





Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

# **FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT EN LES PERSONES DE 75 ANYS O MÉS QUE VIUEN A LA COMUNITAT**

Tesi doctoral presentada per Mònica Papiol Rufias per optar al grau de Doctora

Directors : Mateu Serra Prat i Jordi Almirall Pujol

Tutor: Miquel Sabrià Leal

Programa de Doctorat en Medicina (UAB)

Juliol 2018



MATEU SERRA PRAT,

cap de la Unitat de Recerca del CSdM. Investigador del CIBEREHD (Instituto de Salud Carlos III). Professor del grau d'infermeria de l'escola superior de ciències de la salut (Tecnocampus Mataró- Universitat Pompeu Fabra),

JORDI ALMIRALL PUJOL,

Professor associat del departament de Medicina de la UAB, i

MIQUEL SABRIÀ LEAL,

professor Catedràtic de Medicina de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FAN CONSTAR QUE:

La memòria titulada "Factors de risc de fragilitat en les persones de 75 anys o més que viuen en la comunitat" presentada per MÒNICA PAPIOL RUFIAS per optar al grau de Doctora, s'ha realitzat sota la nostra direcció i al considera-la acabada, autoritzem la seva presentació per ser avaluada pel tribunal corresponent.

I perquè consti a tals efectes firmem la present

Consorci Sanitari del Maresme, 26 de juliol de 2018

Dr. Mateu Serra Prat  
Director de la tesi

Dr Jordi Almirall Pujol  
Director de la tesi

Dr Miquel Sabrià Leal  
Tutor de la tesi

Mònica Papiol Rufias  
Doctoranda



En record d'en Joan Olivé, amb qui m'hagués agradat compartir aquesta etapa, tal com  
vam fer durant tota la infantesa, la carrera i l'especialitat.  
En record de la Núria Zapatería, que juntament amb l'Andreu han cuidat dels nets i de  
mi, en tants moments.

Dedicat a la Gal·la, a en Jordi i a l'Agnès.

## AGRAÏMENTS

Al Dr Mateu Serra Prat pel seu oferiment, seguiment i ajut constant durant tots aquests anys que ha durat l'elaboració de la tesi.

A la Judit Vico per la feina de treball de camp.

A l'Elisabet Palomera i a l'Agustí Viladot de la unitat de recerca per la seva disponibilitat a ajudar-me sempre.

Al Dr Emili Burdoy i als companys de feina d'Atenció Primària per la seva comprensió i complicitat.

A l'Andreu, a en Xavi i a les amigues que m'han donat un cop de mà en la cura dels nens quan jo no ho pogut ser-hi.

A la mare.

## ABREVIATURES

ACTH: Hormona corticotropa

ASM: "Appendicular skeletal muscle"

AVD: Activitats de la vida diària

Barthel Índex: Escala d'avaluació funcional

BIA: Anàlisi de la impedància bioelèctrica

CHS: *Cardiovascular Health Study*

CSHA: *Canadian Study of Health and Aging*.

CES-D scale: Escala del "Center for Epidemiological Studies Depression"

Euro Qol 5D: Qüestionari de qualitat de vida relacionada amb la salut

DAI: "Deficit Accumulation Index"

DE: Desviació estàndard

DEXA: Absorciometria radiològica de doble energia

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHEAS: Sulfat de dehidroepiandrosterona

EGWSOP: "European Working Group On Sarcopenia in Old Persons"

FEM: Flux expiratori màxim

FNH: *Fundation for the National Institutes of Health biomarkers Consortium Sarcopenia Project*

FRAIL questionnaire: Test de fragilitat

FRI: "Frailty Index Risk"

FSH: Hormona foliculoestimulant

GH: "Growth Hormone"

HOMA: "Homeostatic model assessment"

Idescat Institut d'Estadística de Catalunya

IMC: Índex de Massa Corporal

INE: Instituto Nacional Estadística

IPAQ: "International Physical Activity Questionnaires"

LH: Hormona luteïnitzant

*Lc65: Lausanne Cohort*

HMB: " $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyrate" complement proteic, metabolit de la leucina

IC: Interval de confiança, terme d'estadística

IGF-1: "Insulin Growth Factor"

MET: "Metabolic Energy Turnover" estimació del consum metabòlic

MNA sf: "Mini Nutritional Assessment short form"

mTOR: "mammalian target of rapamycin", és un enzim que catalitza proteïnes

NK-K $\beta$ : Factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades

*NPHS: National Population Health Survey de Canadà*

*NHANES III: The Third National Health and Nutrition Examination Survey*

OR: Odds ratios Mesura de l'associació estadística

RIA: Radioimmunoassaig. Tècnica d'immunoanàlisi

RM: Resonància magnètica

SMI: "Skeletal muscle mass index"

SARMs: "Selective Androgen Receptor Molecules"

SPPB: "Short Physical Performance Battery"

TC: Tomografia computeritzada

TUG: "Timed up and Go Test"

*WHAS II: Women's health and aging study*

*WHI: Women's Health Initiative*

# ÍNDEX

<b>AGRAÏMENTS</b>	4
<b>ABREVIATURES</b>	5
<b>RESUMEN/SUMMARY</b>	11
<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	15
1.1. ENVELLIMENT DE LA POBLACIÓ	16
1.2. CONSEQÜÈNCIES DE L'ENVELLIMENT	19
1.2.1. Comorbiditat	19
1.2.2. Polifarmàcia	20
1.2.3. Discapacitat i dependència	21
1.2.4. Consum de recursos sanitaris i socio-sanitaris	22
1.3. FRAGILITAT	23
1.3.1. Definició	23
1.3.2. Conseqüències	25
1.3.3. Cribratge i diagnòstic	27
1.3.4. Prevalença	30
1.3.5. Fisiopatogènia	31
1.3.6. Tractament i prevenció	33
1.4. SARCOPÈNIA	34
1.4.1. Definició	34
1.4.2. Diagnòstic	35
1.4.3. Prevalença	39
1.4.4. Conseqüències	40
1.4.5. Fisiopatologia	40
1.4.6. Tractament i prevenció	45
1.5. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	46
<b>2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS</b>	47
2.1. HIPÒTESIS	48
2.2. OBJECTIUS	49
2.2.1. Objectiu principal	49
2.2.2. Objectius secundaris	49



<b>3. METODOLOGIA</b>	51
3.1. DISSENY	52
3.2. POBLACIÓ D'ESTUDI	52
3.3. MOSTRA D'ESTUDI	52
3.3.1. Criteris de selecció	52
3.3.2. Mostreig i reclutament	53
3.3.3. Justificació grandària de la mostra	54
3.4. PRINCIPALS MESURES DEL RESULTAT	54
3.4.1. Fragilitat	54
3.4.2. Massa muscular	56
3.4.3. Força muscular	57
3.5. FACTORS D'ESTUDI	57
3.5.1. Característiques sociodemogràfiques	57
3.5.2. Comorbiditats	57
3.5.3. Síndromes geriàtriques	58
3.5.4. Estat nutricional i hàbits dietètics	58
3.5.5. Hormones anabòliques	59
3.5.6. Factors inflamatoris	60
3.5.7. Altres paràmetres analítics	60
3.5.8. Exploració física	61
3.5.9. Capacitat funcional	61
Activitat física	61
Qualitat de vida	62
Dolor	62
Hàbits tòxics	63
3.6. CONTROLS I TEMPS DE SEGUIMENT	63
3.7. FONT D'INFORMACIÓ	63
3.8. ANÀLISI ESTADÍSTICA	63
3.9. ASPECTE ÈTICS	64
<b>4. RESULTATS</b>	67
4.1. FASE 1. ESTUDI TRANSVERSAL DE PREVALENÇA	68
4.1.1. Descripció de la mostra	68
4.1.2. Prevalença de fragilitat i dels seus components	68
4.1.3. Associacions entre els components de la fragilitat	70
4.1.4. Principals factors associats a cada component	71
4.2. FASE 2. ESTUDI TRANSVERSAL DELS FACTORS ASSOCIATS A LA FRAGILITAT I MASSA I FORÇA MUSCULAR	73

4.2.1. Descripció de la mostra d'estudi	73
4.2.2. Factors associats a la fragilitat	73
4.2.2.1. Característiques sociodemogràfiques	73
4.2.2.2. Comorbiditats, síndromes geriàtriques i medicaments	74
4.2.2.3. Capacitat funcional, estils de vida i hàbits dietètics	78
4.2.2.4. Estat nutricional i hàbits dietètics	79
4.2.2.5. Paràmetres analítics	86
4.2.2.6. Anàlisi multivariada	89
4.2.3. Factors associats a poca massa muscular i poca força muscular	89
4.2.3.1. Característiques sociodemogràfiques	89
4.2.3.2. Comorbiditats, síndromes geriàtriques i medicaments	90
4.2.3.3. Capacitat funcional, estils de vida i activitat física	93
4.2.3.4. Estat nutricional i hàbits dietètics	94
4.2.3.5. Paràmetres analítics	97
4.2.3.6. Anàlisi multivariada	100
4.3. FASE 3. ESTUDI LONGITUDINAL SEGUIMENT D'UNA COHORT A 2 ANYS	101
4.3.1. INCIDÈNCIA DE FRAGILITAT , REVERSABILITAT I TRANSICIONS ENTRE ESTATS	101
4.3.2. FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT	104
4.3.2.1. Característiques sociodemogràfiques	104
4.3.2.2. Comorbiditats, síndromes geriàtriques i medicaments	104
4.3.2.3. Capacitat funcional, estils de vida i activitat física	105
4.3.2.4. Estat nutricional i composició corporal	106
4.3.2.5. Paràmetres analítics	107
4.3.2.6. Anàlisi multivariada	109
<b>5. DISCUSSIÓ</b>	111
5.1. SOBRE LA PREVALENÇA DE LA FRAGILITAT I ELS SEUS COMPONENTS	112
5.2. SOBRE LA INCIDÈNCIA DE LA FRAGILITAT	115
5.3. SOBRE ELS FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT	116
5.3.1. Factors sociodemogràfics	116
5.3.2. Comorbiditats i dolor	117
5.3.3. L'anorèxia i la malnutrició	122
5.3.4. Hàbits dietètics	123
5.3.5. Exercici físic	124
5.3.6. Paràmetres analítics	125
5.3.7. Implicacions dels factors de risc per la prevenció de la fragilitat	128
5.4. LIMITACIONS DE L'ESTUDI	129

<b>6. CONCLUSIONS</b>	132
<b>7. POSSIBLES LÍNIES DE RECERCA FUTURES</b>	135
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	139
<b>9. ANNEXOS</b>	161
9.1. ANNEX 1: QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES	162
9.2. ANNEX 2: CERTIFICAT APROVACIÓ DEL CEIC	182
9.3. ANNEX 3: PRODUCCIÓ CIENTÍFICA	183
<b>Papiol M, et al. J Ageing Physical Activity 2016; 24 (3): 363-8.</b>	
<b>Serra-Prat M, et al. Eur Geriatric Med 2016; 7 (6): 531-7.</b>	
<b>Serra-Prat M, et al. J Clin Nutr Diet 2016; 2: 1-6.</b>	
<b>Serra-Prat M, et al. J Gerontol Geriatr Res 2017; 6:2.</b>	
<b>Serra-Prat M, et al. J Gerontol Geriatr Res 2017; 6:6.</b>	

## RESUM

### JUSTIFICACIÓ:

La fragilitat és una síndrome geriàtrica caracteritzada per una pèrdua de les reserves funcionals de diversos òrgans i sistemes que resulta en un estat de vulnerabilitat davant d'agressions externes. La fragilitat és una condició clínica molt prevalent entre les persones de 75 anys o més i comporta un major risc de caigudes, fractures, complicacions postoperatòries i dependència per a les activitats de la vida diària. Hi ha dades que indiquen que es tracta d'un estat reversible, especialment en les seves etapes inicials. Les causes i els factors de risc de la fragilitat no son ben conegudes. El seu coneixement seria útil en el disseny d'estratègies orientades a disminuir la incidència de fragilitat.

### OBJECTIUS:

L'objectiu general d'aquest treball és aprofundir en el coneixement de les causes i els mecanismes que condueixen a la pèrdua de força i massa muscular i a la fragilitat en les persones grans. S'han plantejat els següents objectius específics:

1. Conèixer la prevalença de fragilitat i prefragilitat en els ancians de la comunitat de 75 anys o més.
2. Identificar els principals factors associats a la fragilitat, la massa muscular i la força muscular en els ancians de la comunitat de 75 anys o més.
3. Conèixer la incidència de fragilitat i de prefragilitat, així com la seva reversibilitat i les transicions entre aquests estats al llarg de dos anys de seguiment,
4. Identificar els principals factors de risc de fragilitat.

### METODOLOGIA:

El treball de tesi s'ha dividit en tres fases: Fase 1) Estudi observacional i transversal, de prevalença, amb una mostra aleatoritzada de 126 individus de 75 anys o més que vivien en la comunitat; Fase 2) Estudi observacional i transversal amb una mostra de 324 persones de 75 anys o més que vivien a la comunitat; Fase3) Estudi observacional i prospectiu de seguiment durant dos anys d'una cohort de 278 individus de 75 anys o més que vivien a la comunitat i que inicialment no eren fràgils.

## **RESULTATS:**

S'ha estimat una prevalença de fragilitat del 29,4% i una prevalença de prefragilitat del 35,7% en els ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat. La prevalença de fragilitat és superior en les dones (respecte del homes) i augmenta amb l'edat.

Els principals factors associats a la fragilitat són: l'edat, el sexe femení i el nivell d'estudis, l'artrosi, la vasculopatia perifèrica, l'ictus, la depressió, el càncer, la dispèpsia o la hipertensió arterial, el nombre de comorbiditats i el nombre de medicaments, les síndromes geriàtriques, el dolor, l'obesitat, la malnutrició o risc de malnutrició, l'anorèxia, l'exercici físic, l'anèmia, la PCR $\geq$ 0,8 i l'IL-6. Una ingesta escassa de fruits secs, fruita, verdura, fibra i micronutrients es va associar amb la fragilitat.

Els principals factors de risc de fragilitat identificats són l'artrosi, la depressió, el nombre de medicaments, la poca activitat física, el deteriorament funcional, l'obesitat i la massa grassa, la pèrdua de massa muscular >10% en un any, el colesterol total, filtrat glomerular i la interleuquina-6. També s'han identificat com a factors de risc de fragilitat els nivells de IGF-1 en homes i de cortisol i la resistència a la insulina en dones. D'aquests factors, el sexe femení, l'anorèxia, l'artrosi, l'ictus, la dispèpsia i el nombre de medicaments van mostrar un efecte independent sobre el risc de fragilitat.

S'ha estimat una incidència de fragilitat de 6.8 nous casos/100 persones a l'any a la població de 75 anys o més que viu a la comunitat (10.0 nous casos/100 persones-any en les persones prefràgils i de 1.6 nous casos/100 persones-any en les persones robustes). L'estat de prefragilitat és un estat reversible de manera que aproximadament 8 de cada 100 ancians prefràgils tornen a l'estat de robustesa al cap d'un any.

## **CONCLUSIONS:**

La fragilitat és una condició clínica amb una elevada prevalença i incidència en els ancians de la comunitat. La prefragilitat és un estat reversible. Molts dels factors de risc de fragilitat identificats en aquest estudi són modificables i/o tractables i s'haurien de tenir en compte a l'hora d'establir programes de prevenció de la fragilitat i les seves complicacions.

## **SUMMARY**

### **JUSTIFICATION:**

Frailty is a geriatric syndrome characterized by the loss of functional reserves in several organs and systems which leads to a state of vulnerability in the face of external stresses. Frailty is a very prevalent clinical condition among people of 75 and over and means a greater risk of falls, fractures, post-operative complications and dependency in carrying out daily activities. There is evidence that this is a reversible condition, particularly in its initial stages. The causes and risk factors related to frailty are not well understood, and improved knowledge would be useful in the design of strategies designed to reduce the incidence of frailty.

### **OBJECTIVES:**

The general objective of this research is to deepen our understanding of the causes and mechanisms which lead to the loss of strength and muscle mass and to frailty in elderly people. The following specific objectives have been established:

1. To determine the prevalence of frailty and pre-frailty among elderly members of the community who are 75 and above
2. To identify the principal factors associated with frailty, muscle loss and reduced strength among elderly members of the community who are 75 and above.
3. To assess the incidence of frailty and pre-frailty as well as its reversibility and the transition between these states during two years of follow-up.
4. To identify the principal risk factors for frailty.

### **METHODS:**

The scope of this thesis has been divided into three phases: Phase 1) An observational and transversal study of prevalence based on a random sample of 126 individuals who are 75 and above and who live in the community; Phase 2) An observational and transversal study of a sample of 324 people of 75 and above who used to live in the community; Phase 3) An observational and prospective study of the two-year follow-up of a group of 278 individuals who are 75 or above who used to live in the community and who initially were not frail.

## **RESULTS:**

It has been estimated that the prevalence of frailty is 29.4% and of pre-frailty 35.7% among elderly people who are 75 or above who live in the community. This prevalence of frailty is higher in women (compared to men) and increases with age.

The main factors associated with fragility are: age, feminine gender, educational level, arthrosis, peripheral vasculopathy, stroke, depression, hypertension, comorbidity, the kind of medication being taken, geriatric syndromes, pain, obesity, malnutrition or the risk of malnutrition, anorexia, physical exercise, anaemia,  $PRC \geq 0.8$  and  $l'IL-6$ . Low consumption of nuts, fruit, vegetables, fiber, and micronutrients are also associated with frailty.

The main identified risk factors for frailty are arthrosis, depression, kind of medication being taken, low level of physical activity, functional deterioration, obesity, body fat index, the loss of  $>10\%$  of muscle mass in a year, cholesterol level, renal function, and interleukin 6. Other risk factors identified are the levels of IGF-1 and cortisol in men and insulin resistance in women. Among the factors relating to women, anorexia, arthrosis, stroke, dispepsia, and the kinds of medication being taken, show an independent effect on the risk of frailty.

The incidence of frailty has been estimated to be 6.8 new cases/100 people a year among the population who are 75 or above and who live in the community. Ten new cases per 100 people a year occur in pre-frail people and 1.6 cases/100 are seen among robust people. This pre-frailty state is a reversible condition such that approximately 8 out of 10 elderly people identified as pre-frail return to a state of robustness within a year.

## **CONCLUSIONS:**

Frailty is a clinical condition with an elevated prevalence and incidence among the community's elderly people. Pre-frailty is a reversible condition. Many of the risk factors for frailty identified in this study are modifiable and/or treatable and this should be taken into account when establishing prevention programmes for frailty and its complications.

# INTRODUCCIÓ



## Introducció

---

L'Organització Mundial de la Salut (1) defineix l'envelliment com el deteriorament progressiu i generalitzat de les funcions de l'organisme que produeix una pèrdua de resposta adaptativa a l'estrès i un major risc de patir malalties relacionades amb l'edat.

L'envelliment és una etapa de la vida que apareix a partir d'un cert moment de l'edat adulta, que no s'inicia igual per a tothom ni afecta alhora a tots els òrgans del mateix individu. Les condicions ambientals, els hàbits de salut i les característiques genètiques de l'individu poden accelerar o endarrerir aquest procés natural.

El ritme d'envelliment està condicionat individualment per la genètica i es pot accelerar per uns mals hàbits alimentaris i de salut com el consum de tabac, d'alcohol, l'obesitat, el sedentarisme i les condicions socioeconòmiques desfavorables. Així, per exemple, les persones amb uns nivells d'ingressos econòmics més baixos solen arribar a un màxim de capacitat física menor que aquelles amb ingressos més elevats i aquesta disparitat sol persistir tota la vida (2).

La presència d'aquests mals hàbits i/o dels factors desfavorables afavoreix l'envelliment patològic per l'aparició de malalties cròniques que acceleren la pèrdua de funcions i que poden acabar provocant una pèrdua d'autonomia, discapacitat i dependència quan la persona ja no pot dur a terme sense ajuda les activitats bàsiques de la vida diària (ABVD).

S'entén per discapacitat la condició que té una persona amb una funció física, psíquica o mental limitada respecte de la mitjana de la població o anul·lada de caràcter persistent (més d'un any), tot i que la deficiència sigui superada amb ajudes tècniques o la supervisió d'altres persones. (segons la Llei General de dret de les persones amb Discapacitat. Reial Decret 1971/199)

Tots aquests elements condicionen que la vellesa sigui diversa, sent previsible que hi hagi un espectre de funció dels diversos òrgans i sistemes més gran a mesura que passen els anys respecte la joventut(3).

### **1.1. L'ENVELLIMENT DE LA POBLACIÓ (DADES DEMOGRÀFIQUES)**

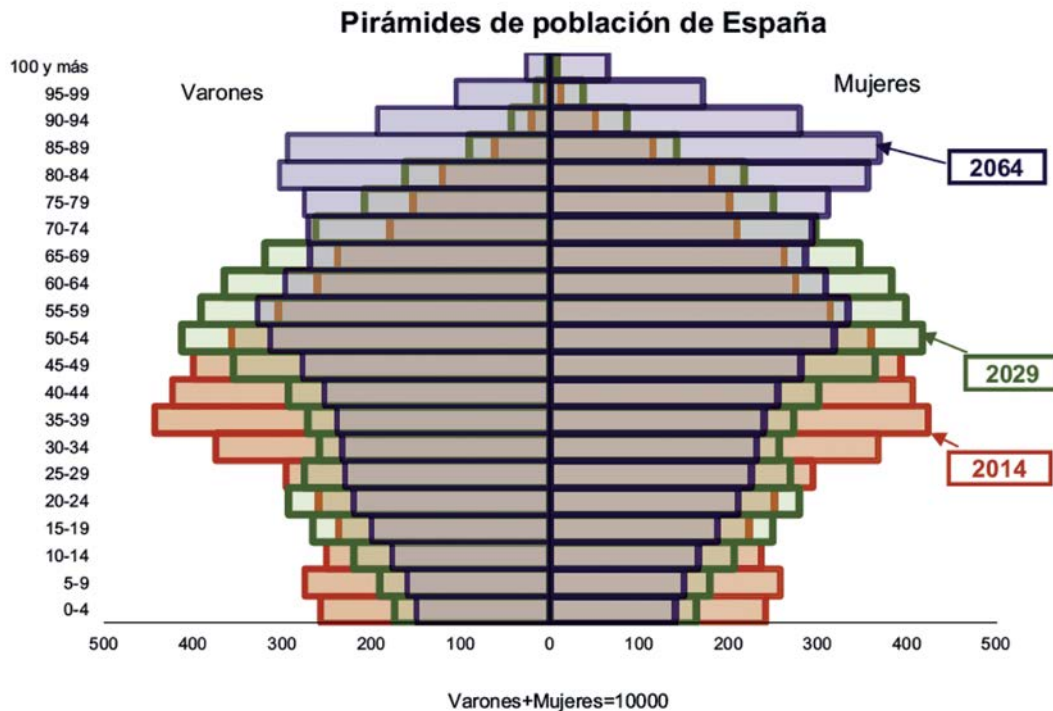
Una de les principals característiques demogràfiques actuals dels països desenvolupats és l'envelliment poblacional degut al descens de la natalitat i l'augment de l'esperança de vida. L'endarreriment progressiu de la edat en la que arriba la mort ha comportat que el percentatge de població major de 65 anys hagi anat creixent en les últimes dècades. En el 2050 es preveu que 1 de cada 5 persones serà major de 60 anys en el món (4)

A continuació es presenten algunes dades demogràfiques de l'Estat Espanyol i de Catalunya.

### Dades de l'Estat Espanyol:

Durant les últimes dècades, la població espanyola ha experimentat un clar i progressiu envelliment de la població que es previst que s'accentuï en els propers anys. Si es mantenen les tendències demogràfiques actuals el percentatge de població major de 65 anys a Espanya, que actualment es situa en el 18,8% passarà a ser del 24,9% el 2029 i del 38,76% el 2064 (5). En nombres absoluts això són més de 8 milions de persones majors de 64 anys en el 2018, la previsió pel 2029 és de 11,3 milions i aquesta xifra s'incrementarà fins a 15,8 milions de persones el 2064.

La gràfica que es presenta a continuació mostra la distribució de la població espanyola per edat i sexe (piràmide d'edat) del 2014 i les projeccions que l'INE en fa pel 2029 i 2064. El grup d'edat més nombrós actualment és el de 35 a 39 anys, el 2029 serà el de 50 a 54 anys i el 2064 el de 85 a 89 anys (6).



Font: Proyección de la Población de España 2014–2064 INE (Instituto Nacional Estadística)

## Introducció

### Dades de Catalunya:

De manera similar, a Catalunya s'observa una reducció progressiva de la mortalitat i un increment de l'esperança de vida, acompanyada d'una baixada en la taxa de natalitat.

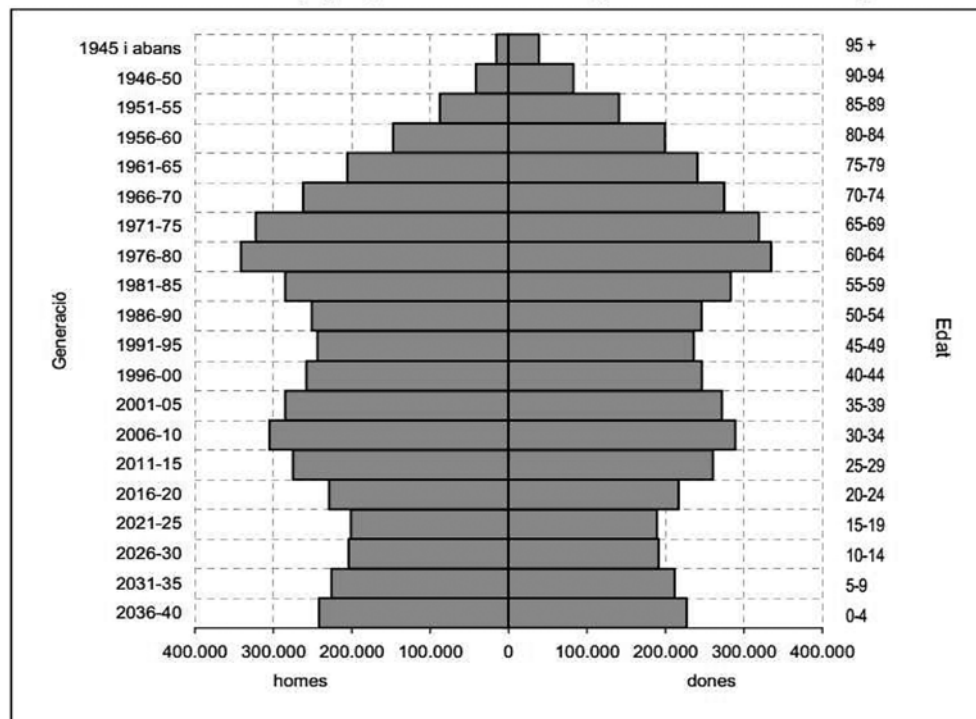
Durant el període 2010-2013, la mortalitat estandarditzada per edat es va reduir en un 8,5% mentre que l'esperança de vida es va incrementar en 1 any tant per als homes com per a les dones.

El percentatge de població de 65 anys o més representa actualment aproximadament el 18% de la població i ha experimentat un progressiu increment en els últims anys.

El percentatge de sobre envelliment (percentatge de persones de 65 anys o més que superen els 84 anys) a Catalunya és del 16% (homes 12,1% i dones 19%), un dels més alts dels països europeus. Aquest sobre envelliment ha crescut un 25% respecte el 2005 i seguirà creixent si es mantenen les tendències actuals en mortalitat (7).

L'envelliment poblacional està relacionat amb l'augment de l'esperança de vida que a Catalunya es situa en els 83,2 anys ( 80,6 anys homes i 86,1 anys dones) segons dades del Idescat 2014 (Institut d'Estadística de Catalunya) i l'esperança de vida a Catalunya en el 2030 es preveu que sigui de 84,1 anys en els homes i de 88,2 anys en les dones (<http://catsalut>). La franja d'edat més nombrosa prevista pel 2041 serà la de 60 a 69 anys.

**Gràfic 19. Població de Catalunya per generació i sexe a 1 de gener del 2041. Escenari mitjà.**



Font: Projeccions de població 2021-2041. IDESCAT (base 2008) Piràmide demogràfica de Catalunya <http://web.gencat.cat>.

### 1.2. CONSEQÜÈNCIES DE L'ENVELLIMENT

#### 1.2.1. COMORBIDITAT

L'esmentada evolució de la piràmide demogràfica té importants repercussions en la prevalença de diverses malalties cròniques relacionades amb l'edat i, per tant, també sobre la planificació dels recursos sanitaris que cal destinar per atendre-les.

La taula següent mostra que el 34,3% de la població general pateix alguna malaltia o problema de salut crònic o de llarga durada. Aquest percentatge és superior en les dones, en les classes socials més desafavorides i augmenta clarament amb l'edat, essent del 69,7% a la població major dels 75 anys (8).

Població general que pateix alguna malaltia o problema de salut crònic o de llarga durada, per grup d'edat i sexe.  
Catalunya, 2015

	Grup d'edat (anys)											
	0-14		15-44		45-64		65-74		75 i més		Total	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Homes</b>	<b>12,8%</b>	(9,8-15,8)	<b>20,3%</b>	(17,9-22,7)	<b>43,5%</b>	(39,9-47,1)	<b>59,5%</b>	(53,0-66,0)	<b>67,5%</b>	(62,2-72,8)	<b>31,7%</b>	(30,0-33,4)
<b>Dones</b>	<b>11,7%</b>	(8,8-14,6)	<b>20,5%</b>	(18,0-23,0)	<b>50,0%</b>	(46,4-53,6)	<b>69,2%</b>	(63,3-75,1)	<b>71,1%</b>	(66,4-75,8)	<b>36,8%</b>	(35,0-38,6)
<b>Total</b>	<b>12,3%</b>	(10,2-14,4)	<b>20,4%</b>	(18,7-22,1)	<b>46,8%</b>	(44,2-49,4)	<b>64,7%</b>	(60,3-69,1)	<b>69,7%</b>	(66,2-73,2)	<b>34,3%</b>	(33,1-35,5)

Les malalties cròniques es va acumulant amb l'edat i la seva prevalença augmenta amb l'edat. A més, moltes d'aquestes malalties o condicions clíniques, com ara la insuficiència cardíaca, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la insuficiència renal crònica, la diabetis, la hipertensió arterial, la dislipèmia, l'ictus, la depressió, etc., es poden donar i es donen, simultàniament en un mateix individu.

La multi morbiditat és la coincidència en una persona de dos o més problemes de salut, generalment crònics, (també es pot encabir la problemàtica social). La interacció dels diferents trastorns, les recomanacions terapèutiques i els medicaments prescrits fa que l'impacte funcional, la qualitat de vida i la mortalitat de la multi morbiditat sigui major que la suma dels afectes individuals de cada afecció.

Actualment la multi morbiditat té una prevalença creixent. Aquesta multi morbiditat en les persones grans està relacionada amb l'augment de la discapacitat i dependència (que es preveu que creixi en els propers anys), així com amb un augment del consum de recursos sanitaris i sociosanitaris. La sobrecàrrega dels serveis sanitaris i l'augment dels costos sanitaris suposa un repte pel sistema sanitari per tal de poder-los atendre de forma eficaç, efectiva i eficient.

### 1.2.2. POLIFARMÀCIA

Entre el 65 i el 94% de persones grans consumeix algun tipus de fàrmac i aquest percentatge s'eleva en proporció al nombre de malalties cròniques que pateix l'individu. Les persones majors de 65 anys representen aproximadament el 18% de la població i, en canvi, són els responsables del 70% de la despesa farmacèutica.

Es considera polifarmàcia al consum de 5 ó mes fàrmacs simultàniament (segons alguns autors són 4 o més). S'entén per polifarmàcia evitable l'ús de més fàrmacs dels indicats clínicament de manera correcte. Aquest fenomen és molt habitual en els països desenvolupats. A major nombre de fàrmacs, major risc d'interaccions entre ells, de reaccions adverses, d'ingrés hospitalari, de mortalitat a 6 mesos, d'incompliment terapèutic, i de "cascada medicamentosa" que consisteix en tractar amb fàrmacs els efectes adversos d'altres fàrmacs.

La majoria de les reaccions adverses secundàries a fàrmacs les pateixen les persones grans perquè amb l'envelliment apareixen canvis farmacocinètics i farmacodinàmics que alteren la concentració del fàrmac i afavoreixen l'aparició de problemes relacionats amb la medicació i les interaccions medicamentoses. (9)

També és molt freqüent el consum de fàrmacs inadequats, prescrits pels metges o per iniciativa pròpia del pacient. Aquests fàrmacs no s'haurien de prescriure per l'elevat risc de reaccions adverses i per la seva baixa o nul·la efectivitat. La prevalença del seu consum és d'un 21,3 % en la comunitat i d'un 40% en les residències amb gran variabilitat segons els països avaluats. Hi ha evidència que mostra que la medicació potencialment inadequada és un factor de risc independent d'hospitalització relacionada amb la medicació i de mortalitat en la gent gran institucionalitzada (10). La consciència mèdica per reduir la prescripció d'aquests fàrmacs és cada cop més elevada i s'apliquen tant a nivell hospitalari (sobretot en Geriatria) com des d'Atenció primària. (11)

Els criteris de Beers són un llistat de fàrmacs que es va crear en el 1991 (12) i que posteriorment s'ha anat desenvolupant fins la darrera versió en el 2015 que considera les prescripcions potencialment inadequades. Els criteris de STOPP START (13) també ajuden a reduir la prescripció inadequada. L'objectiu d'aquests criteris de prescripció en la gent gran és reduir la morbimortalitat, millorar la qualitat de vida i millorar la funcionalitat.

Per altre banda és molt freqüent la falta d'adherència als tractaments farmacològics, que és la mesura en que el pacient pren la medicació tal i com li ha estat prescrita, tant en dosi com en interval posològic. La falta d'adherència a la medicació és directament proporcional a la complexitat de la posologia i al nombre de medicaments que pren l'individu.

### 1.2.3. DISCAPACITAT I DEPENDÈNCIA

Segons dades del Departament de salut de la Generalitat de Catalunya, l'11,1% de la població té limitacions en la realització d'activitats habituals causades per un problema de salut, més les dones (12,2%) que els homes (9,9%). Aquest percentatge augmenta a mesura que els grups són de més edat. Malgrat això, a Catalunya la prevalença de la població general amb limitacions en les activitats diàries habituals té una tendència descendent entre 2010 i 2015 (14).

Població general amb limitacions en la realització d'activitats habituals causades per un problema de salut, per grup d'edat i sexe (%). Catalunya, 2015

	Grup d'edat (anys)											
	0-14		15-44		45-64		65-74		75 i més		Total	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Homes</b>	3,3%	(1,7-4,9)	4,9%	(3,6-6,2)	13,7%	(11,2-16,2)	16,7%	(11,8-21,6)	32,3%	(27,0-37,6)	9,9%	(8,8-11,0)
<b>Dones</b>	2,5%	(1,1-3,9)	6,3%	(4,8-7,8)	12,7%	(10,3-15,1)	20,1%	(15,0-25,2)	39,1%	(34,0-44,2)	12,2%	(11,0-13,4)
<b>Total</b>	2,9%	(1,8-4,0)	5,6%	(4,6-6,6)	13,2%	(11,5-14,9)	18,6%	(15,0-22,2)	36,5%	(32,8-40,2)	11,1%	(10,3-11,9)

A Catalunya el 4,3% de la població adulta necessita ajuda o companyia de manera regular i el 6,3% en necessita de manera puntual. La manca d'autonomia personal es manifesta especialment en les edats més avançades i de manera més freqüent en les dones. En la població de 75 anys i més, el 32% dels homes i el 43% de les dones són dependents d'altres persones.

Població de 15 anys i més amb necessitat d'ajuda o companyia d'altres persones per realitzar les activitats habituals de la vida quotidiana a causa d'un problema de salut, per grup d'edat i sexe. Catalunya, 2015

	Grup d'edat (anys)									
	15-44		45-64		65-74		75 i més		Total (15 i més)	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Homes</b>	4,2%	(3,0-5,4)	7,2%	(5,3-9,1)	14,1%	(9,5-18,7)	32,1%	(26,8-37,4)	8,6%	(7,5-9,7)
<b>Dones</b>	4,9%	(3,6-6,2)	9,0%	(6,9-11,1)	18,2%	(13,3-23,1)	43,0%	(37,8-48,2)	12,5%	(11,2-13,8)
<b>Total</b>	4,5%	(3,6-5,4)	8,1%	(6,7-9,5)	16,3%	(12,9-19,7)	39,2%	(35,5-42,9)	10,6%	(9,7-11,5)

La dependència és l'estat permanent en que es troben les persones que per raons derivades de l'edat, malaltia o discapacitat, i lligades a la falta d'autonomia física, mental intel·lectual o sensorial, els cal l'atenció d'una o altres persones que els ajudin per realitzar les activitats bàsiques de la vida diària, o en el cas de discapacitat intel·lectual o malaltia mental per la seva autonomia personal.

## Introducció

Pel que fa a la discapacitat, alguns estudis longitudinals indiquen una possible disminució de la prevalença de la discapacitat greu en els països rics, però aquesta tendència no inclou la discapacitat moderada (15). Actualment, a Catalunya la prevalença de discapacitat en la població de 15 anys i més és similar a la de 1994 i la tendència des de l'any 2006 és descendent. Malgrat això, l'estudi SHARE realitzat el 2014 reflecteix un augment de la discapacitat en la franja d'edat de 50 a 70 anys a Espanya, Itàlia i Grècia, el que fa preveure que l'augment de l'esperança de vida no s'acompanya d'un increment d'anys de vida amb bona qualitat (16).

El 2015, el 6,9 % de la població catalana tenia una discapacitat legalment reconeguda segons les dades del Departament de Treball, Afers Socials i Família de la Generalitat de Catalunya. Les principals discapacitats estan relacionades amb limitacions importants del moviment (10,4%), problemes per caminar (5,5%) i dificultats greus per fer les feines de la llar (4,8%). La prevalença de la discapacitat augmenta a mesura que els grups són de major edat, arribant pràcticament al 55% en majors de 75 anys. Les discapacitats són similars en els homes i les dones fins els 55 anys, després aquest percentatge es va diferenciant, essent més prevalent en les dones. També són les dones les que representen el 58,9% de les persones amb discapacitat reconeguda superior al 75 %. Aquestes diferències entre homes i dones deriven fonamentalment dels factors socials com l'educació, la feina, l'estatus econòmic i l'estat civil. (17).

Població de 15 anys i més que pateix alguna discapacitat, per grup d'edat i sexe (%). Catalunya, 2015

	Grup d'edat (anys)									
	15-44		45-64		65-74		75 i més		Total (15 i més)	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<b>Homes</b>	5,3%	(3,9-6,7)	13,2%	(10,8-15,6)	27,4%	(21,5-33,3)	48,4%	(42,8-54,0)	13,6%	(11,7-14,7)
<b>Dones</b>	6,0%	(4,5-7,5)	13,7%	(11,2-16,2)	28,8%	(23,0-34,6)	58,9%	(53,8-64,0)	17,7%	(14,2-17,4)
<b>Total</b>	5,6%	(4,6-6,6)	13,5%	(11,7-15,3)	28,2%	(24,1-32,3)	54,9%	(51,1-58,7)	15,7%	(13,5-15,7)

### 1.2.4. CONSUM DE RECURSOS

Les conseqüències de l'envelliment que acabem d'esmentar (augment de la prevalença de malalties cròniques, polifarmàcia, discapacitat i dependència) comporten un increment del consum de recursos sanitaris i sociosanitaris. La despesa sanitària pública a Catalunya està al voltant dels 8.000 M d'euros i equival aproximadament a un 5% del PIB i és aproximadament de 1.186 euros per càpita. En els darrers anys l'envelliment de la població ha comportat un augment de la despesa social no només en pensions, sinó també de la despesa sanitària, especialment la farmacèutica (com ja s'ha comentat, els majors de 65 anys són responsables del 70% de la despesa farmacèutica).

A mesura que s'envelleix la població, augmenta la proporció i el nombre de persones amb discapacitat i dependència que necessiten assistència social. Se sap, a més, que l'envelliment és un factor de risc d'exclusió social i de pobresa. Les persones grans que tenen un suport social inadequat tenen un major risc de discapacitat i de mort (18, 19). La necessitat creixent d'atenció a aquestes persones pels serveis socials també comporta un increment de la despesa en polítiques socials que tensionen els pressupostos dels governs i comprometen la seva sostenibilitat.

### 1.3 FRAGILITAT

#### 1.3.1 DEFINICIÓ

El concepte de fragilitat és un concepte relativament nou però que actualment està ben consolidat i acceptat entre els professionals de la geriatria i la gerontologia. La fragilitat és una síndrome geriàtrica caracteritzada per una pèrdua generalitzada de les reserves de l'organisme que comporta una davallada funcional de diversos òrgans i sistemes i que posa l'individu en una situació de vulnerabilitat davant de qualsevol agressió externa. Per això les persones fràgils tenen un major risc de discapacitat, caigudes i resultats adversos en salut (20,21).

El terme fragilitat apareix en Medline a partir del 1991 per referir-se a aquelles persones d'edat avançada amb pèrdua de força generalitzada no atribuïble a cap malaltia. Posteriorment s'ha anat ampliant la definició i afegint criteris.

En el 2001 Fried la va presentar com una síndrome clínica en la que hi havia presents almenys 3 criteris dels següents: pèrdua de pes involuntària en el darrer any, pèrdua de força, disminució de l'activitat física, cansament i alentiment de la marxa (22).

En el 2004 Studenski (23) va posar èmfasi en l'afectació social i emocional de la fragilitat i el 2005 Rockwood (24) la va definir com una síndrome multidimensional caracteritzada per la pèrdua de reserves d'energia, de capacitat funcional, cognitiva i de salut que porten cap a un estat de vulnerabilitat.

En el 2007 Bergman va publicar un article de consens on es defineixen els següents criteris de fragilitat: pèrdua de pes, de força i massa muscular, cansament, pèrdua d'equilibri i de mobilitat, alentiment de la marxa, activitat física reduïda i pèrdua cognitiva (25). Hi ha autors que parlen només de la fragilitat física i d'altres que l'entenen en un sentit més ampli que inclou la fragilitat psicològica i social.

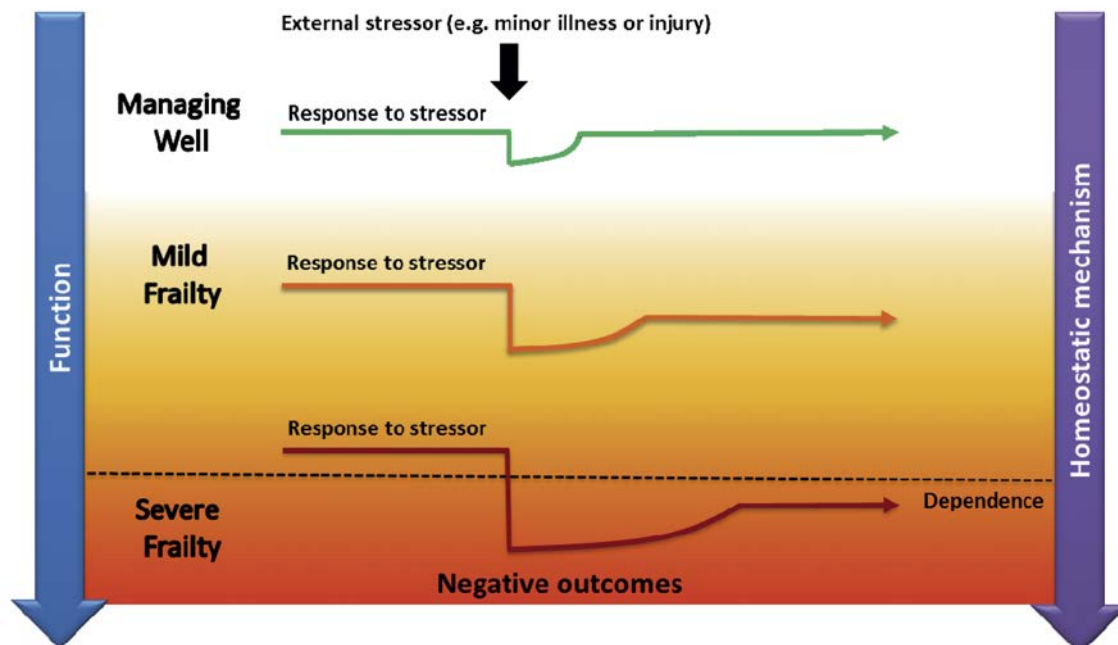


## Introducció

La fragilitat pot presentar diferents símptomes i signes d'alarma en 4 dimensions diferents segons Clegg (26):

- Símtomes/signes físics: com pèrdua de pes involuntària, desnutrició, pèrdua de massa muscular i força, disminució de la tolerància a l'exercici físic, fatiga crònica, incontinència, dolor crònic, alteració de l'audició i la visió.
- Símtomes/signes cognitius: delírium, deterior cognitiu, depressió, trastorns de la son.
- Símtomes/signes funcionals: pèrdua d'equilibri, caigudes, pèrdua de la capacitat funcional, immobilitat, disminució de les reserves fisiològiques amb augment d'efectes adversos medicamentosos.
- Símtomes/signes socials: viduïtat, aïllament social, canvis de domicili, claudicació dels cuidadors

Aquest ventall de signes o símptomes, és generalment progressiu i crònic, evolucionant cap a una davallada (27) però que pot ser reversible sobretot en fases inicials de la fragilitat (28). La discapacitat en el darrer any de vida no segueix cap patró predictiu (29).



Font: Clegg A, Young J, Iliff S, Olde Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–62

### 1.3.2 CONSEQÜÈNCIES

La fragilitat és precursora del deteriorament funcional que porta les hospitalitzacions repetides, institucionalització i mort prematura. Hi ha 4 grans estudis de cohorts fets amb gent gran que permet estudiar els efectes adversos de salut conseqüència de la fragilitat (26):

- *Cardiovascular Health Study USA 2001. Fried 5317 pacients*
- *Canadian Study of Health and Aging 2004. Rockwood 9008 pacients*
- *Women's Health and Aging Study USA 2006. 1438 pacients*
- *Study of Osteoporotic fractures USA 2008 6701 pacients*

Segons la revisió i meta anàlisi de Vermeiren 2016 (30) i Kojima 2017 (31) la fragilitat s'associa a diversos resultats de salut adversos com un augment del risc d'hospitalització, de pèrdua de les activitats bàsiques per la vida diària, limitacions físiques, caigudes, fractures, i mortalitat prematura.

#### Caigudes i fractures

La fragilitat és un factor de risc de caigudes accidentals. Segons Kojima (32) l'odds ratio per les caigudes és de 2,9. La fragilitat física és una síndrome caracteritzada per la pèrdua de força, resistència i funció muscular ja que s'afecten els teixits osteomusculars i el sistema nerviós perifèric. Unes de les principals conseqüències són l'alteració de l'equilibri i de la marxa que poden agreujar-se per un procés intercurrent menor o malalties, provocant caigudes. Les caigudes estan també relacionades amb el deteriorament visual, auditiu, muscular i dels reflexes, així com per l'associació amb determinats fàrmacs (psicòtrops, antihipertensius, hipoglucemians i opioides principalment). Les caigudes són més freqüents en les dones, com la fragilitat.

Les caigudes en la gent gran són freqüents i les conseqüències poden ser importants i perilloses. Es consideren caigudes de repetició quan hi ha 2 ó mes caigudes en els darrers 6 mesos. L'antecedent de caiguda prèvia augmenta més del doble el risc de nova caiguda durant l'any següent.

Una de les conseqüències més freqüents de les caigudes és la por a noves caigudes i això provoca que la persona modifiqui les seves rutines habituals disminuint la seva activitat física i afavorint la immobilitat. Les caigudes poden provocar una davallada funcional, que acabi amb la defunció del pacient, de fet és la primera causa de mort accidental en la gent gran.

## Introducció

---

### Hospitalitzacions, complicacions post quirúrgiques i mortalitat prematura

Les persones grans tenen 5 vegades més probabilitat d'ingressar en un hospital per caiguda que per altres motius. Moltes de les persones que cauen pateixen una lesió que els provocarà una limitació funcional temporal i segons la gravetat de la lesió precisaran una intervenció quirúrgica i una hospitalització que endarrerirà molt més la recuperació de l'autonomia prèvia(33, 26).

Els pacients fràgils quirúrgics tenen més complicacions per i postoperatòries (34) amb un augment de la durada de l'ingrés de la necessitat de convalescència en un centre sociosanitari a l'alta. Tenen un augment del percentatge de reingrés i de mortalitat als 30 dies i a llarg termini.

### Comorbiditat

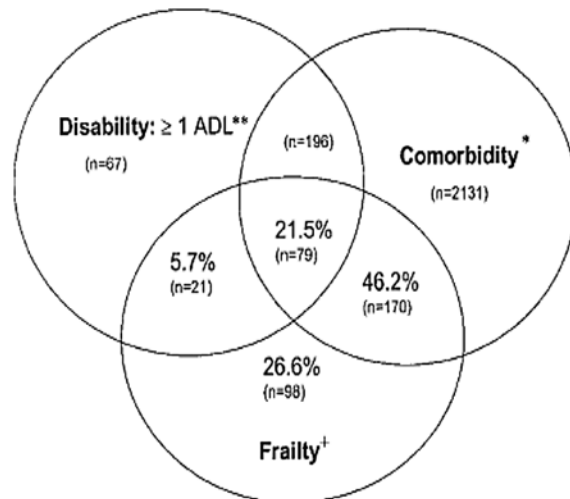
La majoria dels pacients fràgils tenen malalties cròniques i els pacients que presenten diverses malalties estan predisposats a presentar fragilitat. Són conceptes diferents però relacionats estretament entre sí. Segons les dades del Cardiovascular Health Study (N= 5201) de Fried (35), la comorbiditat està present en el 67% dels casos de fragilitat. La fragilitat pot ser difícil diferenciar de diverses malalties perquè tinguin símptomes i característiques en comú, per exemple en els estats avançats o terminals de les malalties d'òrgan com la insuficiència cardíaca o renal. Les persones grans amb depressió, malaltia cardiovascular, ictus, insuficiència renal crònica, artrosi de maluc i/o genoll tenen més risc de fragilitat i es difícil diferenciar si els símptomes que presenten en comú amb la fragilitat són deguts a una entitat o altra (25).

En alguns casos un ingrés, una intervenció quirúrgica o un tractament mèdic agressiu com una quimioteràpia poden ser els desencadenants de la fragilitat. La fragilitat també s'ha associat a la diabetis i l'obesitat (36, 37). Els pacients fràgils amb malalties cardiovasculars com la cardiopatia isquèmica i la insuficiència cardíaca tenen pitjor pronòstic i una reducció exitosa dels tractaments percutanis cardiovasculars (38).

### Discapacitat

Els ancians fràgils tenen un major risc de discapacitat física i de dependència funcional. Segons Kojima 2017 els ancians fràgils que viuen a la comunitat tenen una OR de 2,76 de pèrdua d'autonomia per les activitats de la vida diària i d'un 3,62 per les activitats instrumentals. I aquest risc també s'observa en els pacients prefràgils.

Hi ha un alt grau de solapament entre la fragilitat, la comorbiditat i la discapacitat, tal com reporta el *Cardiovascular Health Study* (22, 35).



Font: Cardiovascular Health Study Fried 2001

### Consum de recursos econòmics

Les conseqüències socials de la fragilitat són que els pacients fràgils consumeixen més recursos socioeconòmics directes, tant en serveis sanitaris ambulatoris (39), hospitalaris i socio-sanitaris. I també indirectes perquè hi ha una pèrdua de productivitat dels familiars cuidadors dels ancians fràgils amb necessitats especials d'atenció i dependència.

### 1.3.3 CRIBRATGE I DIAGNÒSTIC

Quan sospitem que un pacient pot ser fràgil, perquè identifiquem algun signe de fragilitat, podem utilitzar com a mètode de cribratge de fragilitat ràpid les següents avaluacions:

- Velocitat de la marxa: trigar més de 6 segons en caminar 5 metres és suggestiu de fragilitat. Es considera la mitjana de 3 registres.
- Test Monopodal: Valora si es pot mantenir la bipedestació recolzant-se sobre un sol peu durant 5 segons. Si no s'aconsegueix mantenir durant 5 segons, es pot cronometrar el temps en que s'ha pogut mantenir la postura i quants intents ha necessitat per aconseguir-ho. Valora l'equilibri.
- Timed up and Go Test: Cronometra el temps necessari per aixecar-se d'una cadira, caminar 3 metres i tornar a seure's. Més de 10 segons suggereix fragilitat. Avalua la mobilitat (40).

Per al diagnòstic de la fragilitat hi ha diferents escales. Són més completes i necessitem més temps per dur-les a terme. Les escales diagnòstiques de fragilitat més utilitzades a la literatura mèdica són 9 (41). En general podem classificar-les en dos grups: les que fan una valoració física- biològica (entre les que hi ha el physical frailty phenotype de Fried (22)), i les que fan una valoració multidisciplinària física, psicològica i social (sent la més utilitzada la Frailty Índex també anomenada DAI –Deficit Accumulation Index (45)).

## Introducció

---

Diverses escales van ser comparades entre sí i es va observar que el fenotip de Fried i el Frailty Index eren les que tenien un major força predictiva de discapacitat i mortalitat (42).

El fenotip de Fried i el Frailty Index són complementàries. El fenotip de Fried permet identificar en pocs minuts, de forma fàcil i econòmica els individus en risc de fragilitat i categoritzar-los en robusts, prefràgils o fràgils. El Frailty Index fa una revisió exhaustiva de 70 ítems predeterminats que requereixen una valoració geriàtrica integral amb avaluació cognitiva, informació de la història clínica, exploració mèdica i resultats de laboratori. La fortalesa d'aquest examen integral és que permet planificar una intervenció i avaluar objectivament els resultats d'aquesta o descriure els canvis de salut en el temps. La debilitat del Frailty Index és que és llarga i laboriosa.

### Fenotip fràgil de L. Fried

El fenotip de Fried va ser definit en el 2001 per Fried i col·legues amb les dades del Cardiovascular Health Study i es caracteritza per la presència de pèrdua de pes involuntària, poca força, alentiment de la marxa, cansament autoreferit i poca activitat física. El fenotip de Fried és probablement l'instrument més utilitzat, especialment quan es busca fer un cribratge de la fragilitat.

Els criteris són els següents: (22)

- Pèrdua de pes inintencionada superior o igual al 5% del pes respecte el valor de l'any previ.
- Poca força muscular de la mà, el criteri de fragilitat es situa en el percentil 20 ajustat segons gènere, talla i pes.
- Sentir-se cansant. Cansament auto referit segons les respostes a dues preguntes del CES-D scale (Center for Epidemiological Studies Depression): "Quantes vegades s'ha sentit esgotat la darrera setmana?" i "Quantes vegades ha sentit que no podia més la darrera setmana?". La resposta tres o més cops a la setmana a alguna de les dues preguntes es considera un criteri positiu.
- Lentitud de la marxa considerant aquells que es troben en el percentil 20 més lent en relació a la seva alçada i gènere. Es mesura el temps necessari per caminar a ritme normal 4,6 m.

Activitat física reduïda comptabilitzada pel nombre de calories consumides a la setmana. Es considera que el quintil més baix en els homes són aquells que tenen un consum <383 kcal/setmana i en les dones <270 kcal/setmana. Es calculen les Kcal/setmana a través d'un algoritme estandarditzat segons les respostes al qüestionari de Minnesota d'avaluació de l'activitat física del temps lliure, que valora l'activitat en el darrer mes (o l'habitual) i la darrera setmana (o l'habitual) (43).

La presència de 3 o més criteris defineix els individus fràgils i té un valor predictiu independent a tres anys vista de caigudes, empitjorament de la mobilitat, discapacitat per les activitats de la vida diària, hospitalització i mort. El fenotip de Fried ens permet fer un cribratge poblacional que ens categoritza els individus en prefràgils (aquells que sols compleixen un criteri o dos), fràgils (compleixen 3 ítems) i robustos (els que no tenen cap criteri).

### Frailty index

El Deficit Accumulation Index (DAI) també anomenada Frailty Index, ha estat desenvolupada per Mitniski i col·legues amb les dades del *Canadian Study of Health and Aging*. El Frailty índex és una ratio dels dèficits presents en una persona en relació al nombre total de dèficits considerats, que ens suggereix una probabilitat de fragilitat. Hi ha la versió inicial, Frailty Index de 70 ítems (Rockwood 2005) i la Frailty Index de 40 ítems elaborada pels mateixos autors que mostra resultats similars (44). Aquest índex està molt relacionat amb resultats adversos de salut, hospitalització, institucionalització i mort (45). L'Índex de fragilitat continu permet discriminar entre persones amb nivells moderats o severos de fragilitat, i els canvis en l'índex de fragilitat d'una mateixa persona en el temps ens indica la velocitat de fragilització d'aquesta. Com més severa és la fragilitat major és el risc de complicacions quirúrgiques, el temps de recuperació després d'un procés agut, la probabilitat de cronificar-se i de mortalitat.

### Altres escales:

Hi ha altres escales de fragilitat com ara :

- La CSHA Clinical Frailty Scale classifica les persones en 7 estadis des de molt actiu fins molt fràgil (24)
- La Clinical Frailty Scale: permet classificar els individus en 9 estadis, des del que està en molt bon estat físic al fràgil sever (46).
- The Simple "FRAIL" Questionnaire Screening Tool. Valora la Fatiga, la Resistència a pujar escales, la capacitat Aeròbica per caminar, Illnesses (si hi ha més de 5 malalties) i la pèrdua de pes Loss of weight (33).
- PRISMA 7 és un qüestionari general, curt i ràpid de passar en les consultes d'Atenció Primària. Està desenvolupat per la British Geriatric Society. (47).
- La Edmonton Scale. Considera les capacitats cognitives, l'estat de salut general, la independència funcional, el suport social, l'ús de medicació, la nutrició, l'estat anímic, la continència d'orina i la capacitat funcional en les 2 setmanes prèvies (48).

## Introducció

---

Altres escales de fragilitat menys utilitzades són:

- El Groningen Frailty Indicator. Avaluja la pèrdua de funcions físiques, cognitives, socials i psicològiques (49).
- L'Índex de Fragilitat de Tilburg. Considera la situació socioeconòmica, la física i psicològica (50).
- La VES-13 feta a partir de les dades del Vulnerable Elders Survey(51)
- La Gerontopole Frailty Screenig Tool (GFST): la que fan servir a França els metges de primària per decidir si deriven el pacient a unitat de geriatria especialitzada (52).

Darrerament la eFI electrònic Frailty Index dissenyada per Clegg 2016, identifica en la història clínica informatitzada, la presència d'un nombre de malalties o símptomes o dèficits d'un llistat de 36 ítems i calcula una ratio que permet classificar els pacients en 4 estadis des de robust a fragilitat extrema (53).

A casa nostra també s'ha fet escales de diagnòstic per la fragilitat com l'índex de fragilitat VIG que seria equivalent a una valoració geriàtrica integral estructurada (54).

### 1.3.4 PREVALENÇA

La prevalença de població fràgil varia enormement segons els estudis depenent de les escales utilitzades, la població estudiada i els països. Segons la revisió feta per Collard 2012 (21 estudis amb 61.500 participants) la fragilitat pot variar d'un 4,0% a un 59,1%, segons quina escala de fragilitat s'hagi considerat. Quan es fa servir el fenotip de fragilitat, la prevalença s'acota entre el 4% i el 17 % (55).

En el nostre entorn les dades de prevalença de fragilitat són entre un 10% i un 38% (56, 57, 58).

La fragilitat s'associa als següents factors: major edat, dones, persones amb menys estudis i menys ingressos econòmics, malnutrició, pèrdua de pes, comorbiditat física i psíquica, depressió, deterior cognitiu, polifarmàcia, pitjor qualitat de vida i discapacitat. (59).

L'estudi CHS fet per Fried va detectar un percentatge de prefragilitat del 47 % i el risc d'aquests pacients de passar a fràgils en 3 anys va ser més del doble comparat amb els pacients robustos. Fernández Garrido 2014 (60) ha publicat un article de revisió i es va observar que la prevalença de prefràgils està entre un 35% i un 50% en els majors de 60 anys i aquest percentatge s'eleva a mesura que els pacients tenen més anys i segons els països estudiats. Els estudis fets en el nostre entorn comunitari mostren un percentatge del 49%.

Els factors predictors de fragilitat són també predictors prefragilitat.

### 1.3.5 FISIOPATOGENIA

Hi ha dos models explicatius principals de la fragilitat; el model que proposa la Dra. L. Fried i el que proposa el Dr. J. Rockwood. Aquests dos autors són els principals i primers estudiosos de la fragilitat. La hipòtesi fisiopatològica de Rockwood afirma que la fragilitat és el resultat de l'acumulació de diversos dèficits i malalties que apareixen amb l'edat i que no estan aparentment relacionades entre si. En canvi, la hipòtesi de la Dra. Fried es fonamenta en una hipotètica alteració de la homeòstasi de l'organisme i que està en l'origen del declinar funcional dels diversos òrgans i sistemes. S'ha buscat diversos biomarcadors de laboratori que puguin ser diagnòstics o predictius de fragilitat però no n'hi ha cap que sigui específic (60, 61). Cap d'aquestes dues teories ha estat demostrades de manera que, si bé sí que es coneixen determinats factors de risc de fragilitat, la seva fisiopatogènia és encara avui desconeguda.

La fragilitat s'associa a alteracions fisiològiques associades a l'ENVELLIMENT, de manera que la prevalença de fragilitat augmenta amb l'edat.

A part de l'edat, la fragilitat s'ha associat amb:

#### Malnutrició:

La pèrdua de gana, la pèrdua de pes, la malnutrició i la pèrdua de massa muscular són factors de risc cabdals en l'aparició de la fragilitat (62, 63, 64, 65, 66).

#### Comorbiditats:

Segons Rockwood la fragilitat resulta de l'acumulació de diversos dèficits o malalties. Alguns estudis han relacionat la fragilitat amb l'artrosi, l'ictus, la demència, el càncer, la diabetis, la depressió, etc. així com amb el nombre de comorbiditats, segons la revisió i metanàlisi fet per Chang 2014 (67). La fragilitat també s'ha relacionat amb diverses síndromes geriàtriques com la incontinència fecal i urinària, les alteracions del son i les caigudes.

#### Polifarmàcia:

A major nombre de medicaments augmenta el risc d'efectes adversos, de iatrogènia, i augmenta el risc de fragilitat (68, 9, 11).

#### Pobra activitat física:

El descens de l'activitat física i el sedentarisme afavoreixen l'atròfia muscular per desús i aquesta condueix a un major risc de sarcopènia i fragilitat (69, 70, 71).

#### Anèmia:

L'anèmia és molt freqüent amb l'edat. La presència d'anèmia és considerada un signe d'alarma per la seva associació amb la fragilitat (72).



## Introducció

---

### Canvis endocrins:

Els canvis endocrins deguts a l'edat relacionats amb la fragilitat són (33, 199):

- a) la disminució de les hormones anabolitzants com l'hormona de creixement (GH), el factor de creixement de la insulina també anomenat somatomedina C ó IGF-1, la insulina i altres pèptids anabòlics afecten la força muscular (73). La ghrelina és un pèptid que incrementa la gana i la ingesta, estimulant l'eix anabòlic GH/IGF-1 e inhibint diferents citoquines proinflamatòries que tenen efectes negatius sobre la gana i l'anabolisme. Alguns estudis han observat un declinar dels nivells de ghrelina amb l'edat (74).
- b) la disminució de les hormones sexuals: estradiol, testosterona, dehidroepiandrosterona DHEA (secretada per les glàndules suprarenals) i el sulfat de dehidroepiandrosterona DHEAS (que és un metabòlit actiu de la DHEA, precursora dels andrògens i els estrògens) generen per retroalimentació a nivell de la hipòfisis un augment de les hormones gonadotropíniques luteïnitzant LH i foliculoestimulant FSH i de la hormona corticotropa ACTH (60).
- c) l'augment de la secreció suprarenal de cortisol té un efecte a nivell muscular catabolitzant que provoca pèrdua de massa muscular. També produeix anorèxia, pèrdua de pes i disminució del metabolisme energètic perquè té un efecte contrari a la insulina contribuint a la hiperglucèmia a través de la gluconeogènesi hepàtica i la inhibició de la utilització perifèrica de la glucosa.
- d) Els nivells baixos de 25-OH-vitamina D s'associen a diversos canvis fisiològics entre altres amb la fragilitat i de forma proporcional segons l'estudi InChianty study (75)

Els trastorns endocrins poden tenir un debut insidiós inespecífic caracteritzat per la fatiga, la debilitat i la pèrdua de pes, al'igual que la fragilitat i pot ser que endarrereixi el diagnòstic de fragilitat per coexistir un o més trastorns endocrins (61).

### Canvis immunològics:

Els canvis del sistema immunològic degut a l'envelliment s'anomena immunosenescència i es caracteritza per la disminució de les cèl·lules mares, els limfòcits T i la capacitat de generar anticossos a través de les cèl·lules B (per això hi ha una disminució de la resposta de la gent gran a les vacunes de la grip i de la pneumònia). També hi ha una disminució de la activitat dels neutròfils, els macròfags i dels limfòcits "natural killer" de manera que en una situació d'estrès agut hi ha una incapacitat de respondre correctament contra un procés infecció o inflamatori (76).

Amb l'edat, la presència de malalties cròniques i la fragilitat es detecta un augment de les citoquines i dels marcadors pro inflamatoris, especialment la Interleuquina 6 (IL-6) i el factor de necrosi tumoral alfa TNF-alfa entre d'altres. Aquests factors tenen efectes catabòlics i anorexígens que poden afavorir la malnutrició i la pèrdua de pes, així com

efectes sobre l'activitat plaquetària i endotelial que promou la inflamació vascular i augmenta el risc cardiovascular. La desregulació inflamatòria també pot afectar el sistema nerviós central i estar implicat en les malalties neurodegeneratives (26) i en la fragilitat cognitiva. La fragilitat s'ha relacionat amb uns nivells elevats de PCR i IL-6 (77).

### Factors sociodemogràfics:

Les dones tenen més risc de fragilitat. Les persones viudes o aquelles que tenen poc suport social. Les persones amb baix nivell d'estudis i amb ingressos econòmics baixos també tenen més risc de fragilitat (19).

### 1.3.6 TRACTAMENT I PREVENCIÓ DE LA FRAGILITAT

Com alguns d'aquest factors de risc de fragilitat són modificables, ens deixa la porta oberta a poder fer una identificació de la fragilitat que permeti ajustar els objectius assistencials de promoció de la salut, prevenció primària i secundària de malalties, abordatge de les síndromes geriàtriques, prevenció de la iatrogènia i el deteriorament funcional, per tal de mantenir una bona qualitat de vida. Per tal de prevenir i tractar la fragilitat hi ha dos aspectes fonamentals: uns bons hàbits d'exercici físic i un bon estat nutricional.

Hi ha molta evidència científica al respecte de l'eficiència de l'exercici físic per millorar la força muscular, l'equilibri, la mobilitat i la funció física. La combinació d'exercicis aeròbics i de resistència milloren la funció muscular segons diferents revisions i metanàlisis (78, 79). La Cochrane va revisar els resultats de 49 treballs d'intervenció, i va concloure que hi ha evidència per recomanar l'activitat física als ancians vulnerables, per millorar la capacitat funcional (80). Una altra revisió de 53 treballs amb 2.051 participants de 70 anys o més, conclou la repercussió beneficiosa de l'activitat física en resultats de salut cardiovascular, funcionals, metabòlics, cognitius i en qualitat de vida (81). Altres estudis també han demostrat abastament els efectes beneficiosos de l'exercici físic sobre la millora de la força muscular, la capacitat funcional i l'autonomia de l'individu (82, 83, 84). L'exercici físic és el principal estímul anabòlic per incrementar la massa i la força muscular i prevenir i, fins i tot revertir, l'estat de fragilitat o prefragilitat (33, 85, 86). Per altra banda, està també àmpliament documentat que un bon estat nutricional és condició necessària (encara que no suficient) per evitar la sarcopènia, la fragilitat i el deteriorament funcional.

En la fragilitat avançada l'objectiu assistencial és preservar la funcionalitat i el benestar oferint un bon control simptomàtic. Quan la fragilitat sigui extrema el nostre objectiu assistencial ha de ser control de símptomes i l'atenció específica segons el cas perquè la fragilitat extrema és un indicador fiable de final de vida.

És necessari que la societat en general i la comunitat mèdica en particular sigui més conscient del problema que significa la fragilitat i la discapacitat, i s'apliquin polítiques i protocols preventius de manera similar als protocols de la hipertensió, la diabetis o l'obesitat que permetrien reduir la seva prevalença (87). Hi ha dades que suggereixen que s'hauria de fer cribratge de fragilitat a les persones majors de 80 anys i aquelles entre 65 i 80 amb signes d'alarma: queixes subjectives de pèrdua de memòria, d'alteració de l'estat d'ànim, alteració de l'equilibri o caigudes, una pèrdua de pes superior al 5%, cansament o fatiga, pèrdua de força, lentitud de la marxa, pèrdua funcional recent o comorbiditat important (88, 89). L'exercici físic i els bons hàbits de salut són cabdals per prevenir i tractar la fragilitat juntament amb els suplementes de vitamina D (quan es detecta un dèficit) i amb revisió de l'adequació de la medicació i la reducció de la polifarmàcia.

## 1.4 SARCOPÈNIA

### 1.4.1. DEFINICIÓ

#### Sarcopènia primària:

El terme sarcopènia el va fer servir per primer cop Rosenberg en el 1989 i es definia com la pèrdua de massa muscular associada a l'edat. Posteriorment s'ha anat ampliant la definició considerant-se actualment com una síndrome geriàtrica caracteritzada per la pèrdua de massa muscular associada a la pèrdua de força i/o funció deguda a l'envel·liment en absència de malaltia (90). La sarcopènia ja té el seu propi codi diagnòstic ICD-10-CM (M62.84). Els darrers articles prioritzen en la seva definició la pèrdua de funció muscular (velocitat de la marxa i de la força de la mà) associada a la pèrdua de massa muscular (91). Patofisiològicament es podria comparar la sarcopènia amb la fallada d'un òrgan, el muscular, que pot aparèixer de forma abrupta o de forma insidiosa crònica, que és el més freqüent (88).

#### Sarcopènia secundària:

La sarcopènia secundària pot aparèixer per tres motius principals:

- després d'un període d'immobilització (o per un estil de vida sedentari o l'enllitament)
- secundari a una malaltia (per fracàs d'òrgans vitals, per malaltia inflammatòries, oncològiques o endocrines com la deprivació androgènica)
- per malnutrició deguda a dietes calòric proteiques inadequades, malabsorció, trastorns gastrointestinals o anorèxia.

Obesitat sarcopènica: L'obesitat sarcopènica és aquella situació en la que hi ha pèrdua de massa muscular i força amb preservació o augment de la massa grassa, especialment del greix visceral característica de l'envelliment (90).

Caquèxia: La caquèxia és la pèrdua de greix i massa muscular deguda a una malaltia subjacent (càncer, malaltia pulmonar crònica, insuficiència cardíaca, etc).

### 1.4.2. DIAGNÒSTIC DE SARCOPÈNIA

L'European Working Group On Sarcopenia in Old Persons (EWGSOP) va definir en el 2010 els criteris diagnòstics basats en 3 criteris de consens dels quals sempre ha d'estar present el 1er associat al 2n o 3er: a) Pèrdua de massa muscular, b) Pèrdua de força, c) Pèrdua de funció. Aquests criteris permeten classificar tres estadis evolutius de la pèrdua de massa muscular (92):

Presarcopènia quan hi ha baixa massa muscular sense afectació de la força o la funció.

Sarcopènia quan hi ha baixa massa muscular i pèrdua força o pèrdua de funció.

Sarcopènia severa quan es compleixen els tres criteris.

Hi ha diverses tècniques diagnòstiques proposades pel EWGSOP per mesurar la massa muscular(93):

- a) La tomografia computeritzada TC i la ressonància magnètica RM diferencien molt bé la massa muscular de la massa grassa però tenen un cost massa elevat per ser emprades per estudis poblacionals. A part de les dificultats per accedir a aquestes proves diagnòstiques que s'ubiquen generalment en hospitals i la irradiació que impliquen.
- b) L'absorciometria radiològica de doble energia DEXA també diferencia molt bé els teixits musculars, grassos i ossis amb menor irradiació, però no diferencia el teixit gras intramuscular, que varia segons l'edat o les patologies de l'individu, tot i així la DEXA és la tècnica més utilitzada a nivell de recerca hospitalària (94) i permet calcular dos valors:
  - ASM (appendicular skeletal muscle) és la suma de la massa muscular de les quatre extremitats.  
Els valors de referència segons la EGWSOP són dos desviacions estàndard per sota de la mitja de la ASM de la població de referència en adults joves entre 26 i 40 anys.
  - ALM (appendicular lean mass) massa magra apendicular, suma del teixit no ossi i el teixit no gras de les quatre extremitats.

## Introducció

---

- SMI (skeletal muscle mass index) massa muscular esquelètica /alçada en metres al quadrat.

Els valors de referència són dos ó tres desviacions estàndard, segons el punt de tall que es vulgui fer servir.

Homes 7.26 kg/m<sup>2</sup> ó 7.25 kg/m<sup>2</sup> ( tres desviacions)

Dones 5.5 kg/m<sup>2</sup> ó 5.67 kg/m<sup>2</sup>

Darrerament el FNHIH Foundation for the National Institutes of Health biomarkers Consortium Sarcopenia Project (23) va fer servir les dades de 9 estudis comunitaris incloent les dades de més de 26.000 pacients per recomanar com a punt de tall de baixa massa magra apendicular ALM ajustat per l'índex de massa corporal els següents valors:

Homes < 0.789, Dones < 0.512.

- c) L'anàlisi de la impedància bioelèctrica (BIA) és un mètode d'anàlisi no invasiu, ràpid, validat i acceptat pels experts de l'EWGSOP que permet conèixer ambelevada exactitud la massa grassa, la massa magra i la massa muscular en quilos i com a percentatge en relació al pes corporal total. Els resultats es correlacionen amb els obtinguts per RM, però tendeix a sobreestimar la massa muscular i infraestimar la massa grassa. És un aparell portàtil i permet fer l'exploració a nivell comunitari, fins i tot es podria fer a nivell domiciliari i és la tècnica més utilitzada en els estudis comunitaris. Els valors de referència de l'índex de massa muscular SMI utilitzant la BIA són:

sarcopènia: homes 8.51–10.75 kg/m<sup>2</sup>, dones 5.76–6.75 kg/m<sup>2</sup>

sarcopènia severa: Homes: ≤8.50 kg/m<sup>2</sup>, Dones: ≤5.75 kg/m<sup>2</sup>

- d) Determinar la quantitat total o parcial de potassi en teixit tou sense greix és un mètode d'estimació de la musculatura esquelètica però els altres mètodes són més precisos i no s'utilitza en la pràctica clínica.
- e) La valoració antropomètrica de la circumferència del braç i dels plec cutanis és un mètode indirecte per a la valoració de la massa muscular, econòmic i que s'empra a nivell comunitari però cal tenir en compte que en la gent gran pot ser una tècnica poc fiable deguda que hi ha un augment del teixit adipós, una pèrdua de l'elasticitat de la pell i que varia segons l'estat d'hidratació del pacient.

La força muscular és un predictor de resultats adversos de salut, superior a la massa muscular (95) i es mesura amb un dinamòmetre manual normalitzat com-

parant els resultats obtinguts amb els valors de la població de referència segons gènere i pes. La força muscular es pot mesurar de diverses maneres:

- f) Hand Grip. Força de Prensíó de la mà. És la mesura més habitual perquè el dinamòmetre de la mà és més fàcil de transportar i el seu valor es correlaciona amb la força d'extremitats superiors e inferiors. S'ha de tenir en compte que aquests valors poden variar en funció de la motivació o de la capacitat cognitiva del pacient. Els valors de referència segons EWGSOP són aproximadament de 30 kg en els homes i de 20 kg en les dones, ajustades segons l'índex de massa muscular. Segons la FNIH ajustades el punt de tall per baixa força muscular per l'índex de massa corporal són < 26 en homes i < 16 en dones (23).
  
- g) La força de la flexo extensió de les cames es mesura en estudis de recerca. Ambdues mesures es correlacionen amb el grau d'autonomia i amb la massa muscular.
  
- h) El flux expiratori màxim es relaciona amb la força de la musculatura respiratòria. És un mètode senzill, econòmic i accessible però el EWGSOP no el recomana com a mètode únic de determinació de la força. El flux expiratori màxim en pacients amb malaltia crònica respiratòria i edat avançada és molt bon indicador de funció muscular però no tant de massa muscular (83). Hi ha investigadors que consideren que els pacients amb malaltia crònica respiratòria i insuficiència cardíaca tenen un subtipus diferent de disfunció muscular que l'atrofia muscular de la sarcopènia primària (96).

La dinapènia és la pèrdua de força muscular i/o funció muscular associada a l'edat sense pèrdua de massa muscular (97).

Hi ha diversos tests proposats pel EWGOSP per mesurar la funció muscular:

- i) SPPB-Short Physical Performance Battery (98): Sèrie curta d'avaluació física que inclou el càlcul de la velocitat de la marxa en recórrer 2,4 metres, el temps que es triga en aixecar-se d'una cadira i tornar-se a seure cinc vegades, i la valoració de la capacitat per mantenir l'equilibri de peus en tàndem (peus junts) i semi tàndem. Aquesta sèrie serveix tant de cribratge com de mesura de la capacitat de la mobilitat en l'avaluació geriàtrica integral. Cada una de les subvaloracions (equilibri, velocitat de la marxa i temps en aixecar-se i asseure's a la cadira) es relaciona amb la força de les cames. L'SPPB és un factor predictiu de resultats advers de salut i discapacitat. La puntuació màxima del test és 12 i equival a una funció òptima. Una puntuació  $\leq 8$  es considera punt de tall suggestiu de possible sarcopènia.

## Introducció

- j) Velocitat de la marxa habitual mesurada en una distància curta entre 2,4 m i 6 metres. És una valoració senzilla que serveix tant per l'avaluació clínica del pacient com per fer estudis de recerca que s'ajusta als valors de referència segons gènere i alçada. La seva capacitat de pronòstic de resultats adversos de salut és equivalent al SPPB. L'EWGSOP recomana identificar com a pacient en risc de sarcopènia aquells que tenen una velocitat de la marxa habitual  $\leq 0,8$  m/s en recórrer 4 m. La International Working Group on Sarcopenia considera  $< 1$  m/s punt de tall.
- k) TUG Timed get up and go: Consisteix en cronometrar el temps en aixecar-se d'una cadira, caminar uns metres i retornar a la cadira. Permet fer una valoració dinàmica de l'equilibri i la capacitat funcional de l'individu i forma part de la valoració geriàtrica integral (99).
- l) Stair climb power test: Valora la potència de les cames per pujar esglaons i s'utilitza en estudis de recerca (100).

El cribratge proposat pel EWGSOP per detectar persones en risc de sarcopènia és:

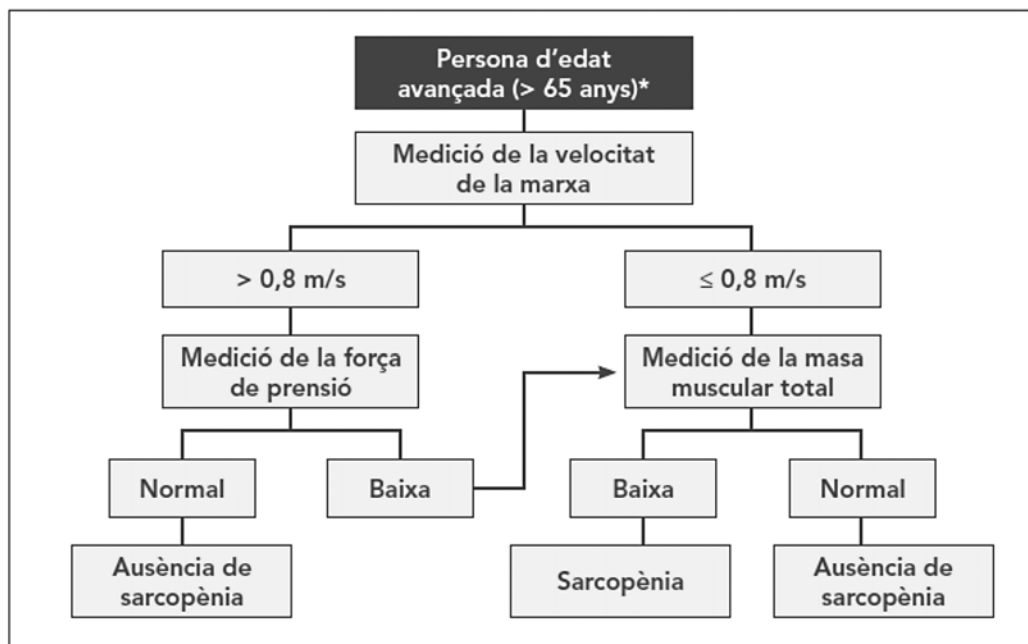


Figura 11. Algortme proposat pel EWGSOP per detectar casos de sarcopènia en les persones d'edat avançada o en pacients de risc.

També s'han validat altres eines de cribratge de sarcopènia com la SARC-F i la Red flag per facilitar aquesta detecció ambulatoria. La SARC-F és un test subjectiu de cribratge que recull la dificultat per realitzar 5 tasques (101):

Quina dificultat li presenta realitzar aquestes tasques?	0 punts	1 punt	2 punts
Aixecar i portar un pes de 4,5 k (10 lb)	Cap	Una mica	Molt/impossible
Creuar una habitació	Cap	Una mica	Amb ajuda o impossible
Aixecar-se d'una cadira o d'un llit	Cap	Una mica	Amb ajuda o impossible
Pujar 10 esglaons	Cap	Una mica	Molt/impossible
Nombre caigudes en el darrer any	Cap	1-3 caigudes	>3 caigudes

### 1.4.3 PREVALENÇA

Segons l'EWGSOP els valors de prevalença de sarcopènia estan entre 5 i 13 % en les persones entre 60 i 70 anys i en persones majors de 80 anys entre el 11 i el 50% (90). Segons una revisió del mateix grup en el 2014 la prevalença a la comunitat varia d'un 1% a un 29%, en llarga estada d'un 12% a un 33% i un 10% dels hospitalitzats de forma aguda (102, 103). Segons l'estudi publicat en el 2016 per Tyrovolas (104) amb dades de més de 18.000 pacients majors de 65 anys de 9 països de 4 continents, la prevalença és del 15,2% (12,6% Polònia, 13,8 % Espanya, 17,5% Índia) i la de l'obesitat sarcopènica és del 4,7% ( 1,3% a la Índia, 11% a Espanya). A part de les diferències segons l'origen ètnic de la població, l'estat socioeconòmic i l'edat dels pacients, la prevalença també és més elevada en les persones institucionalitzades (102) que en les que viuen en la comunitat i en general és més freqüent en dones. En un estudi fet a Barcelona amb persones entre 70 i 80 anys la prevalença de massa muscular baixa era d'un 33% de les dones i un 10 % en els homes (105). S'ha de tenir en compte que les dades de prevalença poden variar segons els criteris diagnòstics o les tècniques emprades. S'ha estimat que actualment afecta més de 50 milions de persones en el món i si es manté el ritme d'envelliment actual s'arribarà a superar els 200 milions de persones el 2050. Això suposarà un elevat impacte en termes de morbiditat, discapacitat, mortalitat i consum de recursos econòmics.



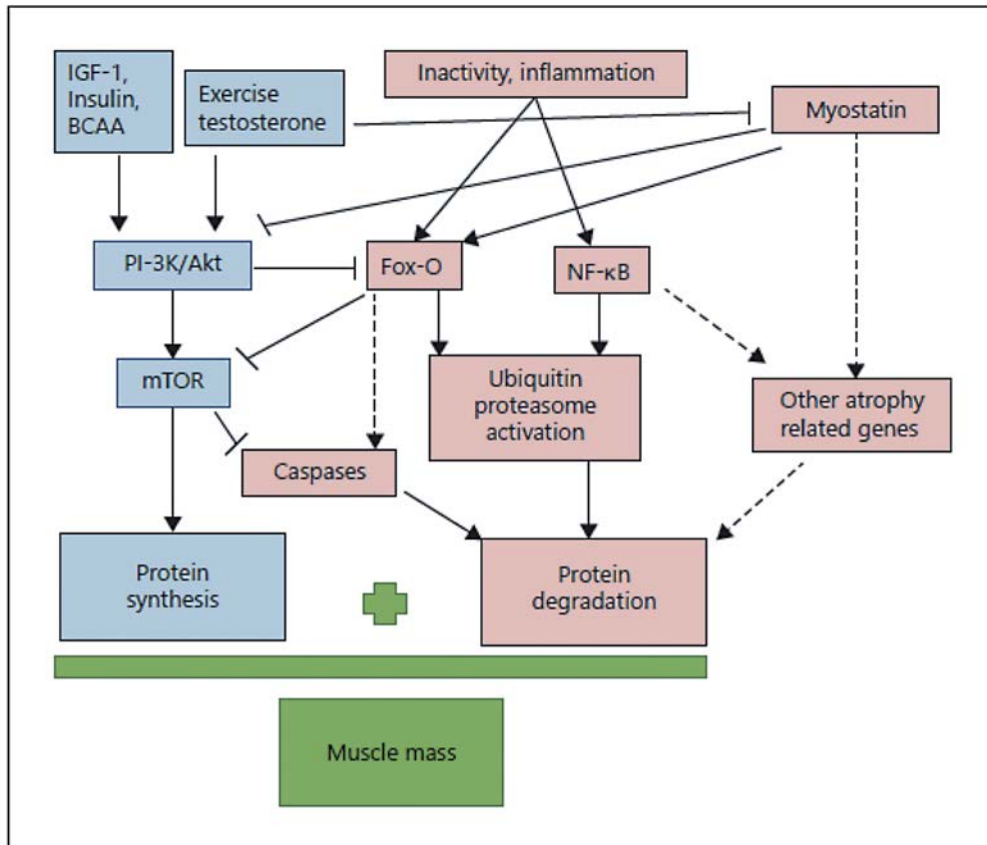
### 1.4.4 CONSEQÜÈNCIES

La sarcopènia té un gran impacte sobre la salut; s'associa a complicacions postoperatòries, ingressos hospitalaris i institucionalitzacions en centres socio-sanitaris. La sarcopènia és un factor de risc de caigudes, fragilitat, discapacitat, pitjor qualitat de vida, i mort (106, 67). La fragilitat física està caracteritzada principalment per la pèrdua de força i funció muscular per això els conceptes de fragilitat i sarcopènia estan tant relacionats entre sí. Es postula que la sarcopènia és el component previ de la fragilitat física i la responsable de diversos efectes adversos de salut associats a la fragilitat (83,106).

### 1.4.5 FISIOPATOLOGIA I CAUSES DE LA SARCOPÈNIA

La massa muscular arriba a un màxim a l'inici de l'edat adulta i a partir dels 40 anys fisiològicament comença a disminuir, afectant progressivament la força i la funció musculoesquelètica. Aquesta pèrdua es manifesta clínicament en forma de fatiga, disminució de l'activitat física i de la velocitat de la marxa. Als vuitanta anys és té aproximadament el 50% de la massa muscular dels 40 anys (37). La sarcopènia és la conseqüència d'un desequilibri entre la síntesi i la destrucció proteica muscular caracteritzat per una disminució de les unitats motores, especialment de les fibres ràpides II i una infiltració grassa muscular que comporta una resistència anabòlica (una dificultat per la síntesi proteica). També estan alterades les cèl·lules satèl·lits musculars encarregades de la reparació dels miòcits, i hi ha un augment de la miostatina, que és un inhibidor de la proliferació de la massa muscular provocant l'atròfia muscular. La miostatina augmenta fisiològicament amb l'edat.

La síntesi proteica s'activa principalment a través de la serina/treonina quinasa Akt i la mTOR (són enzims que catalitzen proteïnes). Aquesta via s'estimula a través de la IGF-1, la testosterona, l'exercici i els aminoàcids de cadena llarga com la leucina. L'atròfia muscular i el catabolisme proteic es regula a través de la via de la ubiquitin proteasoma quinasa (degrada les proteïnes danyades o innecessàries per proteòlisi) i les capsases (enzims que regulen la mort cel·lular) que són regulades per la Fox-O (factor de transcripció que regula el creixement cel·lular i la longevitat) i la NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades). Una altra via important de regulació del catabolisme proteic és la via de la miostatina (107).



Font : A Sumbul , JM García. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. A mini review. Gerontology 2014;60:294–305

La sarcopènia i la fragilitat es solapen en molts casos. La massa muscular no és l'únic determinant de la força. De fet, s'ha observat que la força muscular declina més ràpidament que la massa muscular en les persones grans i això s'ha atribuït a una alteració de la qualitat del múscul (força muscular/massa muscular) que pot ser deguda a infiltració grassa, canvis en els tipus de fibres musculars, alteracions en la excitabilitat de les motoneurons, etc (108, 110).

Els factors de risc de sarcopènia es poden agrupar en:

### Estil de vida:

- **SEDENTARISME**

La baixa d'activitat física al llarg de la vida, és el principal factor de risc modificable per la sarcopènia i l'obesitat sarcopènica. Amb l'edat hi ha una disminució del metabolisme basal i es tendeix a disminuir l'activitat física, ambdós factors s'associen a l'augment de pes i a l'augment del teixit gras, que és un factor de risc clau en el desenvolupament de les malalties cardiovasculars. La manca d'exercici es relaciona amb

## Introducció

---

l'atròfia muscular, tant la pèrdua de massa com de funció (109). Tot això s'agreuja quan la persona està enllitada i/o pateix algun procés inflamatori intercurrent que activa les vies catabòliques i inhibeix les anabòliques, de manera que es pot arribar a perdre entre 1 i 3 kg de massa muscular en deu dies en pacients ancians hospitalitzats (91).

- **MALNUTRICIÓ**

Les persones que fan dietes hipocalòriques i especialment hipoproteiques tenen més risc de sarcopènia. Aquesta malnutrició pot ser per motius d'elecció personals, per abús d'alcohol i tabac, per manca de recursos econòmics o per problemes mèdics que comporten malabsorció i/o anorèxia (107, 65).

### Malalties cròniques:

- **L'ANORÈXIA**

Amb l'edat es perd gana i se sol menjar menys, s'anomena l'anorèxia de l'envelliment (64). Aquest fet es pot veure agreujat per la ingesta de diversos fàrmacs, com els inhibidors de la bomba de protons.

- **LES MALALTIES ONCOLÒGIQUES O LA FALLADA D'ÒRGAN VITAL**

Poden comportar una síndrome caquèctica i pèrdua de pes.

- **ELS TRASTORN ANÍMICS I EL DETERIORAMENT COGNITIU**

S'han relacionat en diversos estudis amb l'alentiment de la marxa i la disminució de la força de la mà, i fragilitat (111). Aquest trastorns poden comportar una dieta inadequada i pobra activitat física.

- **L'OSTEOPOROSI**

S'ha observat que hi ha moltes dones amb antecedents de fractura de maluc que tenen sarcopènia. Sembla que hi ha alguns factors de risc similars, com una dieta inadequada, una baixa activitat física, uns nivells baixos de vitamina D i uns mecanismes patogènics similars (112).

- **LA HIPOVITAMINOSIS D**

Els nivells de vit D declinen amb els anys i els valors molt baixos s'associen a la davallada de funció muscular i les caigudes (75).

- **EL DOLOR**

Comporta immobilitat i pot ser un desencadenant de sarcopènia.

- LES MALALTIES NEUROLÒGIQUES

La malaltia de Parkinson accentua la pèrdua de motoneurons (113).

- LA DISMINUCIÓ DEL FLUX SANGUINI MUSCULAR

Degut a la disminució dels factors angiogènics es genera una hipòxia muscular que provoca una pèrdua muscular fisiològica. Aquest fenomen s'agreuja quan hi ha malaltia vascular perifèrica.

### Trastorns endocrins:

- OBESITAT

En el teixit adipós es generen substàncies hormonals i pèptids que inhibeixen la secreció de la hormona de creixement GH i disminueixen els nivells de IGF-1, que tenen una acció anabòlica sobre la musculatura. També es generen pèptids proinflamatoris que s'associen amb l'augment del catabolisme muscular com el factor de necrosis factor- $\alpha$ , la proteïna C reactiva, l'interleuquina-6 i la leptina. L'obesitat i l'obesitat sarcopènica es relacionen amb la comorbiditat, i ambdues s'associen amb els trastorns metabòlics com el síndrome metabòlic i la resistència a la insulina (104).

- HIPOGONADISME MASCULÍ

En els homes la testosterona disminueix un 1% al any a partir dels 30 anys i aquesta davallada és paral·lela a la disminució de la força i de la massa muscular. Això suggereix que la pèrdua de massa muscular associada a l'edat està en part relacionada amb la disminució de la testosterona (114). Els homes amb un dèficit major de testosterona per un hipogonadisme primari o farmacològic tenen una major prevalença de sarcopènia i se'ls tracta amb testosterona que estimula la miogènesis i disminueix l'adipogènesi millorant la massa, la força i la funció muscular.

S'han fet estudis en pacients fràgils i/o sarcopènics suplementant-los amb testosterona observant que millorava la força, la massa muscular i havia una tendència a millorar també la funció muscular, però es van aturar per l'aparició d'un augment de les malalties cardiovasculars. Actualment la recerca s'està duent a terme amb els SARMs (Selective Androgen Receptor Molecules) que produeixen els efectes positius de la testosterona sense els seus efectes adversos (117). La dehidroepiandrosterona DHEA i el seu sulfat són hormones anabòliques produïdes a nivell adrenal que disminueixen amb l'edat i es correlaciona amb la pèrdua de massa muscular. S'han fet estudis que suplementant amb elles, sense èxit.

## Introducció

---

- DIABETIS

La diabetis afecta negativament a la musculatura de forma multifactorial a través de diferents vies d'acció:

- o La diabetis s'associa a una disminució de la insulina i a una resistència muscular a la insulina per la davallada dels receptors insulínics musculars, que disminueix l'acció de la mTOR i per tant la síntesi proteica.
- o Es produeix una disminució de les unitats motores, per la neuropatia diabètica i en conseqüència una davallada de la mTOR i una disminució de la proliferació, migració i activació de les cèl·lules satèl·lit musculars encarregades de la reparació de les cèl·lules musculars.
- o La inflamació crònica muscular de baix grau associada a la diabetis, provoca un augment dels productes resultants de l'estrès oxidatiu que actuen negativament sobre les cèl·lules satèl·lits musculars.
- o Els canvis epigenètics de la diabetis tipus 2 disminueixen l'activació de les cèl·lules satèl·lits silencioses de tal manera que el nombre final de cèl·lules satèl·lits musculars és menor.
- o La davallada de les cèl·lules satèl·lits musculars fa que la reparació del dany cel·lular no sigui l'adient i hi ha una disminució del flux sanguini muscular.

La diabetis es relaciona amb l'obesitat i el sedentarisme i tot això s'accentua per la presència sovint de comorbiditat com la retinopatia diabètica, l'arteriopatia perifèrica, la insuficiència renal i la insuficiència cardíaca que s'associen a una baixa activitat física. La diabetis per si sola augmenta entre un 50% i un 80% el risc de discapacitat (115) respecte els pacients no diabètics. Aquest augment de la discapacitat és més intens a mesura que augmenten els valors de glucosa i també en relació al temps de progressió de la diabetis. Els pacients sarcopènics conjuntament amb la pèrdua de musculatura tenen una pèrdua de receptors insulínics i això explica que en presència de sarcopènia hi ha un pitjor control de la diabetis. Els pacients diabètics amb Hba1c > 8,5% tenen major risc de sarcopènia (116).

### Factors inflamatoris:

- CITOQUINES INFLAMATÒRIES

Amb l'edat (al igual que en la caquèxia i en processos inflamatoris com l'artritis) hi ha un augment fisiològic de varies citoquines com l'interleuquina-1, l'interleuquina-6 i el factor de necrosi tumoral alfa que acceleren la proteòlisis i inhibeixen la proteosíntesi.

### Factors personals genètics:

- L'EDAT I EL GÈNERE FEMENÍ s'associen a la sarcopènia (90)
- MITOCÒNDRIES. Amb l'edat l'eficiència energètica mitocondrial va minvant i es van acumulant radicals lliures oxidants que afavoreixen l'apoptosi cel·lular que afecta especialment les fibres de contracció ràpida en els individus sarcopènics.
- GENÈTICA. Hi ha diversos gens que s'han vinculat a la sarcopènia, especialment els que regulen la miostatina, el receptor de la vitamina D, l'enzim convertidor de l'angiotensina, els receptors d'andrògens i d'altres.

### 1.4.6. TRACTAMENT I PREVENCIÓ

El tractament i la prevenció de la sarcopènia s'ha de basar fonamentalment en l'estímul anabòlic de l'exercici físic i en assegurar un bon estat nutricional i un bon aport calòric-proteic (52, 83). En els pacients sarcopènics, l'exercici físic estimula la síntesi proteica, millora la funció de la unitat motora i afavoreix la proliferació i diferenciació de les cèl·lules satèl·lits musculars (117).

A nivell nutricional la dieta mediterrània i els suplementes d'aminoàcids de cadena llarga, especialment la leucina són els que estan donat millor resultat associats a exercicis de resistència física. Una revisió recent de diferents estudis no és conclouent sobre l'efecte dels aminoàcids essencials complementant l'entrenament físic en persones adultes sanes, però sembla que sí beneficia a les persones fràgils o sarcopèniques (118). S'aconseixa una ingesta proteica entre 1-1,2 g/kg/dia en absència d'insuficiència renal. També s'està estudiant l'ús de diversos suplementes com el  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyrate (HMB) que sembla que estimula la síntesi proteica al igual que l'àcid fosfatídic, que és un component dels fosfolípids de les membranes cel·lulars, i la seva ingesta després de l'exercici físic activa la mTOR que estimula la síntesi proteica (119). Els suplementes de vitamina D en pacients amb nivells baixos de 25 (OH) vitamina D s'ha vist que millora la funció muscular (120)

S'estan investigant diversos fàrmacs moduladors selectius dels receptors de testosterona amb un efecte anabòlic similar a la testosterona en os i musculatura però menor en pròstata. Per altra banda, el bimagrumab és un inhibidor de la miostatina a través del bloqueig del receptors de l'activina II que millora la massa muscular però amb efectes adversos importants que van suposar l'aturada dels estudis (151).

És cabdal la identificació dels pacients pre-sarcopènics i sarcopènics per tal d'oferir-los recomanacions i tractaments que permetin endarrerir, reduir o revertir els efectes adversos associats a la sarcopènia. A nivell poblacional s'ha de fer campanya en la prevenció de l'obesitat i la malnutrició, complementant amb proteïnes si s'escau, i sobretot recomanant l'exercici físic (66).

### 1.5 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

L'envelliment de la població és un dels principals reptes socials i de salut que tenen plantejats les societats avançades per raons demogràfiques i socioeconòmiques (manteniment de les pensions, consum de recursos sanitaris, atenció als ancians incapacitats o amb dependència, etc.). També hi ha un gran interès científic per entendre millor el procés d'envelliment de les cèl·lules, els òrgans i els teixits per tal d'evitar el seu declinar funcional, la fragilitat i la discapacitat i, per tant, millorar la qualitat de vida de les persones grans.

Les dades de salut ens mostren que l'augment de la longevitat de les persones grans no sempre s'acompanya d'un bon estat de salut ni d'una bona qualitat de vida relacionada amb la salut (15,16). Per això és lícit plantejar-se què significa la salut en una persona gran. En aquest sentit, s'ha definit l'envelliment saludable com aquell que preserva la capacitat funcional i l'autonomia personal independent dels anys, afavorint el benestar en la vellesa.

Les estratègies de salut pública tenen, entre d'altres, l'objectiu de fomentar un envelliment saludable. L'OMS defineix l'envelliment saludable com l'assoliment per part dels individus del seu potencial de benestar físic, mental i social, i la participació en la societat d'acord amb les necessitats, els desigs i les capacitats de cadascú. La OMS posa l'accent en el manteniment i la prolongació de l'autonomia personal, i remarca la importància de les relacions interpersonals. Alhora vol combatre els estereotips negatius i la discriminació per edat, posant en valor les contribucions que la gent gran fa a la societat.

La prevenció de la discapacitat i la dependència sembla ser l'estratègia més eficient i raonable per afrontar aquest gran repte (121). Per poder dissenyar mesures preventives efectives és necessari conèixer els mecanismes i els factors de risc que porten cap a la fragilitat, la discapacitat i la dependència. Conèixer en profunditat els mecanismes que porten a la fragilitat i quins són els seus factors de risc, especialment aquells modificables, permetria dissenyar intervencions preventives més efectives per tal de disminuir la incidència de la fragilitat i la sarcopènia, afavorint una vida funcionalment autònoma per les persones grans el major temps possible.

## **HIPÒTESIS I OBJECTIUS**



### 2.1. HIPÒTESIS

La hipòtesi general d'aquest estudi és que la fragilitat és una condició clínica que té unes causes i uns factors de risc identificables i modificables.

Les hipòtesis específiques corresponents a les 3 fases de l'estudi són:

#### FASE 1:

La fragilitat és una condició clínica amb una prevalença superior al 25% entre els ancians de la comunitat de 75 anys o més. El component de la fragilitat amb una major prevalença és la poca força muscular i la poca activitat física. Els diversos components de la fragilitat estan moderadament relacionats entre si.

#### FASE 2:

Els principals factors relacionats amb la massa muscular, la força muscular i la fragilitat són el nombre de comorbiditats, l'obesitat, el dolor, una pobre ingesta calòrica i proteica, la malnutrició, la poca activitat física, la inflamació, el declinar de les hormones anabòliques i la resistència a la insulina.

En general, els ancians de 75 anys o més de la comunitat realitzen poc exercici físic, un dels principals determinants de la força muscular, la massa muscular, la prefragilitat i la fragilitat.

#### FASE 3:

La incidència de fragilitat en ancians de la comunitat és relativament elevada en comparació a la d'altres malalties molt comunes com ara la diabetis, la demència o el càncer. La fragilitat i la prefragilitat són estats reversibles.

Hi ha diferències en els factors de risc de fragilitat entre homes i dones especialment pel que fa als factors biològics (inflamatoris, hormonalis i metabòlics).

---

## 2.2. OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquest treball és aprofundir en el coneixement de les causes i els mecanismes que condueixen a la pèrdua de força i massa muscular i a la fragilitat en les persones grans.

### 2.2.1 OBJECTIU PRINCIPAL

1. Identificar els principals factors associats amb la massa muscular, la força muscular i la fragilitat en ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat, identificar els principals factors de risc de fragilitat en ancians de 75 anys o més de la comunitat no fràgils, i avaluar les diferències que hi ha en els factors de risc de fragilitat segons el gènere.

### 2.2.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Conèixer la prevalença de fragilitat, la prevalença de prefragilitat i la prevalença de cada un dels cinc components del fenotip fràgil descrits per Fried (pèrdua de pes, cansament, pobra activitat física, alentiment de la velocitat de la marxa i debilitat muscular) en ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat. Avaluar la relació existent entre els cinc components de la fragilitat, així com els principals factors associats a cada un d'ells.
2. Determinar la incidència de fragilitat i prefragilitat en ancians de 75 anys o més de la comunitat, així com la seva reversibilitat i les transicions entre aquests estats al llarg de dos anys de seguiment.
3. Descriure els hàbits dietètics, la ingesta calòrica i de macro i micronutrients i l'estat nutricional en els ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat, així com la seva relació amb la fragilitat.
4. Descriure la capacitat funcional i la qualitat de vida dels ancians de 75 anys o més de la comunitat i avaluar la seva relació amb la fragilitat.



## **METODOLOGIA**

### 3.1. DISSENY

L'estudi objecte d'aquesta tesi doctoral és un estudi observacional i longitudinal de seguiment d'una cohort d'ancians durant 2 anys. L'anàlisi de les dades però s'ha realitzat en les següents tres fases:

FASE 1: Estudi observacional transversal amb mostreig aleatori d'una mostra de 126 persones ancianes de la comunitat. L'objectiu principal d'aquesta anàlisi era conèixer la prevalença de fragilitat, prefragilitat, i dels diferents components de fragilitat pel conjunt de la mostra i per grups d'edat i sexe.

FASE 2: Estudi observacional transversal d'una mostra de 324 persones ancianes de la comunitat. L'objectiu principal d'aquesta anàlisi va ser identificar els factors associats a la fragilitat, la poca força i poca massa muscular i analitzar les diferències de gènere.

FASE 3: Estudi observacional longitudinal i prospectiu de seguiment d'una cohort de 278 ancians de la comunitat no fràgils durant 2 anys. L'objectiu principal d'aquesta anàlisi va ser conèixer la incidència de fragilitat i identificar els seus principals factors de risc, així com analitzar les diferències de gènere.

### 3.2. POBLACIÓ D'ESTUDI

Població de 75 anys o més que viu a la comunitat, és a dir, població anciana que no estigui institucionalitzada.

### 3.3. MOSTRA D'ESTUDI

#### 3.3.1. CRITERIS DE SELECCIÓ

Les persones seleccionades havien de complir tots i cada un dels criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió que s'exposen a continuació.

Criteris d'inclusió:

- o Població de 75 anys o més que viu a la comunitat de la ciutat de Mataró o el poble d'Argentona
- o Haver firmat el consentiment informat per participar
- o No estar institucionalitzat

---

### Criteris d'exclusió:

- o Antecedents de gastrectomia total o parcial (per no interferir en l'anàlisi de la ghrelina)
- o Presència de malaltia oncològica activa
- o Diagnòstic de demència o malaltia mental severa
- o Pronòstic de vida inferior a 6 mesos o participar en un programa de cures paliatives
- o Estar participant en altres estudis de recerca

En l'estudi transversal, Fase 1 de prevalença, es va incloure el següent criteri d'exclusió:

- o Haver patit una malaltia aguda inflamatòria o infeccioses intercurrents en els darrers 10 dies. Però, se'ls oferiria la possibilitat d'incloure'ls dins l'estudi, passats 15 dies d'aquest procés agut.

En l'estudi longitudinal, Fase 3, es van excloure els pacients inicialment fràgils (de la Fase 2 transversal).

### 3.3.2. MOSTREIG I RECLUTAMENT

Van ser candidates a participar en aquest estudi una preselecció de 349 persones estratificades per gènere, seleccionades aleatòriament, a partir de les bases de dades dels tres centres d'atenció primària participants en l'estudi: Mataró Centre, Cirera-Molins i Argentona. Mataró Centre està situat en el centre de la ciutat i té una població assignada envellida. Cirera-Molins està situat en un barri perifèric treballador de la ciutat de Mataró. Argentona és un poble rural i residencial, molt proper a la ciutat de Mataró.

Les persones preseleccionades candidates a entrar a l'estudi, es van contactar telefònicament, per ser convidades a una visita informativa amb un metge al seu Centre d'Atenció Primària. Els participants a l'estudi van ser reclutats en aquesta visita, un cop informats i després de comprovar que complien amb tots els criteris de selecció, i d'haver obtingut el seu consentiment informat. El reclutament es va a dur a terme de gener a juliol del 2014.

Després de la selecció aleatoritzada dels 126 individus de la Fase 1, es va seguir el reclutament de les persones preseleccionades que accedien a participar, i es va proposar la inclusió proactiva, als pacients que complien criteris d'inclusió i no d'exclusió, que consultaven al seu metge durant aquell període (mostreig no aleatori), per tal d'ampliar la mostra fins 324 pacients.

### 3.3.3. JUSTIFICACIÓ GRANDÀRIA DE LA MOSTRA

#### FASE 1. Estudi observacional i transversal de prevalença

La grandària de la mostra va ser calculada per estimar una prevalença de fragilitat d'un 20% amb una precisió (interval de confiança del 95%) de  $\pm 6-7\%$ .

#### FASE 2. Estudi observacional i transversal

La grandària de la mostra es va estimar acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta de 0,2 en un contrast unilateral. Acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta inferior al 0.2 en un contrast bilateral, calien 277 no fràgils casos i 96 fràgils per detectar una Odds ratio mínima de 2, assumint una taxa d'exposició del 40% en el grup de fràgils. En total es pretenia reclutar una mostra de 373 individus però finalment se'n van poder reclutar 324.

#### FASE 3. Estudi observacional i prospectiu de seguiment a 2 anys d'una cohort

En la fase 3 de l'estudi es van seguir els 278 individus que inicialment no eren fràgils, és a dir, que eren robustos o prefràgils.

## 3.4. PRINCIPALS MESURES DEL RESULTAT

### 3.4.1 FRAGILITAT

L'estat de fragilitat o prefragilitat, es va mesurar segons els cinc criteris del fenotip fràgil definits per Fried (22). La presència de 3 ó més, d'aquests criteris defineix el fenotip fràgil, i la presència de 1 ó 2 d'aquests criteris, la presència del fenotip prefràgil. Els criteris de fragilitat de Fried són el següents:

- o Pèrdua de pes no intencionada de  $> 4,5$  kg o  $>$  al 5% respecte el valor de l'any previ.
  
- o Cansament. Cansament autoreferit segons les respostes a dues preguntes del CES-D scale (Center for Epidemiological Studies Depression): "Quantes vegades s'ha sentit esgotat la darrera setmana?" i "Quantes vegades ha sentit que no podia més la darrera setmana?". La resposta tres o més cops a la setmana a alguna de les dues preguntes es considera un criteri positiu.

- Quantes vegades durant la última setmana va considerar que qualsevol cosa li suposava un esforç ?
  1. Rarament o mai (< 1 al dia)
  2. Alguna vegada (1-2 dies)
  3. Força sovint (3-4 dies)
  4. La majoria del temps (> 4 dies)
  
- Quantes vegades durant la última setmana va considerar que “no tirava” o que no podia amb la seva ànima ?
  1. Rarament o mai (< 1 al dia)
  2. Alguna vegada (1-2 al dia)
  3. Força sovint (3-4 dies)
  4. La majoria del temps (> 4 dies)
  
- o Pobra activitat física: Com a cribratge de fragilitat, es va considerar criteri positiu, si no surt de casa o ho fa menys de 30 minuts al dia. Posteriorment es va passar l'enquesta autoadministrada IPAQ (122), per calcular el consum en kcal/setmanal. Fried considera criteri de fragilitat aquells que estan per sota el percentil 20 :
  - Homes consum < 383 kcal/setmana
  - Dones consum < 270 kcal/setmana
  
- o Velocitat de la marxa: Es considera criteri positiu, si per caminar 4,6 metres a ritme normal (sense ajuda d'altres persones), es situa per sota el percentil 20 més lent en relació a la seva alçada i gènere.
  - Homes d'alçada  $\leq 173$  cm i dones  $\leq 159$  cm que triguen  $\geq 6'$  en caminar 4,6 m tenen una velocitat de la marxa  $< 0,65$  m/s
  - Homes  $> 173$  cm i dones  $> 159$  cm que triguen  $\geq 7'$  en caminar 4,6 m tenen una velocitat de la marxa  $< 0.76$  m/s

El pacient es va posicionar 2 metres abans de la línia d'inici, i es va mesurar des de l'inici de la distància marcada, fins el final d'aquesta amb un cronòmetre. L'exercici es va repetir dos cops i es va considerar el millor resultat.



## Metodologia

---

o Força muscular de la mà dominant mesurada amb dinamòmetre JAMAR (kg). El criteri de fragilitat es situa en el percentil 20 ajustat segons gènere, talla i pes.

- Homes IMC Kg/m <sup>2</sup> ≤ 24	≤ 29 kg
≤ 24,1-26	≤ 30 kg
≤ 26,1-28	≤ 31 kg
>28	≤ 32 kg
- Dones IMC Kg/m <sup>2</sup> ≤ 23	≤ 17kg
≤23,1-26	≤ 17,3 kg
≤ 26,1-29	≤ 18kg
>29	≤ 21 kg

Es va mesurar estant el pacient dempeus, amb el braç dominant separat uns 15° del cos amb el colze lleugerament flexionat. Se'ls hi va demanar de pressionar amb la màxima força en 3 ocasions i es va recollir el millor resultat.

La absència dels criteris descrits defineix al pacient com a ROBUST, si presenta 1 ó 2 criteris positius es considera que el pacient és PREFRÀGIL, i si presenta 3 criteris positius es defineix al pacient com FRÀGIL, segons la escala dissenyada i validada per Fried (Fried 2001).

Es va estudiar la prevalença de la fragilitat, prefragilitat i de cada un dels cinc components de la fragilitat, pel conjunt de la mostra i per grups d'edat i gènere.

### 3.4.2. MASSA MUSCULAR

La massa muscular i la composició corporal es va estimar per bioimpedància amb el Bioelectrical Impedance Analyser, EFG3 Electrofluidgraph, Akern SRL. Aquest és un mètode d'anàlisi no invasiu, ràpid, validat i acceptat pels experts de la "European Working Group on Sarcopenia in Old People", que permet conèixer amb elevada exactitud el percentatge de massa grassa i massa magra (lliure de greix). El mètode es basa en l'aplicació d'una corrent elèctrica alterna, a una intensitat molt petita que mesura l'oposició dels materials biològics al pas de la corrent. L'aigua és el 60% del pes corporal i permet una bona conducció elèctrica. Els múscles contenen un 73% aproximadament d'aigua, però en canvi el greix és un mal conductor, que genera una resistència al pas de la corrent. La bioimpedància mesura la massa magra (teixit ossi i muscular) i restant del pes total, la massa magra, obtenim la massa grassa.

La bioimpedància que es va fer servir, té uns elèctrodes que actuen com entrada de la corrent, i uns de sortida que permeten mesurar el temps que es triga en arribar d'uns elèctrodes als altres. La persona amb més massa magra té un pas de corrent més ràpid.

S'ha de comprovar, que la hidratació del pacient sigui correcte, abans d'iniciar l'estudi, buidant la bufeta abans de fer la prova, retirant els elements metàl·lics de la roba, evitar l'activitat física intensa i el menjar en les hores prèvies, evitar diürètics, cafeïna i te i ajustar els paràmetres, a l'edat dels individus estudiats.

La bioimpedància permet estimar l'intercanvi Na/K, la massa, l'aigua i el metabolisme.

Les variables recollides van ser :

- L'aigua corporal en litres, i el percentatge d'aigua extracel.lular i intracel.lular en litres.
- La massa grassa , la massa magra i la massa muscular en kg i en percentatge.
- El ritme metabòlic basal en Kcal

### 3.4.3. FORÇA MUSCULAR DE PRENSIÓ DE LA MÀ

És una variable molt importat de l'estudi, que es va recollir a través del dinamòmetre analògic hand grip JAMAR que està calibrat i certificada la seva precisió. És ajustable a la mà i permet mesures de 0 a 90 kg.

La tècnica com es va fer servir, està explicada prèviament en la mesura del criteri de la força de cribratge de Fried.

## 3.5. PRINCIPALS FACTORS D'ESTUDI

### 3.5.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÀFIQUES

- Edat, sexe i centre de salut de referència.
- Nivell d'estudis: sense estudis, estudis primaris, secundaris o universitaris
- Situació familiar de la població estudiada: viu sol, en parella, amb parella i fills, amb fills, amb cuidador > 4 hores/dia.

### 3.5.2. COMORBIDITATS

Es va valorar la presència o no de les següents condicions clíniques cròniques segons constava a la història clínica informatitzada:

- Artrosi o reumatisme
- Ictus
- Malaltia vascular perifèrica
- HTA
- Infart de miocardi o insuficiència cardíaca
- Depressió
- Antecedent de malaltia oncològica
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica

- Asma
- Diabetis
- Hiperuricèmia/gota
- Dislipèmia
- Úlcera gàstrica
- Reflux gastroesofàgic
- Dispèpsia
- Malaltia hepàtica crònica
- Insuficiència renal crònica
- Parkinson
- Síndrome prostàtica
- Nombre de malalties

### 3.5.3 SÍNDROMES GERIÀTRIQUES

- Incontinència urinària
- Incontinència fecal
- Trastorns del son
- Caigudes prèvies
- Immobilitat
- Úlceres per pressió
- Delirium (síndrome confusional aguda)
- Nombre de medicaments, segons constava en la visita basal, en la prescripció electrònica del pacient, amb especial èmfasi amb els corticoides, antiinflamatoris, insulina i antidiabètics orals.

### 3.5.4. ESTAT NUTRICIONAL I HÀBITS DIETÈTICS

Es van valorar mesures antropomètriques, MNA, mesures bioquímiques i hàbits dietètics.

#### Mesures antropomètriques:

- Pes (en kg), alçada (en cm) i índex de massa corporal IMC Kg/m<sup>2</sup>.
- Circumferència de maluc i cintura en cm
- Relació cintura/maluc en cm.
- Plec tricipital en cm.
- Pèrdua pes involuntari recent superior a 4,5 kg o > 5% del seu pes en el darrer any, segons es recull durant el cribratge de fragilitat.

Mini Nutritional Assessment short-form (MNA sf) (123) permet fer el cribratge amb 6 variables, que corresponen a paràmetres antropomètrics, globals i dietètics, que permeten una puntuació màxima assolible de 14 punts.

- 1) Ha menjat menys per manca de gana, problemes digestius, dificultats de masticació o deglució en les últims 3 mesos ?
- 2) Hi ha una pèrdua recent de pes en els últims 3 mesos ?
- 3) Quina mobilitat té per sortir de casa, o per moure's pel domicili o per aixecar-se del llit ?
- 4) Ha tingut alguna malaltia aguda o estrès psicològic en els darrers 3 mesos ?
- 5) Presenta algun problema neuropsicològic (deterior cognitiu moderat o greu) ?
- 6) Índex de Massa Corporal pes en Kg/ alçada en m<sup>2</sup>

Segons els seus autors, l'interpreten de la següent manera:

- de 12-14 punts bona nutrició
- de 8 a 11 punts risc de malnutrició
- de 0 a 7 punts malnutrició.

Indicadors bioquímics de malnutrició: albúmina mg/dL i colesterol total mg/dL. Aquestes variables s'han utilitzat tan en forma continua com en forma categòrica segons els valors de referència de normalitat.

Vitamines i micronutrients: Vitamina D, A, E i Calç, magnesi, zinc i seleni.

Hàbits dietètics: es van valorar segons l'enquesta Qüestionari nutricional de freqüència de consum alimentari curt (124), que permet fer un anàlisi qualitatiu i quantitatiu de la ingesta alimentària en el darrer mes i la darrera setmana, i estimar l'equivalència de la ingesta diària en Kcal, i en consum proteic, de carbohidrats, de greix, de fibra i d'alcohol.

### 3.5.5. HORMONES ANABÒLIQUES

S'han determinat els nivells de les següents hormones d'acord amb les unitats que s'expressen a continuació. Aquestes variables s'han utilitzat tant en forma continua com en forma categòrica. Per categoritzar s'han fet servir com punt de tall els valors de referència de normalitat i a més a més en el cas de la Ghrelina i la testosterona s'ha fet servir el punt de tall del percentil 25 en homes i dones.

- Ghrelina total en dejú pg/ml
- IGF-1 (insulingrow factor) ng/ml
- Insulina mcUI/ml
- Testosterona pg/ml
- Cortisol µp/ml

Les mostres es van processar i congelar a -80° el mateix de dia de la extracció. Van ser enviades al Centre de Diagnòstic Biomèdic del Hospital Clínic de Barcelona on es van fer les determinacions mitjançant les tècniques i els kits comercialitzats, àmpliament utilitzats

## Metodologia

---

i validats. La Ghrelina total es va mesurar per radioimmunoassaig RIA (LINCO Research, St Charles, Missouri, USA).

### 3.5.6. FACTORS INFLAMATORIS

S'han determinat d'acord amb les unitats que s'expressen a continuació. Aquestes variables s'han utilitzat tan en forma continua com en forma categòrica, fent servir com punt de tall els valors de referència de normalitat.

- PCR mg/dl
- Interleuquina-6 pg/mL
- TNF- $\alpha$  pg/mL

Es van determinar mitjançant kits validats i comercialitzats.

### 3.5.7. ALTRES PARÀMETRES ANALÍTICS:

S'han determinat d'acord amb les unitats que s'expressen a continuació. Aquestes variables s'han utilitzat tan en forma continua com en forma categòrica, fent servir com punt de tall els valors de referència de normalitat.

- Hemograma bàsic: hemoglobina en g/dl i hematòcrit en %
- Fórmula leucocitària i plaquetària  $\times 10^3/\mu\text{l}$
- Creatinina mg/dl i filtrat glomerular.
- Glucosa mg/dl que juntament amb la determinació d'insulina permetia calcular l'índex Homa de resistència a la insulina.
- L'acrònim HOMA-IR representa les sigles en anglès del model homeostàtic per avaluar la resistència a la insulina ("homeostatic model assessment"). Utilitza la glucosa i la insulina en dejú. En condicions normals existeix un equilibri entre la producció hepàtica de glucosa i la secreció d'insulina per les cèl·lules beta del pàncrees. Quan un pacient té "Resistència a la Insulina" es produeix una inadequada captació de la glucosa dependent de la insulina per part dels teixits, en especial del fetge, múscul i teixit adipós, que provoca una hiperglucèmia acompanyada d'una sobreproducció pancreàtica d'insulina. Es considera un factor de risc per malalties cardiovasculars com la hipertensió arterial, la cardiopatia isquèmica, per la diabetes mellitus i el síndrome metabòlic. Es va considerar un resultat de 3, com a punt de tall indicador d'insulino-resistència.

### 3.5.8. EXPLORACIÓ FÍSICA

- Tensió arterial mm Hg
- Flux expiratori màxim (FEM) – Peak flow peak expiratory flow (PEF) permet la valoració de la funció pulmonar segons les taules de referència ajustades per edat i gènere. Es va fer servir com punt de tall per la valoració categòrica  $\leq 340$  L/min en homes i  $\leq 250$  L/min en dones.
- Si surt habitualment fora de casa. Si ho fa, quantes hores diàries camina fora de casa.
- Si té antecedent de caiguda en els darrers 3 mesos. Quantes n'hi ha hagut ?
- Pot pujar un pis per les escales? És l'ítem que valora la resistència dins del "FRAIL questionnaire" test de fragilitat (33).
- Velocitat de la marxa calculant el temps amb segons amb un decimal i sense arrodonir per a caminar 4,6 metres a pas normal, sense córrer.
- Timed-up-and-go test mesura el temps en segons per aixecar-se d'una cadira, caminar 3 metres, tornar a la cadira i seure de nou(40)
- Test d'equilibri unipodal valora la capacitat de mantenir l'equilibri en un sol peu durant 5 segons (si/no)
- Força muscular de la mà segons el "hand grip mesurada amb dinamòmetre JAMAR "explicat prèviament.

### 3.5.9. CAPACITAT FUNCIONAL

Segons l'índex de Barthel (125). Aquesta escala avalua 10 activitats de la vida diària atorgant 0, 5 o 10 punts a cada una d'elles: continència d'esfínters urinari i fecal, capacitat per desplaçar-se al water, capacitat per pentinar-se, per higiene de les dents, per la dutxa, per vestir-se, per alimentar-se, per les transferències des d'un llit o una cadira, capacitat per caminar i per pujar/baixar escales. En total puntua entre un mínim de 0 i un màxim de 100 punts (capacitat plena per les AVD) incrementant de 5 en 5 punts. S'interpreta de la següent manera:

- 95-100 punts: No dependència
- 60-90 punts: dependència lleu
- De 45 a 55 punts és una dependència moderada
- De 20 a 40 punts és una dependència greu
- Menys de 20 punts és una dependència total

### 3.5.10. ACTIVITAT FÍSICA

L'Avaluació de l'activitat física es va realitzar amb els resultats de l'enquesta IPAQ International Physical Activity Questionnaire (122). Aquesta enquesta consta de 7 preguntes

## Metodologia

---

que valora les caminades, l'activitat física moderada i l'activitat física vigorosa, i calcula el minuts que s'han dedicat a cada una d'aquestes activitats durant la última setmana. Posteriorment el sumatori de tot el temps permet fer una estimació del consum metabòlic equivalent en Kilocories i MET\* (Metabolic Energy Turnover)

L'equació que permet transformar els METs en Kcal/min és:

$$0.0175 \times \text{METs} \times \text{pes en Kg} = \text{Kcal/min}$$

Les caminades són al menys de 10 minuts. L'activitat física moderada considera transportar pesos lleugers, o anar amb bicicleta a velocitat regular. L'activitat física vigorosa considera aixecar pesos pesats, cavar o anar ràpid amb bicicleta

1. Caminades: 3'3 MET\* x minuts de caminada x dies per setmana
2. Activitat Física Moderada: 4 MET\* x minuts x dies per setmana
3. Activitat Física Vigorosa: 8 MET\* x minuts x dies per setmana

Total = caminada + activitat física moderada + activitat física vigorosa .

Vam classificar el nivells d'activitat física per intervals: < 500 METs, de 500-1000 METs, de 1000-1500 METs, > 1500METs.

Es considera pobra activitat física < 600 METs.

### 3.5.11. QUALITAT DE VIDA

Es va valorar segons el qüestionari Euro Qol 5D (126) que considera les variables de mobilitat, de cura personal, de capacitat per les activitats de la vida diària (feina, estudi, domèstiques, familiars o de oci), el dolor o malestar i l'estat anímic ansiós o depressiu. Pregunta pel seu estat de salut comparativament amb la situació en els 12 mesos previs i fa servir un termòmetre per a l'autovaloració de la qualitat de vida relacionada amb la salut entre 0 (la pitjor imaginable) i 100 (òptima), considerant l'estat de salut en el dia de l'entrevista.

### 3.5.12. DOLOR

- Dolor: absència / moderat / sever segons es pregunta a l' Euro Qol 5 D
- Escala visual analògica de la gana de 0 a 10, respecte la sensació que experimentaven en el darrer mes, just abans d'iniciar l'àpat.

---

### 3.5.13. HÀBITS TÒXICS:

- Tabac: patró de consum i nombre de cigarretes
- Alcohol: patró de consum i grams d'alcohol /dia. (També es va recollir en detall tipus de begudes alcohòliques en el qüestionari nutricional de freqüència de consum alimentari).

## 3.6. CONTROLS I TEMPS DE SEGUIMENT ESTUDI LONGITUDINAL

En la Fase 3 de l'estudi es va fer un seguiment de dos anys amb controls anuals. En aquests controls es van mesurar les principals mesures del resultat descrites (fragilitat, massa muscular i força muscular) de la mateixa manera que en la visita basal.

## 3.7. FONT D'INFORMACIÓ

La informació sobre la comorbiditat i la medicació crònica es van recollir de la base de dades de l'historial mèdic electrònic dels centres d'Atenció Primària. La resta de la informació es va obtenir directament del pacient, per part d'un professional sanitari degudament entrenat i format en la valoració funcional i en l'administració de tots el qüestionaris utilitzats.

## 3.8. ANÀLISI ESTADÍSTICA

### Fase 1.

Les variables contínues es van descriure utilitzant mitjanes i desviacions estàndards . Les variables categòriques es van descriure utilitzant percentatges. S'ha estimat la prevalença de fragilitat i dels seus components juntament amb el seu interval de confiança del 95%. Per avaluar l'associació de la fragilitat amb altres variables categòriques es va fer servir el test de la Chi<sup>2</sup> o el test exacte de Fisher (en cas de valors esperats inferiors a 5). Per avaluar l'associació de la fragilitat amb altres variables numèriques es va fer servir el test de la t d'Student o el de la U de Mann-Whitney segons es complien o no els criteris per aplicar un test paramètric o no paramètric. L'Odds ratios (OR) i el 95 % IC (Interval de confiança) es va estimar com a mesura de l'associació entre fragilitat i altres variables d'estudi, mitjançant una anàlisi de regressió logística. Totes les anàlisis es van dur a terme pel conjunt de tota la mostra i separatament per homes i dones. La significació estadística es va fixar a un nivell de significació estadística  $\alpha < 0,05$ .



## Metodologia

---

### Fase 2 i 3

Com en la fase anterior, les variables contínues es van descriure utilitzant mitjanes i desviacions estàndards i les variables categòriques utilitzant percentatges. La comparació entre els 3 grups (robusts, prefràgils i fràgils) es va fer utilitzant el test  $X^2$  o amb el test exacte de Fisher per a les variables categòriques i ANOVA o el test de Kruskal-Wallis test per les variables numèriques.

Per l'estudi dels factors associats a la fragilitat, es van sumar els subgrups de robusts i prefràgils per tal de comparar el grup de no fràgils contra els fràgils. Les Odds Ratio i els seus intervals de confiança del 95% es van estimar mitjançant regressió logística.

Es va fer una anàlisi bivariada inicial de totes les variables, i aquelles que van mostrar una associació amb la fragilitat amb una  $p < 0,10$  van ser incloses en un model multivariat. Quan es detectava multicolinealitat entre diferents variables, es seleccionava la més genèrica. Inicialment es van fer 3 models parcials multivariats, un 1er per dades sociodemogràfiques i els estils de vida, un 2º per patologies i medicació i un 3er per paràmetres analítics. Finalment es va crear un model multivariat final amb les variables que tenien un  $p < 0,10$  en els models parcials previs. L'anàlisi es va dur a terme pel conjunt de tota la mostra i separatament entre homes i dones. La significació estadística es va fixar a un nivell de significació estadística  $\alpha < 0,05$ .

En l'anàlisi de la fase longitudinal es va estimar la incidència de fragilitat, expressada com el nombre de nous casos de fragilitat per 100 persones-any, sobre tota la mostra i pel subgrups de robusts i prefràgils. L'anàlisi dels factors de risc de fragilitat es va realitzar mitjançant regressió logística bi i multivariada seguin la mateixa metodologia d'anàlisi descrita per l'anàlisi dels factors associats a fragilitat de la fase transversal.

## 3.9. ASPECTES ÈTICS

### Informació i consentiment informat

Als participants se'ls va explicar, en la primera visita de reclutament en el seu centre de salut de referència, totes les característiques de l'estudi i la seva durada. En aquesta primera visita van firmar el consentiment informat de forma voluntària i altruista. Posteriorment a les extraccions analítiques de l'estudi, se'ls va informar dels resultats analítics obtinguts a través del seu metge de família de referència. Es va posar especial cura en la confidencialitat de les dades, que són conservades a la unitat de recerca del Consorci Sanitari del Maresme. El full d'informació i el de consentiment informat es presenten a l'annex 2 i 3.

Al tractar-se d'un estudi observacional sense cap prova considerada invasiva, no va implicar cap risc addicional pel pacient, que va seguir la pràctica clínica habitual.

### Confidencialitat de les dades

Totes les dades van ser tractades de manera confidencial i en conformitat amb el que estableix la llei. Les dades registrades al quadern de recollida de dades i a la base de dades electrònica, estaven totalment dissociades de qualsevol dada personal que permetés identificar el pacient.

El protocol d'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica del Consorci Sanitari del Maresme (CEIC CSdM) (codi 64/13) (veure annex 2).



## RESULTATS

### 4.1.FASE 1: ESTUDI TRANSVERSAL DE PREVALENÇA

#### 4.1.1.DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

Es van convidar a participar a l'estudi 349 persones de 75 anys o més que vivien a la comunitat, dels quals un 14.7% van ser exclosos per no complir els criteris de selecció (per estar institucionalitzats o haver canviat de centre de salut de referència), un 49.2% van rebutjar participar i la resta 36.1% (126 individus) van acceptar participar. La taxa d'acceptació va ser d'un 42.3% entre els participants que complien els criteris d'inclusió.

Dels 126 individus, 67 eren homes (53%) i 59 eren dones (47%). La mitjana d'edat va ser 80.3 (3.5 D.E.) anys.

Les principals comorbiditats de la mostra van ser: l'artrosi 63.5%, la malaltia cardiovascular 23%, la depressió 20.6%, la diabetis mellitus 20.6%, el risc de malnutrició 7.3% amb una mitjana de 6.1 (3.4 D.E.) medicaments per pacient. La capacitat funcional mitjana segons en l'Índex de Barthel va ser de 95.4 punts (6.8 D.E.).

#### 4.1.2.PREVALENÇA DE FRAGILITAT I DELS SEUS COMPONENTS

La prevalença de fragilitat va ser d'un 29,4% (IC 95%: 21.4%-37.3%) i la prevalença de prefragilitat va ser d'un 35,7% (IC 95%: 27,3%-44.1%).

Com es pot veure en la taula 1 la prevalença de fragilitat va ser més alta en les dones i en els majors de 80 anys.

Taula 1. Prevalença de fragilitat i prefragilitat segons l'edat i el gènere.

	Mostra Total n=126	Homes n=67	Dones n=59	<i>p</i>	75-80 anys n=62	>80 anys n=64	<i>p</i>
Robust	44 (34.9%)	33 (49.3%)	11(18.6%)	<.001	24(38.7%)	20(31.3%)	<.001
Pre - fràgil	45 (35.7%)	22 (32.8%)	23 (39%)		23(51.1%)	22(34.4%)	
Fràgil	37 (29.4%)	12 (17.9%)	25(42.4%)		15(24.2%)	22(34.4%)	

## Fase 1. Estudi transversal de prevalença

En la taula 2 es presenten les prevalences dels components de la fragilitat en les persones prefràgils i fràgils, sent la poca força i la poca activitat física les més prevalent, afectant a més de la meitat dels prefràgils i quasi la totalitat dels fràgils. La fatiga i la marxa alentida afecten a una quarta part dels prefràgils i més de la meitat dels fràgils. La pèrdua de pes és el component de fragilitat menys prevalent.

Taula 2. Prevalença dels components de la fragilitat comparant els individus prefràgils i fràgils.

Criteri de Fried	Fràgil N=37	Prefràgil N=45
Pèrdua de pes	5 (13.5%)	1 (2.2%)
Fatiga	23 (62.2%)	11 (24.4%)
Poca força	36 (97.3%)	27 (60%)
Marxa alentida	24 (64.4%)	11 (24.4%)
Pobra activitat física	35 (94.6%)	27 (60%)

La taula 3 mostra que les dones tenien una prevalença més elevada de fatiga i aleniment de la marxa. En canvi no es van observar diferències segons els grups d'edat.

Taula 3. Prevalença dels diferents criteris de fragilitat segons gènere i grups d'edat

Criteri de Fried	>80 anys n=64	75-80 anys n=62	<i>P</i>	Dones n=59	Homes n=67	<i>P</i>
Pèrdua de pes	4.7%	4.8%	1	5.1%	4.5%	1
Fatiga	25.0%	29.0%	0.610	47.5%	9.0%	<0.001
Poca força	57.8%	41.9%	0.075	57.6%	43.3%	0.108
Marxa alentida	29.7%	25.8%	0.627	40.7%	16.4%	0.002
Pobra activitat física	54.7%	43.5%	0.211	57.6%	41.8%	0.076

## Resultats

### 4.1.3 ASSOCIACIONS ENTRE ELS DIVERSOS COMPONENTS DE LA FRAGILITAT

A la taula 4 es presenta la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius de cada component de la fragilitat per separat en el diagnòstic de la fragilitat. S'observa que la poca força i la pobra activitat física tenen una alta sensibilitat i un alt valor predictiu negatiu. En canvi, la pèrdua de pes presenta una baixa sensibilitat però una alta especificitat i un alt valor predictiu positiu.

Taula 4. Sensibilitat, Especificitat i valors predictius per a cada component de fragilitat.

Components de fragilitat	Sensibilitat	Especificitat	Valor Predictiu Positiu	Valor Predictiu Negatiu
Pèrdua de pes	13.5%	98.9%	83.3%	73.3%
Fatiga	62.2%	87.6%	67.6%	84.8%
Poca força	97.3%	69.7%	57.1%	98.4%
Alentiment de la marxa	64.4%	87.6%	71.4%	85.7%
Pobra activitat física	94.6%	69.7%	56.4%	96.9%

La taula 5 presenta l'estudi de les concordances entre els diferents components a través de l'índex Kappa, de les que destaca l'alta concordança entre la poca força muscular i la pobra activitat física. En canvi, la resta de les concordances es poden considerar dèbils i la pèrdua de pes mostra una concordança pràcticament nul·la amb els altres components de la fragilitat descrits per L. Fried.

Taula 5. Concordança entre els diferents components de fragilitat segons l'Índex Kappa(p)

	Fatiga	Poca força	Marxa alentida	Pobra activitat física
Pèrdua de pes	0.075 (0.193)	0.32 (0.403)	0.071 (0.213)	0.002 (0.968)
Fatiga		0.222* (0.005)	0.222* (0.013)	0.169* (0.034)
Poca força			0.175* (0.029)	0.921* (< .001)
Marxa alentida				0.153 (0.057)

\* Chi<sup>2</sup> amb p<0.05

### 4.1.4. PRINCIPALS FACTORS ASSOCIATS A CADA COMPONENT DE FRAGILITAT

La taula 6 presenta els principals factors associats amb cada component de Fried. En aquesta taula destaca que:

- La pèrdua de pes està associada amb el nombre de comorbiditats, la bronquitis crònica i el nombre de medicaments prescrits.
- La fatiga està associada amb el gènere femení, amb algunes comorbiditats (com l'artrosi, l'ictus o la depressió), el nombre de malalties, el nombre de fàrmacs, les caigudes, la capacitat funcional (índex de Barthel) i la malnutrició. La activitat fora de casa i les hores caminades fora de casa s'associen negativament amb la fatiga.
- La poca força està associada a la diabetis, la depressió, la bronquitis crònica, el nombre de malalties, el nombre de fàrmacs, les caigudes i l'índex de Barthel de forma positiva i amb l'activitat fora de casa i les hores caminades de forma negativa.
- La marxa alentida està relacionada amb el gènere femení, l'ictus, les caigudes, i la capacitat funcional forma positiva i amb l'activitat fora de casa i les hores caminades al dia de forma negativa.
- La pobra activitat física està associada amb el nombre de les comorbiditats, especialment amb la diabetis, el nombre de malalties, les caigudes prèvies, la capacitat funcional i la valoració nutricional de forma positiva i amb les activitats fora de casa, les hores caminades al dia de forma negativa.



Taula 6. Principals factors associats amb els components de Fried.

Taula 6	Pèrdua de pes	Fatiga	Poca força	Marxa alentida	Pobra activitat física
<b>Sociodemogràfiques :</b>					
- edat	1.06 (0.58-1.33)	1.02 (0.91-1.14)	1.10 (0.99-1.22)	1.10 (0.99-1.23)	1.09 (0.99-1.21)
- dones	1.14 (0.22-5.89)	9.18 (3.44-24.5)	1.78 (0.88-3.62)	3.49 (1.52-8.00)	1.89 (0.93-3.85)
<b>Comorbiditats :</b>					
Artrosi	1.16 (0.20-6.58)	9.07 (2.59-31.8)	1.74 (0.83-3.62)	1.98 (0.83-4.71)	1.65 (0.79-3.44)
Diabetis	-	1.59 (0.63-4.01)	3.46 (1.33-8.95)	1.20 (0.47-3.08)	3.60 (1.39-9.33)
Ictus	4.50 (0.75-27.2)	3.15 (1.01-9.78)	1.38 (0.45-4.24)	5.95 (1.83-19.3)	1.43 (0.47-4.40)
Depressió	4.22 (0.80-22.3)	7.29 (2.85-18.7)	2.75 (1.09-6.91)	1.88 (0.75-4.66)	2.31 (0.94-5.67)
Insuficiència cardíaca	1.72 (0.30-9.92)	1.04 (0.41-2.64)	1.09 (0.48-2.51)	0.61 (0.23-1.66)	0.95 (0.42-2.19)
Bronquitis crònica	8.23 (1.50-45.1)	1.27 (0.41-3.97)	3.47 (1.05-11.4)	2.28 (0.78-6.69)	2.55 (0.83-7.81)
Nombre de malalties	1.40 (0.90-2.16)	1.58 (1.22-2.05)	1.34 (1.07-1.68)	1.25 (0.99-1.58)	1.29 (1.04-1.60)
Nombre de fàrmacs	1.31 (1.06-1.62)	1.29 (1.13-1.48)	1.15 (1.02-1.28)	1.11 (0.99-1.24)	1.06 (0.96-1.18)
<b>Caigudes</b>	-	3.92 (1.48-10.4)	8.00 (2.22-28.8)	4.75 (1.78-12.7)	4.10 (1.40-12.0)
<b>Activitat física</b>					
-Vida fora de casa	0.50 (0.05-4.72)	0.15 (0.04-0.53)	0.08 (0.01-0.61)	0.23 (0.07-0.79)	0.17 (0.04-0.80)
-Hores caminades fora de casa	0.97 (0.92-1.02)	0.98 (0.96-0.99)	0.98 (0.97-0.99)	0.98 (0.96-0.99)	0.98 (0.97-1.00)
<b>Punts Índex de Barthel</b>					
< 90	-	5.40 (2.21-13.2)	7.14 (2.51-20.3)	7.70 (3.09-19.2)	5.70 (2.13-15.3)
< 100	0.55 (0.10-3.13)	7.23 (2.84-18.4)	3.49 (1.68-7.29)	9.83 (3.68-26.2)	3.24 (1.56-6.73)

## 4.2. FASE 2: ESTUDI TRANSVERSAL DELS FACTORS ASSOCIATS A FRAGILITAT I MASSA I FORÇA MUSCULAR

### 4.2.1 DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA D'ESTUDI

Dels 324 individus reclutats, 170 (52.2%) eren homes i 154 (47.5%) dones amb una edat mitjana de 80.1 (3.5) anys.

Les principals comorbiditats detectades en tota la mostra van ser la HTA en un 70.0%, l'artrosi en un 52.4%, la dislipèmia en un 50.9%, la diabetis mellitus en un 24.2%, la cardiopatia isquèmica en un 21.5% i la depressió en un 19.6%.

Del total de la mostra 104 (32%) es van considerar robustos, 174 (53.3%) prefràgils i 46 (14%) fràgils .

### 4.2.2 FACTORS ASSOCIATS A LA FRAGILITAT

#### 4.2.2.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES

A la taula 7 es comparen les principals característiques sociodemogràfiques entre robusts, prefràgils i fràgils. S'observen diferències significatives entre aquests grups en el percentatge de dones, els que viuen sols i en el nivell d'estudis.

Taula 7. Característiques sociodemogràfiques associades a la fragilitat.

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Edat	79.6 (3.07)	80.1 (3.6)	81.1 (3.8)	0.057
% Dones	28.80%	51.10%	76.10%	<0.001
Viure sol	17.30%	27.00%	37.00%	0.029
Educació secundària o superior	31.00%	15.00%	6.50%	0.001

La taula 8 presenta l'associació de les variables sociodemogràfiques amb la fragilitat, expressada en forma d'Odds Ratio (OR) i el seu interval de confiança del 95% (IC 95%).

Taula 8. Característiques sociodemogràfiques associades amb la fragilitat segons homes i dones (OR; IC 95%)

	Total	Homes	Dones
Edat	1.10 (1.01–1.19)	1.20 (1.02–1.42)	1.06 (0.96–1.17)
% Dones	4.25 (2.07–8.72)	–	–
Viure sol	1.92 (0.99–3.72)	–	1.55 (0.73–3.32)
≥ Educació secundària	0.26 (0.08–0.88)	0.70 (0.15–3.39)	4 (0.02–1.12)

## Resultats

### 4.2.2.2. COMORBIDITATS, SÍNDROMES GERIÀTRIQUES I MEDICAMENTS

A la taula 9 es compara la prevalença de diverses comorbiditats entre els diferents estats de fragilitat. Destaca l'associació de l'artrosi, l'ictus, la depressió, la diabetis, la dispèpsia i el nombre total de malalties amb els estats de fragilitat.

Taula 9. Comorbiditats associades als diversos estats de fragilitat

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Artrosi	31.70%	55.80%	87.00%	<0.001
Cardiopatia isquèmica	18.30%	23.30%	21.70%	0.619
Vasculopatia perifèrica	13.50%	14.00%	26.10%	0.102
Ictus	8.70%	7.00%	23.90%	0.003
Depressió	10.60%	19.80%	39.10%	<0.001
Càncer	1.00%	1.20%	6.50%	0.041
MPOC*	11.50%	14.00%	17.40%	0.621
Asma	7.70%	7.60%	10.90%	0.753
Diabetis	14.40%	26.70%	37.00%	0.006
Úlcera gàstrica	5.80%	5.20%	10.90%	0.362
Reflux gastroesofàgic	6.70%	11.00%	17.40%	0.14
Malaltia hepàtica crònica	1.90%	1.70%	6.50%	0.164
Dispèpsia	2.90%	5.80%	30.40%	<0.001
HTA	66.00%	69.20%	82.60%	0.115
Hiperuricèmia/gota	18.60%	14.50%	23.90%	0.292
Dislipèmia	44.10%	51.70%	63.40%	0.105
Nombre comorbiditats	2.9 (1.5)	3.6 (1.7)	5.3 (2.1)	<0.001

\*MPOC Malaltia pulmonar obstructiva crònica

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

La taula 10 presenta l'associació de les comorbilitats amb la fragilitat. Aquesta taula 10 assenjala una forta associació de l'artrosi, la vasculopatia perifèrica, l'hipertensió arterial, l'ictus, l'antecedent de càncer amb la fragilitat a tota la mostra i, la depressió en les dones i la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la dispèpsia i la diabetis en homes. El nombre de malalties també està associada a la fragilitat en ambdós gèneres.

Taula 10. Comorbilitats associades a la fragilitat segons homes o dones (OR; IC 95%)

	Total	Homes	Dones
Artrosi	7.60 (3.12–18.5)	4.68 (1.19–18.3)	6.96 (2.02–24.0)
Cardiopatia isquèmica	1.02 (0.48–2.18)	2.36 (0.68–8.14)	0.94 (0.32–2.73)
Vasculopatia perifèrica	2.21 (1.05–4.64)	0.77 (0.09–6.39)	2.27 (0.96–5.36)
Ictus	3.82 (1.70–8.58)	3.83 (0.91–16.1)	4.74 (1.58–14.2)
Depressió	3.30 (1.68–6.47)	1.02 (0.12–8.58)	2.68 (1.23–5.84)
Càncer	6.35 (1.24–32.5)	5.13 (0.49–53.9)	–
MPOC	1.40 (0.61–3.25)	4.86 (1.37–17.2)	0.76 (0.21–2.85)
Asma	1.48 (0.53–4.15)	1.47 (0.17–12.7)	1.27 (0.38–4.26)
Diabetis	1.56 (0.68–3.59)	4.34 (1.25–15.1)	1.56 (0.68–3.59)
Úlcera gàstrica	2.12 (0.73–6.15)	4.77 (0.86–26.3)	1.30 (0.33–5.19)
Reflux gastroesofàgic	2.02 (0.85–4.80)	4.14 (0.76–22.4)	1.16 (0.42–3.19)
Malaltia hepàtica crònica	3.78 (0.87–16.4)	6.76 (1.15–39.8)	–
Dispèpsia	8.78 (3.79–20.3)	21.7 (4.48–105.4)	4.84 (1.78–13.2)
HTA	2.24 (1.00–4.99)	1.30 (0.33–5.09)	2.71 (0.97–7.53)
Hiperuricèmia/gota	1.64 (0.78–3.48)	2.86 (0.82–9.92)	2.53 (0.83–7.68)
Dislipèmia	1.83 (0.92–3.58)	0.93 (0.24–3.58)	2.02 (0.88–4.64)
Nombre comorbilitats	1.72 (1.42–2.08)	1.92 (1.30–2.82)	1.69 (1.34–2.13)

### Dolor

La taula 11 mostra l'associació entre el dolor i la fragilitat. S'observa que el dolor sever està fortament associat amb la fragilitat tant en els homes com en les dones.

Taula 11. Associació del dolor amb la fragilitat

	Robust	Pre fràgil	Fràgil	<i>p</i>	Total OR (95% IC)	Homes OR (95% IC)	Dones OR (95% IC)
No Dolor	51.5%	42.0%	13.0%		1	1	1
Moderat	46.6%	51.7%	54.3%	<.001	3.8 (1.5-9.6)	2.9 (0.7-12.1)	2.9 (0.8-10.4)
Sever	1.9%	6.3%	32.6%		24.2 (8.0-73.2)	15.3 (2.0-119.1)	16.4 (3.8-70.1)

## Resultats

### Exploració física i síndromes geriàtriques

La taula 12 compara les variables de l'exploració física i les síndromes geriàtriques entre els grups robusts, prefràgils i fràgils. A la taula 13 es presenta l'associació de les variables de l'exploració física i les síndromes geriàtriques amb la fragilitat. El flux expiratori màxim inferior al percentil 20 s'associa a la fragilitat, al igual que les síndromes geriàtriques. La incontinència urinària s'associa més fortament a la fragilitat els homes i la incontinència fecal en les dones. Les caigudes prèvies s'associen a la fragilitat d'una manera més intensa en als homes.

Taula 12. Exploració física i síndromes geriàtriques associades a la fragilitat

	Robust	Pre fràgil	Fràgil	<i>p</i>
Peakflow ≤ percentil 20	24.3%	47.8%	77.8%	<0.001
Incontinència urinària	4.8%	22.4%	65.2%	<0.001
Incontinència fecal	1.0%	1.1%	13.0%	<0.001
Trastorns son	22.1%	43.7%	54.3%	<0.001
Caigudes prèvies	1.9%	11.5%	52.2%	<0.001

Taula 13. Exploració física i síndromes geriàtriques associades amb la fragilitat segons gènere

	Total OR (95% IC)	Homes OR (95% IC)	Dones OR (95% IC)
Peakflow ≤ percentil 20	5.58 (2.65–11.8)	4.01 (1.12–14.4)	4.83 (1.86–12.6)
Incontinència urinària	9.97 (2.02–19.8)	14.7 (3.91–55.3)	5.93 (2.61–13.5)
Incontinència fecal	13.8 (3.31–57.2)	7.85 (0.66–94.1)	19.7 (2.21–174.7)
Trastorns dormir	2.15 (1.15–4.04)	1.12 (0.28–4.41)	1.72 (0.79–3.73)
Caigudes prèvies	12.7 (6.15–26.2)	46.5(9.90–18.5)	5.94 (2.59–13.6)

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### Medicaments

La taula 14 compara el nombre de medicaments entre els grups robusts, prefràgils i fràgils i la taula 15 presenta l'associació del nombre de medicaments amb la fragilitat. S'observa un increment del risc de fragilitat conforme augmenta el nombre de medicaments.

Taula 14. Comparació del nombre de medicaments segons estats de fragilitat.

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Nombre medicaments	5 (3)	6 (3)	8 (3)	<0.001
≤ 5	67 (65.0%)	88 (52.1%)	7 (15.2%)	<0.001
6-10	33 (32.0%)	76 (45.0%)	30 (65.2%)	
>10	3 (2.9%)	5 (3.0%)	9 (19.6%)	

Taula 15. Associació del nombre de medicaments amb la fragilitat per homes i dones (OR i IC95%)

	Total OR (95% IC)	Homes OR (95% IC)	Dones OR (95% IC)
Nombre medicaments	1.32 (1.19–1.47)	1.24 (1.03–1.49)	1.40 (1.20–1.63)
≤ 5	1	1	1
6-10	6.09 (2.58–14.4)	13.8 (1.70–111.9)	4.53 (1.70–12.1)
>10	24.9 (7.38–84.1)	12.7 (0.72–25.7)	88.0 (9.36–827.1)

La taula 16 presenta els fàrmacs que van mostrar relació amb la fragilitat que són: els fàrmacs pel dolor, la vitamina D, els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina, els antidiabètics i els antiepilèptics. Quan s'analitzen els fàrmacs, ajustats per les malalties que havien motivat la seva indicació, l'associació amb la fragilitat deixa de ser estadísticament significativa. Per exemple, és el cas del paracetamol i els antiinflamatoris no esteroïdals ajustats pel dolor i l'artrosi, o els diürètics ajustats per la hipertensió, l'omeprazol ajustat per la dispèpsia i antiinflamatoris no esteroïdals, i els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) ajustats per la depressió.

## Resultats

Taula 16. Tipus de fàrmacs relacionats a la fragilitat

	Fràgils	No Fràgils	<i>p</i>
Paracetamol i AINES*	78.3%	52.2%	0.001
Insulina i antidiabètics	10.9%	2.5%	0.017
Anti-ressortius ossis	15.2%	5.8%	0.03
Diürètics	52.2%	36.0%	0.036
Omeprazol	65.2%	47.8%	0.029
Vitamina D	32.6%	11.2%	<0.001
ISRS*	30.4%	10.8%	<0.001
Antiepilèptics	21.7%	4.7%	<0.001

\*AINES antiinflamatoris no esteroïdals. \*ISRS inhibidors selectius recaptació de serotonina

### 4.2.2.3. CAPACITAT FUNCIONAL, ESTILS DE VIDA I HÀBITS TÒXICS

El consum de tabac i d'alcohol no es va associar a la fragilitat, ni en homes ni en dones.

Els estils de vida relacionats amb l'activitat física i les variables funcionals estaven fortament associades a les tres categories de fragilitat, com s'observa en la taula 17. Gairebé la meitat dels pacients fràgils no sortien de casa. Una tercera part dels fràgils tenien antecedent de caigudes. Més de la meitat dels ancians fràgils eren incapaços de mantenir l'equilibri segons el test d'estació unipodal, tenien una menor activitat física, el temps que trigaven en fer el test get-up-and-go (TUG) era el més elevat i eren els que tenien un índex de Barthel de mitjana més baix.

Taula 17. Estils de vida i variables funcionals associades a la fragilitat

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Mai fumador	47 (45.2%)	103 (59.2%)	35 (76.1%)	0.001
No bebedor	37 (35.6%)	68 (39.5%)	25 (54.3%)	0.092
Surt fora de casa	99.0%	92.5%	53.3%	<0.001
Caigudes	1.0%	4.7%	31.1%	<0.001
Incapacitat per mantenir equilibri unipodal 5'	12.5%	27.6%	65.2%	<0.001
Pobra activitat física < 600 MET	8.7%	22.4%	71.7%	<0.001
TUG	7.8 segons	8.7 segons	13.7 segons	<0.001
Barthel	99.4	97.2	87.2	<0.001

\*TUG: Test de get-up-and-go.

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

Taula 18. Associació dels estils de vida i les variables funcionals amb la fragilitat OR (IC 95%)

	Homes OR (95% IC)	Dones OR (95% IC)
Mai fumador	0.58 (0.12-2.80)	2.02 (0.44-9.43)
No bebedor	1.73 (0.48-6.22)	1.21 (0.56-2.59)
Surt fora de casa	0.02 (0.004-0.10)	0.12 (0.05-0.30)
Caigudes	78.0 (12.1-504.1)	5.44 (1.85-16.0)
Incapacitat per mantenir equilibri unipodal 5'	-	3.28 (1.02-10.5)
Pobra activitat física < 600 MET	35.3 (7.06-176.1)	6.47 (2.84-14.8)
TUG	1.75 (1.30-2.35)	1.91 (1.53-2.38)
Barthel	0.72 (0.62-0.84)	1 (0.75-0.88)

### 4.2.2.4. ESTAT NUTRICIONAL I HÀBITS DIETÈTICS

#### Dades antropomètriques

Les variables nutricionals i les dades antropomètriques que es mostren en la taula 19 també es relacionaven amb la fragilitat. Els pacients fràgils tenien menys pes que els robusts i que els prefràgils, per altra banda, la fragilitat s'associa amb l'obesitat. La gana era menor i l'anorèxia major en els pacients fràgils que també tenien un pitjor estat nutricional segons el MNA-sf.

A la taula 19 es mostra que les dones fràgils tenien un índex de massa corporal IMC més elevat i un percentatge de massa grassa superior que les no fràgils, i també tenien un menor percentatge de massa muscular, en canvi, en els homes, la fragilitat sols s'associava a un percentatge de massa muscular més baix.

La taula 20 mostra les OR dels indicadors i/o paràmetres nutricionals. Estar ben nodrit és un factor protector de la fragilitat.

Respecte els paràmetres d'exploració física, la ratio circumferència cintura/maluc és un indicador d'obesitat troncal quan és  $\geq 1$  en homes i  $\geq 0.9$  en dones, ambdós resultats s'associaven positivament a la fragilitat. De l'estudi de la composició corporal destaca que a més fragilitat menys massa muscular.



## Resultats

Taula 19. Variables nutricionals, dades antropomètriques i de composició corporal associades amb la fragilitat

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Pes -Homes	77.8 (9.9)	76.8 (8.9)	81.7 (12.1)	0.453
-Dones	62.6 (9.5)	70.1 (9.7)	70.4 (10.8)	0.001
IMC Kg/m <sup>2</sup>				
-Homes	27.6 (3.0)	28.2 (2.7)	29.7 (3.8)	0.119
-Dones	26.3 (4.2)	30.4 (3.5)	30.3 (4.0)	<.001
IMC ≥ 30 Tots	19.2%	33.9%	47.8%	<.001
-Homes	18.9%	18.8%	36.4%	0.374
-Dones	20.0%	48.3%	51.4%	0.014
Anorèxia MNA sf	5.8%	15.1%	34.8%	<.001
Ben nodrits MNA sf	98.0%	95.3%	84.4%	0.003
EVA gana	6.9 (1.5)	5.6 (1.5)	5.6 (1.6)	0.015
Ratio cintura /maluc ♂≥1♀≥0.9	26.0%	46.6%	71.7%	<.001
Massa grassa %				
-Homes	29.0 (5.0)	30.0 (7.0)	32.0 (6.0)	0.145
-Dones	34.7 (5.8)	40.7 (4.8)	40.7 (6.2)	<.001
Massa muscular %				
-Homes	46.4 (4.0)	45.0 (4.5)	41.7 (4.7)	0.005
-Dones	39.9 (3.7)	37.0 (4.0)	35.8 (3.6)	<.001
Massa magra %				
-Homes	71.0 (5.0)	71.0 (5.0)	68.0 (6.0)	0.148
-Dones	65.3 (5.8)	59.3 (4.8)	59.3 (6.2)	<.001

IMC índex de massa corporal, EVA escala analògica visual per mesurar la gana.

Taula 20. Associació dels indicadors nutricionals amb la fragilitat OR ( 95% IC)

	Total OR ( 95% IC)	Homes OR ( 95% IC)	Dones OR ( 95% IC)
IMC Kg/m <sup>2</sup>	1.13 (1.03-1.22)	1.18 (0.99-1.40)	1.06 (0.97-1.16)
IMC ≥ 30 total	2.31 (1.22-4.36)	1.18 (0.99-1.40)	1.06 (0.97-1.16)
Anorèxia MNA sf	4.05 (1.99-8.24)	3.63 (0.68-19.3)	2.78 (1.23-6.29)
Ben nodrits MNA sf	0.21 (0.08-0.58)	0.07 (0.004-1.15)	0.38 (0.13-1.16)
EAV gana	0.76 (0.63-0.92)	0.75 (0.51-1.10)	0.82 (0.65-1.02)
Ratio cintura /maluc ♂≥1♀≥0.9	4.00 (2.01-7.93)	4.93 (1.39-17.5)	1.60 (0.64-4.01)
Massa grassa %		1.06 (0.98-1.15)	1.05 (0.98-1.13)
Massa muscular %		0.84 (0.74-0.96)	0.87 (0.78-0.97)
Massa magra %		0.88 (0.78-0.99)	0.95 (0.89-1.02)

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### Descripció dels hàbits dietètics

En la taula 21 es presenta la freqüència de consum de 45 aliments diferents pel conjunt de la mostra i per grups de robusts, prefràgils i fràgils.

Taula 21. Descripció del consum dietètic segons grups de fragilitat

Racions /setmana	Tots	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Llet	6.2 (4.5)	5.6 (3.5)	6.4 (4.9)	7.1 (4.7)	0.284
logurt	4.3 (4.0)	4.4 (3.6)	4.5 (4.3)	3.2 (3.6)	0.164
Xocolata	1.7 (2.4)	1.6 (2.4)	1.8 (2.6)	1.5 (2.1)	0.878
Cereals esmorzar	0.60 (1.8)	0.67 (2.4)	0.61 (1.8)	0.40 (1.5)	0.817
Galetes	2.1 (2.7)	2.36 (2.8)	2.0 (2.8)	2.0 (2.3)	0.633
Galetes amb xocolata	0.2 (0.9)	0.03 (0.1)	0.2 (1.0)	0.3 (1.2)	0.148
Magdalenes	1.0 (2.2)	1.2 (2.6)	0.79 (1.7)	1.6 (2.6)	0.114
Pastissos	0.6 (1.3)	0.5 (1.2)	0.5 (1.2)	0.9 (1.8)	0.683
Amanida	4.0 (2.6)	4.6 (2.9)	3.9 (2.4)	3.1 (2.5)	0.010
Verdura*	2.8 (1.5)	2.8 (1.3)	2.9 (1.6)	2.5 (1.5)	0.179
Albergínia, bolets	1.4 (1.2)	1.4 (1.2)	1.5 (1.2)	1.2 (1.3)	0.409
Patates	2.6 (1.3)	2.7 (1.0)	2.6 (1.3)	2.5 (1.50)	0.345
Llegums	1.5 (0.9)	1.6 (1.0)	1.5 (0.8)	1.3 (0.9)	0.14
Paella, arròs	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.4 (0.8)	0.528
Pasta italiana	1.4 (1.0)	1.5 (1.0)	1.3 (0.9)	1.5 (1.1)	0.704
Sopes i cremes	1.9 (1.8)	1.8 (2.0)	1.8 (1.7)	2.4 (1.5)	0.008
Ous	1.3 (1.0)	1.3 (0.8)	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	0.383
Pollastre, gall dindi	1.5 (1.0)	1.4 (1.0)	1.5 (0.9)	1.6 (1.1)	0.359
Vedella, porc, xai	1.3 (1.0)	1.4 (1.0)	1.2 (1.1)	1.0 (1.0)	0.137
Salsitxes, hamburguesa	0.5 (0.6)	0.6 (0.7)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.167
Peix blanc	1.7 (1.0)	1.5 (0.9)	1.7 (1.1)	1.9 (1.0)	0.037
Peix blau	1.0 (1.0)	1.1 (1.0)	1.0 (1.1)	0.7 (0.8)	0.230
Marisc	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)	0.3 (0.6)	0.052
Pizzes, croquetes	0.2 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.6)	0.2 (0.4)	0.876
Pa	6.5 (1.7)	6.6 (1.4)	6.6 (1.7)	6.0 (2.10)	0.136
Pernil	2.5 (2.0)	2.7 (1.9)	2.4 (2.1)	2.2 (2.0)	0.056
Formatge fresc	1.0 (1.5)	0.8 (1.5)	1.1 (1.5)	1.2 (1.5)	0.087
Formatge curat	1.1 (1.6)	1.3 (1.7)	1.1 (1.6)	1.0 (1.4)	0.272
Fruita cítrica	4.1 (4.1)	4.1 (4.6)	4.0 (4.0)	4.3 (3.8)	0.624
Fruita no cítrica	1.7 (2.4)	1.6 (2.4)	9.5 (6.4)	7.4 (4.7)	0.013
Fruita en almívar	0.06 (0.4)	0.05 (0.1)	0.07 (0.5)	0.05 (0.02)	0.767
Sucs fruita naturals	1.4 (2.7)	1.4 (2.5)	1.4 (2.9)	1.1 (2.4)	0.498
Sucs fruita comercials	0.40 (1.4)	0.5 (1.8)	0.41 (1.3)	0.30 (0.7)	0.461
Fruits secs	2.2 (2.6)	2.7 (2.8)	2.1 (2.5)	1.6 (2.7)	0.027

## Resultats

---

Postres làctics	0.7 (1.5)	0.6 (1.5)	0.7 (1.6)	0.7 (1.0)	0.477
Pastissos	0.2 (0.4)	0.12 (0.3)	0.17 (0.5)	0.26 (0.4)	0.072
Bosses aperitius	0.4 (0.7)	0.4 (4.6)	0.4 (0.7)	0.5 (1.1)	0.766
Caramels	0.11 (0.7)	0.10 (0.5)	0.13 (0.8)	0.08 (0.3)	0.915
Gelats	0.39 (1.0)	0.36 (0.8)	0.44 (1.2)	0.22 (0.4)	0.568
Begudes ensucrades	0.3 (0.9)	0.3 (0.8)	0.3 (0.9)	0.2 (1.1)	0.271
Begudes ligh	0.3 (1.2)	0.2 (1.2)	0.2 (0.8)	0.7 (2.1)	0.022
Vi	3.1 (4.2)	3.6 (3.7)	3.2 (4.6)	1.8 (3.2)	0.008
Cervesa	0.6 (1.6)	0.8 (1.6)	0.5 (1.6)	0.4 (1.5)	0.002
Cervesa sense alcohol	0.2 (1.0)	0.1 (0.7)	0.3 (1.2)	0.1 (0.5)	0.334
Destil·lats	0.3 (1.4)	0.4 (1.9)	0.3 (1.3)	0.02 (0.1)	0.668

Verdura\*: mongetes verdes, espinacs, remolatxa

Els resultats comparatius entre persones FRÀGILS i NO FRÀGILS es presenten a la taula 22. S'observa que els ancians fràgils;

- menjaven MÉS sopes, cremes, peix blanc i pastissos que els No fràgils
- menjaven MENYS fruites no cítriques, fruits secs i amanides que els No fràgils
- bevien MENYS vi i cervesa que els No fràgils

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

Taula 22. Comparació del consum de determinats aliments entre persones fràgils i no fràgils

Racions /setmana	Fràgil	No fràgils	<i>p</i>
Llet	7.1 (4.7)	6.1 (4.5)	0.228
logurt	3.2 (3.6)	4.5 (4.1)	0.058
Xocolata	1.5 (2.1)	1.7 (2.5)	0.846
Cereals esmorzar	0.40 (1.5)	0.6 (1.9)	0.571
Galetes	2.0 (2.3)	2.1 (2.8)	0.880
Galetes amb xocolata	0.3 (1.2)	0.2 (0.80)	0.662
Magdalenes	1.6 (2.6)	0.9 (2.1)	0.044
Pastissos	0.9 (1.8)	0.5 (1.2)	0.427
Amanida	3.1 (2.5)	4.2 (2.6)	0.008
Verdura*	2.5 (1.5)	2.9 (1.5)	0.064
Albergínia, bolets	1.2 (1.3)	1.5 (1.2)	0.194
Patates	2.5 (1.50)	2.6 (1.2)	0.230
Llegums	1.3 (0.9)	1.6 (0.9)	0.050
Paella, arròs	1.4 (0.8)	1.3 (0.7)	0.555
Pasta italiana	1.5 (1.1)	1.4 (0.9)	0.740
Sopes i cremes	2.4 (1.5)	1.8 (1.8)	0.002
Ous	1.3 (1.1)	1.3 (0.9)	0.961
Pollastre, gall dindi	1.6 (1.1)	1.5 (0.9)	0.326
Vedella, porc, xai	1.0 (1.0)	1.3 (1.0)	0.097
Salsitxes, hamburguesa	0.5 (0.5)	0.5 (0.6)	0.491
Peix blanc	1.9 (1.0)	1.6 (1.1)	0.072
Peix blau	0.7 (0.8)	1.0 (1.1)	0.114
Marisc	0.3 (0.6)	0.4 (0.5)	0.112
Pizzes, croquetes	0.2 (0.4)	0.2 (0.6)	0.981
Pa	6.0 (2.10)	6.6 (1.6)	0.046
Pernil	2.2 (2.0)	2.6 (2.0)	0.233
Formatge fresc	1.2 (1.5)	1.0 (1.5)	0.295
Formatge curat	1.0 (1.4)	1.2 (1.7)	0.384
Fruita cítrica	4.3 (3.8)	4.1 (4.2)	0.352
Fruita no cítrica	7.4 (4.7)	10.0 (6.5)	0.020
Fruita en almívar	0.05 (0.02)	0.07 (0.4)	0.863
Sucs fruita naturals	1.1 (2.4)	1.4 (2.7)	0.348
Sucs fruita comercials	0.30 (0.7)	0.4 (1.5)	0.616
Fruits secs	1.6 (2.7)	2.4 (2.6)	0.026
Postres làctics	0.7 (1.0)	0.7 (1.6)	0.224
Pastissos	0.26 (0.4)	0.2 (0.4)	0.023
Bosses aperitius	0.5 (1.1)	0.4 (0.70)	0.940
Caramels	0.08 (0.3)	0.1 (0.7)	0.726
Gelats	0.22 (0.4)	0.4 (1.1)	0.341
Begudes ensucrades	0.2 (1.1)	0.3 (0.9)	0.124
Begudes ligh	0.7 (2.1)	0.2 (1.0)	0.008
Vi	1.8 (3.2)	3.3 (4.3)	0.010

## Resultats

Cervesa	0.4 (1.5)	0.6 (1.6)	0.030
Cervesa sense alcohol	0.1 (0.5)	0.3 (1.1)	0.411
Destil·lats	0.02 (0.1)	0.3 (1.5)	0.407

Verdura\*: mongetes verdes, espinacs, remolatxa

El consum igual o inferior a 2 racions diàries de fruita s'associava a la fragilitat, al igual que un baix consum total de verdures i de fibra.

Taula 23. Variables dietètiques associades a la fragilitat

	OR	CI 95%	P
≤ 2 Racions fruita	1.90	1.01-3.56	0.046
≤ 1 Ració verdures	1.93	1.03-3.62	0.046
Fibra ≤ 23 g/dia	2.86	1.49-5.50	0.002

L'anàlisi de les freqüències de consum dietètic en relació a la fragilitat i el gènere mostren que :

- els HOMES FRÀGILS menjaven MENYS marisc i fruits secs.
- els HOMES FRÀGILS bevien MÉS begudes "light".
- les DONES FRÀGILS menjaven MENYS pa, pernil i fruita no cítrica.
- les DONES FRÀGILS menjaven MÉS iogurts, sopes i pastissos.

### Estat nutricional

Els ancians fràgils tenien un IMC més elevat però estaven més malnodrits, com es pot veure en la taula 24.

Taula 24. Risc de malnutrició segons el test del MNA sf i l'índex de massa corporal IMC en relació als grups de fragilitat :

	Tots	Robust	Prefràgil	Fràgil	P
Risc de malnutrició	5.4%	2.0%	4.7%	15.6%	0.003
IMC -Homes		27.6 (3.0)	28.2 (2.7)	29.7 (3.8)	0.119
-Dones		26.3 (4.2)	30.4 (3.5)	30.3 (4.0)	<0.001

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### Ingesta calòrica, de macro i micronutritents

La taula 25 mostra la relació del consum de macronutrients, micronutrients, calories i metabolisme calòric amb la fragilitat. En aquest anàlisi es va trobar que el consum d'amanides, verdura i ous es relacionava amb els individus ben nodrits. No es va trobar cap relació entre el consum de greixos, proteïnes o carbohidrats amb els diferents estats de fragilitat.

Taula 25. Relació entre el consum de macronutrients, micronutrients, calories i metabolisme calòric i la fragilitat

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Consum (Kcal/dia)	1698.5 (297)	1652.4 (329)	1560.6(299)	0.049
Consum greix (kcal/dia)	528.6 (127)	518.0 (155)	487.6 (119)	0.267
Polinsaturats	122.1 (37)	114.9 (38)	107.8 (36)	0.078
Monoinsaturats	230.2 (70)	218.0 (80)	200.7 (63)	0.053
Saturats	199.3 (57)	195.0 (66)	180 (58)	0.231
Consum proteic (kcal/dia)	318.4 (70)	315.4 (68)	309.3 (64)	0.749
Ratio consum proteic*	111.7 (32)	109.4 (27)	108.8 (31)	0.856
Consum carbohidrats (kcal/dia)	788.9 (152)	762.5 (158)	726.9 (165)	0.080
Consum fibra g/dia	25.4 (5.5)	24.0 (5.9)	21.8 (6.5)	0.002
Consum Alcohol Kcal/dia	44.0 (41)	41.7 (53)	22.8 (36)	0.005
Despesa calòrica en activitat física/dia Kcal/dia	277.0 (163)	221.4 (150)	75.9 (68)	<0.001
Despesa calòrica total	1786.9 (268)	1670 (244)	1451.3 (165)	<0.001
Balanç metabòlic*	-88.3 (416)	-18.3 (393)	+ 109.2 (315)	0.018

\*Ratio de consum proteic: consum proteic/requeriments proteics teòrics en relació a l'IMC. Considerant que els requeriments aconsellables serien 1 g de proteïna/ kg de pes/dia. \*Balanç metabòlic: consum calòric total – despesa calòrica total en Kcal /dia

La taula 26 compara la relació entre les persones fràgils i les no fràgils en relació al consum de macronutrients i metabolisme energètic. Les persones fràgils tenien un consum menor de calories, de grams/dia de fibra, de grams/dia d'alcohol, i una menor despesa calòrica, sent el seu balanç energètic positiu. En aquesta taula també s'observa que una despesa calòrica per activitat física  $\leq 100$  kcal/dia és un factor associat fortament amb la fragilitat.

## Resultats

Taula 26. Comparació entre el fràgils i no fràgils en relació al consum de macronutrients, micronutrients, fibra i alcohol i la despesa calòrica

	Fràgil	No fràgils	<i>p</i>
Consum Kcal/dia	1560.6 (299)	1669.6 (318)	0.031
Consum greix kcal/dia	487.6 (119)	522.0 (145)	0.130
Polinsaturats	107.8 (36)	117.6 (37)	0.101
Monoinsaturats	200.7 (63)	222.6 (76)	0.077
Saturats	180 (58)	196.6 (63)	0.105
Consum proteic kcal/dia	309.3 (64)	316.6 (68)	0.501
Ratio consum proteic	108.8 (31)	110.3 (29.6)	0.756
Consum carbohidrats	726.9 (165)	772.4 (157)	0.072
Consum fibra g/dia	21.8 (86.5)	24.5 (5.8)	0.004
Consum Alcohol Kcal/dia	22.8 (36)	42.6 (48)	0.003
Despesa calòrica en activitat física/dia Kcal/dia	75.9 (68)	242.2 (157.5)	<0.001
Despesa calòrica total	1451.3 (165)	1714.1(259.3)	<0.001
Balanç calòric Kcal/dia	+ 109.2 (315)	- 44.5 (403.1)	0.005

### 4.2.2.5. PARÀMETRES ANALÍTICS: HORMONES I MARCADORS INFLAMATORIS

A la taula 27 es comparen diversos marcadors bioquímics entre els diversos grups de fragilitat. Els individus fràgils tenien un valor mitjà d'hemoglobina més baixa que els no fràgils i quan aquesta hemoglobina estava per sota de 10 g/dl (que es va considerar punt de tall d'anèmia) també s'associava significativament amb la fragilitat, a l'igual que l'hematòcrit que també va ser significativament inferior en els pacients fràgils.

Els valors de l'albumina eren lleugerament menors en els pacients fràgils però no es van observar diferències significatives en els nivells de la glucosa i del colesterol. Tampoc es van detectar diferències hormonals en la ghrelina, la testosterona, la insulina ni la IGF-1. En canvi, sí que es va observar diferències en els marcadors inflamatoris com la proteïna C reactiva i l'interleuquina-6, tant en la valoració continua, com categòrica, utilitzant com punt de tall una PCR de 0.8 ng/dl i una interleuquina-6  $\geq 3$  pg/ml en homes i  $\geq 2.4$  pg/ml en dones.

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

Taula 27. Associació de diversos biomarcadors associats als estats de fragilitat

	Robust	Prefràgil	Fràgil	<i>p</i>
Hemoglobina g/dl	14.1 (1.2)	13.8 (1.4)	13.0 (1.3)	<0.001
Anèmia	7.70%	16.20%	28.90%	0.004
Hematòcrit %	43.5 (5.5)	41.9 (3.7)	40.1 (3.5)	< 0.001
Leucòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	6.68 (3.7)	6.67 (1.8)	6.96 (2.1)	0.245
Neutròfils ( x10 <sup>3</sup> /ul)	3.62 (1.3)	4.14 (4.6)	3.86 (1.3)	0.483
Limfòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	2.02 (0.73)	2.17 (1.1)	2.40 (1.1)	0.043
Eosinòfils ( x10 <sup>3</sup> /ul)	0.19 (0.12)	0.21 (0.15)	0.23 (0.16)	0.126
Basòfils ( x10 <sup>3</sup> /ul)	0.03 (0.01)	0.03 (0.03)	0.03 (0.02)	0.134
Monòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	0.448 (0.144)	0.457 (0.141)	0.447 (0.162)	0.854
Plaquetes ( x10 <sup>3</sup> /ul)	219.1 (54.8)	225.6 (62.4)	248.2 (76.6)	0.003
Colesterol Total mg/dl	189.4 (30.4)	196.7 (37.3)	193.7 (33.1)	0.234
Glucosa mg/dl	106.6 (18.5)	111.1 (25.6)	110.8 (24.3)	0.584
Creatinina mg/dl	1.02(0.22)	0.98 (0.34)	0.97(0.29)	0.017
Albúmina mg/l	4.47 (0.23)	4.44 (0.25)	4.36 (0.27)	0.026
Ghrelina total pg/ml	1290 (610)	1374 (663)	1530 (801)	0.255
-Homes	1145 (490)	1186 (474)	1132 (263)	0.737
-Dones	1647 (733)	1558 (765)	1643 (867)	0.796
Testosterona ng/ml				
-Homes	4.7 (1.8)	4.9 (1.8)	4.0 (2.1)	0.271
-Dones	0.39 (0.33)	0.37 (0.35)	0.42 (0.55)	0.362
Insulina mcUI/ml	8.9 (6.4)	9.7 (9.3)	12.6 (11.3)	0.182
IGF-1 ng/ml	121.0 (40.2)	110.9 (41.6)	107.5 (51.9)	0.097
PCR ng/dl	0.26 (0.31)	0.33 (0.74)	0.49 (0.8)	0.001
PCR ≥ 0.8 ng/dl	5 (5.2%)	3 (1.8%)	5 (11.9%)	0.014
Interleuquina-6 ng/ml	3.44 (2.8)	6.16 (12.5)	6.31 (7.5)	< 0.001
Interleuquina-6 Homes ≥ 3Dones ≥ 2.4	48.10%	72.90%	82.20%	< 0.001



## Resultats

La taula 28 mostra l'associació dels marcadors bioquímics amb la fragilitat (OR i els seus IC 95%).

Taula 28. Efecte en OR (IC 95%) dels paràmetres analítics sobre la fragilitat.

	Total OR (95% CI)	Homes OR (95% CI)	Dones OR (95% CI)
Anèmia	2.72 (1.31–5.66)	1.84 (0.36–9.33)	2.72 (1.13–6.56)
Hematòcrit %	0.84 (0.77–0.92)	0.92 (0.77–1.10)	0.88 (0.78–1.00)
Leucòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	1.04 (0.94–1.15)	1.03 (0.87–1.21)	1.08 (0.91–1.28)
Neutròfils ( x10 <sup>3</sup> /ul)	0.99 (0.89–1.10)	1.29 (0.78–2.15)	0.98 (0.86–1.10)
Limfòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	1.23 (0.96–1.58)	1.44 (0.57–3.65)	1.12 (0.87–1.46)
Eosinòfils ( x10 <sup>3</sup> /ul)	3.06 (0.48–19.5)	3.84 (0.25–59.3)	5.83 (0.33–103.7)
Monòcits ( x10 <sup>3</sup> /ul)	0.71 (0.08–6.50)	0.18 (0.001–24.4)	2.50 (0.19–33.3)
Plaquetes ( x10 <sup>3</sup> /ul)	1.01 (1.00–1.01)	11.00 (0.99–1.01)	1.00 (1.00–1.01)
Colesterol Total mg/dl	1.00 (0.99–1.01)	1.00 (0.98–1.02)	0.99 (0.98–1.00)
Glucosa mg/dl	1.0 (0.99–1.02)	1.01 (0.99–1.04)	1.00 (0.98–1.02)
Creatinina mg/dl	0.75 (0.25–2.23)	3.64 (0.63–21.2)	1.56 (0.37–6.69)
Ghrelina total pg/ml	--	1.00(0.99–1.00)	1.00 (1.00–1.00)
Testosterona ng/ml	--	0.80 (0.56–1.13)	1.34 (0.54–3.29)
Insulina mcUI/ml	--	1.02 (0.98–1.06)	1.07 (1.01–1.14)
IGF-1 ng/ml	--	1.01 (0.99–1.02)	1.00 (0.99–1.01)
PCR ng/dl	1.32 (0.90–1.93)	1.61 (0.18–14.5)	1.19 (0.81–1.73)
PCR ≥ 0.8 ng/dl	4.26 (1.32–13.7)	--	6.37 (1.44–28.3)
Interleuquina-6 pg/ml	1.01 (0.98–1.03)	1.01 (0.99–1.04)	1.03 (0.96–1.10)
Interleuquina-6 ≥ 3 ♂ i ≥ 2.4 ♀	2.66 (1.19–5.93)	2.95 (0.61–14.3)	2 0.73–5.06)

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### 4.2.2.6. ANÀLISI MULTIVARIADA

Per conèixer l'efecte independent dels diversos factors, que en l'anàlisi bivariada s'havien mostrat associats a la fragilitat, es va fer una anàlisi multivariada.

A la taula 29 es presenten els resultats significatius de l'anàlisi multivariada. Destaca el gènere femení, l'anorèxia i les comorbiditats, mentre que els biomarcadors no entren en el model.

Taula 29. Variables independents associades a la fragilitat per estudi multivariat

	OR	CI 95%	P
Sexe femení	2.87	1.10–7.50	0.032
Anorèxia	2.81	1.13–6.97	0.026
Artrosi	6.08	1.83–20.15	0.003
Ictus	4.50	1.35–14.97	0.014
Dispèpsia	6.53	2.25–19.00	0.001
Nombre de medicaments	1.30	1.13–1.49	< 0.001

Mètode Step Wise

### 4.2.3 FACTORS RELACIONATS AMB POCA LA MASSA MUSCULAR I POCA FORÇA MUSCULAR

#### 4.2.3.1. CARACTERÍSTIQUES SOCIODEMOGRÀFIQUES I HÀBITS TÒXICS

L'edat s'associava amb la massa muscular i la força muscular tant en homes com en dones. No es va observar cap relació amb la situació familiar, l'educació i els hàbits de consum d'alcohol i tabac. En canvi, sí que es va observar una relació entre el nombre de medicaments amb la massa muscular i la força muscular en ambdós gèneres, que es presenta en la taula 30 i 31.

## Resultats

Taula 30. Associacions entre massa muscular i força muscular amb variables sociodemogràfiques i hàbits de salut segons gènere, utilitzant el coeficient de regressió lineal  $\beta$ . IC 95%

HOMES	% MM $\beta$	$p$	FM kg $\beta$	$p$
Edat	-0.46	<0.001	-0.34	0.013
Situació familiar	1.09	0.304	0.34	0.814
≥ Estudis secundaris	0.22	0.782	1.92	0.081
Mai fumador	0.39	0.610	0.21	0.845
Consum alcohol g/dia	0.03	0.546	0.004	0.933

% MM massa muscular, en relació al pes total. FM força muscular mesurada amb dinamòmetre de mà en Kg

Taula 31. Associacions entre massa muscular i força muscular amb variables sociodemogràfiques i hàbits de salut segons gènere, utilitzant el coeficient de regressió lineal  $\beta$ , IC 95%

DONES	% MM $\beta$	$p$	FM kg $\beta$	$p$
Edat	-0.02	0.842	-0.37	<0.001
Situació familiar	-0.69	0.312	0.46	0.530
≥ Estudis secundaris	1.60	0.097	1.96	0.060
Mai fumador	0.79	0.479	-0.78	0.521
Consum alcohol g/dia	-0.05	0,725	0.11	0.213

### 4.2.3.2. COMORBIDITATS, SÍNDROMES GERIÀTRIQUES I MEDICAMENTS

Les taules 32 i 33 presenten la relació de la força muscular i la massa muscular amb les comorbiditats per homes i dones respectivament. S'ha observat que en els homes la massa muscular es relacionava amb l'artrosi, l'úlçera gastroduodenal, la dispèpsia i les caigudes prèvies, mentre que en les dones no es va observar cap associació entre la massa muscular i la comorbiditat.

Per altre banda, la força muscular sí que estava associada, tan en homes com en dones amb el nombre de malalties, la diabetis, la malaltia hepàtica crònica, la dispèpsia, la incontinència urinària, el trastorn de la son i les caigudes prèvies (taula 32 i 33).

També es va observar una relació entre el nombre de medicaments amb la massa muscular i la força muscular en ambdós gèneres (taula 32 i 33).

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

Taula 32. Associacions entre massa muscular i força muscular amb les variables clíniques.

HOMES	% MM $\beta$	$p$	FM kg $\beta$	$p$
Nº comorbiditats	-0.38	0.055	-0.95	<0.001
Artrosi	-1.82	0.009	-1.60	0.099
Cardiopatia isquèmica	-1.06	0.172	-1.56	0.142
Vasculopatia perifèrica	-0.23	0.830	0.43	0.776
Ictus	-0.46	0.684	-1.68	0.286
Demència	3.64	0.251	-2.12	0.628
Càncer	-1.20	0.596	-2.40	0.440
Bronquitis crònica	-1.66	0.070	-2.09	0.100
Asma	0.82	0.555	-0.98	0.610
Diabetis	-0.55	0.497	-3.53	0.001
Dislipèmia	0.265	0.709	-0.81	0.395
Depressió	0.42	0.726	-1.06	0.525
Úlcera GD	-3.72	0.014	-4.56	0.029
Reflux gastroesofàgic	-0.79	0.603	-1.70	0.397
M hepàtica crònica	-1.18	0.492	-4.87	0.039
Insuf renal crònica	1.79	0.195	-1.30	0.482
Dispèpsia	-3.18	0.048	-9.43	<0.001
HTA	-0.91	0.219	-0.28	0.784
Hiperuricèmia/gota	1.20	0.147	-0.35	0.751
Dislipèmia	0.265	0.709	-0.81	0.395
Incontinència urinària	-2.76	0.012	-3.55	0.019
Incontinència fecal	-1.78	0.492	-4.83	0.174
Caigudes prèvies	-2.25	0.119	-8.45	<0.001
Trastorn de la son	-0.12	0.883	-2.20	0.041
Nº medicaments	-0.26	0.023	-0.44	0.005

## Resultats

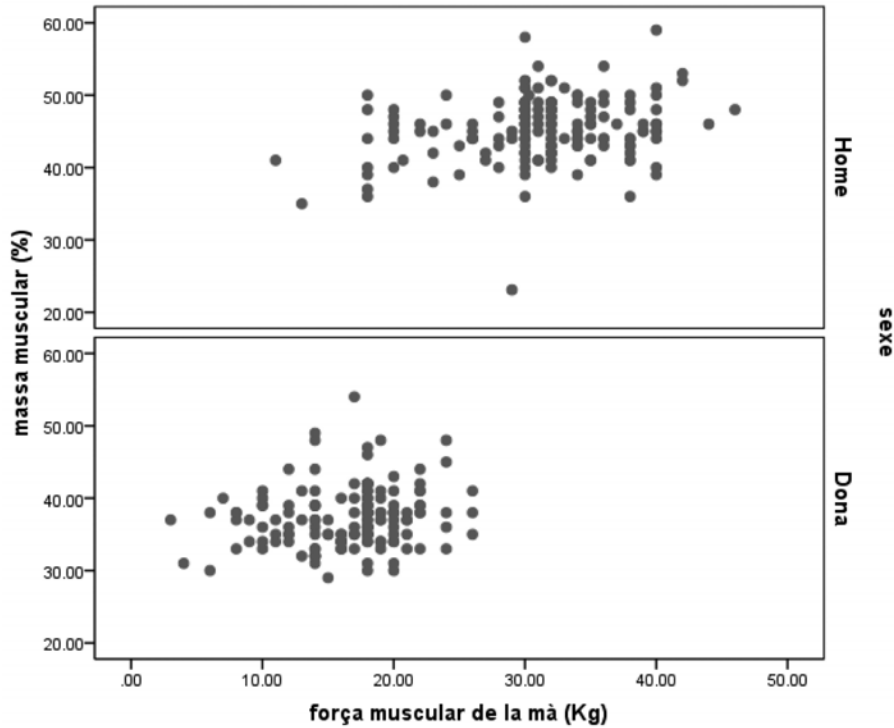
Taula 33. Associacions entre massa muscular i força muscular amb les variables clíniques.

DONES	% MM $\beta$	$p$	FM kg $\beta$	$p$
Nº comorbiditats	-0.31	0.084	-0.88	<0.001
Artrosi	-1.07	0.132	-2.81	<0.001
Cardiopatia isquèmica	-1.34	0.148	-0.64	0.525
Vasculopatia perifèrica	-1.45	0.079	0.14	0.874
Ictus	-0.27	0.806	-1.96	0.104
Demència	-0.32	0.939	1.51	0.735
Càncer	0.70	0.812	-5.57	0.077
Bronquitis crònica	-0.14	0.897	-0.91	0.440
Asma	-0.20	0.858	-0.48	0.691
Diabetis	-0.91	0.237	-1.89	0.022
Dislipèmia	-0.21	0.757	-1.46	0.046
Depressió	-0.18	0.797	-1.79	0.020
Úlcera GD	-1.42	0.270	-0.64	0.647
Dispèpsia	-0.44	0.666	-3.33	0.002
Reflux gastroesofàgic	-1.61	0.077	-0.84	0.395
M hepàtica crònica	0.69	0.867	-10.57	0.017
Insuficiència renal crònica	2.74	0.051	1.12	0.463
HTA	-0.59	0.432	-1.31	0.102
Hiperuricèmia/gota	0.69	0.538	-2.70	0.024
Incontinència urinària	-2.35	<0.001	-1.68	0.023
Incontinència fecal	-0.33	0.849	-1.73	0.348
Caigudes prèvies	-1.32	0.091	-4.06	<0.001
Trastorn de la son	-0.50	0.452	-1.73	0.015
Nº medicaments	-0.25	0.016	-0.52	<0.001

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### 4.2.3.3. CAPACITAT FUNCIONAL, ESTILS DE VIDA I ACTIVITAT FÍSICA

La massa muscular i la força muscular van mostrar una correlació dèbil però significativa entre sí, tant en homes  $r_s = 0.18$  p 0.019 com en dones  $r_s = 0.18$  p 0.026



Pel registre de l'activitat física es va fer servir el qüestionari IPAQ, que recull els hàbits d'exercici físic, diferenciant la seva intensitat i freqüència. La taula 34 mostra les correlacions entre % massa muscular amb l'activitat física i el sedentarisme, observant-se que hi ha una correlació entre el total d'activitat física i la massa muscular en ambdós gèneres.

## Resultats

Taula 34. Correlacions entre % massa muscular i activitat física segons gènere.

	HOMES		DONES	
	r	p	r	p
Activitats físiques intenses (cops/setmana)	0,223	0,004	0,045	0,582
Activitat física intensa (minuts/dia)	0,222	0,004	0,051	0,0535
Activitats físiques moderades (cops/setmana)	0,254	0,001	0,032	0,696
Activitat física moderada (minuts/dia)	0,174	0,024	-0,024	0,766
Caminar al menys 10 min (cops/setmana)	0,225	0,003	0,222	0,006
Minuts caminar/dia	0,247	0,001	0,297	<0,001
Hores assegudes/dia	-0,266	<0,001	-0,341	<0,001
Activitat física intensa MET	0,222	0,004	0,049	0,548
Activitat física moderada MET	0,232	0,002	-0,011	0,894
Minuts caminats setmanals	0,263	0,001	0,268	0,001
Total activitat física MET	0,347	<0,001	0,258	0,001

### 4.2.3.4 ESTAT NUTRICIONAL, HÀBITS DIETÈTICS, VARIABLES FUNCIONALS I D'ACTIVITAT FÍSICA

La taula 35 presenta la relació de les variables nutricionals, dietètiques, funcionals i d'activitat física amb la massa muscular i la força muscular. Destaca la relació entre l'obesitat i la massa muscular en homes i dones.

L'estat nutricional es va mostrar associat amb la massa muscular i la força muscular en homes i amb la força muscular en dones. L'estudi més detallat del consum calòric, de greixos, d'hidrats de carboni i de proteïna, no va mostrar una associació amb la massa ni amb la força muscular, però el càlcul proteic ingerit en relació a la ingesta recomanada de 1 g proteïna/kg de pes al dia, sí que es relacionava amb la massa muscular en homes i a la força muscular en dones. Respecte el consum de fibra cal destacar l'associació amb la massa muscular tant en homes com en dones.

La taula 35 i 36 mostren les relacions de la massa i la força muscular amb les variables funcionals com la velocitat de la marxa, el test-get-up-and-go, l'equilibri unipodal de 5 segons i l'índex de Barthel. El flux expiratori màxim també es va relacionar amb la força

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

muscular, tant en homes com dones. La fragilitat, segons els criteris de Fried, s'associava amb la massa muscular i la força en homes i dones.

Taula 35. Variables nutricionals, dietètiques, funcionals i d'activitat física associades amb la massa muscular i la força muscular.

HOMES	% MM $\beta$	$p$	FM kg $\beta$	$p$
Pes en kg	-0.13	<0.001	0.14	0.005
Pèrdua de pes Kg	-3.02	0.100	-12.0	<0.001
IMC $\geq$ 30	-2.29	0.007	0.46	0.695
Plec tricipital cm	-0.42	<0.001	0.039	0.769
Ratio cintura/maluc > 1	2.04	0.025	-1.61	0.203
MNA sf	1.37	0.009	2.99	<0.001
MNA > 11	-0.51	0.872	7.25	0.091
Sortir de casa	-0.56	0.725	6.56	0.002
Minuts caminats/dia	0.03	0.002	0.025	0.096
Caigudes 3 mesos	-3.36	0.046	-5.69	0.014
Incapacitat per pujar escales	-9.60	0.002	-16.0	<0.001
Pobra activitat física	-4.28	<0.001	-5.72	<0.001
Total activitat física	0.002	<0.001	0.002	<0.001
Velocitat marxa m/s	-0.79	< 0.001	-1.55	<0.001
TUG	-0.50	< 0.001	-1.00	<0.001
Equilibri unipodal 5'	2.48	0.004	4.34	<0.001
Barthel	0.28	< 0.001	0.60	<0.001
Fragilitat*	-1.90	0.001	-7.45	<0.001
FEM*	0.95	0.198	4.46	<0.001
Consum calòric	2.5	0.822	-0.20	0.186
Consum greix	3.4	0.895	-0.49	0.164
Consum proteic	-1.1	0.830	-1.2	0.095
Consum carbohidrats	0.3	0.896	-0.18	0.549
Consum de fibra*	15.5	0.010	2.7	0.009
Ratio proteica*	2.1	0.107	-4.7	0.009

\*Caigudes en els darrers 3 mesos , \*Pobra activitat física < 600 MET, \*TUG timed-up-and-go test, \*Fragilitat segons criteris de Fried, \*Fluxe expiratori màxim \*Consum de fibra x 100 g/dia, \*Ratio proteica és el càlcul proteic ingerit en relació a la ingesta recomanada de 1 g proteïna/kg de pes al dia.



## Resultats

Taula 36. Variables nutricionals, dietètiques, funcionals i d'activitat física associades amb la massa muscular i la força muscular

DONES	% MM $\beta$	<i>p</i>	FM kg $\beta$	<i>p</i>
Pes en kg	-0.24	<0.001	0.02	0.509
Pèrdua de pes Kg	-3.29	0.019	-0.75	0.606
IMC $\geq$ 30	-3.75	<0.001	-0.20	0.784
Plec tricipital cm	-0.27	<0.001	-0.05	0.329
Ratio cintura/maluc > 0.9	-0.80	0.283	-0.28	0.727
MNA sf	0.20	0.494	0.78	0.013
MNA > 11	0.42	0.710	1.06	0.376
Sortir de casa	2.27	0.008	5.46	<0.001
Hores caminades/dia	0.04	0.001	0.06	<0.001
Caigudes 3 mesos*	-1.611	0.136	-3.09	0.007
Incapacitat per pujar escales	-2.09	0.079	-3.56	0.005
Pobra activitat física*	-0.971	0.161	-4.19	<0.001
Total activitat física	0.001	0.009	0.003	<0.001
Velocitat marxa m/s	-0.46	0.003	-1.07	<0.001
TUG*	-0.33	0.002	-0.69	<0.001
Equilibri unipodal 5'	1.81	0.007	2.76	<0.001
Barthel	0.15	0.001	0.31	<0.001
Fragilitat*	-2.00	<0.001	-3.97	<0.001
FEM*	1.32	0.053	3.62	<0.001
Consum calòric	0.08	0.444	0.15	0.177
Consum greix	0.05	0.816	0.36	0.130
Consum proteic	0.13	0.784	0.29	0.585
Consum carbohidrats	0.27	0.188	0.15	0.490
Consum de fibra*	10.6	0.049	5.51	0.344
Ratio proteica*	4.3	<0.001	-0.16	0.881

\*Caigudes en els darrers 3 mesos , \*Pobra activitat física < 600 MET, \*TUG timed-up-and-go test, \*Fragilitat segons criteris de Fried, \*Fluxe expiratori màxim, \*Consum de fibra x 100 g/dia, \*Ratio proteica és el càlcul proteic ingerit en relació a la ingesta recomanada de 1 g proteïna/kg de pes al dia.

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

### 4.2.3.5. PARÀMETRES ANALÍTICS (HORMONES I MARCADORS INFLAMATORIS)

La taula 37 i 38 presenten la relació de diversos biomarcadors amb la massa i la força muscular. Uns nivells baixos d'hemoglobina s'associa a poca força i poca massa muscular en els homes.

Taula 37. Paràmetres analítics associats a massa muscular i força muscular en els homes

HOMES	% MM β	p	FM kg β	p
Hemoglobina g/dl	0.61	0.029	0.32	0.401
Hemoglobina < 10 g/dl	-1.10	0.287	-2.79	0.043
Albúmina mg/dl	2.89	0.049	1.57	0.415
Albúmina ≥ 3.8 mg/dl	1.46	0.743	-2.76	0.639
Colesterol total mg/dl	0.01	0.571	-0.01	0.416
Colesterol t ≥ 160 mg/dl	-0.76	0.344	-0.44	0.678
Glucosa mg/dl	0.01	0.416	-0.01	0.606
Glucosa ≥ 115 mg/dl	0.35	0.644	-0.30	0.766
Insulina mcUI/ml	0.01	0.210	0.01	0.210
*Resistència Insulina	-0.16	0.156	-0.030	0.840
Grhulina total pg/ml	$-3.7 \times 10^{-4}$	0.611	$-7.5 \times 10^{-5}$	0.938
Grhulina ≥ 900 pg/ml	-0.78	0.289	-0.63	0.520
IGF-1 ng/ml	0.01	0.081	-0.01	0.459
IGF-1 ≥ 54 ng/ml	0.74	0.644	-1.05	0.624
Testosterona ng/ml	0.51	0.007	0.07	0.792
Testosterona < 1.93 ng/ml	2.01	0.185	1.67	0.409
Cortisol µg/dl	-1.47	0.057	-1.13	0.273
Cortisol > 14.5 µg/dl	-1.47	0.057	-1.13	0.273
*TNF α pg/ml	-0.21	0.281	-0.04	0.893
TNF α > 8.5 pg/ml	-1.78	0.048	-1.23	0.321
Interleuquina-6 pg/ml	-0.004	0.895	-0.04	0.273
Interleuquina-6 > 3 pg/ml	-2.42	<0.001	-2.42	0.008
Proteïna C reactiva mg/dl	1.48	0.290	-0.87	0.634
Proteïna C reactiva ≥ 0.8 mg/dl	-1.91	0.352	2.46	0.357
Vitamina D	-0.01	0.740	0.001	0.976
Calci mg/dl	-0.17	0.740	-0.38	0.574
Magnesi mg/dl	-1.83	0.261	-0.74	0.730
Zinc mcg/dl	-0.003	0.902	0.02	0.631
Seleni mcg/dl	0.03	0.096	0.05	0.073
Vitamina A mg/dl	2.39	0.084	1.38	0.453
Vitamina E mcg/dl	0.02	0.683	-0.01	0.878

\*Resistència a la Insulina segons el test HOMA > 3. \*TNFα Factor de necrosi tumoral alfa

## Resultats

---

De l'estudi hormonal destaca la relació entre la testosterona i la massa muscular en homes i dones. El cortisol categoritzat per sobre de 14.5 µg/dl s'associa amb la força muscular en les dones, i el factor de creixement insulínic IGF-1 s'associa a la massa muscular en les dones.

Respecte els marcadors inflamatoris, sols la interleuquina-6 categoritzada per sobre de 3 en homes i de 2.4 en dones, estava associada amb la massa muscular en ambdós gèneres.

En l'estudi de les vitamines sols es va observar una associació entre la vitamina D i la massa muscular en homes, i respecte els minerals; el magnesi associat a la massa i a la força muscular en dones.

## Fase 2. Estudi transversal dels factors associats a fragilitat i massa i força muscular

Taula 38. Paràmetres analítics associats a massa muscular i força muscular en les dones

DONES	% MM $\beta$	<i>p</i>	FM kg $\beta$	<i>p</i>
Hemoglobina g/dl	-0.26	0.386	0.27	0.413
Hemoglobina < 10 g/dl	0.04	0.968	-0.79	0.396
Albúmina mg/dl	2.43	0.068	0.53	0.712
Albúmina $\geq$ 3.8 mg/dl	-0.69	0.776	1.91	0.461
Colesterol total mg/dl	-0.004	0.697	0.02	0.089
Colesterol t $\geq$ 160 mg/dl	-0.49	0.643	1.49	0.180
Glucosa mg/dl	-0.03	0.069	-0.03	0.037
Glucosa $\geq$ 115 mg/dl	-0.99	0.192	-1.58	0.054
Insulina mcUI/ml	0.05	0.005	0.05	0.005
Resistència Insulina	-0.29	0.033	-0.26	0.079
Grhelina total pg/ml	0.001	0.200	$4.6 \times 10^{-5}$	0.921
Grhelina $\geq$ 1000 pg/ml	1.45	0.080	0.38	0.667
IGF-1 ng/ml	0.02	0.014	0.01	0.334
IGF-1 $\geq$ 54 ng/ml	-0.06	0.970	0.28	0.864
Testosterona ng/ml	1.80	0.033	0.50	0.580
Testosterona < 0.029 ng/ml	-6.74	0.103	-5.53	0.216
Cortisol $\mu$ g/dl	-0.97	-0.221	-2.48	0.003
Cortisol > 14.5 $\mu$ g/dl	-0.97	0.221	-2.48	0.003
TNF $\alpha$ pg/ml	0.21	0.159	0.09	0.628
TNF $\alpha$ >8.5pg/ml	0.38	0.697	0.87	0.460
Interleuquina-6 pg/ml	-0.05	0.443	-0.04	0.642
Interleuquina-6 > 2.4 pg/ml	-2.05	0.007	-1.46	0.078
Proteïna C reactiva mg/dl	0.12	0.757	-0.03	0.953
Proteïna C reactiva $\geq$ 0.8 mg/dl	0.25	0.867	-2.12	0.191
Vitamina D	0.03	0.301	-0.003	0.049
Calci mg/dl	0.65	0.415	-1.42	0.084
Magnesi mg/dl	4.89	0.003	3.41	0.049
Zinc mcg/dl	-0.02	0.358	-0.02	0.426
Seleni mcg/dl	0.01	0.786	0.02	0.492
Vitamina A mg/dl	-1.23	0.411	0.98	0.546
Vitamina E mcg/dl	-0.02	0.727	0.00	0.996

\*Resistència a la Insulina segons el test HOMA > 3. \*TNF $\alpha$  Factor de necrosi tumoral alfa

## Resultats

---

### 4.2.3.6. ANÀLISI MULTIVARIADA

La taula 39 presenta els resultats de l'anàlisi multivariada dels factors associats a la massa muscular en homes, on destaca l'associació amb l'edat, l'obesitat, l'activitat física, l'úlcer gastroduodenal i la interleuquina-6.

Taula 39. Factors independents associats a % massa muscular en homes

MASSA MUSCULAR en homes	$\beta$	$p$
Edat	-0.43	< 0.001
IMC > 30	-1.93	0.017
Activitat física	0.76	0.030
Úlcer GD	-3.02	0.046
Interleuquina 6	-1.30	0.046

Anàlisi Step Wise de les variables: edat, índex de massa corporal, activitat física categoritzada en MET, úlcer gastroduodenal, interleuquina-6, nombre de medicaments, artrosi, bronquitis crònica, dispèpsia, ratio cintura maluc > 1 en homes i > 0.9 en dones, albúmina, hemoglobina, IGF-1, testosterona, vitamina A i consum de fibra per 100 g dia.

La taula 40 presenta els resultats de l'anàlisi multivariada dels factors associats a la força muscular en homes

Taula 40. Factors independents associats a força muscular en homes

FORÇA MUSCULAR en homes	$\beta$	$p$
Caigudes prèvies	-4.63	0.023
Ben nodrits	8.79	0.018
Nº medicaments	-0.38	0.010
Dispèpsia	-6.76	0.003
Interleuquina-6	-1.61	0.070

Anàlisi Step Wise de: les caigudes prèvies, la bona nutrició emprant el MNA sf > 11, el nombre de medicaments, la dispèpsia, la interleuquina-6, l'edat, el nivell d'educació, l'artrosi, la diabetis, la úlcer gastroduodenal, la malaltia crònica hepàtica, l'activitat física, la hemoglobina < 10, el seleni i els trastorns de la son.

La taula 41 presenta els resultats de l'anàlisi multivariada dels factors associats a la massa muscular en les dones

### Fase 3. Estudi longitudinal, seguiment a 2 anys d'una cohort.

Taula 41. Factors independents associats a % massa muscular en dones

MASSA MUSCULAR en dones	$\beta$	$p$
IMC > 30	-3.67	< 0.001
Activitat física	0.69	0.027
Consum de fibra	1.21	0.012
IGF-1	0.022	0.003

Anàlisi Step Wise de les variables següents: índex de massa corporal, activitat física, consum de > 100 g de fibra al dia, IGF-1, nivell educacional, nombre de medicaments, vasculopatia perifèrica, reflux gastroduodenal, insuficiència renal crònica, caigudes prèvies, albúmina i resistència a la insulina.

La taula 42 presenta els resultats de l'anàlisi multivariada dels factors associats a la força muscular en les dones.

Taula 42. Factors associats independents a força muscular en dones

FORÇA MUSCULAR en dones	$\beta$	$p$
Edat	-0.28	0.002
Activitat física	1.17	0.002
Nº Medicaments	-0.29	0.009
Artrosi	-2.18	0.001
Diabetis	-1.56	0.037
Cortisol	-0.14	0.028

Anàlisi Step Wise de les variables :índex de massa corporal, activitat física, consum de > 100 g de fibra al dia, IGF-1, nivell educacional, nombre de medicaments, vasculopatia perifèrica, reflux gastroduodenal, insuficiència renal crònica, caigudes prèvies, albúmina i resistència a la insulina

## 4.3 FASE 3. ESTUDI LONGITUDINAL, SEGUIMENT A 2 ANYS D'UNA COHORT.

### 4.3.1 INCIDÈNCIA DE FRAGILITAT, REVERSIBILITAT I TRANSICIONS ENTRE ESTATS

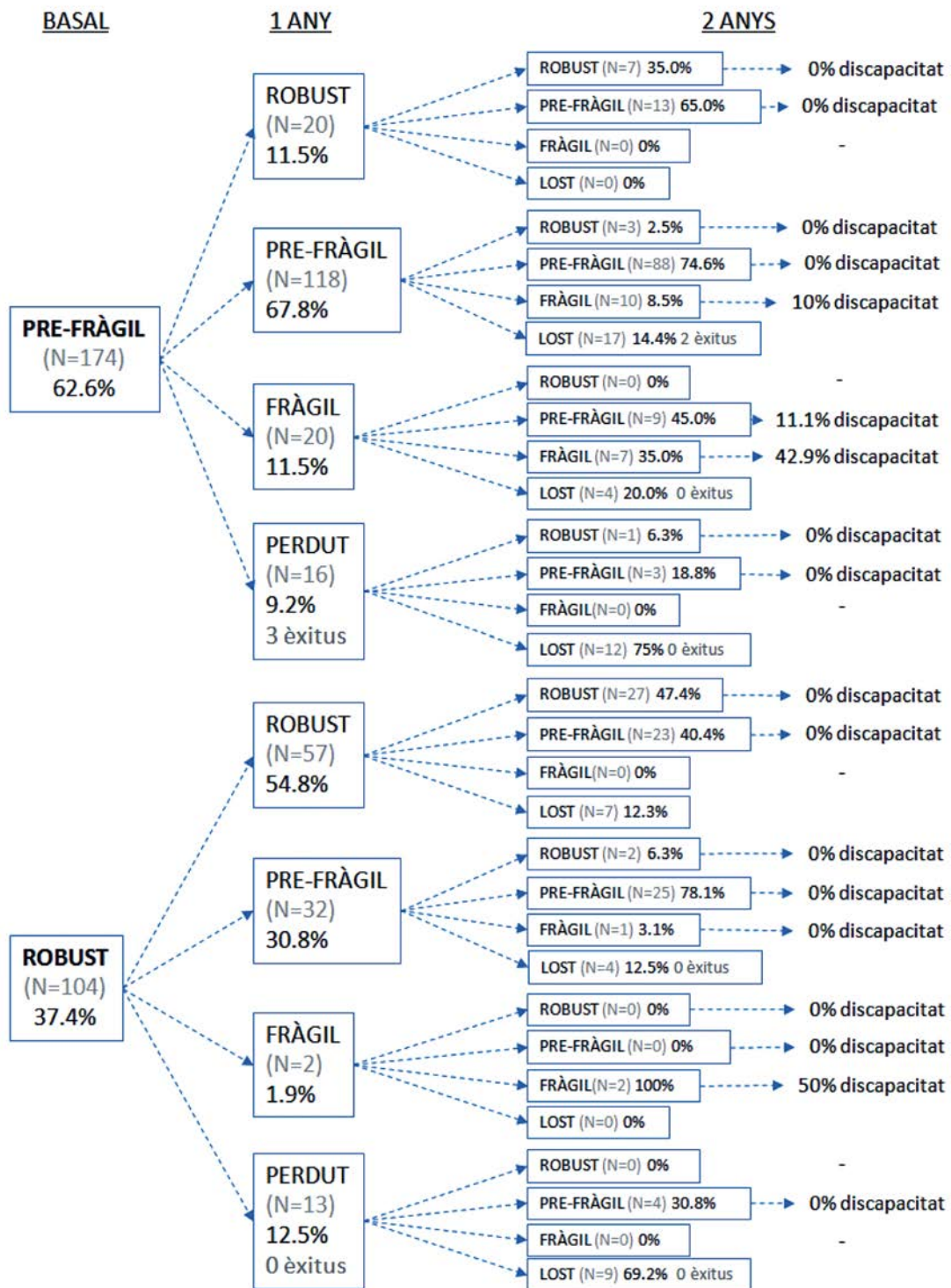
A partir de la mostra de 278 individus, que inicialment no eren fràgils, 159 (57.2%) eren homes i 119 (42.8%) eren dones, es va fer un seguiment a dos anys. Hi va haver 53 pèrdues (19.1%) durant el seguiment (7 per mort), per tant, es va fer un seguiment de 225 individus. L'edat mitjana d'edat va ser de 79.9 (3.4 D.E.) anys. Eren persones autònomes amb un índex de Barthel de 98 (4.2 D.E.) punts. La mitjana de comorbiditats va ser de 3.3 (1.7 D.E.). La mitjana de medicació crònica va ser de 5.3 (2.9) fàrmacs. El 96.3% dels individus es consideraven ben nodrits.

## Resultats

---

Durant el seguiment a 2 anys, 33 persones no fràgils es van convertir en fràgils, que representa una incidència de 6.8 nous casos fragilitat /100 persones a l'any. Aquesta incidència va ser superior en aquelles persones que inicialment van ser classificades com prefràgils, respecte aquelles que eren robustes (10.0 vs 1.6 casos/100 persones-any, respectivament). També hi va haver pacients prefràgils que van revertir a robustes amb una incidència de 8.2 reversions/100 persones prefràgils-any.

### Fase 3. Estudi longitudinal, seguiment a 2 anys d'una cohort.





## Resultats

### 4.3.2 FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT

#### 4.3.2.1. FACTORS DE RISC SOCIODEMOGRÀFICS

La taula 43 mostra que els factors sociodemogràfics de risc de fragilitat van ser l'edat i el ser dona.

Taula 43. Associació de variables a la fragilitat als 2 anys de seguiment en OR (95 % IC)

<b>Sociodemogràfiques</b>	<b>Total (N=225) OR</b>	<b>Homes(N=129) OR</b>	<b>Dones(N=96) OR</b>
Edat	1.11 (0.97-1.28)	1.18 (0.90-1.54)	1.08 (0.92-1.28)
>80 anys	1.87 (0.74-4.72)	2.38 (0.38-14.7)	1.66 (0.55-5.03)
Dones	4.59 (1.61-13.1)	--	--
Viure sol	0.38 (0.09-1.72)	-	0.25 (0.05-1.18)
Estudis secundaris o superiors	0.18 (0.02-1.39)	-	0.37 (0.04-3.05)

#### 4.3.2.2.COMORBIDITATS, SÍNDROMES GERIÀTRIQUES I MEDICAMENTS

La taula 44 presenta el resultat de l'estudi de les variables mèdiques, on s'observa que l'artrosi, la depressió, la dispèpsia i el nombre de comorbiditats eren factors de risc de fragilitat en homes i dones.

Taula 44. Associacions de comorbiditats a la fragilitat als 2 anys de seguiment en OR (95 % IC)

<b>Comorbiditats</b>	<b>Total (N=225) OR</b>	<b>Homes(N=129) OR</b>	<b>Dones(N=96) OR</b>
Artrosi	3.41 (1.20-9.74)	2.39 (0.39-14.9)	2.75 (0.72-10.5)
Cardiopatia isquèmica	1.05 (0.33-3.32)	0.88 (0.09-8.20)	1.44 (0.35-5.86)
Vasculopatia perifèrica	0.34 (0.04-2.67)	-	0.31 (0.04-2.58)
Ictus	0.66 (0.08-5.27)	3.14 (0.32-31.1)	
Depressió	3.37 (1.24-9.16)	2.52 (0.26-24.6)	2.51 (0.78-8.03)
Bronquitis crònica	0.87 (0.19-3.99)	5.14 (0.79-33.5)	-
Asma	0.77 (0.10-6.21)	4.83 (0.47-50.2)	-
Diabetis	1.09 (0.34-3.43)	1.28 (0.14-12.0)	0.88 (0.22-3.44)
Reflux gastroesofàgic	2.57 (0.78-8.51)	4.83 (0.47-50.2)	1.44 (0.35-5.86)
Insuficiència renal	0.84 (0.10-6.80)	3.56 (0.36-35.7)	-
Dispèpsia	9.85 (2.41-40.3)	-	14.4 (2.35-87.8)
HTA	0.94 (0.36-2.47)	-	0.57 (0.19-1.74)
Dislipèmia	1.66 (0.65-4.24)	-	0.75 (0.25-2.27)
Nº comorbiditats	1.27 (0.98-1.65)	2.27 (1.27-4.06)	1.03 (0.74-1.45)

### Fase 3. Estudi longitudinal, seguiment a 2 anys d'una cohort.

Els fàrmacs també van sortir relacionats amb la fragilitat, especialment quan el nombre de fàrmacs era superior a 5, com es pot veure en la taula 45.

Taula 45. Associacions de fàrmacs a la fragilitat als 2 anys de seguiment en OR (95 % IC)

Medicacions	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
Nº medicaments	1.31 (1.12-1.54)	1.54 (1.13-2.10)	1.25 (1.01-1.55)
> 5 medicaments	5.65 (1.97-16.2)	7.33 (0.79-67.7)	5.40 (1.57-18.6)
Corticoides	0.51 (0.06-4.00)	-	0.64 (0.07-5.55)
Antiinflamatoris	0.71 (0.09-5.67)	5.85 (0.55-62.4)	-
Hipoglucemians	0.53 (0.12-2.39)	1.28 (0.14-12.0)	0.31 (0.04-2.54)

#### 4.3.2.3. CAPACITAT FUNCIONAL, ESTILS DE VIDA I ACTIVITAT FÍSICA

L'activitat física vigorosa es va associar com un factor protector de la fragilitat, en canvi la poca activitat física es va associar com un factor de risc de fragilitat, com es presenta en la taula 46.

Taula 46. Associació de l'activitat física a la fragilitat als 2 anys de seguiment (95 % IC)

Activitat física	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
<500 MET (molt pobre)	1	1	1
500-1000 MET (pobre)	0.44 (0.13-1.52)	0.54 (0.04-6.84)	0.40 (0.09-1.70)
1000-1500 MET (moderada)	0.22 (0.06-0.86)	0.16 (0.01-2.91)	0.32 (0.07-1.58)
>1500 MET (vigorosa)	0.05 (0.005-0.45)	0.15 (0.01-2.61)	-
<1000MET (pobre)	3.96 (1.46-10.7)	4.14 (0.66-25.9)	2.43 (0.71-8.27)
>1000 MET (vigorosa)	1	1	1

Els resultats de l'exploració física i de l'avaluació funcional queden reflectits en la taula 46, on destaca com a factor de risc de fragilitat la incapacitat per mantenir l'equilibri unipodal més de 5 segons, especialment en homes, juntament amb el flux expiratori màxim  $\leq 340$  l/min en homes i  $\leq 250$  l/min en dones. Un resultat inferior a 90 en l'índex de BARTHEL també va ser factors de risc de fragilitat en ambdós sexes.

## Resultats

Taula 47. Associació de l'exploració física i les variables funcionals a la fragilitat als 2 anys de seguiment en OR (95 % IC)

<b>Exploració física i funcional</b>	<b>Total (N=225) OR</b>	<b>Homes(N=129) OR</b>	<b>Dones(N=96) OR</b>
Vida fora de casa	0.32 (0.06-1.65)	-	0.34 (0.06-2.04)
Caigudes prèvies*	2.10 (0.23-18.9)	-	1.38 (0.14-13.2)
Equilibri unipodal*	5.03 (1.94-13.0)	11.8 (1.81-76.7)	2.67 (0.86-8.29)
Get-up-go-test	1.43 (1.16-1.76)	1.14 (0.76-1.70)	1.68 (1.17-2.41)
Flux expiratori màxim*	3.63 (1.31-10.1)	3.75 (0.60-23.4)	2.63 (0.75-9.25)
Índex Barthel	0.86 (0.78-0.95)	0.87 (0.71-1.06)	0.87 (0.78-0.99)
Barthel < 90	6.16 (1.67-22.7)	7.50 (0.68-83.3)	4.81 (0.96-24.2)

\*Caigudes en els 3 mesos previs

\*Incapacitat per mantenir l'equilibri 5'

\*FEM  $\leq$  340 L/min homes i  $\leq$  250 L/min dones

### 4.3.2.4 ESTAT NUTRICIONAL I COMPOSICIÓ CORPORAL

En la taula 48 es presenten els resultats de l'avaluació de l'estat nutricional i dels paràmetres corporals, on es pot veure que l'IMC i l'obesitat central definida pel ratio cintura/maluc  $> 1$  en homes i  $> 0.9$  en dones van ser factors de risc de fragilitat.

Taula 48. Associació de l'estat nutricional a la fragilitat als 2 anys. OR (95 % IC)

<b>Estat nutricional</b>	<b>Total (N=225) OR</b>	<b>Homes(N=129) OR</b>	<b>Dones(N=96) OR</b>
IMC*	1.13 (1.00-1.28)	1.30 (1.01-1.67)	1.04 (0.91-1.19)
IMC > 30	2.12 (0.84-5.40)	2.64 (0.42-16.7)	1.34 (0.44-4.06)
MNA sf* > 11	0.28 (0.05-1.47)	-	1.12 (0.13-10.0)
Plec tricèpita	1.10 (1.04-1.17)	1.30 (1.07-1.57)	1.05 (0.96-1.14)
Ratio cintura/maluc*	3.83 (1.46-10.0)	1.82 (0.19-17.4)	2.23 (0.58-8.56)

\*IMC índex de massa corporal, MNA mini nutritional assessment sf  $> 11$  equival a nutrició normal, Ratio cintura/maluc en  $> 1$  en homes i  $> 0.9$  en dones

### Fase 3. Estudi longitudinal, seguiment a 2 anys d'una cohort.

Taula 49. Associació de la composició corporal amb la fragilitat als 2 anys. OR (95 % IC)

Composició corporal	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
% Massa grassa	1.07 (1.01-1.13)	1.05 (0.95-1.16)	1.01 (0.92-1.11)
Massa grassa* > 25	4.08 (0.92-18.1)	-	3.50 (0.74-16.6)
% Massa muscular	0.88 (0.81-0.96)	0.93 (0.78-1.11)	0.92 (0.79-1.07)
% Massa magra	0.92 (0.86-0.98)	0.87 (0.71-1.07)	0.99 (0.90-1.09)
Índex massa grassa	0.79 (0.58-1.08)	1.49 (0.82-2.70)	0.87 (0.56-1.36)
Índex massa grassa* > 25	0.92 (0.32-2.65)	1.57 (0.17-14.6)	0.53 (0.15-1.91)
> 10 % Pèrdua de massa muscular*	4.86 (1.33-17.8)	5.5 (0.49-61.2)	3.90 (0.80-18.9)

\*% massa grassa per sobre del percentil 25 de tota la mostra, \*Índex de massa grassa per sobre del percentil 25, Pèrdua de massa > 10 % en el darrer any.

#### 4.3.2.5. PARÀMETRES ANALÍTICS COM FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT

L'hemograma i la fórmula leucocitària no es van associar amb la fragilitat, com es pot consultar en la taula 50.

Taula 50. Associació de l'hemograma amb la fragilitat als 2 anys. OR (95 % IC)

Hemograma i fórmula	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
Hemoglobina < 10g	2.08 (0.64-6.78)	2.33 (0.24-22.6)	1.78 (0.43-7.40)
Hematòcrit %	0.83 (0.73-0.95)	0.93 (0.70-1.24)	0.87 (0.73-1.04)
Leucòcits x10 <sup>3</sup> /uL	1.04 (0.92-1.18)	1.03 (0.84-1.26)	1.14 (0.89-1.46)
Plaquetes x10 <sup>3</sup> /uL	1.00 (0.99-1.01)	0.99 (0.97-1.01)	0.99 (0.99-1.01)

La taula 51 mostra els paràmetres bioquímics, dels quals destaca la relació de la fragilitat amb el filtrat glomerular inferior a 60.

Taula 51. Associació de variables bioquímiques amb la fragilitat a 2 anys. (95 % IC)

Bioquímica	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
Colesterol mg/dl	1.02 (1.00-1.03)	1.02 (0.99-1.04)	1.01 (0.99-1.03)
Colesterol > 200 mg/dl	2.47 (0.95-6.45)	2.46 (0.40-15.3)	1.95 (0.61-6.22)
Glucosa mg/dl	0.98 (0.96-1.01)	0.94 (0.86-1.03)	0.99 (0.97-1.02)
Glucosa > 115 mg/dl	0.52 (0.15-1.84)	-	0.82 (0.21-3.20)
Filtrat Glomerular*	7.54 (2.87-19.8)	-	3.85 (1.21-12.3)
Albúmina mg/dl	1.01 (0.14-7.26)	1.13 (0.02-52.4)	1.87 (0.17-20.9)
Albúmina ≤ 4 mg/dl	1.48 (0.17-12.7)	10.0 (0.84-118.5)	-

\*Filtrat glomerular < 60mL/min

## Resultats

De l'estudi hormonal presentat en la taula 52, s'observa que la testosterona elevada, categoritzada per gènere, va mostrar una associació protectora en homes i dones.

El factor de creixement insulínic IGF-1, categoritzat per gènere, va sortir com factor protector en homes. Els nivells elevats de cortisol i la resistència a la insulina, es van associar a la fragilitat en les dones.

Taula 52. Associació de variables hormonals amb la fragilitat a 2 anys. (95 % IC)

Hormones	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
Grhelina pg/mL	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.00)
Grhelina*	1.30 (0.42-4.07)	0.48 (0.08-3.00)	2.17 (0.45-10.4)
Testosterona ng/mL	0.71 (0.55-0.91)	0.80 (0.47-1.36)	0.92 (0.19-4.34)
Testosterona*	0.69 (0.25-1.89)	0.44 (0.07-2.78)	0.81 (0.23-2.86)
InsulinamcUI/mL	1.01 (0.96-1.05)	1.00 (0.93-1.08)	1.06 (0.94-1.19)
Insulina*	0.90 (0.33-2.46)	-	1.73 (0.55-5.42)
HOMA*> 3	1.01 (0.84-1.22)	0.74 (0.08-6.90)	3.78 (1.05-13.6)
IGF-1 ng/mL	0.99 (0.98-1.01)	0.98 (0.96-1.01)	1.01 (0.99-1.02)
IGF-1*	0.53 (0.20-1.41)	0.08 (0.01-0.72)	1.02 (0.26-4.03)
Cortisol µg/dL	1.08 (0.98-1.20)	0.87 (0.69-1.10)	1.16 (1.01-1.34)
Cortisol*	2.43 (0.69-8.61)	0.65 (0.10-4.02)	6.00 (0.75-48.2)

Grhelina\* >839 pg/mL homes i >1033 pg/mL dones

Testosterona\*>3.59 ng/mL homes i >0.10 ng/mL dones

Insulina\* <6 mcUI/mL homes; <5.5 mcUI/mL dones

HOMA\* test de resistència a la insulina

IGF-1\* >92 ng/mL homes i >77 ng/mL dones

Cortisol\*>14.5 µg/dL)

En la taula 53 s'observa que l'interleuquina-6 baixa, categoritzada per gènere, es comporta com a factor protector en tots dos gèneres.

Taula 53. Associació de variables inflamatòries amb la fragilitat a 2 anys. (95 % IC)

Marcadors Inflamatoris	Total (N=225) OR	Homes(N=129) OR	Dones(N=96) OR
Proteïna C reactiva pg/mL	1.91 (0.42-8.66)	2.29 (0.23-23.3)	1.50 (0.15-15.1)
Proteïna C reactiva*	1.72 (0.20-15.1)	-	5.69 (0.34-96.8)
TNF-αpg/mL	1.14 (0.93-1.39)	0.99 (0.67-1.48)	1.24 (0.96-1.60)
TNF-α*	1.08 (0.36-3.19)	2.00 (0.31-12.8)	0.75 (0.17-3.31)
Interleuquina-6 pg/mL	1.01 (0.98-1.04)	1.01 (0.97-1.05)	1.08 (0.98-1.19)
Interleuquina-6*	0.08 (0.01-0.60)	-	0.15 (0.02-1.24)

Proteïna C reactiva\* ≥ 0.8 pg/mL

TNF -α\*<8.5 pg/mL homes i <7.7 pg/mL dones

Interleuquina-6\*< 3 pg/mL homes i < 2.4 pg/mL dones

### Fase 3. Estudi longitudinal, seguiment a 2 anys d'una cohort.

#### 4.3.2.6. ANÀLISI MULTIVARIADA

Els resultats de l'anàlisi multivariada dels factors de risc de fragilitat es presenten en la taula 54. Els resultats de l'anàlisi multivariada dels homes es presenta a la taula 55 i el de les dones a la taula 56.

Taula 54. Resultats de l'anàlisi multivariada amb tota la mostra

<b>Variables</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Depressió	6.06 (1.26-30.0)	0.027
Nombre de medicaments	1.49 (1.17-1.90)	0.001
Ratio cintura/maluc	5.44 (1.24-23.9)	0.025
Pèrdua de 10% massa muscular en el darrer any	12.1 (1.66-88.6)	0.014
Colesterol > 200 mg/dl	9.76 (1.84-51.9)	0.008
Filtrat glomerular <60 mL/min	10.2 (2.22-46.9)	0.003
Interleuquina < 3 homes < 2.4 dones	13.9 (1.33-145.0)	0.028

Les variables analitzades amb el total de la mostra van ser: gènere, artrosi, depressió, nombre de medicaments, pobra activitat física inferior a 1000 MET, ratio cintura/maluc categoritzat > 1 en homes i > 0.9 en dones, pèrdua de massa muscular superior al 10 % en el darrer any, colesterol > 200 mg/dl, filtrat glomerular inferior a 60 mL/min, interleuquina-6 i testosterona.

Taula 55. Resultats de l'anàlisi multivariada en homes

	<b>OR (CI 95%)</b>	<b>P</b>
Nombre de comorbiditats	2.75 (1.25-6.01)	0.011
IGF-1 > 92 ng/dL	0.045 (0.003-0.65)	0.023

En l'estudi multivariat dels homes es va analitzar el nombre de comorbiditats, l'índex de massa corporal, el factor de creixement insulínic IGF-1 superior a >92 ng/dL i la pobra activitat física considerant-la inferior a <1000 MET.

Taula 56. Resultats de l'anàlisi multivariada en dones

	<b>OR (CI 95%)</b>	<b>P</b>
Nombre de medicaments	1.34 (1.06-1.68)	0.012
Cortisol	1.17 (1.02-1.33)	0.020

Per l'estudi multivariat de les dones es va analitzar: el nombre de medicaments, el cortisol, l'interleuquina-6 <2.4 pg/mL i la pobra activitat física (considerant-la inferior <1000 MET).

No es van trobar interaccions estadísticament significatives, entre els factors hormonals, inflamatoris i nutricionals, en relació a la fragilitat.



## DISCUSSIÓ



### 5.1. SOBRE LA PREVALENÇA DE FRAGILITAT I ELS SEUS COMPONENTS

La primera fase d'aquest estudi (amb la mostra aleatòria de 126 subjectes de 75 anys o més que viuen a la comunitat) va permetre calcular la prevalença de la prefragilitat i la fragilitat, que va ser de 35.7% i de 29.4% respectivament. Aquestes dades indiquen que aproximadament un terç de la població d'estudi és robusta, un terç és prefràgil i un altre terç és fràgil. Segons la revisió feta per Collard 2012 (21 estudis amb 61.500 participants de 65 anys o més que vivien a la comunitat) quan s'utilitzaven els criteris de fragilitat de Fried la prevalença de prefragilitat es situava entre el 40% i el 53% (prevalença mitjana ponderada de 44.2%) i la prevalença de fragilitat es situava entre el 4% i el 17% (prevalença mitjana ponderada de 9.9%) (55).

La prevalença de prefragilitat del nostre estudi queda una mica per sota de la prevalença mitjana ponderada, i en canvi la prevalença de fragilitat queda per sobre de la mitjana ponderada reportada per Collard. Aquest fet probablement es deu a que la mostra del present estudi era de persones de 75 anys o més, i la revisió feta per Collard inclou estudis realitzats en població més jove, ja que la majoria consideren la població de 65 anys o més. Altres estudis que han publicat dades sobre prevalença de prefragilitat i fragilitat són:

- Estudi europeu SHARE realitzat en 10 països amb una mostra de 16.584 participants amb una edat superior als 50 anys. Aquest estudi mostra una prevalença de prefragilitat al conjunt d'Europa del 37% (i a l'estat espanyol del 44.9 %) entre les persones de 50 a 64 anys i una prevalença de fragilitat en aquesta mateixa franja d'edat del 4,1% pel conjunt d'Europa i del 7,5% per l'estat espanyol. Per altra banda, quan s'analitzen els majors de 65 anys s'observa una prevalença de prefragilitat del 42.3% pel conjunt d'Europa i del 50.9% a Espanya i una prevalença de fragilitat del 17,0% a Europa i del 27,3% a Espanya (59).
- Estudi CHS fet per Fried 2001 als EEUU amb 5.317 persones majors de 65 anys que vivien a la comunitat, presenta una prevalença del 47 % de prefragilitat i una prevalença de fragilitat en homes de 4.9 % i en dones de 7.3% (22).
- Estudi NHANES III fet a EEUU amb 4.731 adults de 60 anys o més que viuen a la comunitat obtenia resultats de prefragilitat d'un 27.4% i de fragilitat de 21.7% (127).
- Estudi InCHIANTY fet a Itàlia amb 1.155 persones de 65 anys o més, va publicar una prevalença de prefragilitat d'un 32% i d'un 8.8% de fragilitat (75).
- Una revisió bibliogràfica de les publicacions fetes entre 1995 i 2013 sobre prefragilitat en majors de 60 anys mostra una prevalença entre el 35% i el 50% (60).
- Una altra revisió bibliogràfica que incloïa articles publicats entre el 2001 i el 2012 sobre fragilitat segons el fenotip de Fried reflectia una prevalença de fragilitat entre el 12.7% i 28.2% (82).

## Sobre la prevalença de fragilitat i els seus components

---

Els articles publicats referents al nostre entorn més immediat, mostren que la fragilitat té una prevalença entre un 8.5% i un 34.7%.

- Un estudi fet pel nostre grup de treball amb 171 persones majors de 70 anys que vivien a la comunitat i consultaven al centre d'atenció primària va obtenir una prevalença de prefragilitat del 49 % i un 31% de fragilitat (86).
- Estudio FRADEA fet a Albacete amb 993 individus majors de 70 anys mostra que el 48.5% eren prefràgils i un 16,9% eren fràgils (128).
- A Girona es va estudiar 875 persones de 75 anys o més que vivien en la comunitat i van trobar una prevalença de 17.3% de fragilitat (129).
- Estudi FRALLE fet a Lleida amb 323 participants majors de 75 anys que vivien en el seu domicili, assenyalava una prevalença de 8.5% de fragilitat (130).
- Estudi OCTABAIX fet a Barcelona amb 273 individus no institucionalitzats amb una edat mitjana de 86 anys, va revelar una prevalença de fragilitat d'un 34.7% (131).

Tots aquests estudis mostren una prevalença molt important de la fragilitat en les persones grans que se situa per sobre del 10% en les persones majors de 65 anys i per sobre del 20% en les majors de 75%. Les diferències observades entre treballs probablement siguin degudes a la diferència d'edat entre les poblacions d'estudi i als diversos instruments o criteris utilitzats per a l'avaluació de la fragilitat.

En l'anàlisi dels components de Fried presents en els pacients prefràgils i fràgils, la pèrdua de força i la pobra activitat física van resultar ser els factors més prevalent de la fragilitat, afectant gairebé a la meitat de la mostra i afectant al 60% dels prefràgils i al 95% de les persones fràgils. Aquests resultats concorden i corroboren el que han publicat altres autors:

- Els resultats de Blodgett conclouen que la majoria dels pacients fràgils són sedentaris, i que el sedentarisme era un factor de risc associat a la fragilitat, en canvi, una activitat física vigorosa era un factor protector independent de la fragilitat i de resultats adversos en salut en adults majors de 60 anys (132).
- L'article de Rockwood posa de manifest el gran descens de l'activitat física associada amb l'envelliment, l'estreta relació amb la fragilitat, l'autopercepció de salut, el major nombre de malalties cròniques i l'aïllament social (133).
- Un estudi fet a Lausanne, Suïssa, amb 1.283 participants majors de 65 anys prefràgils, va estudiar la prevalença de cada component de Fried com a únic signe de fragilitat, sent la pèrdua de força el més prevalent amb un 40.5%, especialment en les dones i en les de major edat. La pèrdua de força també es va associar a la diabetis, la cardiopatia isquèmica, altres cardiopaties i l'artrosi. La fatiga com a únic factor de fragilitat es va associar al sexe femení, a una major discapacitat i a la depressió (134).

- El treball women's health and aging study WHAS II (135) va fer un seguiment durant 7 anys i mig de 420 dones no fràgils de 70 a 79 anys, i la poca força va ser el símptoma més freqüent a l'inici de la fragilització, i la concurrència de poca força, alentiment de la marxa i pobra activitat física van ser els 3 components de Fried més prevalent.
- En l'estudi NHANES III, el criteri de poca força també (85%) va ser el més prevalent, seguit per l'alentiment de la marxa (74%), la pobra activitat física (62%) i la fatiga (30%) (127).
- Els resultats de l'estudi Sasaguri Genkimon Study fet a Japó amb 1.527 persones de 65 anys o més que vivien a la comunitat, va mostrar que els components de Fried més prevalent eren en un 19.5% la pobra activitat física i en un 18.6% la poca força de la mà (136).

Tot i que l'anàlisi transversal no permet establir relacions causals, podem imaginar que hi ha una cercle viciós entre la poca força i la poca activitat física, en la que un factor influeix a l'altre. Tant la poca força com la pobra activitat física tenien una sensibilitat, i especificitat similars, afegint poca cosa l'un a l'altre en el diagnòstic de la fragilitat. Alhora, tots dos tenen un valor predictiu negatiu de fragilitat molt alt (>96%), que permet imaginar que aquella persona que té una bona força muscular i una activitat física habitual correcta difícilment serà fràgil, i com que ambdós estan fortament associats a la capacitat funcional, podem concloure que són bons predictors de la autonomia per realitzar les activitats bàsiques de la vida diària.

No es va observar diferències entre la prevalença dels components de Fried segons l'edat, però sí en el gènere perquè la fatiga i l'alentiment de la marxa van ser significativament majors en les dones.

La pèrdua de pes va ser el component menys freqüent i amb menys sensibilitat però amb major especificitat i amb un valor predictiu positiu més elevat (> 80%). La detecció de pèrdua de pes no intencionada en les persones grans ens hauria de posar en alerta perquè molt probablement és indicador d'un inici del procés de fragilitat. De forma similar en l'estudi WHAS II, realitzat en 420 dones no fràgils de 70 a 79 anys, es va observar que quan apareixien com a primers símptomes de fragilitat la pèrdua de pes i la fatiga, la probabilitat d'avançar en aquest procés era de 3 a 5 cops superior respecte a les altres dones sense cap criteri (135).

### 5.2. SOBRE LA INCIDÈNCIA DE FRAGILITAT I LA SEVA REVERSIBILITAT

La incidència de fragilitat observada en aquest estudi és de 6.8 nous casos/100 persones-any en persones de 75 anys o més que viuen a la comunitat. Aquesta incidència es pot considerar molt alta comparada amb altres malalties considerades freqüents. Així, per exemple:

- la incidència de càncer en homes és de 0,293 nous casos/100 persones-any
- la diabetis mellitus té una incidència de 0,030 nous casos/100 persones-any
- la demència té una incidència de 0,52 nous casos/100 persones-any en majors de 64 anys
- la demència en majors de 75 anys s'eleva a 0,746 nous casos/100 persones-any.

En un estudi prospectiu d'una cohort amb 10.039 persones de 55 anys o més fet a Beijing, es va observar una incidència de fragilitat del 9.1 %, utilitzant el mètode acumulatiu de dèficits, Frailty Index, que és un valor similar al del nostre treball. La incidència de fragilitat era més elevada en les persones de major edat, les dones i en els que residien a la ciutat (137).

En el nostre treball el 94% de les persones que es van convertir en fràgils provenien d'un estat previ de prefragilitat, i el 6% directament d'un estat previ de robustesa. Segons els resultats del nostre estudi la prefragilitat i la fragilitat són estats reversibles.

Gill 2006 va estudiar els canvis d'estat de fragilitat de 754 persones de 70 anys o més sense discapacitat, cada 18 mesos durant 54 mesos i va observar que les transicions van ser més freqüents cap a un estat de major fragilitat (en un 43%) que no cap a una menor fragilitat (en un 23 %), i la probabilitat de passar de fràgil a robust va ser molt baixa entre 0-0.9%. La probabilitat de canviar d'un estat a un altre depèn fonamentalment de l'estat previ inicial (138). Per això és tant important la detecció precoç, per prendre mesures preventives i terapèutiques que reverteixin la prefragilitat o la fragilitat en fases inicials, ja que en fases avançades és més difícil la reversió. Una de les conseqüències més greus de la fragilitat és la discapacitat i en el seguiment a 10 anys de l'estudi de cohorts de Gill i col·laboradors es va estimar el risc de transició d'una persona robusta sense discapacitat després d'un mes d'hospitalització o de repòs, a una discapacitat moderada en un 4.9%, i en canvi si la persona ja era fràgil però sense discapacitat, el risc de transició a moderada discapacitat era d'un 12.4 %. En altres paraules, l'estat previ de fragilitat és el que més condiciona el canvi a un estat de fragilitat superior (139). Aquests resultats es corroboren en el nostre estudi en el que, com ja s'ha comentat, s'observa un major risc de fragilització en les persones prefràgils respecte de les robustes.

Aquesta reversibilitat dona sentit a fer una detecció precoç dels pacients prefràgils i ens repta a dissenyar programes d'intervenció perquè la fragilitat no progressi. En estats

incipients o moderats de fragilitat es podrà revertir la fragilitat en alguns casos i en altres ens permetrà endarrerir o alentir la seva progressió. Per abordar la fragilitat s'ha d'actuar sobre aquells factors de risc modificables.

### 5.3. SOBRE ELS FACTORS DE RISC DE FRAGILITAT

#### 5.3.1. ELS FACTORS SOCIODEMOGRÀFICS

La majoria dels resultats d'aquest estudi associen el gènere femení amb la fragilitat. La literatura mèdica també descriu aquesta associació sense aclarir les causes, ja que el fet que les dones tinguin menys massa muscular i menys força de base, i una major prevalença d'artrosi i depressió, facilita que quan hi ha una davallada es situïn més ràpidament en la via de la fragilitat que els homes, i que perdin abans l'autonomia que ells. També cal tenir en compte que les dones tenen una esperança de vida més llarga i una capacitat econòmica inferior, i ambdues coses s'associen a la fragilitat. També hi ha canvis fisiològics associats al gènere femení que tenen molt en comú amb la fragilitat que s'han de seguir estudiant.

L'edat, especialment en els majors de 80 anys, s'associa a la fragilitat de forma similar a altres estudis i revisions sobre el tema (133, 127, 136). Amb els anys la pèrdua generalitzada de les reserves de l'organisme és més avançada i la davallada d'òrgans i sistemes, exposen l'individu amb més anys, a una situació de vulnerabilitat davant de qualsevol agressió externa.

També es va observar que la pèrdua de massa muscular i de força estava associada a l'edat, tal com s'esperava per l'evidència mèdica (140). La massa muscular contribueix en un 50 % aproximadament al pes corporal en la gent jove, però aquest percentatge disminueix amb l'edat arribant a ser d'un 25 % als 75-80 anys. La pèrdua de massa muscular afecta especialment a la musculatura de les cames, reduint-se aproximadament en un 40 % el diàmetre del vast extern del quàdriceps, entre els 20 i els 80 anys (141).

Viure sol s'associa amb la fragilitat perquè hi ha un major risc d'abandó dels hàbits saludables, per desmotivació i/o per manca de recursos econòmics. Tenir un baix nivell d'estudis també és un factor de risc de fragilitat per relacionar-se a un menor estatus socioeconòmic. L'estudi SHARE, que és la comparativa de persones majors de 65 anys de 10 països europeus, també va trobar aquesta associació relacionada amb els factors socioeconòmics, més freqüent en els països del Sud on es detectava una prevalença major de solitud, considerant solitud sentir-se sol la major part del dia. A Suïssa hi ha un 4% de la població major de 65 anys que es sentia sola, a Grècia un 20% i a Espanya un 14% (59). Això descarta la creença que els països del Sud d'Europa ofereixen un millor suport social, tot al contrari, per això cal ampliar l'estudi d'aquests factors socials per entendre'ls millor i posar-hi màxima atenció des dels serveis socials i des d'Atenció

Primària, especialment en aquells ancians amb baix nivell educatiu i/o que viuen sols. Recentment s'ha publicat un estudi fet a casa nostra, que demostra que potenciar la xarxa social de les persones grans que estant generalment soles, entre elles, amb treballadors socials i voluntaris, disminueix la solitud i els símptomes depressius, i aquest xarxa social construïda amb relacions dins del grup, persisteix als 2 anys (142).

### 5.3.2. LES COMORBIDITATS

El nostre estudi va identificar com factors associats a la fragilitat l'artrosi, l'ictus, les malalties vasculars perifèriques, la depressió, l'antecedent de càncer, la diabetis, la hipertensió i la dispèpsia juntament amb el nombre de malalties i de medicaments. L'anàlisi multivariat va mostrar com factors independents associats l'artrosi, l'ictus i la dispèpsia, en consonància amb el publicat per altres investigadors, conforme la fragilitat està associada a tenir algunes malalties cròniques i síndromes geriàtriques, al nombre de medicaments, la situació nutricional, la composició corporal, l'activitat física i algunes variables analítiques(127, 147).

#### Nombre de comorbiditats:

La comorbiditat en el nostre estudi va ser molt sensible a l'associació amb la fragilitat, ja que el 100% dels pacients fràgils tenien 2 ó més malalties, però la especificitat va ser baixa, ja que els no fràgils també tenien comorbiditat. Possiblement aquesta manca d'especificitat es pot explicar perquè el 70% dels participants eren hipertensos i el 51% eren dislipèmics. Està descrit en la literatura mèdica que l'associació de diverses malalties augmenta sinèrgicament la discapacitat que s'esperaria per l'efecte sumatori individual de cada malaltia, especialment la depressió agreuja la discapacitat previsible per l'artrosi, la insuficiència cardíaca i el deterior cognitiu (143). En el nostre estudi el nombre de malalties també es va associar a la poca força. Altres estudis han relacionat la pèrdua de massa muscular i de força amb la comorbiditat, i aquesta associació és particularment forta quan hi s'observa poca massa muscular amb un percentatge elevat de la massa grassa, degut a la relació amb la síndrome metabòlica (144,104).

En el nostre treball s'observa com factors de risc de independents de fragilitat: l'artrosi, la depressió, la dispèpsia i el nombre de medicaments. Aquests resultats són similars a diversos estudis de recerca mèdica, com la publicació del NRC Publications Archive sobre la prevalença de fragilitat i els resultats de salut relacionats amb la fragilitat en el seguiment a 10 anys de 2.740 participants de 65 a 102 anys en el National Population Health Survey de Canadà (NPHS). Aquest estudi prospectiu mostra que les comorbiditi-

## Discussió

---

tats més prevalent en els pacients fràgils són: l'artrosi, el dolor, la hipertensió arterial, la diabetis i prendre més de 5 fàrmacs (145).

Tan mateix succeeix en el Women's Health Initiative (WHI), que identifica l'ictus, la diabetis, la hipertensió, l'artrosi, el càncer i la malaltia pulmonar obstructiva crònica com predictors de fragilitat (146, 147). En els estudis Laussane Cohort Lc65, CHS i WHAS aquestes malalties associades eren l'artrosi, la cardiopatia isquèmica, juntament amb altres malalties cardiovasculars, l'ictus, la diabetis mellitus, la hipertensió arterial, les malalties cròniques respiratòries, la osteoporosi i la depressió. Aquests 3 estudis també detectaven que la prevalença de discapacitat d'aquestes persones prefràgils era superior a les no fràgils (148, 149, 143).

### Nombre de medicaments:

En el nostre estudi la prescripció mitjana de medicaments va ser de 6 fàrmacs. La polifarmàcia es va associar amb la fragilitat, especialment quan el nombre era superior a 10 fàrmacs. Aquesta associació del nombre de medicaments amb la fragilitat té una explicació més enllà de la relació amb un elevat nombre de malalties. Cal tenir present que el risc d'interaccions farmacològiques augmenta quan major és nombre de medicaments que es prescriuen. La polifarmàcia  $\geq 8$  fàrmacs s'associa a un alentiment de la velocitat de la marxa mentres es parla, que és un molt bon indicador del risc de caigudes i d'incipient deterior cognitiu (150). En el nostre estudi es va trobar associació de la fragilitat amb el paracetamol, els antiinflamatoris, l'omeprazol, els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i els diürètics, però a l'ajustar-los per les malalties associades, aquest efecte desapareixia. El nombre de fàrmacs també es va associar a la poca massa i la poca força. Es conegut que alguns fàrmacs com les estatines, les sulfonilurees i les glinides poden interferir en l'equilibri entre la síntesi proteica i el seu catabolisme, provocant una pèrdua de massa muscular i fragilitat. Per altre banda els inhibidors d'acetil-colin-esterasa, les biguanides i l'alopurinol sembla que tenen un efecte protector sobre la massa muscular (151). Altres fàrmacs afecten a l'equilibri i per tant la capacitat de deambulació, com els psicòtrops que poden produir un parkinsonime secundari i altres alteracions neurològiques. L'ús d'aquests fàrmacs en la gent gran es desaconsella pel risc d'aparició d'aquests efectes adversos. En general s'hauria de deprescriure la medicació inapropiada, seguint les recomanacions dels criteris de Beers i de STOPP/START (12, 152, 13, 11). Especialment en pacients fràgils amb discapacitat, als que s'hauria de fer una exhaustiva revisió dels fàrmacs amb una visió holística, considerant com la farmacoteràpia pot afectar a la rehabilitació del pacient fràgil per aconseguir la màxima funcionalitat, integració i qualitat de vida (153, 154). S'està investigant sobre possibles tractaments per augmentar la massa muscular amb agonistes de la

ghrelina, acetat de megestrol, antagonistes de l'activina, espindolol, inhibidors ràpids de la troponina muscular i molècules selectives pels receptors d'andrògens, sent aquestes darreres les que estan obtenint resultats més prometedors (117).

### Artrosi

L'artrosi es va mostrar associada a la poca força en les dones. La influència de l'artrosi sobre la fragilitat és probablement deguda a l'efecte del dolor, que actuaria limitant l'activitat física, facilitant la immobilitat i la fatiga, desencadenant atròfia muscular i la pèrdua de força. Tot això, té repercussió en l'autonomia per realitzar les activitats bàsiques de la vida diària.

### Dolor

El nostre estudi mostra una associació marcada entre el dolor sever i la fragilitat, al igual que altres publicacions sobre l'associació entre el dolor, l'artrosi, la poca força i la fragilitat (161, 134). Es va comparar els pacients amb artrosi i dolor, amb els pacients amb artrosi sense dolor, i es va observar que aquells que tenien artrosi de les cames amb dolor tenien major risc d'associar-se a fragilitat (155). Hi ha una revisió bibliogràfica sobre el tema amb 7 estudis, que conclou que les persones fràgils tenen més dolor que les prefràgils i les robustes, i que calen més estudis per conèixer que apareix abans, si el dolor o la fragilitat (156). Un millor tractament del dolor probablement milloraria la capacitat funcional de les persones prefràgils i fràgils però és un camp de recerca en el que encara s'ha d'aprofundir. Es va estudiar 1.788 ancians xinesos que vivien a la comunitat i es va observar que tant el dolor com la depressió estaven associats a la fragilitat i que la depressió interferia en la percepció del dolor. La presència conjunta de dolor i depressió incrementava sinèrgicament el risc de fragilitat (157).

### Depressió

La depressió va associar-se com factor associat independent i com factor de risc independent en l'anàlisi multivariada de l'estudi longitudinal. La depressió és el trastorn afectiu més freqüent en l'ancià amb una prevalença en la comunitat entre un 10% i un 24%. La depressió de les persones grans té una menor associació amb el gènere femení, s'associa amb problemes de salut, discapacitat, esdeveniments vitals adversos recents, amb factors socials com el baix nivell socioeconòmic o escàs recolzament social o familiar i la fragilitat. Té una presentació atípica e inespecífica, que s'acostuma a expressar en forma de queixes somàtiques i es relaciona amb símptomes com la fatiga i la pèrdua



## Discussió

---

de pes (que són criteris de fragilitat), l'anorèxia, l'insomni, les palpitations, la pèrdua de memòria, l'ansietat i el dolor múscul-esquelètic. La pluripatologia i la polifarmàcia (especialment els tractaments amb inhibidors selectius de la serotonina) s'han associat amb la depressió i la fragilitat. L'associació entre depressió i fragilitat podria explicar-se perquè la depressió pot afavorir una reducció de les activitats que impliquen sortir de casa, una disminució de les relacions socials i un abandó d'hàbits de vida saludable com l'activitat física i la cura en l'alimentació. L'estudi WHAS I i WHAS II fet amb 620 dones de 70 a 79 anys residents a la comunitat va analitzar el subgrup de les pacients fràgils (11.3%) identificant que el 15.2% tenien depressió i anèmia alhora, i van observar que aquesta associació augmentava sinèrgicament el risc de fragilitat en 11.9%. Aquest fenomen el justifiquen pel fet que la coexistència de diferents processos inflamatoris augmenta molt el risc de fragilitat (Chang 2010). Un altre estudi fet pels mateixos investigadors sobre la incidència de discapacitat i els símptomes depressius en una cohort de 671 dones grans durant 3 anys, va observar que l'aparició d'una discapacitat augmentava el risc de depressió en un 2.2% (158).

### Dispèpsia

La dispèpsia va relacionar-se com factor associat independent amb la fragilitat en la fase transversal de l'estudi, i en l'anàlisi bivariat dels resultats del seguiment de la cohort, però no es va confirmar com un efecte independent en l'anàlisi multivariada. Cal tenir en compte que afectava a un petit percentatge de la mostra < 4.7%. Alguns estudis observen que els pacients fràgils presenten més problemes gastrointestinals que els prefràgils o robusts però no hi ha gaires estudis sobre la relació entre la dispèpsia i la fragilitat (160, 161). Salles 2009 (162) i Landi 2016 (163) proposen que l'envelliment de l'estomac podria associar-se a una alteració de la mobilitat gàstrica, de la secreció àcida i a una inflamació gastrointestinal. Aquest envelliment gàstric dificultaria la regeneració gàstrica epitelial deguda a agressions cròniques com l'*helicobacter pylori*, el consum de fàrmacs, especialment d'antiinflamatoris i inhibidors de la bomba de protons i altres malalties. Darrerament s'ha observat que aquests canvis inflamatoris del sistema digestiu associats a l'edat també comporten modificacions en la microbiota intestinal, consistent en un augment de les bacteries proteolítiques i un descens de les bacteries sacarolítiques (164). Així doncs la dispèpsia pot estar relacionada amb la sensació de plenitud, l'anorèxia, la malnutrició i una dieta insuficient, que són problemes freqüents en les persones d'edat avançada o ser pròpiament una expressió de la fragilitat.

### Risc Cardiovascular i Ictus

En el nostre estudi s'observa una associació de la fragilitat amb l'íctus com també s'ha observat en els estudis WHI, CHS, WHAS II, i en un recent metanàlisi de 18 cohorts amb 31.343 participants on s'ha associat la fragilitat amb una alta prevalença de risc cardiovascular. És raonable pensar, que les intervencions per reduir el risc cardiovascular puguin tenir també efecte sobre la fragilitat, i a l'inrevés, que les intervencions encaminades a prevenir la fragilitat puguin tenir un efecte positiu sobre el risc cardiovascular, però calen assajos en aquest sentit per avaluar aquesta hipòtesi (165).

### Diabetis

La diabetis es va associar a la poca força en les dones. Es coneixia l'associació de la diabetis amb la fragilitat i també als resultats adversos de salut, degut a les complicacions cardiovasculars i a la seva associació amb altres comorbiditats (hipertensió, l'íctus, la malaltia crònica pulmonar, alguns càncers, la depressió, el deterior cognitiu i la demència), a la davallada funcional i a una reducció de l'estat de salut en general (166, 167). L'estudi NHANES fet als EEUU amb més de 6.000 participants de 60 anys o més, va observar que la diabetis s'associava a un augment per dos o tres el risc de discapacitat (168). Al Regne Unit es va fer un estudi comparant 403 diabètics de 65 anys o més amb controls i van observar que els diabètics tenien un major nombre de comorbiditats, pitjor capacitat funcional i que la diabetis era un factor de risc independent d'alteració de la mobilitat (169). Un estudi fet a Hong Kong amb més de 66.000 persones diabètiques de 65 anys o més (170) també observa aquesta alteració funcional i cognitiva de les persones grans diabètiques. Wong va realitzar un metanàlisi de 26 estudis observant aquest augment de la discapacitat, tant instrumental com de les activitats de la vida diària, com de la mobilitat associada a la diabetis (171). Aquest augment de la discapacitat és més intens a mesura que augmenten els valors de glucosa i també en relació al temps de progressió de la diabetis (116). La prevalença de fragilitat en les persones majors de 65 anys diabètiques és molt superior que en les no diabètiques i aquesta associació s'atribueix a una alteració de la mobilitat per les alteracions de les cames degudes a la vasculopatia perifèrica, la neuropatia diabètica i a una reducció de la massa muscular. La resistència de la insulina redueix la síntesi proteica a través de l'enzim mTOR i en canvi augmenta la degradació proteica provocant una reducció de la massa i de la qualitat de la musculatura que minva la força muscular de les cames. Els mecanismes d'aquest procés tenen a veure amb la disminució dels receptors insulínics musculars, la disminució del flux vascular i la innervació de la musculatura (172, 37, 91).

### Obesitat

En el nostre estudi l'obesitat i l'índex cintura-maluc, que és un indicador d'obesitat troncal, van ser factors de risc de fragilitat. L'obesitat també es va associar a una menor massa muscular. Altres estudis presenten associacions entre l'obesitat i sobretot l'obesitat troncal amb la fragilitat (173, 174, 175, 176, 177, 161). Recentment, un estudi observacional i prospectiu ha mostrat que l'obesitat s'associa a un major grau de fatiga, a una pobra activitat física, a la pèrdua de força muscular, així com un major risc de desenvolupar fragilitat en les persones grans de la comunitat (178). S'ha descrit una relació negativa entre l'obesitat i la força muscular atribuïda a una pobra activitat física i a la infiltració grassa del múscul (179).

Els mecanismes pels que l'obesitat pot afavorir la sarcopènia i la fragilitat són múltiples: a) per infiltració grassa del múscul que perd força i qualitat, b) per l'alliberament de citokines pro-inflamatòries amb efectes catabòlics i anorexígens (177, 176), c) perquè solen realitzar menys activitat física afavorint l'atròfia muscular, d) per l'increment del risc cardiovascular i la incidència d'ictus e insuficiència cardíaca, e) per l'increment del risc d'artrosi i dolor que limita l'activitat física, i e) per la resistència a la insulina i el risc de diabetis mellitus tipus 2 que tenen efectes directes sobre el múscul (37). Aquests canvis condueixen a una pèrdua de massa muscular i/o de força, que deriven cap al desenvolupament de l'obesitat sarcopènica i per tant, cap a la fragilitat.

La distribució del greix corporal canvia amb l'edat, amb un augment del greix visceral, especialment en les dones, que afecta especialment al fetge i la musculatura alterant la qualitat del múscul i disminuint la tolerància a la glucosa en els ancians. Segons una revisió de 21 articles fets per Porter, l'obesitat en la gent gran s'associa amb la síndrome metabòlica, les malalties cardiovasculars, l'artrosi, la síndrome de les apnees de la son, alguns càncers i a la davallada de la capacitat cognitiva associada a una pèrdua funcional en les capacitats per la vida diària (180).

### 5.3.3. L'ANORÈXIA I LA MALNUTRICIÓ

La malnutrició i la pèrdua de pes és un factor de risc ben conegut de fragilitat (181). En el nostre estudi es va observar que el 5.4% de tota la mostra presentaven un MNA-sf en risc de malnutrició, amb diferències significatives entre grups. El 15.6 % dels fràgils estaven en risc de malnutrició, però aquesta d'associació desapareixia en l'anàlisi multivariada, probablement degut a una baixa prevalença de malnutrició en la mostra. Les conseqüències de la malnutrició afecten a nivell muscular i a nivell cognitiu, provocant

la davallada en les habilitat funcionals per anar a fer la compra i les habilitats cognitives per cuinar, tancant un cercle viciós què afavoreix la malnutrició (65).

La pèrdua de pes és un dels components del MNA test-sf i un dels criteris de fragilitat més específics, però amb una baixa sensibilitat. Hi ha molts estudis que associen la pèrdua de pes amb un augment de morbiditat i mortalitat ja que un 75% de la pèrdua ponderal és greix però el 25 % és teixit muscular i os (199). En canvi, si la persona retorna al pes previ, sols una petita part d'aquesta massa muscular es recuperarà, augmentant fonamentalment el percentatge de massa grassa. En el nostre estudi també es va observar que una pèrdua de massa muscular superior al 10 % en 2 anys era un factor de risc de fragilitat.

### Anorèxia

L'anorèxia és una de les principals causes de malnutrició en la gent gran. Amb l'edat es perd gana i se sol menjar menys, s'anomena l'anorèxia de l'envelliment (64). El nostre estudi va mostrar un efecte independent d'associació de l'anorèxia amb la fragilitat. L'anorèxia va ser més alta en les dones i estava associada a la malnutrició, la poca força muscular i a una capacitat funcional disminuïda. En un estudi previ del nostre grup de recerca es va detectar una prevalença d'anorèxia en persones majors de 70 anys o més d'un 30% (182). És un trastorn prevalent en la gent gran degut a diversos mecanismes, entre ells, els canvis fisiològics de la motilitat gastrointestinal, canvis hormonals relacionats amb la sacietat i la gana, i altres factors com la pèrdua d'olfacte o gust, fàrmacs per exemple: digoxina, amiodarona, espironolactona; liti, amitriptilina, fluoxetina i antiinflamatoris, trastorns cognitius, trastorns de la masticació i la deglució (65).

### 5.3.4. HÀBITS DIETÈTICS

Hi ha diversa evidència científica sobre l'associació entre els dèficits nutricionals, la escassa ingesta calòrica, la sarcopènia i la massa muscular (183, 184, 182, 65). El nostre treball va aprofundir en l'estudi dels hàbits dietètics i es va observar que la major part de la mostra estaven ben nodrits, però les persones fràgils tenien una menor ingesta calòrica, amb un consum inferior de fruita, vegetals, fruits secs i fibra, coincidint amb diversos estudis que relacionen la dieta amb la fragilitat (185, 181). La dieta Mediterrània rica en fruita i verdures, que són la principal font de vitamines, antioxidants, carotenoides i micronutrients, té un efecte protector envers les malalties cardiovasculars i

alguns càncers. Recentment s'ha publicat articles que amplien aquest efecte protector contra el deterior cognitiu i la demència, la davallada funcional, la velocitat de la marxa, la força muscular i la densitat mineral òssia en les persones grans (186, 187, 183).

No es va trobar diferències entre el consum proteic i la fragilitat perquè tota la mostra tenia un consum adequat a les recomanacions internacionals entre 1 g-1.5 g proteïnes/kg/dia. L'estudi ABC Study (Health Ageing Body Composition Study) conclou que una dieta rica en proteïnes en dones post menopàusiques reduïa el risc de fragilitat perquè disminuïa el risc de pèrdua de massa muscular (188), però posteriorment s'ha publicat una revisió de la Cochrane amb 62 treballs amb una mostra global de 10.187 persones, que mostrava que el suplement calòric i proteic en les persones malnodrides, millorava el pes i reduïa la mortalitat, però sols en els malnodrits. Els suplement proteics i energètics, en les persones malnodrides, no va mostrar prou evidència de millora funcional (189).

Respecte la ingesta calòrica vam observar que les persones fràgils tenien un consum calòric inferior, al igual que es descriu en la literatura mèdica. La despesa calòrica també disminuïa significativament comparant les persones robustes i les prefràgils, i entre les persones prefràgils i les fràgils, degut a una reducció marcada de l'activitat física. Aquesta disminució de la despesa calòrica era superior a la reducció de la ingesta calòrica, de manera que es produïa una balanç energètic positiu en les persones fràgils que explica el fenomen de l'obesitat sarcopènica (179, 90).

### 5.3.5. EXERCICI FISIC

El nostre treball ha observat relació entre la reducció de l'activitat física i la fragilitat, la poca massa muscular i la pobra força muscular en ambdós sexes. Aquests resultats enllacen amb l'estudi fet a Canadà amb 3.146 participants de 50 anys o més, amb una edat mitjana de 63 anys, on es va observar una relació entre el sedentarisme i la pobra activitat física amb la fragilitat i els resultats adversos de salut, una menor percepció de salut autoreferida, una major discapacitat per les activitats de la vida diària i un major ús dels serveis sanitaris. La majoria de la gent major de 50 anys era força sedentària (una mitjana de 8.5 h al dia asseguts) amb diferències significatives entre les persones fràgils i les no fràgils, i molt pocs dedicaven 2.5 h a la setmana a fer activitat física moderada-vigorosa (132).

La publicació del NRC Publications Archive sobre la prevalença de fragilitat i els resultats de salut relacionats amb la fragilitat en el seguiment a 10 anys de 2.740 participants de 65 a 102 anys, mostra que el no realitzar una activitat física regular i tenir les activitats de la vida diària limitades (independentment del motiu) eren el factor de risc més im-

portant de fragilitat seguits per la presència d'artrosi, dolor, hipertensió arterial, diabetis i prendre més de 5 fàrmacs (145).

Totes aquestes evidències que indiquen que la poca activitat física és un dels principals factors de risc de fragilitat i estan en consonància amb aquelles altres evidències que demostren que els programes d'activitat física en les persones grans permeten millorar la força muscular, el risc de caigudes i la capacitat funcional. Una revisió bibliogràfica de 87 estudis sobre els efectes de l'exercici aeròbic en persones de 70 anys o més, conclou que aquest té un efecte beneficiós sobre la mortalitat, les malalties coronàries i neurovasculars, la síndrome metabòlica i la diabetis tipus 2, la composició corporal, la tensió arterial, la funcionalitat respiratòria, la força muscular, la capacitat funcional i la qualitat de vida (190). Una altra revisió de 9 estudis d'intervenció amb exercici físic en ancians fràgils va mostrar uns molt bons resultats. Tres d'aquests estudis van aconseguir reduir el nombre de caigudes, 6 van demostrar millorar la mobilitat, en un dels casos es va millorar l'equilibri, en un parell es van observar millores funcionals, dos van aconseguir canvis en la composició corporal i un d'ells va millorar la fragilitat segons els criteris de Fried (191).

### 5.3.6. PARÀMETRES ANALÍTICS

S'han fet diversos estudis per buscar associacions entre la fragilitat i la sarcopènia amb diversos paràmetres analítics, sense arribar a trobar un paràmetre específic. Les limitacions existents, s'haurien de superar mitjançant la implementació simultània de biomarcadors complementaris (192, 193, 194). Seria òptim tenir uns marcadors objectius, que fossin fàcils d'obtenir, per exemple amb una anàlisi rutinària, que es pogués implementar protocol·làriament, tal com el perfil lipídic ens ajuda al càlcul del risc cardiovascular. Aquests paràmetres, a part de ser possibles factors de risc, podien actuar com indicadors de fragilitat, i per tant ser útils en el diagnòstic de la fragilitat.

En el nostre estudi es va trobar associació entre la hemoglobina baixa, inferior a 10, amb la fragilitat. Hi ha altres estudis que també han observat aquesta associació sinèrgica quan coexisteix l'anèmia amb la depressió (158) o amb malalties cardiovasculars, inclús quan els valors d'hemoglobina estan sols en el límit inferior de la normalitat. El tractament de l'anèmia inclús en els estadis lleus pot afavorir a reduir el risc de fragilitat (195).

El nostre treball també va detectar una associació entre els valors de creatinina elevada i la fragilitat, al igual que en l'estudi NHANES III amb 15.200 participants(196) i en l'estudi Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS) que va servir per crear l'índex de fragilitat Frailty Index Risk (FRI). Aquest FRI valora 13 components; entre ells la detecció d'una

## Discussió

---

hemoglobina inferior a 12 g/l en dones i < 13 g/l en homes i un filtrat glomerular < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (160).

### Hormones anabòliques

La clínica inicial de molts trastorns endocrins s'assembla a la presentació de la fragilitat, amb fatiga, debilitat (pèrdua de força) i pèrdua de pes. El nostre treball va estudiar les hormones anabòliques per què es coneix que intervenen en la síntesi proteica i en el manteniment de la massa muscular.

Respecte les hormones anabòliques es va trobar associació entre la fragilitat i els valors de testosterona baixa, els nivells baixos de IGF-1 en homes i de cortisol elevats en dones. No es va trobar cap associació amb la insulina ni la ghrelina amb la fragilitat, a diferència d'altres estudis.

La testosterona afavoreix la miogènesi i disminueix l'adipogènesi. La testosterona disminueix en els homes a un ritme d'un 1%/any a partir dels 30 anys i paral·lelament disminueix la massa muscular i la força muscular. En l'estudi NHANES III van observar que uns valors baixos de testosterona lliure i elevats de la globulina fixadora de les hormones sexuals Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) estaven associats a la fragilitat amb un increment de l'odds ratio després d'ajustar-se per edat i raça/ètnia (197).

En l'estudi WHAS I i II es va analitzar la testosterona lliure, la DHEA i la IGF-1 i sols es va trobar una associació significativa amb la fragilitat quan coexistien dos o tres d'aquestes hormones alterades (198). Morley proposa que hi ha una disfunció del sistema hormonal a nivell de diferents glàndules i quan coexisteixen diferents alteracions hormonals hi ha un efecte sinèrgic en relació a la fragilitat. El dèficit de vitamina B12 juntament amb un o dos dèficits hormonals també són causa de fragilitat (199, 200).

S'han fet estudis en pacients fràgils i/o sarcopènics suplementant-los amb testosterona observant que millorava la força, la massa muscular i havia una tendència a millorar també la funció muscular, però es van aturar per l'aparició d'un augment de les malalties cardiovasculars (201). Hi ha un metanàlisi de 32 estudis sobre els tractaments substituïts amb testosterona pels homes amb dèficit de testosterona i amb sobrepès, en que s'obtenia un augment de la massa magra, una disminució del pes, una reducció de la glucosa en dejú i la resistència a la insulina i una millora del perfil lipídic (202). Els efectes adversos d'aquests tractaments en altres teixits en dones i sobre la pròstata en homes fa que s'investigui amb les molècules selectives pels receptors d'andrògens (SARMs). Una d'elles, Enobosarm ha demostrat millorar la massa muscular i la capacitat per pujar escales en homes i dones grans (203, 117).

La insulina estimula la síntesi proteica participant en el manteniment de la massa muscular. Les persones amb la síndrome metabòlica o obesitat troncal tenen una resistència a la insulina que s'associa a la pèrdua de massa muscular i de força de la mà (Lee CG 2011). En el nostre estudi es va observar una associació de la fragilitat amb la resistència a la insulina en les dones, probablement perquè eren les que tenien més sobrepès i/o obesitat.

La IGF-1 que es produeix a nivell hepàtic i a nivell muscular, actua incrementant la massa muscular i estimulant les cèl·lules satèl·lits musculars que s'encarreguen del manteniment de la unitat neuromuscular. La davallada de la IGF-1 s'ha associat a la fragilitat, i a la inversa, uns nivells elevats de IGF-1 s'ha associat a una massa muscular més elevada i a major força (Chen LY 2017). En el nostre estudi es va observar una associació entre uns nivells disminuïts de IGF-1 amb una menor massa muscular en els homes, i que els nivells elevats de IGF-1 tenien un efecte protector envers la fragilitat. Aquest efecte no es va mostrar en les dones possiblement per una manca de potència estadística.

La ghrelina és una hormona produïda en el fundus de l'estomac que estimula la gana i activa la hormona de creixement. El nostre grup va analitzar la relació de la ghrelina amb la sarcopènia en un estudi previ i en el actual treball de tesi sense resultats concluent (73). Darrerament s'ha utilitzat agonistes de la ghrelina pel tractament de pacients amb càncer per augmentar la gana i per prevenir la pèrdua de massa muscular però el seu ús com tractament de la fragilitat i la sarcopènia encara està en fase experimental. La Cochrane ha publicat recentment una revisió sobre l'ús de la ghrelina per al tractament de l'anorèxia dels pacients amb diferent tipus de càncer, sense trobar prou evidència per aconsellar o desaconsellar el tractament amb ghrelina per la caquèxia secundària al càncer (206).

El nostre estudi va detectar una associació del cortisol elevat amb la fragilitat i amb una menor força muscular en les dones. El cortisol produeix miopatia i hi ha diversos estudis que han atrobat associació entre la fragilitat i els nivells de cortisol elevats en orina i en sang (199).

### Marcadors inflamatoris: PCR i IL6

El canvi associats a l'edat en el sistema immune s'anomena "immunesenescence" i l'estat d'inflamació crònica relativa a l'edat "inflammageing", i els dos mecanismes contribueixen a l'aparició de la sarcopènia. L'obesitat és responsable d'un estat inflamatori de baix grau amb un augment de la producció i alliberament de substàncies com la interleuquina-6, el factor de necrosis tumoral alfa i la leptina, entre altres, que contribueixen a l'anorèxia i al catabolisme muscular (207). L'estudi CHS va observar relació



entre la fragilitat i la proteïna C reactiva elevada (208) i la interleuquina-6 elevada (209). En el nostre estudi també s'ha observat nivells elevats d'interleuquina-6 i proteïna C reactiva, major anorèxia, menor força i menor massa muscular en les persones fràgils.

### 5.3.7. IMPLICACIONS DELS FACTORS DE RISC PER LA PREVENCIÓ DE LA FRAGILITAT

Els resultats del nostre estudi confirmen que la pèrdua de la força muscular és l'inici de la davallada i de la fragilitat. Aquesta pèrdua de força està fonamentalment associada a dos factors de risc que són modificables: l'obesitat i el sedentarisme.

Hi ha molta evidència científica al respecte de l'eficiència de l'exercici físic per millorar la força muscular, l'equilibri, la mobilitat i la funció física. La combinació d'exercicis aeròbics i de resistència milloren la funció muscular segons diferents revisions i metanàlisis (78, 79). Darrerament la "American College of Sports Medicine" ha publicat les recomanacions d'exercici físic per la gent gran on s'aconsella activitat física aeròbica, exercicis de força i resistència muscular, de flexibilitat i exercicis per millorar l'equilibri, l'agilitat i la funció propioceptiva. En els pacients sarcopènics es recomana iniciar primer els exercicis de força i resistència abans d'iniciar activitat física aeròbica. L'activitat física ha de ser dirigida i individualitzada per tal d'aconseguir l'efecte desitjat (210).

Alguns treballs han avaluat l'efecte de la vitamina D, sola o a associada a l'activitat física observant-se millores funcionals (amb reducció de les caigudes i segons el Short Physical Performance Battery SPPB), millora en la força muscular i en la qualitat de la musculatura, especialment en aquells pacients fràgils amb dèficit vitamínic (211, 212, 213, 120). En una altra revisió de 7 estudis també s'observa aquesta millora de la força, però no s'observen millores prou significatives a nivell funcional (214). El nostre treball també va analitzar la relació de la vitamina D amb la fragilitat sense trobar-se aquesta l'associació.

L'efecte dels suplementes proteics o amb aminoàcids essencials, afegits als programes d'exercicis de resistència física, és beneficiós especialment en les persones fràgils o sarcopèniques. Una revisió de 16 assaigs clínics amb 1107 participants, va observar millores significatives en la composició corporal (en 3 estudis), en la força muscular (en 3 estudis) i la capacitat funcional (en 2 estudis) (118).

La Cochrane va revisar els resultats de 49 treballs d'intervenció, i van concloure la evidència per recomanar l'activitat física als ancians vulnerables, per millorar la mobilitat i les seves habilitats per realitzar autònomament les activitats de la vida diària (215). Aquesta revisió Cochrane es va ampliar en el 2013 amb 67 assaigs clínics, fets amb 6.300 residents de centres socio-sanitaris per avaluar l'efecte de la rehabilitació, observant

una moderada millora de la capacitat funcional amb efecte beneficiós sobre la força, la flexibilitat i l'equilibri i possiblement de l'estat d'ànim (216). També conclou de forma similar el meta-anàlisi de 8 estudis d'intervenció sobre l'exercici físic en les persones grans fràgils que demostrava la millora de la velocitat de la marxa, l'equilibri, i les capacitats per les activitats de la vida diària (217). La revisió feta per l'institut de l'envelliment de la Universitat Autònoma de Barcelona, sobre 19 assaigs clínics publicats fins el 2013, conclou que l'exercici millora la velocitat de la marxa i la capacitat funcional segons el SPPB (84).

Una altra revisió de 53 treballs amb 2.051 participants de 70 anys o més, conclou la repercussió beneficiosa de l'activitat física en resultats de salut cardiovascular, funcionals, metabòlics, cognitius i en qualitat de vida (190).

De totes formes, tot i que els programes d'exercici físic han demostrat la millora de la força muscular i la capacitat funcional, la possibilitat que siguin capaços de revertir el procés de fragilitat no ha estat directament estudiat o demostrat.

Cal tenir en compte que no tots els pacients fràgils són sarcopènics i les causes de la seva fragilitat s'haurà d'abordar específicament en els pacients amb insuficiència cardíaca, amb malaltia pulmonar crònica, amb càncer, amb fractura de maluc o amb depressió (96).

## 5.4. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

### DE LA 1era FASE

Les limitacions d'aquesta fase de l'estudi és el disseny transversal, que no permet establir relacions causals juntament amb la petita grandària de la mostra que no té prou força estadística per analitzar subgrups i l'anàlisi de factors de risc poc prevalent.

L'activitat física va ser valorada segons el nombre d'hores caminades fora de casa juntament amb el criteri de Fried, que interroga sobre si es surt de casa per caminar o per fer alguna altra activitat al menys 30 minuts al dia. De les diverses escales d'avaluació de l'activitat física, Fried en el 2001 proposava el Qüestionari d'activitat física del temps lliure de Minnesota composta per 67 ítems que investiga sobre diverses activitats físiques fetes en del darrer any complementat amb una entrevista d'uns 15-20 minuts. Però aquesta, no es va fer servir perquè es va considerar que era massa complexa i requeria massa temps. Helmerhorst en el 2012 va fer una revisió de 130 escales i van concloure que la majoria dels qüestionaris d'avaluació de l'activitat física tenien una fiabilitat acceptable, i que la validesa era moderada en el millor dels casos, però que calien més estudis que mesuressin la validesa absoluta, i l'estructura d'errors de l'ins-

## Introducció

---

trument. En aquest estudi vam fer servir una versió de l'escala validada International Physical Activity Questionnaire i els resultats d'aquesta escala van ser concordants amb el 5è ítem del fenotip de Fried.

Darrerament s'ha buscat altres maneres objectives per mesurar l'activitat física i l'accelòmetre, que mesura l'acceleració sembla un bon sistema, objectiu, precís i vàlid per calcular la despesa metabòlica en activitats quotidianes diverses, però cal un coneixement tecnològic específic per poder-los utilitzar. En el 2016 es van publicar els resultats de la comparació de l'ús de l'accelòmetre per mesurar l'activitat física en persones majors de 50 anys d'un subgrup de 3459 participants de l'estudi NHAHES (EEUU) i de 4.042 individus del treball EPIC-Norfolk (UK) considerant que són un bon sistema de mesura i que permet fer comparacions vàlides (218).

### DE LA 2ª FASE

El disseny de l'estudi transversal no permet establir relacions causals entre els factors estudiats amb la fragilitat i la massa muscular i la força muscular, permeten simplement associacions. La grandària de la mostra no és prou gran per evitar la manca de potència estadística de les associacions.

### DE LA 3era FASE

La principal força del nostre estudi és el disseny longitudinal. La principal limitació és la grandària relativament petita de la mostra, i que el període de seguiment va ser curt en termes que permetessin calcular suficients nous casos de fragilitat, i per garantir suficient potència estadística pels factors de risc poc prevalent, pels factors de dèbil associació amb la fragilitat i per l'anàlisi multivariada. Com en tots els estudis longitudinals, hi ha una pèrdua de participants que són el principal inconvenient per l'anàlisi i la interpretació de les dades. En el nostre estudi el 19% de la mostra reclutada es va perdre durant el seguiment, i això pot donar lloc a una infraestimació de la incidència de fragilitat, però no creiem que esbiaixi les relacions causals entre els factors de risc i la fragilitat.

Tot i que el fenotip de Fried és el criteri diagnòstic estàndard per la fragilitat per la recerca, creiem que és qüestionable la seva validesa per aquelles persones que tenen valors per pèrdua de pes, força, fatiga, activitat física i velocitat de la marxa molt propers als punts de tall. Petits canvis accidentals en la mesura d'aquestes variables pot resultar en una classificació diferent en un estat de fragilitat o altre, i pot parcialment arribar a ser l'explicació a les transicions entre un estat de fragilitat o altre.

## CONCLUSIONS

## Conclusions

---

1. La prevalença de fragilitat (segons el fenotip descrit per Fried) en els ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat és del 29,4%. Aquesta prevalença és superior en les dones (42,4%) respecte dels homes (17,9%) i augmenta amb l'edat. La prevalença de prefragilitat (segons el fenotip descrit per Fried) en els ancians de 75 anys o més que viuen a la comunitat és del 35,7% (39,0% en les dones i 32,8% en els homes). La prevalença dels components de la fragilitat a la població d'estudi varia lleugerament entre homes i dones i és, per ordre de major a menor; poca força muscular (57,6% en dones i 43,3% en homes), la poca activitat física (57,6% en dones i 41,8% en homes), la fatiga (47,5% en dones i 9,0% en homes), l'alentiment de la velocitat de la marxa (40,7% en dones i 16,4% en homes) i la pèrdua de pes (5,1% en dones i 4,5% en homes). La poca força muscular i la poca activitat física presenten una molt bona concordança, però els altres components de la fragilitat mostren una pobre concordança entre ells.
  
2. Els principals factors associats a fragilitat en els ancians de la comunitat identificats en la fase transversal d'aquest estudi són:
  - a. Algunes variables sociodemogràfiques com l'edat, el sexe femení i el nivell d'estudis
  - b. Algunes comorbiditats com l'artrosi, la vasculopatia perifèrica, l'ictus, la depressió, el càncer, la dispèpsia o la hipertensió arterial, així com el nombre de comorbiditats i el nombre de medicaments
  - c. Les síndromes geriàtriques i el dolor
  - d. L'obesitat
  - e. Alguns paràmetres bioquímics com l'anèmia, la PCR  $\geq 0,8$  i l'IL-6.
  - f. La malnutrició o risc de malnutrició i l'anorèxia. El 95% dels ancians de 75 anys o més de la comunitat en el nostre context es van considerar ben nodrits i mostren una ingesta calòrica-proteica que en general es pot considerar correcte. No s'ha observat que la ingesta calòrica i la ingesta proteica s'associïn a la fragilitat. En canvi, una menor ingesta de fruits secs, fruita, verdura i, en general, fibra i micronutrients s'associa amb la fragilitat.
  
3. Els principals factors associats a la massa muscular identificats en la fase transversal d'aquest estudi són l'edat, el nombre de medicaments, la pèrdua de pes, l'obesitat, la poca activitat física i els nivells de testosterona i de IL-6. Els principals factors que mostren una associació independent amb la força muscular en els homes ancians de la comunitat són: l'estat nutricional, el nombre de medicaments, i els nivells de IL-6. En canvi, en les dones els principals factors que mostren una associació independent amb la força són: l'edat, l'activitat física, el nombre

---

de medicaments, l'artrosi, la diabetis i els nivells de cortisol. En general, la població d'estudi realitza poca activitat física. La pobra activitat física predisposa a un balanç energètic positiu i a obesitat sarcopènica, que s'associa amb la fragilitat. La pobra activitat física és un dels principals factors de risc de fragilitat.

4. S'ha estimat una incidència de fragilitat de 6.8 nous casos/100 persones a l'any a la població de 75 anys o més que viu a la comunitat. Aquesta incidència és 10.0 nous casos/100 persones-any en les persones prefràgils i de 1.6 nous casos/100 persones-any en les persones robustes. L'estat de prefragilitat és un estat reversible de manera que aproximadament 8 de cada 100 ancians prefràgils tornen a l'estat de robustesa al cap d'un any.

5. Els principals factors de risc de fragilitat en els ancians de la comunitat identificats en la fase longitudinal d'aquest estudi són:

- a. El sexe femení
- b. L'artrosi, la depressió i la dispèpsia.
- c. El nombre de medicaments
- d. La pobra activitat física
- e. El deteriorament de la capacitat funcional
- f. L'obesitat troncal i el percentatge de massa grassa
- g. La pèrdua de massa muscular >10% en un any
- h. Alguns indicadors bioquímics com els nivells de colesterol total, l'hematòcrit, el filtrat glomerular i la IL-6 pel conjunt de la població i els nivells de IGF-1 en homes o de cortisol i resistència a la insulina en dones.

D'aquests factors, la depressió, el nombre de medicaments, l'obesitat troncal, la pèrdua de massa muscular, el colesterol la fragilitat i la IL-6 van mostrar un efecte independent sobre el risc de fragilitat.

En els homes son factors de risc independents de fragilitat el nombre de medicaments, els nivells de IGF-1 i en les dones el nombre de medicaments i els nivells de cortisol.



## **POSSIBLES LÍNIES DE RECERCA FUTURES**



## Possibles línies de recerca futures

---

### MECANISMES FISIOPATOGÈNICS DE LA FRAGILITAT

Els resultats d'aquest estudi han identificat algunes malalties o condicions clíniques com a factors de risc de fragilitat com ara el dolor, l'obesitat i la depressió. Un dels mecanismes pels quals el dolor afavoreix l'aparició de la fragilitat és per la limitació de l'activitat física que comporta amb el conseqüent deteriorament de la massa i la funció muscular. Tot i així, els mecanismes pels quals el dolor pot afavorir la fragilitat no són del tot ben coneguts, i hi poden interactuar també altres factors, com són els inflamatoris amb efectes sinèrgics sobre el múscul. De manera similar, tampoc no es coneix amb exactitud per quins mecanismes l'obesitat i la depressió poden causar fragilitat. En el primer cas pot ser que estiguin relacionats amb hàbits i estils de vida sedentaris i poc saludables, amb una major prevalença de malalties cardíaques i vasculars perifèriques, amb la inflamació, la infiltració grassa de múscul, etc. En el cas de la depressió pot estar relacionat amb els tractaments ansiolítics o antidepressius, amb alteracions cognoscitives associades, etc. En qualsevol cas, són necessaris més estudis per tal d'aprofundir en el coneixement dels mecanismes que condueixen a la fragilitat en les persones grans amb l'obesitat, la depressió i el dolor.

### ASSAIGS CLINICS PER AVALUAR L'EFECTIVITAT DELS PROGRAMES PER A LA PREVENCIÓ DE LA FRAGILITAT

Actualment hi ha prou arsenal terapèutic per a tractar el dolor i la depressió, que com hem vist, poden ser desencadenants de la fragilitat. El tractament i sobretot, la prevenció de l'obesitat és un dels reptes de les polítiques de salut pública actuals, ja que aquest trastorn és cada cop més prevalent. És raonable pensar, que el bon control d'aquestes condicions clíniques hauria de permetre reduir la incidència de fragilitat. Malgrat tot, aquesta és una hipòtesi que caldria demostrar amb assaigs clínics que avaluessin l'eficàcia d'intervencions concretes i ben definides orientades a millorar, controlar o eliminar aquestes condicions clíniques.

### APROFUNDIR EN L'ESTUDI DELS DÈFICITS DE MICRONUTRIENTS COM A CAUSA DE FRAGILITAT

En relació a la prevenció i tractament de la fragilitat calen més estudis per avaluar l'efectivitat d'intervencions dietètiques i nutricionals que tinguin en compte no només la ingesta calòrica i de macronutrients sinó també la de micronutrients i la ingesta hídrica. En aquest treball també s'ha apuntat que els micronutrients, entre els quals hi ha les vitamines i els antioxidants, podrien jugar algun paper en el desenvolupament de la fragilitat. Les evidències aportades són molt incipients i limitades i requereixen de nous estudis ben dissenys i amb prou potència estadística per avaluar el rol d'aquest micro-

---

nutrients. Tots aquests nous coneixement permetrien dissenyar estratègies més efectives en la prevenció de la sarcopènia, la fragilitat i la pèrdua funcional en les persones grans. Finalment, també en relació a la prevenció i tractament de la fragilitat calen més estudis per avaluar l'efectivitat d'intervencions dietètiques i nutricionals que tinguin en compte no només la ingesta calòrica i de macronutrients sinó també la de micronutrients i la ingesta hídrica.

#### CONSENSUAR I SIMPLIFICAR EL DIAGNÒSTIC DE FRAGILITAT

La fragilitat és un concepte relativament nou en l'àmbit de la geriatría i que ha arrelat amb força. Malgrat això, encara hi ha debat en relació a la seva definició i les seves causes. Reflex d'això és que no hi ha una única definició ni hi ha uns únics criteris diagnòstics. Algunes definicions o criteris diagnòstics com els de Fried, tot i ser àmpliament utilitzats no deixen de molt sensibles a determinats punts de tall o de valoracions subjectives com la fatiga. És per això que una altra àrea d'interès en l'àmbit de la fragilitat és el de identificar biomarcadors fàcils de mesurar, objectius, precisos, fiables i amb una bona sensibilitat i especificitat. Entre aquests biomarcadors destacarien els marcadors inflamatoris, metabòlics i de consum d'oxígen, les hormones anabòliques, o els paràmetres de la composició corporal.

#### AVALUACIÓ DE L'EFECTIVITAT DE PROGRAMES DE CRIBRATGE DE LA FRAGILITAT EN L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

S'hauria de protocol·litzar el cribratge i el diagnòstic, de la prefragilitat i la fragilitat des d'Atenció Primària, ja que és l'àmbit òptim i natural per la prevenció i el diagnòstic precoç. S'ha de seguir potenciant les activitats preventives comunitàries incidint especialment en la promoció de l'activitat física i la prevenció de l'obesitat en edats temperanes i adultes. També s'hauria d'avaluar l'eficàcia i l'eficiència dels programes tant de cribratge i diagnòstic de fragilitat, com de prevenció i tractament, perquè probablement seran més cost efectius que els que es puguin fer en altres àmbits, com l'hospitalari o sociosanitari.

#### APROFUNDIR EN EL CONEIXEMENT DE L'EFECTE DE L'ACTIVITAT FÍSICA EN LA PREVENCió I TRACTAMENT DE LA FRAGILITAT

Pel que fa als programes d'exercici físic, hi ha abundant evidència científica que demostra els seus beneficis per a la salut i també específicament per a la millora de la força muscular, la capacitat funcional i la prevenció de les caigudes. Se sap també que els programes d'enfortiment i resistència són més efectius que els d'exercici aeròbic, flexi-

## Possibles línies de recerca futures

---

bilitat i coordinació en la millora de la força i la funció muscular. Malgrat això, calen noves evidències sobre quins són els tipus d'exercici físic més adequats a cada perfil de pacient en funció de la seva capacitat funcional, el grau i el tipus de discapacitat, les comorbiditats o el risc de caigudes previ que pateixen i quines són les pautes i la intensitat dels programes d'exercici físic més efectives i segures a cada fenotip de pacient.

### MOTIVACIÓ I ADHERÈNCIA PER L'EXERCICI FÍSIC

Un altre aspecte que requereix ser avaluat i estudiat amb més profunditat és la motivació i l'adherència de les persones grans per fer exercici. En general, a mesura que les persones envelleixen es va reduint la intensitat i la freqüència de l'activitat física i aquesta davallada és un factor de risc de fragilitat. La realització d'exercici físic és el pal de paller de la prevenció de la sarcopènia i la fragilitat. És conegut però que el grau de compliment amb els programes d'exercici físic per part de les persones grans és baix. Caldria també aprofundir en el coneixement de les causes d'aquesta poca adherència (poc interès, altres preferències, limitacions físiques o d'altre tipus, altres obligacions, ...) i en aquells aspectes que els poden motivar (socialització, sortir a l'aire lliure, percepció de benestar, ...) per tal de poder revertir aquesta situació.

### FACTORS PSICOSOCIALS COM A CAUSA DE LA FRAGILITAT

Els factors psicosocials són una altra branca cabdal en l'etiopatogènia de la fragilitat. Que les persones tinguin estudis, feina, visquin soles, no tinguin un recolzament familiar o social, i tinguin un estatus econòmic baix, pot condicionar la seva vivenda, en seu entorn, la seva alimentació, la capacitat per fer activitats fora de casa, per fer activitat física, per socialitzar-se i inclús el seu accés al sistema sanitari. La diferència d'anys en l'esperança de vida entre les persones de major i les de menor estatus socioeconòmic a Gran Bretanya és de 19 anys. Aquests aspectes requereixen ser avaluats i estudiats amb més profunditat.

## **BIBLIOGRAFIA**

## Bibliografía

---

1. OMS Informe mundial sobre el Envejecimiento y la Salud 2015. Disponible en ([www.who.int](http://www.who.int))
2. Lee C, Dobson AJ, Brown WJ, Bryson L, Byles J, Warner-Smith P, Young AF. Cohort Profile: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Int J Epidemiol*. 2005Oct;34(5):987-91.
3. Dannefer D. Cumulative advantage/disadvantage and the life course: cross-fertilizing age and social science theory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2003 Nov;58(6):S327-37.
4. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). World population prospects: the 2012 revision. Volume II, Demographic profiles (ST/ESA/SER.A/345) disponible en [http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2012\\_Methodology.pdf](http://esa.un.org/wpp/Documentation/pdf/WPP2012_Methodology.pdf)
5. Abellán A; Ayala A; Pérez J; Pujol R. "Un perfil de las personas mayores en España, 2018. Indicadores estadísticos básicos". Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 17, 34 p. [Fecha de publicación: 07/02/2018]. <<http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos18.pdf>>
6. Proyecciones de la población de España 2014-2064 disponible en [www.ine.es/prensa/np870.pdf](http://www.ine.es/prensa/np870.pdf)
7. Projeccions de població a Catalunya 2015-2030 disponible a <https://www.idescat.cat/cat/idescat/publicacions/cataleg/pdfdocs/ppc15-30.pdf>
8. Enquesta de salut de Catalunya 2015 disponible a <http://salutweb.gencat.cat/esca>
9. Alpert JS. Polypharmacy in Elderly Patients: The March Goes On and On. *Am J Med*. 2017 Aug;130(8):875-76.
10. Cabré M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc)*. 2018 Mar 23;150(6):209-214.
11. Campins L, Serra-Prat M, Gózaló I, López D, Palomera E, Agustí C, Cabré M; REMEI Group. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract*. 2017 Feb;34(1):36-42.
12. Van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KM, van der Cammen TJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Aug;60(2):137-44.
13. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappro-

---

priate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Oct;38(5):360-72.

14. Pla de salut de Catalunya 2016-2020 disponible a [http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el\\_departament/Pla\\_salut/pla\\_salut\\_2016\\_2020/Documents/Pla\\_salut\\_Catalunya\\_2016\\_2020.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf)
15. Crimmins EM, Beltrán-Sánchez H. Mortality and morbidity trends: is there compression of morbidity? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2011 Jan;66(1):75-86.
16. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. *Lancet.* 2015 Feb 7;385(9967):563-75.
17. Gené C, Correa C, Quesada G, Abril D. Informe sobre l'estat dels serveis socials a Catalunya. Generalitat de Catalunya 2016 disponible a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>
18. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med.* 2010 Jul 27;7(7):e1000316.
19. Wallace LM, Theou O, Pena F, Rockwood K, Andrew MK. Social vulnerability as a predictor of mortality and disability: cross-country differences in the survey of health, aging, and retirement in Europe (SHARE). *Aging Clin Exp Res.* 2015 Jun;27(3):365-72.
20. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G et al, Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 January;68(1):62-67
21. Rodríguez Mañas L, Fielding RA, Sieber C, Vellas B. Determinants of frailty and longevity: are the same ones?: Frailty: Pathophysiology, Phenotype and Patient Care. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser*, vol 83, pp 29-39
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.
23. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 May;69(5):547-58.
24. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005 Aug 30;173(5):489-95.

## Bibliografia

---

25. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):731-7.
26. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
27. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):418-23.
28. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, Jurado L, Saiz A, Roces A, Palomera E, Tarradellas M, Papiol M. Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2017 May 1;46(3):401-407.
29. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1173-80.
30. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Dec 1;17(12):1163.e1-1163.e17.
31. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017 Sep;39(19):1897-1908.
32. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Dec;16(12):1027-33.
33. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7.
34. Robinson TN, Walston JD, Brummel NE, Deiner S, Brown CH 4th, Kennedy M, Hurria A. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J Am Coll Surg*. 2015 Dec;221(6):1083-92.
35. 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 Mar;59(3):255-63.
36. Porter Starr KN, McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical frailty in older adults: a scoping review of lifestyle intervention trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Apr;15(4):240-50.

- 
37. Morley JE, Malmstrom TK, Rodriguez-Mañas L, Sinclair AJ. Frailty, sarcopenia and diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Dec;15(12):853-9.
  38. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jul;35(26):1726-31.
  39. Sirven N, Rapp T. The cost of frailty in France. *Eur J Health Econ*. 2017 Mar;18(2):243-253.
  40. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8.
  41. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016 Mar;26:53-61.
  42. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Apr;62(4):721-6.
  43. Ruiz A, Pera G, Baena JM, Mundet X, Alzamora T, Elosua R, Torán P, Heras A, Forés R, Fusté M, Fàbrega M. [Validation of a Spanish Short Version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2012 Oct;86(5):495-508.
  44. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer E a, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008 Sep 30;8:24.
  45. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology*. 2013 Dec;14(6):709-17.
  46. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical Frailty Scale in an Acute Medicine Unit: a Simple Tool That Predicts Length of Stay. *Can Geriatr J*. 2016 Jun 29;19(2):34-9.
  47. British Columbia. Ministry of Health. Frailty in Older Adults. Early Identification and Management. BC Guidelines.ca.; 2017. Disponible en: [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/frailty-full\\_guideline.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/frailty-full_guideline.pdf)
  48. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9.
  49. Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JP. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jul;13(6):546-51.
  50. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MTh, Schols JMGA. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(5):344-355.



## Bibliografia

---

51. Augschoell J, Kemmler G, Hamaker ME, Stauder R. PPT and VES-13 in elderly patients with cancer: evaluation in multidimensional geriatric assessment and prediction of survival. *J Geriatr Oncol*. 2014 Oct 1;5(4):415-21.
52. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, Bismuth S, Oustric S, Cesari M. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629-31.
53. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, Mohammed MA, Parry J, Marshall T. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016 May;45(3):353-60.
54. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Espauella J, Oller R, Molist-Brunet N, Inzitari M, Romero-Ortuno R. Frail-VIG index: a concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. *BMC Geriatr*. 2018 Jan 26;18(1):29.
55. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1487-92.
56. Jürschik Giménez P, Escobar Bravo MÁ, Nuin Orrio C, Botigué Satorra T. [Frailty criteria in the elderly: a pilot study]. *Aten Primaria*. 2011 Apr;43(4):190-6.
57. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monserrate E, Verges D; Grupo Octabaix. [Successful aging and indicators of frailty in the elderly. Octabaix Study]. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):475-82.
58. Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, López-Pousa S, de Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing*. 2013 Jan;42(1):46-51.
59. Santos-Eggimann B, Cuénoud 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 Jun;64(6):675-81.
60. Fernández-Garrido J, Ruiz-Ros V, Buigues C, Navarro-Martinez R, Cauli O. Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):7-17.
61. Bertoli A, Valentini A, Cianfarani MA, Gasbarra E, Tarantino U, Federici M. Low FT3: a possible marker of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2017 Feb 10;12:335-341.
62. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Sieber CC, Volkert D. Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Apr;68(4):483-9.

- 
63. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, Sieber CC, Bauer JM. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA<sup>®</sup>) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging*. 2013 Apr;17(4):351-6.
64. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Saveria G, Sisto A, Marzetti E. Anorexia of Aging: Risk Factors, Consequences, and Potential Treatments. *Nutrients*. 2016 Jan 27;8(2):69.
65. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):43-48.
66. Morley JE, Bauer JM. Nutrition and aging successfully. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Jan;20(1):1-3.
67. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud*. 2015 Aug;52(8):1362-74.
68. George C, Verghese J. Polypharmacy and Gait Performance in Community-dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Sep;65(9):2082-2087.
69. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ*. 2011 May 17;183(8):E487-94.
70. Chou CH, Hwang CL, Wu YT. Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Feb;93(2):237-44.
71. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas*. 2015 Feb;80(2):187-91.
72. Silva JC, Moraes ZV, Silva C, Mazon Sde B, Guariento ME, Neri AL, Fattori A. Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: interpretations of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Nov-Dec;59(3):636-41.
73. Serra-Prat M, Papiol M, Monteis R, Palomera E, Cabré M. Relationship between Plasma Ghrelin Levels and Sarcopenia in Elderly Subjects: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(6):669–72.
74. Serra Prat M, Fernández X, Ribó L, Palomera E, Papiol M, Serra P. [Loss of appetite in elderly people in the community and its relationship with functional capacity]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Apr 19;130 (14):531-3.

## Bibliografia

---

75. Shardell M, D'Adamo C, Alley DE, Miller RR, Hicks GE, Milaneschi Y, Semba RD, Cherubini A, Bandinelli S, Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Feb;60(2):256-64.
76. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017 Jul;36:1-10.
77. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2333-41.
78. Tschopp M, Sattelmayer MK, Hilfiker R. Is power training or conventional resistance training better for function in elderly persons? A meta-analysis. *Age Ageing.* 2011;40:549–56.
79. Valenzuela T. Efficacy of progressive resistance training interventions in older adults in nursing homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13: 418–28.
80. Forster A, Lambley R, Hardy J, Young J, Smith J, Green J, Burns E. Rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004294
81. Bouaziz W, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO. Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017 Mar - Apr;69:110-127.
82. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LM, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev.* 2015 May;21:78-94.
83. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci.* 2014 Jul 28;6:192.
84. Giné-Garriga M, Roqué-Fíguls M, Coll-Planas L, Sitjà-Rabert M, Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Apr;95(4):753-769.e3.
85. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, Hardman TC, Sinclair AJ, Moreira S, Cook J; MID-Frail Consortium. An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes--the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014 Jan 24;15:34.

- 
86. Serra-Prat M, Sist X, Saiz A, Jurado L, Domenich R, Rocés A, Papiol M. Clinical and Functional Characterization of Pre-frailty among Elderly Patients Consulting Primary Care Centres. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(6):653-8.
87. Sacha J, Sacha M, Soboń J, Borysiuk Z, Feusette P. Is It Time to Begin a Public Campaign Concerning Frailty and Pre-frailty? A Review Article. *Front Physiol*. 2017 Jul 11;8:484.
88. Cesari M, Vellas B, Hsu FC, Newman AB, Doss H, King AC, Manini TM, Church T, Gill TM, Miller ME, Pahor M; LIFE Study Group. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons—results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Feb;70(2):216-22.
89. Tavassoli N, Guyonnet S, Kan GAVAN, Sourdet S, Krams T, Subra J. Description of 1,108 older patients referred by their physician to the “geriatric frailty clinic (g . F . C ) for assessment of frailty and prevention of disability” at the gerontopole and the “geriatric frailty clinic (g . F . C ) for assessment o. 2014;18(5):457–64.
90. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
91. McKee A, Morley JE, Matsumoto AM, Vinik A. Sarcopenia: an endocrine disorder? *Endocr Pract*. 2017 Sep;23(9):1140-1149.
92. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 May;12(4):249-56.
93. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, Bautmans I, Bertièrè MC, Brandi ML, Al-Daghri NM, Burlet N, Cavalier E, Cerreta F, Cherubini A, Fielding R, Gielen E, Landi F, Petermans J, Reginster JY, Visser M, Kanis J, Cooper C. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016 Oct 5;16(1):170.
94. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, Maggi S, Dennison E, Al-Daghri NM, Allepaerts S, Bauer J, Bautmans I, Brandi ML, Bruyère O, Cederholm T, Cerreta F, Cherubini A, Cooper C, Cruz-Jentoft A, McCloskey E, Dawson-Hughes B, Kaufman JM, Laslop A, Petermans J, Reginster JY, Rizzoli R, Robinson S, Rolland Y, Rueda R, Vellas B, Kanis JA. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):269-278.

## Bibliografía

---

95. Kim YH, Kim KI, Paik NJ, Kim KW, Jang HC, Lim JY. Muscle strength: A better index of low physical performance than muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 May;16(5):577-85.
96. Springer J, Springer JL, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017 Nov;4(4):492-498.
97. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Aug;63(8):829-34.
98. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 Mar;49(2):M85-94.
99. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 Jun;67(6):387-9.
100. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 May;88(5):604-9.
101. Malmstrom TK, Morley JE. Sarcopenia: The Target Population. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):55-6.
102. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing*. 2013 Mar;42(2):203-9.
103. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):748-59.
104. Tyrovolas S, Koyanagi A, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Miret M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, Haro JM. Factors associated with skeletal muscle mass, sarcopenia, and sarcopenic obesity in older adults: a multi-continent study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun;7(3):312-21.
105. Masanes Toran, F., Culla, A., Navarro-Gonzalez, M. et al. *J Nutr Health Aging* (2012) 16: 184.
106. Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Bernabei R, Onder G, Marzetti E. Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2015 Aug;31(3):367-74.
107. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(4):294-305. 1.

- 
108. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1411–9.
  109. Moore DR Keeping older muscle “young” through dietary protein and physical activity. *Adv Nutr.* 2014 Sep;5(5):599S-607S
  110. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. Criteria for Clinically Relevant Weakness and Low Lean Mass and Their Longitudinal Association With Incident Mobility Impairment and Mortality : The Foundation for the National Institutes of Health ( FNIH ) Sarcopenia Project. 2014;69(5):576–83
  111. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashémi F, Schott AM, Beauchet O, Annweiler C, Vellas B, Rolland Y. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing.* 2013Mar;42(2):196-202
  112. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R; FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Oct;28(5):895-9.
  113. Clark BC, Law TD, Hong SL, Kuljiš RO, Clark BC. Editorial : “ From brain to body : the impact of nervous system declines on muscle performance in aging .” 2015;7(April):2014–5.
  114. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):507-14.
  115. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, Peeters A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct;1(2):106-14.
  116. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Mar;16(3):293-9.
  117. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014 Jun;5(2):83-7.
  118. Gade J, Pedersen RJ, Beck AM. Effect of Protein or Essential Amino Acid Supplementation During Prolonged Resistance Exercise Training in Older Adults on Body Composition, Muscle Strength, and Physical Performance Parameters: A Systematic Review. *Rehabil Process Outcome [Internet]. SAGE Publications Ltd STM;* 2018 Jan 1;7:1179572718765760. disponible en: <https://doi.org/10.1177/1179572718765760>

## Bibliografía

---

119. Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec;28(6):684-90.
120. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, McMurdo ME, Mets T, Seal C, Wijers SL, Ceda GP, De Vito G, Donders G, Drey M, Greig C, Holmbäck U, Narici M, McPhee J, Poggiogalle E, Power D, Scafoglieri A, Schultz R, Sieber CC, Cederholm T. 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 Sep 1;16(9):740-7.
121. Wilson JF. Frailty--and its dangerous effects--might be preventable. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):489-92.
122. Booth M. Assessment of physical activity: an international perspective. *Res Q Exerc Sport*. 2000 Jun;71(2 Suppl):S114-20.
123. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC; MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009 Nov;13(9):782-8.
124. Trinidad Rodríguez I, Fernández Ballart J, Cucó Pastor G, Biarnés Jordà E, Arija Val V. Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: Reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp*. 2008;23(3):242-52.
125. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61-63.
126. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D : una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2015;28(6):425-9.
127. Smit E, Winters-Stone KM, Loprinzi PD, Tang AM, Crespo CJ. Lower nutritional status and higher food insufficiency in frail older US adults. *Br J Nutr*. 2013 Jul 14;110(1):172-8.
128. Martínez-reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguero García A, Romero Rizo L, Abizanza Soler P. Fragilidad como predictor de mortalidad, discapacidad incidente y hospitalización a largo plazo. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51: 254-9
129. Garre-Olmo J, Calvo-Perxas L, López-Pousa S, De Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing*. 2013;42(March 2012):46-51.

- 
130. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55:625–31.
  131. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monteserrate E, Verges D. Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. *Estudio Octabaix. Aten Primaria.* 2014;46(9).
  132. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. The association between sedentary behaviour, moderate-vigorous physical activity and frailty in NHANES cohorts. *Maturitas.* 2015 Feb;80(2):187-91
  133. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hébert R, 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;59(12):1310–7.
  134. Danon-Hersch N, Rodondi N, Spagnoli J, Santos-Eggimann B. Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: an insight from the Lausanne cohort Lc65+. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Sep;60(9):1687-94.
  135. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Sep;63(9):984-90.
  136. Chen S, Honda T, Chen T, Narazaki K, Haeuchi Y, Supartini A, Kumagai S. Screening for frailty phenotype with objectively-measured physical activity in a west Japanese suburban community: evidence from the Sasaguri Genkimon Study. *BMC Geriatr.* 2015 Apr 2;15:36.
  137. Zheng Z, Guan S, Ding H, Wang Z, Zhang J, Zhao J, Ma J, Chan P. Prevalence and Incidence of Frailty in Community-Dwelling Older People: Beijing Longitudinal Study of Aging II. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jun;64(6):1281-6.
  138. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):418–23.
  139. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA* 2010 Nov 3;304(17):1919–28.
  140. Candow DG, Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Feb;60(2):148-56.
  141. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 Nov;50 Spec No:11–6.



## Bibliografia

---

142. Coll-Planas L, del Valle Gómez G, Bonilla P, Masat T, Puig T, Monteserin R. Promoting social capital to alleviate loneliness and improve health among older people in Spain. *Health Soc Care Community*. 2017;25(1):145–57
143. Tinetti ME, McAvay GJ, Chang SS, Newman AB, Fitzpatrick AL, Fried TR, Peduzzi PN. Contribution of multiple chronic conditions to universal health outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1686-91.
144. Alexandre Tda S, Duarte YA, Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *J Nutr Health Aging*. 2014 Mar;18(3):284-90.
145. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-Year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681–7.
146. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Aug;53(8):1321-30.
147. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Feb;50 Suppl 1:S43-7.
148. Danon-Hersch N, Rodondi N, Spagnoli J, Santos-Eggimann B. Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: an insight from the Lausanne cohort Lc65+. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Sep;60(9):1687-94.
149. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jan;52(1):27-37.
150. George C, Verghese J. Polypharmacy and Gait Performance in Community-dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(9):2082–7.
151. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yebenes JC, Serra-Prat M. Oral Drugs Related with Muscle Wasting and Sarcopenia. A Review. *Pharmacology*. 2017;99(1-2):1-8.
152. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*; 2011;11(1):79.
153. Campins L, Serra-prat M, Gózalo I, López D. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community- dwelling polymedicated elderly people. 2016;1–7.

- 
154. Wakabayashi H. Rehabilitation pharmacotherapy: A combination of rehabilitation and pharmacotherapy. *J Gen Fam Med*. 2018 Mar 5;19(2):43-44.
  155. Veronese N, Maggi S, Trevisan C, Noale M, De Rui M, Bolzetta F, Zambon S, Musacchio E, Sartori L, Perissinotto E, Stubbs B, Crepaldi G, Manzato E, Sergi G. Pain Increases the Risk of Developing Frailty in Older Adults with Osteoarthritis. *Pain Med*. 2017 Mar 1;18(3):414-427.
  156. Brown L, Young J, Clegg A, Heaven A. Pain in older people with frailty. *Reviews in Clinical Gerontology*. Cambridge University Press; 2015;25(3):159–171.
  157. Tian X, Wang C, Qiao X, Liu N, Dong L, Butler M, Si H, Jin Y. Association between pain and frailty among Chinese community-dwelling older adults: depression as a mediator and its interaction with pain. *Pain*. 2018 Feb;159(2):306-313.
  158. Chang SS, Weiss CO, Xue Q-L, Fried LP. Patterns of Comorbid Inflammatory Diseases in Frail Older Women: The Women’s Health and Aging Studies I and II. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2010 Apr;65(4):407–13.
  159. Chang M, Phillips C, Coppin AK, van der Linden M, Ferrucci L, Fried L, Guralnik JM. An association between incident disability and depressive symptoms over 3 years of follow-up among older women: the Women's Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res*. 2009 Apr;21(2):191-7.
  160. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Sep;15(9):635-42.
  161. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabré M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(6):531–7.
  162. Salles N. Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(6):805-19.
  163. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Saveria G, Saveria G, Sisto A, Marzetti E. Anorexia of Aging: Risk Factors, Consequences, and Potential Treatments. *Nutrients* 2016 Jan 27;8 (2) 69
  164. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Jan;19(1):26-30.
  165. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, Solmi M, Luchini C, Manzato E, Sergi G, Manu P, Harris T, Fontana L, Strandberg T, Amieva H, Dumurgier J, Elbaz A, Tzourio C, Eicholzer M, Rohrmann S, Moretti C, D'Ascenzo F, Quadri G, Polidoro A, Lourenço RA, Moreira VG, Sanchis J, Scotti V, Maggi S, Correll CU. Risk of cardiovascular disease

## Bibliografia

---

- morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:63-73.
166. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Dec;50(3):203-12.
167. Chau PH, Woo J, Lee CH, Cheung WL, Chen J, Chan WM, Hui L, McGhee SM. Older people with diabetes have higher risk of depression, cognitive and functional impairments: implications for diabetes services. *J Nutr Health Aging.* 2011 Nov;15(9):751-5.
168. Kalyani R, Saudek C. Association of Diabetes, Comorbidities, and A1C With Functional Disability in Older Adults. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1–6.
169. Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care.* 2008;31:233–235
170. Chou KL, Chi I. Functional disability related to diabetes mellitus in older Hong Kong Chinese adults. *Gerontology.* 2005 Sep-Oct;51(5):334-9.
171. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults : a systematic review and meta-analysis. *LANCET Diabetes Endocrinol* 2013 Oct;1(2):106–14.
172. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB; Health, Aging, and Body Composition Study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1507-12.
173. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jun;53(6):927-34.
174. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, 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(8):1321–30.
175. Stenholm S, Strandberg TE, Pitkälä K, Sainio P, Heliövaara M, Koskinen S. Midlife obesity and risk of frailty in old age during a 22-year follow-up in men and women: The mini-Finland follow-up survey. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(1):73–8.

- 
176. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Apr;65(4):377-81.
177. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007 Apr 9;167(7):635-41.
178. García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz LM, Carnicero JA, Guallar-Castillón P, Gonzalez-Colaço Harmand M, López-García E, Alonso-Bouzon C, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Apr;23(4):847-55.
179. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Nov;11(6):693-700.
180. Porter Starr KN, McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical frailty in older adults: a scoping review of lifestyle intervention trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Apr;15(4):240-50.
181. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, et al. Nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: A close relationship. *J Nutr Heal Aging.* 2013;17(4):351–6.
182. Serra-Prat M, fernández X, Ribó L, Palomera E, Papiol M, Serra P. Pérdida de apetito en ancianos no institucionalizados y su relación con a capacidad funcional. *Med Clin (Barc).* 2008;130(14):531-3.
183. Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, Moncrief DT, Ricks MO, Fried LP. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res.* 2003 Dec;15(6):482-7.
184. Kaiser M, Bandinelli S, Lunenfeld B. Frailty and the role of nutrition in older people. A review of the current literature. *Acta Biomed.* 2010;81 Suppl 1:37-45.
185. Smit E, Winters-Stone KM, Loprinzi PD, Tang AM, Crespo CJ. Lower nutritional status and higher food insufficiency in frail older US adults. *Br J Nutr.* 2013 Jul 14;110(1):172-8.
186. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1189-96.

## Bibliografia

---

187. Polidori MC, Praticó D, Mangialasche F, Mariani E, Aust O, Anlasik T, Mang N, Pientka L, Stahl W, Sies H, Mecocci P, Nelles G. High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis.* 2009;17(4):921-7.
188. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tyllavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan;87(1):150-5.
189. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD003288.
190. Bouaziz W, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO. Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017 Mar - Apr;69:110-127.
191. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr.* 2015 Dec 2;15:154.
192. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Picca A, Anker SD, von Haehling S, Miller RR, Bernabei R, Landi F, Marzetti E; SPRINTT Consortium. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Feb;29(1):29-34.
193. Coto Montes A, Boga JA, Bermejo Millo C, Rubio González A, Potes Ochoa Y, Vega Naredo I, Martínez Reig M, Romero Rizo L, Sánchez Jurado PM, Solano JJ, Abizanda P, Caballero B. Potential early biomarkers of sarcopenia among independent older adults. *Maturitas.* 2017 Oct;104:117-122
194. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, Della-Morte D, bGargiulo G, Testa G, Tocchetti CG, Bonaduce D, Abete P. Biomarkers in sarcopenia: A multi-factorial approach. *Exp Gerontol.* 2016 Dec 1;85:1-8.
195. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Jun;60(6):729-35.
196. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 2009 Jul;122(7):664-71.e2.

- 
197. Eichholzer M, Barbir A, Basaria S, Dobs AS, Feinleib M, Guallar E, Menke A, Nelson WG, Rifai N, Platz EA, Rohrmann S. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male*. 2012 Dec;15(4):208-15.
198. Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Feb;64(2):243-8.
199. Morley JE, Malmstrom TK. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):391-405.
200. Bulut EA, Soysal P, Aydin AE, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Isik AT. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol*. 2017 Sep;95:136-140.
201. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatta A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):109-22.
202. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, Saad F, Mannucci E, Maggi M. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2016 Sep;39(9):967-81.
203. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, Morton RA, Steiner MS. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011 Sep;2(3):153-161.
204. Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, Lewis CE, Cawthon PM, Hoffman AR, Everson-Rose SA, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jul;59(7):1217-24.
205. Chen LY, Wu YH, Liu LK, Lee WJ, Hwang AC, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Association Among Serum Insulin-Like Growth Factor-1, Frailty, Muscle Mass, Bone Mineral Density, and Physical Performance Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older Adults in Taiwan. *Rejuvenation Res*. 2018 Jun;21(3):270-277.

## Bibliografia

---

206. Khatib MN, Shankar AH, Kirubakaran R, Gaidhane A, Gaidhane S, Simkhada P, Quazi Syed Z. Ghrelin for the management of cachexia associated with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 28;2:CD012229. Kim YH, Kim KI, Paik NJ, Kim KW, Jang HC, Lim JY. Muscle strength: A better index of low physical performance than muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 May;16(5):577-85.
207. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016 Nov;31:1-8.
208. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, 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(20):2333–41.
209. Leng SX, Yang H, Walston JD. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(3):249–52.
210. Riebe D, Ehrman J, Liguori G, Magal M. American College of Sports Medicine (ACSM). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2018).
211. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994 Jun 23;330(25):1769-75.
212. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *BioMed Res Int*. 2015;2015:953241.
213. Agergaard J, Trøstrup J, Uth J, Uth J, Vestergaard Iversen J, Boesen A, Andersen J, Schejlering P, Langberg H. Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? – a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* 2015 Sep 30;12:32.
214. Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D(3) supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 20;7(7):e014619.

- 
215. Forster A, Lambley R, Hardy J, Young J, Smith J, Green J, et al. Rehabilitation for older people in long-term care ( Review ) Rehabilitation for older people in long-term care. 2011;(4):2009–11.
216. Crocker T, Forster A, Young J, Brown L, Ozer S, Smith J, Green J, Hardy J, Burns E, Glidewell E, Greenwood DC. Physical rehabilitation for older people in long-term care. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD004294
217. Chou CH, Hwang CL, Wu YT. Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2012 Feb;93(2):237-44.
218. Berkemeyer K, Wijndaele K, White T, Cooper AJ, Luben R, Westgate K, Griffin SJ, Khaw KT, Wareham NJ, Brage S. The descriptive epidemiology of accelerometer-measured physical activity in older adults. Int J Behav Nutr Phys Act. 2016 Jan 7;13:2.





## **ANNEXOS**

**Annex 1. Quadern de recollida de dades**

**NID:  
Enganxar etiqueta**

## **QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES**

**RELLEVANÇA CLÍNICA DE LES ALTERACIONS NUTRICIONALS,  
ANABÒLIQUES I INFLAMATÒRIES I ROL DE LA GHRELINA EN  
DESENVOLUPAMENT DE SARCOPÈNIA I FRAGILITAT.**

**Subestudi 1 (fase transversal)  
Ancians fràgils i pre-fràgils**

---

**Recordatori dels criteris de selecció:**

**Criteris d'inclusió**

- Persones de 75 anys o més
- No institucionalitzades.
- Que donin el seu consentiment informat i per escrit.

**Criteris d'exclusió**

- Gastrectomia total o parcial
- Neoplàsia activa
- Pacient en cures pal·liatives o esperança de vida inferior a 6 mesos.
- Demència o alteracions psiquiàtriques greus
- Malalties inflamatòries o infeccioses agudes intercurrents (durant els últims 10 dies).

## Annexos

---

Data de la visita: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

ABS:

- Argentona
- Mataró Centre
- Cirera Molins

### Dades sociodemogràfiques

Data de naixement: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Sexe:  home  dona

Suport familiar:

- viu sol
- viu amb la parella
- viu amb la parella i els fills
- viu amb els fills
- viu amb cuidador (>4h/dia)
- viu en residència

Nivell d'estudis:

- sense estudis
- primaris (EGB/similar)
- secundaris (batxillerat, formació professional)
- universitaris

---

**Comorbiditats (diagnòstics previs)**

**1.1.1.1.1.1.1.1**

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Artrosi o reumatisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopatia isquèmica i/o insuficiència cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vasculopatia perifèrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accident vascular cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demència	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressió	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Càncer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquitis crònica/MPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcera gastroduodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia per reflux gastroesofàgic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia crònica del fetge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiència renal crònica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind. prostàtica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispèpsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperuricèmia/gota	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipèmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Especificar altres malalties rellevants:** \_\_\_\_\_

**Síndromes geriàtriques:**

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Incontinència urinària	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinència fecal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteració del son	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexos

---

Úlceres per pressió	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Caigudes prèvies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.1.1.1.1.1.2 <i>Immobilitat</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delirium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Síndrome depressiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

### Medicació crònica o habitual:

Nº de medicaments que pren actualment:

Pren algun dels següents medicaments de forma habitual?

	<b>Sí</b>	<b>No</b>
Corticoides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AINES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidiabètics orals	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Hàbits tòxics

Respecte de l'hàbit de fumar, quina resposta descriu millor el seu comportament?

- No he fumat mai
- Ara no fumo, però havia fumat amb anterioritat (fa més de 6 mesos)
- Fumo ocasionalment
- Fumo regularment:  Nº Cigarettes/dia

---

**Actualment, pren algun tipus de beguda alcohòlica?**

En cap ocasió

Ocasionalment

De forma regular      N<sup>º</sup> gr alcohol pur/dia



## Annexos

---

### Exploració física

Pes     Kg.

Talla     cm.

TA:    /    mm Hg

Força de la mà dominant:   Kg.

Plec tricipital:    cm

Perímetre tricipital:     cm

Perímetre cintura:     cm

Perímetre cadera:     cm

Puntuï de 0 a 10 la sensació de gana que, en general, ha experimentat durant l'últim mes just abans del àpats (essent 0 gens de gana i 10 màxima gana possible). Marqui-ho amb una creu sobre la línia.



Puntuï de 0 a 10 la sensació de sacietat que, en general, ha experimentat durant l'últim mes just abans del àpats (essent 0 gens de gana i 10 màxima gana possible). Marqui-ho amb una creu sobre la línia.



---

**Velocitat de la marxa:**

Temps per a caminar 4,6 metres (a pas normal, sense córrer):

□□□, □ segons. (1 decimal, sense arrodonir)

**Timed up and go test:**

Temps per aixecar-se d'una cadira, caminar 3 metres, tornar a la cadira i seure de nou:

□□□ segons.

**Test estació unipodal (aguantar-se en un sol peu durant 5 segons):**

Capaç

Incapaç

**Criteris de fragilitat (marcar amb una X a la casella si és positiu):**

Pèrdua de pes: criteri positiu si hi ha pèrdua de pes no intencionada >4,5kg o >5% durant l'últim any.

Cansament: criteri positiu si respon 3 o 4 en alguna de les dues preguntes següents:

o Quantes vegades durant l'última setmana va sentir que qualsevol cosa li costa un esforç?

1. Rarament o mai (<1 dia)

2. Alguna vegada (1-2 dies)

3. Força sovint (3-4 dies)

4. La majoria del temps (>4 dies)

o Quantes vegades durant l'última setmana va sentir que "no tirava" o que no podia amb la seva ànima?

1. Rarament o mai (<1 dia)

2. Alguna vegada (1-2 dies)

3. Força sovint (3-4 dies)

4. La majoria del temps (>4 dies)

Pobra activitat física: criteri positiu si no surt de casa o habitualment camina menys de 30minuts/dia.

## Annexos

---

Velocitat de la marxa: criteri positiu si per caminar 4,6 metres (sense ajuda d'altres persones) es tarda 6 segons o més.

Força muscular de la mà segons dinamòmetre (en Kg). Criteri positiu si:

o Homes: força <30 Kg

o Dones: força <17 Kg

Habitualment, surt fora de casa?

Sí  No

En cas afirmatiu, quantes hores camina al dia fora de casa?   ,  hores

Ha patit alguna caiguda a terra durant els últims tres mesos?  Sí  No

En cas afirmatiu, quantes vegades?

### The simple FRAIL questionnaire screening Tool

Es nota cansat?

Sí (1)  No

Pot pujar un pis per les escales?

Sí  No (1)

Pot caminar una illa de cases?

Sí  No (1)

Té més de 5 malalties?

Sí (1)  No

Ha perdut més del 5% del seu pes en els últims 6 mesos?

Sí (1)  No

1-2: prefràgil, 3-5: fràgil

---

## Bioimpedància

Quantitat d'aigua corporal	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Aigua extracel·lular	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Aigua intracel·lular	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Massa grassa	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Massa lliure de grassa	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Massa muscular:	□□□□, □□	Kg	□□□, □□ %
Ritme metabòlic basal:	□□□□	Kcal	

## Bioquímica bàsica:

### Hemograma:

Hb:	□□□	g/dl
Hematòcrit:	□□□	%
Leucòcits:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Neutròfils:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Limfòcits:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Monòcits:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Eosinòfils:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Basòfils:	□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Plaquetes:	□□□□□□□	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Glucosa:	□□□□	mg/dl
Creatinina:	□□□□	mg/dl
Albúmina:	□□□□	g/dl
Colesterol total:	□□□□	mg/dl

### Factors hormonals i inflamatoris:

## Annexos

---

<b>Ghrelin (en dejú):</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>pg/ml</b>
<b>IGF-1:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>ng/ml</b>
<b>Testosterona:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>pg/ml</b>
<b>Insulina:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>mcUI/ml</b>
<b>TNF-alpha:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Interleuquina 6:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>PCR:</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>mg/dl</b>

## Qüestionari d'hàbits alimentaris

### ANEXO I. Cuestionario de Frecuencia de Consumo Alimentario - CFCA

LISTADO DE ALIMENTOS	¿CUÁNTAS VECES COME?	
	A LA SEMANA	AL MES
Leche		
Yogur		
Chocolates, tabletas, bombones, "Kit Kat", "Mars", ...		
Cereales inflados de desayuno ("Corn-Flakes", "Kellogg's")		
Galletas tipo "maria"		
Galletas con chocolate, crema ...		
Magdalenas, bizcocho...		
Bismutada, donut, cruissant...		
	A LA SEMANA	AL MES
Bismutada, beshito, tomate, queso de la		
Judías verdes, acelgas o espinacas		
Verduras de gran ración: espinaca, champiñones		
Papas al horno, fritas o hervidas		
Legumbres: lentejas, garbanzos, judías...		
Arroz blanco, paella		
Pasta: fideos, macarrones, espaguetis ...		
Sopas y cremas		
	A LA SEMANA	AL MES
Huevos		
Pelle o pavo		
Terrina, cordero, cordero (biste), empanada, ...)		
Carne picada, longaniza, hamburguesa		
Pescado blanco: merluza, merluza...		
Pescado azul: sardinas, atún, salmón...		
Marisco: mejillones, gambas, langostinos, calamares...		
Croquetas, empanadillas, pizza		
Paquetes salados con las crujidas, ...)		
	A LA SEMANA	AL MES
Jamón serrano, dulce, embutidos		
Queso blanco o fresco (Burgos, ...) o bajo en calorías		
Otros quesos: curados o semicurados y cremosos		
	A LA SEMANA	AL MES
Frutas cítricas: naranja, mandarina		
Otras frutas: manzana, pera, melocotón, plátano, ...)		
Frutas en conserva (tea alambur, ...)		
Zumos de fruta natural		
Zumos de fruta comercial		
Frutos secos: cacahuètes, avellanas, almendras, ...)		
Pastres lácteos: natillas, flan, requesón		
Pastres de crema o chocolate		
Bolsas de aperitivos ("chips", "chitas", "fritas" ...)		
Caramelos: gominelas, caramelos...		
Helados		
	A LA SEMANA	AL MES
Bebidas azucaradas ("Coca-Cola", "Fanta" ...)		
Bebidas bajas en calorías (Coca-Cola light, ...)		
Vino, sangría		
Cerveza		
Cerveza sin alcohol		
Bebidas destiladas: whisky, ginebra, coñac, ...)		

## Annexos

---

### Qüestionari internacional d'activitat física (IPAQ)

Durant els darrers 7 dies, en quants ha realitzat activitats físiques intenses com ara aixecar pesos pesats, cavar o anar ràpid amb bicicleta?

Dies per setmana

Habitualment, quant temps va dedicar a una activitat física intensa en un d'aquests dies?

minuts/dia

Durant els darrers 7 dies, en quants ha realitzat activitats físiques moderades com ara transportar pesos lleugers, o andar amb bicicleta a velocitat regular ? (No inclogui el caminar)

Dies per setmana

Habitualment, quant temps va dedicar a una activitat física moderada en un d'aquests dies?

minuts/dia

Durant els darrers 7 dies, en quants va caminar almenys durant 10 minuts seguits ?

Dies per setmana

Habitualment , quant de temps en total va dedicar a caminar en un d'aquests dies ?

minuts/dia

Durant els darrers 7 dies, quant temps va passar assegut durant un dia hàbil ?

hores i  minuts al dia

Valoració del test:

Activitat física intensa: 8 MET x minuts x dies per setmana

Activitat física moderada: 4 MET x minuts x dies per setmana

+ \_\_\_\_\_

---

**Se sumen els 3 valors obtinguts:**

**Total: caminar + activitat física moderada + activitat física intensa**

**Criteris de classificació:**

- **Pobra activitat física si < 600 MET**
- **Activitat física moderada: 600 – 1.500 MET**
- **Activitat física vigorosa: > 1.500 MET**



## Índex de Barthel

<b>MENJAR</b>	
10	<i>Autònom:</i> pot utilitzar qualsevol instrument necessari. És capaç de: tallar, amanir, condimentar, untar, etc. sense ajuda. Menja en un temps raonable. El menjar pot ésser cuinat i servit per una altra persona.
5	<i>Amb ajuda:</i> per tallar, amanir, condimentar, untar, etc., però és capaç de menjar sol.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ésser alimentat per una altra persona
<b>BANY</b>	
5	<i>Autònom:</i> Pot rentar-se sencer a la dutxa, banyera o mantenint-se dret, aplicant l'esponja per tot el cos. Inclou entrar i sortir de la banyera o dutxa.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda, supervisió o se l'ha de banyar.
<b>HIGIENE PERSONAL</b>	
5	<i>Autònom:</i> Pot rentar-se la cara i les mans, pentinar-se, rentar-se les dents i afaitar-se o maquillar-se. Els estris necessaris poden ésser facilitats per una altra persona.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda o no pot fer la seva higiene personal.
<b>VESTIR-SE/DESVESTIR-SE</b>	
10	<i>Autònom:</i> Treure's i posar-se la roba, lligar-se les sabates, cordar-se botons i col·locar-se faixa, braguer o altres complements sense ajuda.
5	<i>Amb ajuda:</i> Realitza almenys la meitat de la tasca en un temps raonable.
0	<i>Dependent:</i> Necessita ajuda o no pot vestir-se o desvestir-se.
<b>CONTROL ANAL</b>	
10	<i>Cap problema:</i> cap episodi d'incontinència. Si necessita enema o supositoris és capaç d'administrar-se'ls sol. Si és portador de colostomia és capaç de canviar la bossa sol.
5	<i>Algun accident:</i> Necessita ajuda per a l'administració d'enema, de supositori o canvis de la bossa. Té algun accident ocasional.
0	<i>Incontinent:</i> Inclou administració d'enemes o de supositoris per un altre.
<b>CONTROL VESICAL</b>	
10	<i>Cap problema:</i> Cap episodi d'incontinència (dia i nit). En cas de SVP i recol·lector és capaç de canviar-se la bossa i col·locar i treure el recolector.
5	<i>Algun accident:</i> Màxim un en 24 h. Necessita ajuda per manipular la bossa o/i el recol·lector.
0	<i>Dependent:</i> Inclou persones amb sonda incapaces de manipular-la.
<b>ÚS DEL WC</b>	
10	<i>Autònom:</i> Entra i surt sol. És capaç d'asseure's i aixecar-se (pot utilitzar barres per ajudar-se), posar-se la roba, eixugar-se amb el paper sense ajuda i tirar la cadena. Si utilitza cunya o ampolla és capaç d'utilitzar-la, buidar-la i netejar-la sense ajuda.
5	<i>Amb ajuda:</i> Ajuda per a tot o part de l'anterior.

0	<i>Dependent: No pot anar al WC</i>
<b>TRANSFERÈNCIA</b>	
15	<i>Autònom: Sense cap ajuda, fins i tot amb cadira de rodes.</i>
10	<i>Ajuda mínima: Necessita ajuda en alguna fase de la transferència o supervisió per a la seva seguretat</i>
5	<i>Gran ajuda: Pot mantenir-se assegut sense ajuda, però necessita molta assistència per entrar al llit i sortir-ne o desplaçar-se.</i>
0	<i>Dependent: incapaç de mantenir-se assegut. Necessita grua o no ajuda en la transferència.</i>
<b>CAMINAR</b>	
15	<i>Autònom: Pot caminar almenys 50 m sense ajuda ni supervisió. Pot utilitzar bastons (no caminadors). Si utilitza pròtesi és capaç de posar-se-la i treure-se-la sol.</i>
10	<i>Amb ajuda: Necessita ajuda o supervisió d'una altra persona per caminar 50 m. Inclou els caminadors.</i>
5	<i>Cadira de rodes: Autònom amb cadira de rodes en 50 m. És capaç de desplaçar-se, travessar portes, i girar cantonades sol.</i>
0	<i>Dependent: Si utilitza cadira de rodes, l'empeny una altra persona.</i>
<b>PUJAR I BAIXAR ESCALES</b>	
10	<i>Autònom: Pot pujar i baixar un pis sense ajuda ni supervisió. Pot utilitzar bastons, passamans, etc.</i>
5	<i>Amb ajuda: Necessita supervisió, ajuda física o verbal.</i>
0	<i>Dependent: No pot pujar ni baixar escales.</i>

*Puntuació total*                      *punts*

### Mini-nutritional Assessment (MNA)

#### I. MESURES ANTROPOMÈTRIQUES

1. Index de massa corporal  
(IMC = pes/talla<sup>2</sup> en Kg/m<sup>2</sup>)

0 = IMC < 19

1 = IMC 19-20

2 = IMC 21-22

3 = IMC ≥ 23

2. Pèrdua recent de pes (<3 mesos)

0 = Pèrdua de pes > a 3 Kg

1 = No ho sap

2 = Pèrdua de pes entre 1 i 3 Kg

3 = Sense pèrdua de pes

#### II. AVALUACIÓ GLOBAL

3. Hi ha hagut una malaltia aguda o situació d'estrès psicològic en els últims tres mesos?

0 = sí 2 = no

4. Mobilitat

0 = Del llit a la butaca

1 = Autonomia a l'interior

2 = Surt de casa seva

---

## 5. Problemes neuropsicològics

0 = Demència o depressió severa

1 = Demència o depressió moderada

2 = Sense problemes psicològics

## III. PARÀMETRES DIETÈTICS

### 6. Ha perdut la gana?

Ha menjat menys perquè no tenia gana, problemes digestius, dificultat per mastegar o alimentar-se en els últims tres mesos?

0 = Anorèxia severa

1 = Anorèxia moderada

2 = Sense anorèxia

---

TOTAL (màxim 14 punts):

12-14: Estat nutricional satisfactori

8-11: Possible malnutrició

0-7: Desnutrit

## Annexos

---

### Qualitat de vida (basal):Euro QoL 5D

Marqui amb una senyal com aquesta (X) les afirmacions que descriguin millor el seu estat de salut avui.

#### Mobilitat:

- No tinc problemes per caminar
- Tinc alguns problemes per caminar
- He d'estar al llit

#### Cura personal:

- No tinc problemes amb la cura personal
- Tinc alguns problemes per rentar-me o vestir-me
- Soc incapaç de rentar-me o vestir-me

Activitats quotidianes (Ex: treballar, estudiar, fer les feines de la casa, activitats familiars o activitats durant el temps lliure):

- No tinc problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Tinc alguns problemes per a realitzar les meves activitats quotidianes
- Soc incapaç de realitzar les meves activitats quotidianes

#### Dolor/Malestar:

- No tinc dolor o malestar
- Tinc un dolor o malestar moderat
- Tinc molt dolor o malestar

#### Ansietat/Depressió:

- No estic ansiós ni deprimit
- Estic moderadament ansiós o deprimit
- Estic molt ansiós o deprimit

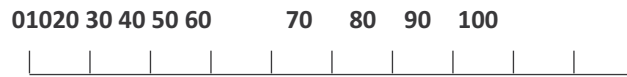
Comparat amb el meu estat general de salut durant els últims 12 mesos, el meu estat de salut avui és:

- Millor
- Igual
- Pitjor

---

Per ajudar la gent a descriure si el seu estat de salut és bo o dolentem dibuixat una escala semblant a un termòmetre en el que esmarca amb un 100 el millor estat de salut que es pugui imaginat i amb un 0 el pitjor estat de salut que es pugui imaginar.

Li agrairíem que ens indiqués en aquesta escala, segons la seva opinió, quin és el seu estat de salut avui.



### Annex 2. CERTIFICAT APROVACIÓ DEL CEIC



**HOSPITAL DE MATARÓ**  
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Carretera de Cirera, s/n 08304 Mataró  
Tel. 93 741 77 00 Fax 93 741 77 33

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**ALBERT GARCÍA RODRÍGUEZ**, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta presentada por el **Dr. M. Serra** para que sea realizado en el Hospital de Mataró el estudio titulado: **Relevancia clínica de las alteraciones nutricionales, anabólicas e inflamatorias y rol de la ghrelina en el desarrollo de sarcopenia y fragilidad. Estudio de cohortes de base poblacional. (Proyecto FIS)**.

con los medicamentos: -----

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es adecuado.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital de Mataró por el **Dr. M. Serra** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Mataró a 19 de Diciembre de 2013

Albert García  
Presidente CEIC del CSdM

---

### Annex 3. PRODUCCIÓ CIENTÍFICA

1. Papiol M, Serra-Prat M, Vico J, Jerez N, Salvador N, Garcia M, Campos M, Alpiste X, López J. Poor muscle strength and low physical activity are the most prevalent frailty components in community-dwelling older adults. *J Ageing Physical Activity* 2016; 24 (3): 363-8.
2. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabré M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatric Med* 2016; 7 (6): 531-7.
3. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Lorenzo I, Arús M. Community-dwelling older people's dietary habits, calorie intake and calorie expenditure and their relationship with frailty. *J Clin Nutr Diet* 2016; 2: 1-6.
4. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Bartolomé M, Burdoy E. Factors associated with poor muscle mass and strength in a community-dwelling elderly population: a cross-sectional study. *J Gerontol Geriatr Res* 2017; 6:2.
5. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Arús M, cabré M. Incidence and risk factors for frailty in the community-dwelling elderly population. A two-year follow-up cohort study. *J Gerontol Geriatr Res* 2017; 6:6.



## Poor Muscle Strength and Low Physical Activity Are the Most Prevalent Frailty Components in Community-Dwelling Older Adults

M. Papiol, M. Serra-Prat, J. Vico, N. Jerez, N. Salvador,  
M. Garcia, M. Camps, X. Alpiste, and J. López

**Objective:** To determine the prevalence of five physical frailty phenotype components and to assess the relationship between them and other clinical factors. **Method:** A population-based cross-sectional study was performed. Subjects 75 years and older were randomly selected from primary care databases (with sampling stratified by gender). Physical frailty phenotypes were assessed using Fried's criteria. Sociodemographic data, comorbidities, nutritional status, and functional capacity were assessed. **Results:** 126 subjects were recruited (47% women). Prevalence rates were poor muscle strength: 50%; low physical activity: 29%; slow gait: 28%; exhaustion: 27%; and weight loss: 5%. Prefrailty and frailty prevalence rates were 35.7% and 29.4%, respectively. Poor muscle strength and low physical activity showed a close relationship and concordance ( $\kappa = 0.92$ ). Most frailty components were associated with outdoor activity, hours walked daily, and certain comorbidities. **Conclusions:** Poor muscle strength was the most prevalent frailty component and was closely associated with physical activity, suggesting that training programs may revert or prevent the frailty process.

**Keywords:** weight loss, poor muscle strength, exhaustion, physical activity, slow gait, frailty, prevalence

Subjects of the same chronological age may vary widely in health and functionality status. The concept of frailty attempts to explain this heterogeneity. *Frailty* was defined by the Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults in 2004, as a state of increased vulnerability to stressors due to age-related declines in physiological reserves across neuromuscular, metabolic, and immune systems (Morley et al., 2013). Frailty is a geriatric syndrome that results in functional decline, disability, and loss of independence. It also represents a significant burden on health and social care resources, given its association with a higher risk of falls, institutionalization, and morbimortality (Vellas, Cestac, & Morley, 2012).

Several operational definitions of frailty have been proposed, and a number of screening tools have been developed to identify frail older subjects (Rockwood et al., 2005; Morley, Malmstrom, & Miller, 2012; Searle, Mitnitski, Gahbauer, Gill, & Rockwood, 2008; Steverink, Slaets, Schuurmans, & Lis, 2001). There are two main theories to explain the pathogenesis of physiological vulnerability and compromised homeostasis of frailty. The first theory, proposed by Rockwood and Mitnitski (2011), considers frailty to result from the accumulation of potentially unrelated diseases, dysfunctions, and disabilities across organs and systems. A simple count of all such deficits predicts mortality. The second theory, proposed by Fried et al. (2001), considers frailty as a unique pathophysiological process that involves the diminution of physiological functions and

breakdown of homeostatic mechanisms. The operational definition of frailty, proposed by these same authors, is based on five physical criteria or components (weight loss, exhaustion, physical activity, walking speed, and grip strength) that correlate well with a frail phenotype. The presence of three or more of these criteria defines a frail subject, while the presence of one or two of these criteria defines a prefrail status. This validated, easy-to-use, and well-accepted definition of physical frailty is widely used and has shown good predictive power for falls, worsening mobility, a growing inability to perform activities of daily living, disability, hospitalization, and death.

The prevalence of frailty in community-dwelling older adults varies between 4% and 59% depending on the screening tool used, the country, and the age group (Sternberg, Wershof Schwartz, Karunanathan, Bergman, & Mark-Clarfield, 2011), whereas prevalence of prefrailty for the same population varies between 35% and 50% (Fernández-Garrido, Ruiz-Ros, Buigues, Navarro-Martinez, & Cauli, 2014). The frequently used Fried frailty phenotype tool (Fried et al., 2001) reflects a frailty prevalence ranging between 4% and 17% (Collard, Boter, Schoevers, & Oude Voshaar, 2012). However, prevalence for the different frailty components (weight loss, exhaustion, physical activity, walking speed, and grip strength) is not well known, as few studies have reported results for these components and the relationship between them (Santos-Eggimann, Cuénoud, Spagnoli, & Junod, 2009). It is believed that frailty is a reversible condition that can be treated and prevented (Gill, Gahbauer, Allore, & Han, 2006; Wilson, 2004). Knowing which frailty component is first affected, the prevalence of each component, and the association between them and other clinical characteristics could be of great use in terms of focusing preventive interventions and making them more effective. The aim of this study was to determine the prevalence of each physical frailty phenotype component and assess the relationship between them and the main associated clinical factors in community-dwelling older adults.

Papiol is with ABS Argenton, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain. Serra-Prat is with the Research Unit, Consorci Sanitari del Maresme and CIBEREHD, ISCIII, both in Barcelona, Spain. Vico is with Research Unit, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain. Jerez, Salvador, Garcia, Camps, Alpiste, and López are with ABS Cirera-Molins, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain. Address author correspondence to M. Serra-Prat at [mserra@csdm.cat](mailto:mserra@csdm.cat).

## Materials and Methods

### Study Design and Population

Between January and June 2014, a population-based, cross-sectional study was performed with community-dwelling subjects aged 75 years and older. A sample was randomly preselected from a database corresponding with three primary care centers in Mataró and Argentona (near Barcelona, Spain). Random sampling was stratified by gender. Preselected subjects were invited by telephone to an appointment at the physician's office to be informed about the study and to sign the consent form. Patients were excluded if they had active malignancy, dementia or serious mental illness, had a life expectancy of less than six months, were in a palliative care program, or were institutionalized. A total of 349 subjects were contacted, of whom 14.7% were excluded because they did not fulfill the selection criteria (they were institutionalized or had changed municipality or primary care center). Of the remaining subjects, 49.2% refused to participate, and the other 36.1% (126 subjects) who agreed to participate were recruited. The acceptance rate was 42.3% among subjects who fulfilled the selection criteria. The local ethics committee approved the study protocol (code 64/13).

### Data Collection

The physical frailty phenotype was assessed using the criteria proposed and validated by Fried et al. (2001):

1. Unintentional weight loss of  $\geq 4.5$  kg in the last 12 months
2. Exhaustion, considered positive if the subject answered three days or more to either or both of two questions: "How often in the last week did you feel you could not get going?" and "How often in the last week did you feel that everything you did was an effort?"
3. Low physical activity of less than 30 min outdoor walking a day
4. Walking speed of  $< 0.75$  m/s
5. Grip strength of  $< 30$  kg in men and  $< 17$  kg in women (measured by a handheld dynamometer)

Persons were classified as follows: robust if they fulfilled none of the criteria; prefrail if they fulfilled one or two criteria; and frail if they fulfilled three or more criteria. Also assessed and recorded were sociodemographic data (age, sex, and educational level); comorbidities; number of chronic medications; nutritional status, measured using the mini-nutritional assessment (MNA) tool; and functional capacity, measured using the Barthel index.

### Statistical Analysis

This is mainly a descriptive study, so a priori power analysis was not conducted. However, sample size was calculated to estimate a prevalence of frailty of 20%, with a 95% confidence interval

(CI) of  $\pm 6$ –7%. All data were recorded in an electronic database for scrubbing and analysis. Prevalence of frailty, prefrailty, and all five frailty components were estimated for the overall sample and for age and sex groups. Continuous variables were described using means and standard deviations, and categorical variables were described using percentages. Concordance between the five frailty components was evaluated using the Kappa coefficient. To evaluate variables associated with the presence of each frailty criterion, the chi-square test or Fisher's exact test was used for categorical variables, and, for numerical variables, the Mann-Whitney *U* test or the *t* test for independent data. Odds ratios (ORs) and their 95% CI were estimated as a measure of association using bivariate logistic regression analysis. All analyses were performed on the overall sample, and separately for men and women. Statistical significance was set at  $p < .05$ .

## Results

Of the 126 subjects recruited, the mean (*SD*) age was 80.3 (3.5) years, and 67 (53%) were men and 59 (47%) were women. The main comorbidities, for which the recruited subjects were taking a mean (*SD*) of 6.1 (3.4) medications, were arthrosis (63.5%), ischemic heart disease (23.0%), depression (20.6%), and diabetes (20.6%). The mean (*SD*) Barthel index score was 95.4 (6.8), and 7.3% of the sample was considered at risk for malnutrition according to the MNA. Frailty prevalence was estimated at 29.4% (95% CI: 21.4–37.3%) and prefrailty prevalence at 35.7% (95% CI: 27.3–44.1%). Table 1, which summarizes the frailty and prefrailty prevalence rates by age and sex, reveals a higher prevalence of frailty in women and in subjects older than 80 years.

Table 2 summarizes the prevalence rates for each frailty component for the overall sample and by age and sex. Poor muscle strength and low physical activity were the most prevalent components, affecting nearly half the sample; exhaustion and slow walking speed affected approximately a quarter of the sample; and weight loss was the less affected frailty component. No differences were observed in any of the five components according to age, but differences in exhaustion and walking speed were observed according to sex. Table 3 shows the prevalence rates for each frailty component in prefrail and frail subjects, as well as the sensitivity, specificity, and predictive values for each component in the frailty diagnosis. Poor muscle strength and low physical activity showed the highest sensitivity and negative predictive values, while weight loss showed the lowest sensitivity, but the highest specificity and positive predictive value.

Table 4 presents the concordance among the five frailty components. Weight loss showed no association with any of the other frailty components. Exhaustion and slow gait showed a poor but significant concordance with the other frailty components (Kappa index, 0.15–0.22). Poor muscle strength and low physical activity showed a significantly high concordance (Kappa index, 0.92). Finally, Table 5 shows the main clinical parameters associated with each frailty component. Weight loss was associated with the number of comorbidities and the number of medications. Exhaustion was

**Table 1** Frailty and Prefrailty Prevalence Rates by Age and Sex

Population	Overall (n = 126)	Men (n = 67)	Women (n = 59)	<i>p</i>	75–80 years (n = 62)	> 80 years (n = 64)	<i>p</i>
Robust	44 (34.9%)	33 (49.3%)	11 (18.6%)	< .001	24 (38.7%)	20 (31.3%)	< .001
Prefrail	45 (35.7%)	22 (32.8%)	23 (39%)		23 (51.1%)	22 (34.4%)	
Frail	37 (29.4%)	12 (17.9%)	25 (42.4%)		15 (24.2%)	22 (34.4%)	

**Table 2** Prevalence of Fried's Frailty Components

Fried's Frailty Components	Overall	Men	Women	<i>p</i>	75–80 years	>80 years	<i>p</i>
Weight loss	4.8%	4.5%	5.1%	1	4.8%	4.7%	1
Exhaustion	27.0%	9.0%	47.5%	< .001	29.0%	25.0%	.610
Poor muscle strength	50.0%	43.3%	57.6%	.108	41.9%	57.8%	.075
Slow gait	27.8%	16.4%	40.7%	.002	25.8%	29.7%	.627
Low physical activity	49.2%	41.8%	57.6%	.076	43.5%	54.7%	.211

**Table 3** Frailty Diagnosis Sensitivity, Specificity, and Predictive Values (PVs) for Fried's Frailty Components

Fried's Frailty Components	Prefrail	Frail (Sensitivity)	Specificity	+ PV	– PV
Weight loss	2.2%	13.5%	98.9%	83.3%	73.3%
Exhaustion	24.4%	62.2%	87.6%	67.6%	84.8%
Poor muscle strength	60.0%	97.3%	69.7%	57.1%	98.4%
Slow gait	24.4%	64.4%	87.6%	71.4%	85.7%
Low physical activity	60.0%	94.6%	69.7%	56.4%	96.9%

**Table 4** Concordance between Fried's Frailty Components (Kappa; *p*)

	Exhaustion	Poor Muscle Strength	Slow Gait	Low Activity
Weight loss	0.075 (0.193)	0.32 (0.403)	0.071 (0.213)	0.002 (0.968)
Exhaustion	—	0.222* (0.005)	0.222* (0.013)	0.169* (0.034)
Poor muscle strength	—	—	0.175* (0.029)	0.921* (< .001)
Slow gait	—	—	—	0.153 (0.057)

\* Chi<sup>2</sup> with *p* < .05.

associated with sex, certain comorbidities, falls, outdoor activity, functional capacity, and nutritional status. Poor muscle strength showed a relationship with age, certain comorbidities, outdoor activity, functional capacity, hours walked a day, and number of medications. Slower gait was related to sex, stroke, outdoor activity, hours walked a day, and functional capacity. Similarly, low physical activity was associated with number of comorbidities, previous falls, outdoor activity, hours walked a day, functional capacity, and nutritional status.

## Discussion

The results of this study indicate that: (a) community-dwelling subjects aged 75 years and older are frail, prefrail, and robust in fairly equal proportions (around a third); (b) frailty prevalence increases with age and is higher in women than in men; (c) poor muscle strength and low physical activity are the most prevalent frailty components—affecting nearly half of the study population—and also are closely associated; (d) weight loss is poorly sensitive but very highly specific in predicting frailty; and (f) most frailty components are associated with outdoor activity, hours walked outdoors daily, and certain comorbidities.

Regarding the prevalence of frailty, our results corroborate the scientific literature, which reports prevalence rates ranging between 10% and 38% in Spain (Jürschik et al., 2012; Ferrer et al., 2013; Garre-Olmo, Calvó-Perxas, López-Pousa, De Gracia, & Vilalta-Franch, 2013). Likewise, our results corroborate most published

studies that indicate higher frailty prevalence in women and in those aged over 80 years (Rockwood et al., 2004; Song, Mitnitski, & Rockwood, 2010). In relation to prefrailty, we report a prevalence rate of 35.7%, similar to the rates found by other authors using Fried's criteria to assess community-dwelling elderly patients; thus, prevalence was 47% in the Cardiovascular Health Study (CHS) research (Fried et al., 2001), 32% in the InCHIANTI study (Shardell et al., 2012), 40% in the National Health and Nutrition Examination Study (NHANES; Smit, Winter-Stone, Loprinzi, Tang, & Crespo, 2012), and 37% in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe (SHARE) study (Santos-Eggimann et al., 2009), although in the SHARE study, prevalence was 45% in subjects older than 65 years in Spain. Differences in frailty and prefrailty prevalence rates between studies may be due to the use of different screening tools, the use of adapted versions of the same instrument, differences in the study population (age range, comorbidities, etc.) or between-country differences in terms of institutionalization rates of older persons with disabilities.

Our study indicates that poor muscle strength and low physical activity were the most prevalent frailty components in community-dwelling older adults, affecting approximately 50% of this population and 60% and 95% of those considered prefrail and frail, respectively. The Lc65+ study (Danon-Hersch, Rodoni, Spagnoli, & Santos-Eggimann, 2012) found a 40% prevalence of poor muscle strength in prefrail subjects and the Women's Health and Aging Study (WHAS) II and the NHANES III (Smit et al., 2012; Xue, Bandeen-Roche, Varadhan, Zhou, & Fried, 2008) study also reported

**Table 5** Fried Frailty Component Associations with Main Clinical Features (OR; 95% CI)

	Weight Loss	Exhaustion	Poor Muscle Strength	Slow Gait	Low Activity
Sociodemographic					
Age	1.06 (0.58–1.33)	1.02 (0.91–1.14)	1.10 (0.99–1.22)	1.10 (0.99–1.23)	1.09 (0.99–1.21)
Female	1.14 (0.22–5.89)	<b>9.18 (3.44–24.5)</b>	1.78 (0.88–3.62)	<b>3.49 (1.52–8.00)</b>	1.89 (0.93–3.85)
Comorbidities					
Arthrosis	1.16 (0.20–6.58)	<b>9.07 (2.59–31.8)</b>	1.74 (0.83–3.62)	1.98 (0.83–4.71)	1.65 (0.79–3.44)
Diabetes	–	1.59 (0.63–4.01)	<b>3.46 (1.33–8.95)</b>	1.20 (0.47–3.08)	<b>3.60 (1.39–9.33)</b>
Stroke	4.50 (0.75–27.2)	<b>3.15 (1.01–9.78)</b>	1.38 (0.45–4.24)	<b>5.95 (1.83–19.3)</b>	1.43 (0.47–4.40)
Depression	4.22 (0.80–22.3)	<b>7.29 (2.85–18.7)</b>	<b>2.75 (1.09–6.91)</b>	1.88 (0.75–4.66)	2.31 (0.94–5.67)
Heart failure	1.72 (0.30–9.92)	1.04 (0.41–2.64)	1.09 (0.48–2.51)	0.61 (0.23–1.66)	0.95 (0.42–2.19)
Chronic bronchitis	<b>8.23 (1.50–45.1)</b>	1.27 (0.41–3.97)	<b>3.47 (1.05–11.4)</b>	2.28 (0.78–6.69)	2.55 (0.83–7.81)
Diseases (n)	1.40 (0.90–2.16)	<b>1.58 (1.22–2.05)</b>	<b>1.34 (1.07–1.68)</b>	1.25 (0.99–1.58)	<b>1.29 (1.04–1.60)</b>
Medication (n)	<b>1.31 (1.06–1.62)</b>	<b>1.29 (1.13–1.48)</b>	<b>1.15 (1.02–1.28)</b>	1.11 (0.99–1.24)	1.06 (0.96–1.18)
Falls	–	<b>3.92 (1.48–10.4)</b>	<b>8.00 (2.22–28.8)</b>	<b>4.75 (1.78–12.7)</b>	4.10 (1.40–12.0)
Physical activity					
Outdoor life	0.50 (0.05–4.72)	<b>0.15 (0.04–0.53)</b>	<b>0.08 (0.01–0.61)</b>	<b>0.23 (0.07–0.79)</b>	<b>0.17 (0.04–0.80)</b>
Walked hours/day	0.97 (0.92–1.02)	<b>0.98 (0.96–0.99)</b>	<b>0.98 (0.97–0.99)</b>	<b>0.98 (0.96–0.99)</b>	0.98 (0.97–1.00)
Barthel index					
< 90	–	<b>5.40 (2.21–13.2)</b>	<b>7.14 (2.51–20.3)</b>	<b>7.70 (3.09–19.2)</b>	<b>5.70 (2.13–15.3)</b>
< 100	0.55 (0.10–3.13)	<b>7.23 (2.84–18.4)</b>	<b>3.49 (1.68–7.29)</b>	<b>9.83 (3.68–26.2)</b>	<b>3.24 (1.56–6.73)</b>
Malnourished (MNA < 17)	2.73 (0.28–26.2)	<b>6.14 (1.44–26.2)</b>	1.25 (0.32–4.90)	1.28 (0.30–5.43)	1.34 (0.34–5.25)

Abbreviations: MNA = mini-nutritional assessment tool. Bold values indicate statistically significant OR.

poor muscle strength as the most common initial manifestation in prefrail subjects. Muscle strength and physical activity are closely associated symptoms showing a very high concordance between them. The cross-sectional design of this study does not allow the establishment of causal relationships; nonetheless, it is plausible that both these components influence each other in a vicious circle of weak muscle strength and low physical activity. Poor muscle strength and low physical activity showed very similar sensitivity, specificity, and predictive values, each adding very little to the other in diagnosing frailty. Moreover, since these two components are also strongly associated with functional capacity, as measured by the Barthel score, they may determine independence in performing daily activities. Moreover, in community-dwelling older adults, muscle strength has shown to be positively associated with a successful aging condition, reflecting the integrated health status in both aged men and women (Puig-Domingo et al., 2008). In our study, poor muscle strength and low physical activity had a very high negative predictive value (> 96%) for frailty, indicating that a possible diagnosis of frailty could be fairly safely rejected outright in a person with satisfactory muscle strength and physical activity levels. Although the slow gait and exhaustion components are less prevalent overall, in women, these factors are more prevalent, so they potentially act as an alarm signaling the onset of a frailty process. Unintentional weight loss affected very few frail subjects; however, it is very specific to this condition (with a positive predictive value > 80%), so a positive result would be highly confirmatory of frailty.

Our study would confirm that poor muscle strength is the key component of frailty and should probably be the main target for preventive interventions based on exercise. There is abundant evidence supporting the effectiveness of exercise programs that improve muscle strength, balance, mobility, and physical function.

A Cochrane Collaboration review of 49 clinical trials concluded that evidence in support of the effectiveness of exercise programs to improve mobility in vulnerable older adults and their ability to perform activities of daily living was good (Forster et al., 2009). Furthermore, a meta-analysis of eight clinical trials showed that physical exercise by older frail individuals can improve walking speed, balance, and ability to perform activities of daily living (Chou, Hwang, & Wu, 2012). However, although exercise programs have been demonstrated to be effective in improving strength and functional ability, their possibility of reverting a frailty process has not been directly studied, so new clinical trials are needed in this specific area.

The main limitations of our study include its cross-sectional design, which does not allow us to establish causal relationships; the relatively small sample size, which limits statistical power for subgroup analyses and analyses of low prevalent risk factors; and finally, the use of a nonstandard and universally accepted definition of “low physical activity.” Physical activity measured on the basis of the short version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire—as proposed by Fried et al. (2001)—was considered too complex and time consuming for use in primary care. This questionnaire inquires about physical activities like jogging, biking, dancing, bowling, golf, tennis, and swimming. However, it considers a positive physical activity criterion based on low energy expenditure per week (< 383 kcal/week for men and < 270 kcal/week for women), which is nearly impossible for a person practicing some of the mentioned physical activities. In an attempt to simplify the measurement of this criterion, we asked a simple question about the number of hours walked outdoors daily. No outdoor activity or walking for less than 30 min/day represents a similar energy expenditure as proposed in the Fried et al. (2001)

physical activity criterion to define frailty. The low physical activity domain of the frailty phenotype has been assessed with different self-reported questionnaires in the scientific literature, which are prone to bias and lack of diagnostic accuracy and comparability. Recently, accelerometer-based measurement has been proposed as an objective, accurate, and valid method to assess energy expenditure within a wide range of ambulatory activities, from slow walking to fast running (Vähä Ypyä et al., 2015). Thus, accelerometry may potentially standardize the measure of physical activity and improve diagnostic accuracy of the frailty phenotype in primary care settings (Chen et al., 2015).

In summary, frailty and prefrailty are both very prevalent in community-dwelling elderly people. Poor muscle strength is the most prevalent frailty component and is closely associated with physical activity, suggesting that training programs might prove capable of reverting frailty or prefrailty processes. However, new evidence is required from well-designed and sufficiently powered randomized controlled trials to support the effectiveness of such programs.

### Acknowledgments

This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI13/00931). The authors wish to thank all participants for their selfless collaboration and Cristina Mas, Pilar Mas, Maria Raventós, Mireia Dalmau, and Ferran Fité for administrative help during the project.

### References

- Chen, S., Honda, T., Chen, T., Narazaki, K., Haeuchi, Y., Supartini, A., & Kumagai, S. (2015). Screening for frailty phenotype with objectively-measured physical activity in a west Japanese suburban community: Evidence from the Sasaguri Genkimon Study. *BMC Geriatr*, *15*, 36. [PubMed doi:10.1186/s12877-015-0037-9](https://doi.org/10.1186/s12877-015-0037-9)
- Chou, C.H., Hwang, C.L., & Wu, Y.T. (2012). Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: A meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*, 237–244. [PubMed doi:10.1016/j.apmr.2011.08.042](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.042)
- Collard, R.M., Boter, H., Schoevers, R.A., & Oude Voshaar, R.C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*, 1487–1492. [PubMed doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x)
- Danon-Hersch, N., Rodoni, N., Spagnoli, J., & Santos-Eggimann, B. (2012). Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: An insight from the Lausanne Cohort Lc65. *J Am Geriatr Soc*, *60*(9), 1687–1694. [PubMed doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04113.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04113.x)
- Fernández-Garrido, J., Ruiz-Ros, V., Buigues, C., Navarro-Martinez, R., & Cauli, O. (2014). Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*, 7–17. [PubMed doi:10.1016/j.archger.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.02.008)
- Ferrer, A., Badia, T., Formiga, F., Sanz, H., Megido, M.J., & Pujol, R. (2013). Frailty in the oldest old: Prevalence and associated factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, *61*, 294–296. [PubMed doi:10.1111/jgs.12154](https://doi.org/10.1111/jgs.12154)
- Forster, A., Lambley, R., Hardy, J., Young, J., Smith, J., Green, J., & Burns, E. (2009). Rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *21*(1), CD004294. [PubMed doi:10.1002/9781111246563.ch146](https://doi.org/10.1002/9781111246563.ch146)
- Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . McBurnie, M.A. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*, M146–M156. [PubMed doi:10.1093/gerona/56.3.M146](https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146)
- Garre-Olmo, J., Calvó-Perxas, L., López-Pousa, S., De Gracia, M., & Vilalta-Franch, J. (2013). Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age and Ageing*, *42*, 46–51. [PubMed doi:10.1093/ageing/afs047](https://doi.org/10.1093/ageing/afs047)
- Gill, T.M., Gahbauer, E.A., Allore, H.G., & Han, L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of Internal Medicine*, *166*, 418–423. [PubMed doi:10.1001/archinte.166.4.418](https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.418)
- Jürschik, P., Nunin, C., Botigué, T., Escobar, M.A., Lavedán, A., & Viladrosa, M. (2012). Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRALLE survey. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *55*, 625–631. [PubMed doi:10.1016/j.archger.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.07.002)
- Morley, J.E., Malmstrom, T.K., & Miller, D.K. (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, *16*, 601–608. [PubMed doi:10.1007/s12603-012-0084-2](https://doi.org/10.1007/s12603-012-0084-2)
- Morley, J.E., Vellas, B., van Kan, G.A., Anker, S.D., Bauer, J.M., Bernabei, R., . . . Walston, J. (2013). Frailty consensus: A call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*, 392–397. [PubMed doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022)
- Puig-Domingo, M., Serra-Prat, M., Merino, M.J., Pubill, M., Burdoy, E., & Papiol, M. (2008). Muscle strength in the Mataró aging study participants and its relationship to successful aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, *20*(5), 439–446. [PubMed doi:10.1007/BF03325150](https://doi.org/10.1007/BF03325150)
- Rockwood, K., Howlett, S.E., MacKnight, C., Beattie, B.L., Bergman, H., Hébert, R., . . . 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. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*, 1310–1317. [PubMed doi:10.1093/gerona/59.12.1310](https://doi.org/10.1093/gerona/59.12.1310)
- Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2011). Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in Geriatric Medicine*, *27*, 17–26. [PubMed doi:10.1016/j.cger.2010.08.008](https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.008)
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D.B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*, *173*, 489–495. [PubMed doi:10.1503/cmaj.050051](https://doi.org/10.1503/cmaj.050051)
- Santos-Eggimann, B., Cuénoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *64*, 675–681. [PubMed doi:10.1093/gerona/glp012](https://doi.org/10.1093/gerona/glp012)
- Searle, S., Mitnitski, A., Gahbauer, E., Gill, T.M., & Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics*, *8*, 24. [PubMed doi:10.1186/1471-2318-8-24](https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24)
- Shardell, M., D'Adamo, C., Alley, D.E., Miller, R.R., Hicks, G.E., Milanesechi, Y., . . . Ferrucci, L. (2012). Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: The Invecchiare in Chianti study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(2), 256–264. [PubMed doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03830.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03830.x)
- Smit, E., Winter-Stone, K.M., Loprinzi, P.D., Tang, A.M., & Crespo, C.J. (2013). Lower nutritional status and higher food insufficiency in frail older US adults. *British Journal of Nutrition*, *110*, 172–178. [PubMed doi:10.1017/S000711451200459X](https://doi.org/10.1017/S000711451200459X)
- Song, X., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2010). Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*, 681–687. [PubMed doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x)
- Sternberg, S.A., Wershof Schwartz, A., Karunanathan, S., Bergman, H., & Mark Clarfield, A. (2011). The identification of frailty: a systematic literature review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*, 2129–2138. [PubMed doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03597.x)
- Steverink, N., Slaets, J.P.J., Schuurmans, H., & Lis, van M. (2001). Measuring frailty: development and testing of the Groningen frailty indicator (GFI). *The Gerontologist*, *41*, 236–237.
- Vähä-Ypyä, H., Vasankari, T., Husu, P., Mänttari, A., Vuorimaa, T., Suni, J., & Sievänen, H. (2015). Validation of cut-points for evaluating the intensity of physical activity with accelerometry-based mean amplitude deviation (MAD). *PLoS One*, *10*, e0134813. [PubMed doi:10.1371/journal.pone.0134813](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134813)

Vellas, B., Cestac, P., & Morley, J.E. (2012). Implementing frailty into clinical practice: We cannot wait. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 16*, 599–600. [PubMed doi:10.1007/s12603-012-0096-y](#)

Wilson, J. (2004). Frailty—and its dangerous effects—might be preventable. *Ann. Intern. Med., 141*, 489–492. [doi:10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00035](#)

Xue, Q.L., Bandeen-Roche, K., Varadhan, R., Zhou, J., & Fried, L.P. (2008). Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 63*(9), 984–990. [PubMed doi:10.1093/gerona/63.9.984](#)



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



Research paper

# Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study



M. Serra-Prat <sup>a,\*</sup>, M. Papiol <sup>b</sup>, J. Vico <sup>a</sup>, E. Palomera <sup>a</sup>, X. Sist <sup>a</sup>, M. Cabré <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Research Unit, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Argenona Primary Care Centre, Argentona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Internal Medicine Department, Hospital of Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 18 July 2016

Accepted 26 September 2016

Available online 25 October 2016

### Keywords:

Frailty

Elderly

Prevention

Functional capacity

Nutritional status

Comorbidities

Pain

Medication

## ABSTRACT

**Background:** Frailty is a major public health problem. Designing effective preventive measures requires an understanding of frailty mechanisms and risk factors.

**Objective:** To identify the main social, clinical and analytical factors associated with frailty.

**Methods:** An observational cross-sectional study of community-dwelling individuals aged 75 years and older was performed.

**Results:** One hundred and seventy men and 154 women were recruited (mean age 80.1 years). Frailty was associated with age, female sex, educational level, certain comorbidities (osteoarthritis, peripheral vascular disease, stroke, depression, cancer, diabetes, dyspepsia and hypertension), geriatric syndromes, previous falls, pain, number of medications, anorexia, nutritional status, physical activity, muscle mass, obesity, anaemia, kidney function and C-reactive protein. Frailty was not associated with serum levels of ghrelin, testosterone, insulin or IGF-1.

**Conclusions:** Factors identified as associated with frailty may alert healthcare professionals and help them to identify subjects at risk fragilization. Good control over underlying diseases and pain, rationalizing use of medications, optimizing nutritional status and body weight, promoting physical activity and improving social support may contribute to preventing or even reverting frailty. However, these hypotheses need to be tested.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

## 1. Introduction

Frailty is a geriatric syndrome defined as a state of increased vulnerability to stressors associated with age-related declines in physiological reserves across different organs and systems [1]. Although prevalence varies significantly according to different studies due to the lack of a common operational definition, one systematic review reported a rate of 11% for community-dwelling people aged 65 years and older [2]. Prevalence increases with age and is slightly higher for women than for men. Several studies show that frail people are at greater risk of falls, functional decline, disability, dependence, and institutionalization [3,4]. Frailty, by its negative effect on physical and psychological functions and social relationships, represents a significant burden on healthcare and social resources [5]. Moreover, the ageing of the population means that frailty and its consequences are becoming a major public health

problem and a challenge that needs to be urgently addressed by healthcare systems [6]. There is evidence suggesting that frailty can be prevented and reverted, however, the causes of frailty are not well understood. Designing effective preventive measures requires understanding frailty mechanisms and risk factors. The aim of this study was to identify main social, clinical and biochemical factors associated with frailty in community-dwelling elderly individuals and to assess possible differences according to sex.

## 2. Material and methods

### 2.1. Study design and population

An observational cross-sectional study was performed of community-dwelling subjects aged 75 years and older. A sample was pre-selected from the database of 3 primary care centres, two in the city of Mataró (“Mataró-Centre” and “Cirera-Molins”) and one in the nearby village of Argentona, both municipalities in the province of Barcelona (Spain). These databases register more than 99% of the population assigned to these primary care centres.

\* Corresponding author. Unitat de Recerca, Hospital de Mataró, Carretera de Cirera s/n, 08304 Mataró, Barcelona, Spain. Tel.: +93 741 7 30; fax: +93 757 33 21.  
 E-mail address: [mserra@csdm.cat](mailto:mserra@csdm.cat) (M. Serra-Prat).

Mataró is an industrial city with 124,280 inhabitants in the west Mediterranean coast. “Mataró-centre” provides primary care health services in an aged population in the centre of the city, and Cirera-Molins in a peripheral working class neighborhood. Argentona is a rural and residential village with 11,963 inhabitants. Sampling was stratified by gender. Pre-selected subjects were invited by telephone to an appointment at the physician’s office to be informed about the study. Individuals were excluded if they had active malignancy, dementia or serious mental illness, had a life expectancy of less than 6 months, were in a palliative care programme or were institutionalized. Of the individuals contacted, 49% refused to participate and 15% were excluded as not fulfilling selection criteria. The 36% who agreed to participate, representing 324 individuals, signed the informed consent form. Recruitment took place from January to July 2014. The hospital research ethics committee approved the study protocol (code 64/13).

## 2.2. Frailty definition

Subjects were classified as robust, pre-frail or frail according to the following 5 Fried criteria [7]:

- unintentional weight loss of  $\geq 4.5$  kg in the last 12 months;
- exhaustion, considered to be the case if the subject answered 3 days or more to either or both of 2 questions: “How often in the last week did you feel you could not get going?” and “How often in the last week did you feel that everything you did was an effort?”
- low physical activity, measured as total weekly kcal of physical activity expenditure of  $< 383$  kcal in men/  $< 270$  kcal in women;
- slow walking speed, measured as  $< 0.65$  m/s for a height of  $\leq 173$  cm in men/ $\leq 159$  cm in women or  $< 0.76$  m/s for a height of  $> 173$  cm in men/ $> 159$  cm in women;
- poor grip strength, measured (using a hand-held JAMAR dynamometer), as  $\leq 29$  kg for body mass index (BMI)  $\leq 24$ ,  $\leq 30$  kg for BMI 24.1–28 and  $\leq 32$  kg for BMI  $> 28$  in men/ $\leq 17$  kg for BMI  $\leq 23$ ,  $\leq 17.3$  kg for BMI 23.1–26,  $\leq 18$  kg for BMI 26.1–29 and  $\leq 21$  kg for BMI  $> 29$  in women.

Persons were classified as follows: robust if they fulfilled none of the above criteria; pre-frail if they fulfilled 1 or 2 criteria; and frail if they fulfilled 3 or more criteria. Gait speed was measured as the time it took for the patient to travel 4.57 m at its usual speed step. The patient was positioned approximately 2 m behind the starting line and then he/she was asked to start normally walking. The time since the first foot crossed the starting line until the first foot crossed the finish line was measured by a chronometer (in seconds). The exercise was repeated twice and the best score was considered. Hand-grip was measured in the dominant hand by a hand-held JAMAR dynamometer. The patient had to stand with the dominant arm  $15^\circ$  separate from the body and the elbow slightly flexed. He/she was asked to press with full force three times with a rest of 30 seconds between them. The best result was registered.

## 2.3. Study factors and data collection

Study factors included:

- nutritional status: assessed by anthropometric measurements (weight, height, BMI), recent weight loss and the short-form Mini Nutritional Assessment (MNA-sf) questionnaire;
- hormone levels: fasting plasma levels of total ghrelin, IGF-1, testosterone and insulin were determined using validated commercial kits;

- inflammatory markers: fasting plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were determined using validated commercial kits;
- physical exercise: assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAC) and daily outdoors walking hours;
- body composition: fat mass, lean mass and muscle mass as a percentage of total body weight were assessed by bioimpedance analysis (Bioelectrical Impedance Analyser, EFG3Electrofluid-graph<sup>®</sup>, AkernSRL) and fat distribution was assessed by triceps skin fold, waist and hip circumferences and waist-hip circumference ratio;
- hand-grip strength: assessed in kg by the hand-held JAMAR dynamometer.

Other study variables included sociodemographic characteristics (age, sex, education level, family support); comorbidities; geriatric syndromes; chronic medication; appetite and satiety assessed by the visual analogue scale (VAS); functional capacity assessed by the Barthel Index, Timed Up-and-Go Test (TUG), unipodal stand test, falls and gait speed; and, finally, a complete blood count (CBC) and basic blood biochemical analyses for glucose, creatinine, albumin and lipid profile. Information on comorbidities and medications was obtained from the electronic medical records held by the corresponding centres. All other information was obtained directly from the patient by trained healthcare professionals.

## 2.4. Statistical analysis

All data were coded and recorded in an electronic database for scrubbing and analysis. Continuous variables were described using means and standard deviations and categorical variables were described using percentages. Comparisons across the 3 study groups (robust, pre-frail and frail) were made using the  $\chi^2$  test or the Fisher’s exact test for categorical variables and ANOVA or the Kruskal–Wallis test for numerical ones. To assess factors associated with frailty, the robust and pre-frail groups were pooled together in a non-frail group so that frail versus non-frail subjects could be compared. The odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were used as a measure of association between studied factors and frailty and were calculated using logistic regression. All variables first underwent bivariate analysis; only those significantly associated with frailty (for  $P < 0.10$ ) were used to fit multivariate models using the stepwise method. When multicollinearity was detected for the different variables, the most generic variable was selected. Initially, three partial multivariate models were fitted: one for sociodemographic and life style variables, another for pathologies and medication and a third for analytical parameters. A final multivariate model was fitted with variables that showed a  $P < 0.10$  in these partial models. Bivariate analyses were performed on the overall sample and separately for men and women.

## 3. Theory/calculation

Many physiological changes that appear with age, such as the activation of certain inflammatory processes, changes in body composition (such as loss of lean body mass), hormonal imbalances (such as those caused by menopause, andropause, corticopause and somatopause), loss of appetite, insulin resistance, etc. may play a role in triggering the onset of the frailty process [8]. Ghrelin is a gastrointestinal peptide that increases appetite and food intake, regulates the energy balance, stimulates the anabolic growth hormone (GH)/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis and inhibits certain inflammatory cytokines that have negative effects on appetite and anabolism [9]. Some studies have noted a decline in ghrelin levels with age [10,11], suggesting that this peptide may play a role in the pathogenesis of sarcopenia and frailty. Frailty is



also associated with certain chronic diseases, such as diabetes, stroke and dementia. Rockwood et al. [12] consider frailty to derive from an accumulation of unrelated diseases, dysfunctions and disabilities, observing that simply counting such conditions predicts mortality. However, the fact that a subgroup of frail people does not have associated diseases suggests that frailty may be the result of non-disease-dependent physiological changes that occur with age or as the outcome of chronic or severe illnesses. Fried et al. [7] consider frailty to be a unique pathophysiological process involving the breakdown of homeostatic mechanisms, and proposed a definition of frailty based on the following criteria: unintentional weight loss, self-reported exhaustion, weakness (grip strength), slow walking speed and low physical activity. Impairment of muscle function is considered a major component of the frailty phenotype. Although a number of muscle wasting mechanisms have been described, including low physical activity, malnutrition, chronic inflammatory processes and falling including low physical activity, malnutrition, chronic inflammatory processes and falling anabolic hormone levels [13,14], the contribution and relevance of each is not well understood.

#### 4. Results

A total of 324 subjects were recruited, 170 men and 154 women, with a mean age of 80.1 (3.5) years. Table 1 summarizes the main sociodemographic characteristics, comorbidities, geriatric syndromes and number of medications for the 3 study groups. Differences

between groups were observed in age, sex, educational level, some comorbidities, most geriatric syndromes, pain and number of medications. Table 1 also shows the association of all these factors with frailty, for both the overall sample and by sex. It can be observed that chronic lung diseases and diabetes were associated with frailty in men but not in women, while depression was associated with frailty in women but not in men. The number of medications was also associated with frailty. Medications associated with frailty were as follows (the percentages refer to the frail and non-frail groups in that order): paracetamol and non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 78.3% vs. 52.2% ( $P = 0.001$ ); insulin and oral antidiabetic treatments, 10.9% vs. 2.5% ( $P = 0.017$ ); osteoporosis drugs, 15.2% vs. 5.8% ( $P = 0.03$ ); diuretics, 52.2% vs. 36.0% ( $P = 0.036$ ); omeprazole, 65.2% vs. 47.8% ( $P = 0.029$ ); vitamin D, 32.6% vs. 11.2% ( $P < 0.001$ ); selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs), 30.4% vs. 10.8% ( $P < 0.001$ ); and antiepileptic agents, 21.7% vs. 4.7% ( $P < 0.001$ ). However, medication effects were non-significant when adjustments were made as follows: paracetamol and NSAIDs adjusted for arthritis and pain; diuretics adjusted for hypertension; omeprazole adjusted for dyspepsia and NSAIDs; and SSRIs adjusted for depression. Smoking and alcohol consumption were not associated with frailty in either men or women. All functional and physical activity variables were closely associated with the 3 frailty categories (robust, pre-frail and frail in that order), as follows: outdoor walking, 99.0%, 92.5% and 53.3% ( $P < 0.001$ ); falls, 1.0%, 4.7% and 31.1% ( $P < 0.001$ ); inability to stand on one foot for 5 seconds, 12.5%, 27.6% and 65.2% ( $P < 0.001$ ); IPAQ of under 600 MET-minutes/week, 8.7%, 22.4% and 71.7%

**Table 1**  
Sociodemographic characteristics, comorbidities and geriatric syndromes associated with frailty.

	Robust n = 104	Pre-frail n = 174	Frail n = 46	P	OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>a</sup> (95% CI)	
						Men	Women
Age (y)	79.6 (3.07)	80.1 (3.6)	81.1 (3.8)	0.057	1.10 (1.01–1.19)	1.20 (1.02–1.42)	1.06 (0.96–1.17)
Sex (% females)	28.80%	51.10%	76.10%	< 0.001	4.25 (2.07–8.72)	–	–
Loneliness	17.30%	27.00%	37.00%	0.029	1.92 (0.99–3.72)	–	1.55 (0.73–3.32)
≥ Secondary education	31.00%	15.00%	6.50%	0.001	0.26 (0.08–0.88)	0.70 (0.15–3.39)	0.14 (0.02–1.12)
Osteoarthritis	31.70%	55.80%	87.00%	< 0.001	7.60 (3.12–18.5)	4.68 (1.19–18.3)	6.96 (2.02–24.0)
Ischaemic heart disease	18.30%	23.30%	21.70%	0.619	1.02 (0.48–2.18)	2.36 (0.68–8.14)	0.94 (0.32–2.73)
Peripheral vascular disease	13.50%	14.00%	26.10%	0.102	2.21 (1.05–4.64)	0.77 (0.09–6.39)	2.27 (0.96–5.36)
Stroke	8.70%	7.00%	23.90%	0.003	3.82 (1.70–8.58)	3.83 (0.91–16.1)	4.74 (1.58–14.2)
Depression	10.60%	19.80%	39.10%	< 0.001	3.30 (1.68–6.47)	1.02 (0.12–8.58)	2.68 (1.23–5.84)
Cancer	1.00%	1.20%	6.50%	0.041	6.35 (1.24–32.5)	5.13 (0.49–53.9)	–
Chronic bronchitis	11.50%	14.00%	17.40%	0.621	1.40 (0.61–3.25)	4.86 (1.37–17.2)	0.76 (0.21–2.85)
Asthma	7.70%	7.60%	10.90%	0.753	1.48 (0.53–4.15)	1.47 (0.17–12.7)	1.27 (0.38–4.26)
Diabetes	14.40%	26.70%	37.00%	0.006	2.07 (1.07–4.01)	4.34 (1.25–15.1)	1.56 (0.68–3.59)
Gastric ulcer	5.80%	5.20%	10.90%	0.362	2.12 (0.73–6.15)	4.77 (0.86–26.3)	1.30 (0.33–5.19)
Gastroesophageal reflux	6.70%	11.00%	17.40%	0.14	2.02 (0.85–4.80)	4.14 (0.76–22.4)	1.16 (0.42–3.19)
Chronic liver disease	1.90%	1.70%	6.50%	0.164	3.78 (0.87–16.4)	6.76 (1.15–39.8)	–
Chronic kidney disease	5.80%	5.80%	10.90%	0.435	1.98 (0.69–5.70)	1.33 (0.16–11.3)	2.94 (0.75–11.6)
Dyspepsia	2.90%	5.80%	30.40%	< 0.001	8.78 (3.79–20.3)	21.7 (4.48–105.4)	4.84 (1.78–13.2)
Arterial hypertension	66.00%	69.20%	82.60%	0.115	2.24 (1.00–4.99)	1.30 (0.33–5.09)	2.71 (0.97–7.53)
Hyperuricaemia/gout	18.60%	14.50%	23.90%	0.292	1.64 (0.78–3.48)	2.86 (0.82–9.92)	2.53 (0.83–7.68)
Dyslipidaemia	44.10%	51.70%	63.40%	0.105	1.83 (0.92–3.58)	0.93 (0.24–3.58)	2.02 (0.88–4.64)
Comorbidities (n)	2.9 (1.5)	3.6 (1.7)	5.3 (2.1)	< 0.001	1.72 (1.42–2.08)	1.92 (1.30–2.82)	1.69 (1.34–2.13)
Pain							
No	51.50%	42.00%	13.00%		1	1	1
Moderate	46.60%	51.70%	54.30%	< 0.001	3.8 (1.5–9.6)	2.9 (0.7–12.1)	2.9 (0.8–10.4)
Severe	1.90%	6.30%	32.60%		24.2 (8.0–73.2)	15.3 (2.0–119.1)	16.4 (3.8–70.1)
Peak flow ≤ percentile 20	24.30%	47.80%	77.80%	< 0.001	5.58 (2.65–11.8)	4.01 (1.12–14.4)	4.83 (1.86–12.6)
Urinary incontinence	4.80%	22.40%	65.20%	< 0.001	9.97 (2.02–19.8)	14.7 (3.91–55.3)	5.93 (2.61–13.5)
Faecal incontinence	1.00%	1.10%	13.00%	< 0.001	13.8 (3.31–57.2)	7.85 (0.66–94.1)	19.7 (2.21–174.7)
Sleeping disorders	22.10%	43.70%	54.30%	< 0.001	2.15 (1.15–4.04)	1.12 (0.28–4.41)	1.72 (0.79–3.73)
Previous falls	1.90%	11.50%	52.20%	< 0.001	12.7 (6.15–26.2)	46.5 (9.90–18.5)	5.94 (2.59–13.6)
Medications (n)	5 (3)	6 (3)	8 (3)	< 0.001	1.32 (1.19–1.47)	1.24 (1.03–1.49)	1.40 (1.20–1.63)
Medications (n)							
≤ 5	67 (65.0%)	88 (52.1%)	7 (15.2%)		1	1	1
6–10	33 (32.0%)	76 (45.0%)	30 (65.2%)	< 0.001	6.09 (2.58–14.4)	13.8 (1.70–111.9)	4.53 (1.70–12.1)
> 10	3 (2.9%)	5 (3.0%)	9 (19.6%)		24.9 (7.38–84.1)	12.7 (0.72–25.7)	88.0 (9.36–827.1)

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> Association of each factor with frailty (vs. no frailty, which includes robustness and pre-frailty).

**Table 2**  
Nutritional status and body composition indicators associated with frailty.

	Robust n = 104	Pre-frail n = 174	Frail n = 46	P	OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>a</sup> (95% CI)	
						Men	Women
BMI (kg/m <sup>2</sup> )							
Men	27.6 (3.0)	28.2 (2.7)	29.7 (3.8)	0.119	–	1.18 (0.99–1.40)	–
Women	26.3 (4.2)	30.4 (3.5)	30.3 (4.0)	< 0.001	–	–	1.06 (0.97–1.16)
BMI ≥ 30	19.20%	33.90%	47.80%	< 0.001	2.31 (1.22–4.36)	–	–
Men	18.90%	18.80%	36.40%	0.374	–	2.46 (0.68–8.94)	–
Women	20.00%	48.30%	51.40%	0.014	–	–	1.51 (0.71–3.22)
Anorexia (MNA-sf)	5.80%	15.10%	34.80%	< 0.001	4.05 (1.99–8.24)	3.63 (0.68–19.3)	2.78 (1.23–6.29)
VAS hunger	6.9 (1.5)	5.6 (1.5)	5.6 (1.6)	0.015	0.76 (0.63–0.92)	0.75 (0.51–1.10)	0.82 (0.65–1.02)
VAS satiety	5.1 (1.3)	5.6 (1.5)	5.6 (1.6)	0.055	1.08 (0.87–1.35)	0.84 (0.53–1.32)	1.15 (0.90–1.47)
Well nourished (MNA)	98.00%	95.30%	84.40%	0.003	0.21 (0.08–0.58)	0.07 (0.004–1.15)	0.38 (0.13–1.16)
WHC ratio							
Men ≥ 1/women ≥ 0.9	26.00%	46.60%	71.70%	< 0.001	4.00 (2.01–7.93)	4.93 (1.39–17.5)	1.60 (0.64–4.01)
Fat mass (%)							
Men	29.0 (5.0)	30.0 (7.0)	32.0 (6.0)	0.145	–	1.06 (0.98–1.15)	–
Women	34.7 (5.8)	40.7 (4.8)	40.7 (6.2)	< 0.001	–	–	1.05 (0.98–1.13)
Muscle mass (%)							
Men	46.4 (4.0)	45.0 (4.5)	41.7 (4.7)	0.005	–	0.84 (0.74–0.96)	–
Women	39.9 (3.7)	37.0 (4.0)	35.8 (3.6)	< 0.001	–	–	0.87 (0.78–0.97)
Lean mass (%)							
Men	71.0 (5.0)	71.0 (5.0)	68.0 (6.0)	0.148	–	0.88 (0.78–0.99)	–
Women	65.3 (5.8)	59.3 (4.8)	59.3 (6.2)	< 0.001	–	–	0.95 (0.89–1.02)

BMI: body mass index; CI: confidence interval; MNA-sf: Short-Form Mini Nutritional Assessment; OR: odds ratio; VAS: visual analogue scale; WHC ratio: waist-hip circumference ratio.

<sup>a</sup> Association of each factor with frailty (vs. no frailty, which includes robustness and pre-frailty).

( $P < 0.001$ ); TUG results, 7.8 s, 8.7 s and 13.7 s ( $P < 0.001$ ); and Barthel Index score, 99.4, 97.2 and 87.2 ( $P < 0.001$ ).

Table 2 compares nutritional status and body composition indicators for the 3 study groups and also shows the associations of these indicators with frailty (entire sample and by gender). Hunger was lower and anorexia was higher in frail subjects, who also had a

poor nutritional status according to the MNA-sf. Frail women had higher BMI values and a higher fat percentage than non-frail women and also had a lower muscle mass percentage. Frail men also had a lower muscle mass percentage than non-frail men. Table 3 shows blood biomarkers for the 3 study groups and their relationship with frailty. Frail individuals, but especially women, had lower

**Table 3**  
Blood biomarkers associated with frailty status.

	Robust n = 104	Pre-frail n = 174	Frail n = 46	P	OR <sup>a</sup> (95% CI)	OR <sup>a</sup> (95% CI)	
						Men	Women
Haemoglobin (g/dL)	14.1 (1.2)	13.8 (1.4)	13.0 (1.3)	< 0.001	–	–	–
Anaemia	7.70%	16.20%	28.90%	0.004	2.72 (1.31–5.66)	1.84 (0.36–9.33)	2.72 (1.13–6.56)
Haematocrit (%)	43.5 (5.5)	41.9 (3.7)	40.1 (3.5)	< 0.001	0.84 (0.77–0.92)	0.92 (0.77–1.10)	0.88 (0.78–1.00)
Leucocytes ( $\times 10^3$ /uL)	6.68 (3.7)	6.67 (1.8)	6.96 (2.1)	0.245	1.04 (0.94–1.15)	1.03 (0.87–1.21)	1.08 (0.91–1.28)
Neutrophils ( $\times 10^3$ /uL)	3.62 (1.3)	4.14 (4.6)	3.86 (1.3)	0.483	0.99 (0.89–1.10)	1.29 (0.78–2.15)	0.98 (0.86–1.10)
Lymphocytes ( $\times 10^3$ /uL)	2.02 (0.73)	2.17 (1.1)	2.40 (1.1)	0.043	1.23 (0.96–1.58)	1.44 (0.57–3.65)	1.12 (0.87–1.46)
Eosinophils ( $\times 10^3$ /uL)	0.19 (0.12)	0.21 (0.15)	0.23 (0.16)	0.126	3.06 (0.48–19.5)	3.84 (0.25–59.3)	5.83 (0.33–103.7)
Basophils ( $\times 10^3$ /uL)	0.03 (0.01)	0.03 (0.03)	0.03 (0.02)	0.134	–	–	–
Monocytes ( $\times 10^3$ /uL)	0.448 (0.144)	0.457 (0.141)	0.447 (0.162)	0.854	0.71 (0.08–6.50)	0.18 (0.001–24.4)	2.50 (0.19–33.3)
Platelets ( $\times 10^3$ /uL)	219.1 (54.8)	225.6 (62.4)	248.2 (76.6)	0.003	1.01 (1.00–1.01)	1.00 (0.99–1.01)	1.00 (1.00–1.01)
Total cholesterol (mg/dL)	189.4 (30.4)	196.7 (37.3)	193.7 (33.1)	0.234	1.00 (0.99–1.01)	1.00 (0.98–1.02)	0.99 (0.98–1.00)
Glucose (mg/dL)	106.6 (18.5)	111.1 (25.6)	110.8 (24.3)	0.584	1.00 (0.99–1.02)	1.01 (0.99–1.04)	1.00 (0.98–1.02)
Creatinine (mg/dL)	1.02 (0.22)	0.98 (0.34)	0.97 (0.29)	0.017	0.75 (0.25–2.23)	3.64 (0.63–21.2)	1.56 (0.37–6.69)
Albumin (mg/L)	4.47 (0.23)	4.44 (0.25)	4.36 (0.27)	0.026	–	–	–
Total ghrelin (pg/mL)	1290 (610)	1374 (663)	1530 (801)	0.255	–	–	–
Men	1145 (490)	1186 (474)	1132 (263)	0.737	–	1.00 (0.99–1.00)	–
Women	1647 (733)	1558 (765)	1643 (867)	0.796	–	–	1.00 (1.00–1.00)
Testosterone (ng/mL)							
Men	4.7 (1.8)	4.9 (1.8)	4.0 (2.1)	0.271	–	0.80 (0.56–1.13)	–
Women	0.39 (0.33)	0.37 (0.35)	0.42 (0.55)	0.362	–	–	1.34 (0.54–3.29)
Insulin (mcU/mL)	8.9 (6.4)	9.7 (9.3)	12.6 (11.3)	0.182	–	–	–
Men	9.6 (7.1)	10.4 (12.4)	13.1 (9.1)	0.425	–	1.02 (0.98–1.06)	–
Women	7.2 (3.8)	9.0 (4.6)	12.4 (12.0)	0.111	–	–	1.07 (1.01–1.14)
IGF-1 (ng/mL)	121.0 (40.2)	110.9 (41.6)	107.5 (51.9)	0.097	–	–	–
Men	125.2 (39.5)	119.2 (41.5)	137.5 (78.9)	0.626	–	1.01 (0.99–1.02)	–
Women	110.5 (40.8)	102.7 (40.2)	98.7 (38.2)	0.436	–	–	1.00 (0.99–1.01)
C-reactive protein (ng/dL)	0.26 (0.31)	0.33 (0.74)	0.49 (0.8)	0.001	1.32 (0.90–1.93)	1.61 (0.18–14.5)	1.19 (0.81–1.73)
C-reactive protein ≥ 0.8 ng/dL	5 (5.2%)	3 (1.8%)	5 (11.9%)	0.014	4.26 (1.32–13.7)	–	6.37 (1.44–28.3)
Interleukin-6 (pg/mL)	3.44 (2.8)	6.16 (12.5)	6.31 (7.5)	< 0.001	1.01 (0.98–1.03)	1.01 (0.99–1.04)	1.03 (0.96–1.10)
Interleukin-6 ≥ 3 (men)/≥ 2.4 (women)	48.10%	72.90%	82.20%	< 0.001	2.66 (1.19–5.93)	2.95 (0.61–14.3)	1.92 (0.73–5.06)

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> Association of each factor with frailty (vs. no frailty, which includes robustness and pre-frailty).

**Table 4**  
Independent effects associated with frailty. Final multivariate model (stepwise method).

	OR	CI 95%	P
Sex (female)	2.87	1.10–7.50	0.032
Anorexia	2.81	1.13–6.97	0.026
Arthritis	6.08	1.83–20.15	0.003
Stroke	4.50	1.35–14.97	0.014
Dyspepsia	6.53	2.25–19.00	0.001
Number medications	1.30	1.13–1.49	<0.001

Variables included in the model: age, sex, educational level, anorexia, osteoarthritis, stroke, dyspepsia. Number of medications, anaemia, CRP, % of muscle mass and creatinine.

haemoglobin levels and haematocrit and had a higher prevalence of anaemia. Differences between the 3 study groups were observed for CRP and IL-6. No differences were observed between groups for serum levels of ghrelin, testosterone, insulin and IGF-1. **Table 4** presents the results of the multivariate analysis and indicates that female sex, hunger, arthritis, stroke, dyspepsia and number of medications were independently associated with frailty. No significant and independent relationships were observed for age, educational level, anaemia, CRP and creatinine (included in the final model).

## 5. Discussion

Results of the present study show that frailty is associated with age, female sex, educational level, loneliness, certain comorbidities, geriatric syndromes, previous falls, pain, number of medications, anorexia, nutritional status, physical activity, peak flow, muscle mass, obesity, anaemia, kidney function and C-reactive protein. Identifying modifiable risk factors for frailty may contribute to the development of effective measures to prevent or revert this clinical condition, thereby saving on healthcare costs and improving patient autonomy and quality of life. We identified several frailty-associated factors reflecting sociodemographics, clinical conditions, nutritional status, body composition and blood biomarkers, corroborating the results reported by other authors. The present study does not allow to establish causal relationships between these factors and frailty because of the cross-sectional design. However, the factors associated with frailty identified here may be considered as predictors of frailty and may alert healthcare professionals to identify individuals at risk of frailty for early intervention purposes.

### 5.1. Sociodemographic characteristics

Frailty prevalence increases with age, however, its effect disappeared once adjusted for chronic diseases that accumulate over the years. Our study indicates that women have an increased risk of frailty compared to men, thereby corroborating other studies [2]. The effect of sex persisted even after adjusting for comorbidities and other possible confounders suggesting that sex-related biological changes with age may play a role in the frailty process. Loneliness and low educational level were also associated with frailty in the bivariate analysis, indicating, in line with other studies, that social factors can also determine frailty [15–17]. However, these factors have been poorly studied and need a deeper understanding. Primary care physicians, nurses and social workers should therefore pay particular attention to elderly subjects with a low educational level who live alone.

### 5.2. Comorbidities and pain

Regarding comorbidities, we identified arthritis, stroke, peripheral vascular diseases, depression, cancer, diabetes, hypertension

and dyspepsia as risk factors for frailty in the bivariate analysis, along with the number of comorbidities and the number of medications. In the final multivariate model, however, only arthritis, stroke and dyspepsia showed an independent association. These results mostly agree with those reported for an observational study by the Women's Health Initiative (WHI) that identified stroke, diabetes, hypertension, arthritis, cancer and COPD as predictors of incident frailty [29]. The effect of arthritis is possibly due to limited physical activity secondary to pain. A high prevalence of pain in pre-frail elderly subjects and a relationship between arthritis, weakness and pain has been reported [18,19]. Pain may lead to low physical activity, immobility, fatigue and, as a consequence, muscle atrophy and loss of muscle strength. Pain is a modifiable factor and its treatment is likely to contribute to enhanced functional capacity. However, the effects of pain and its treatment on frailty need to be further studied. The effect of stroke on frailty has been widely reported by other authors and may be related to functional impairments, limitations in physical activity, immobility and muscle atrophy [17]. As far as we know, ours is the first study reporting an independent effect of dyspepsia on frailty. Tze Pin Ng et al. [17] reported, for a bivariate analysis, more gastrointestinal problems in frail subjects than in pre-frail or robust patients, although this effect disappeared in the multivariate model [17]. The effect of dyspepsia could be related to anorexia, sensation of fullness, low food intake and malnutrition. Nutritional deficiencies are widely acknowledged risk factors for sarcopenia and frailty [20,21]. However, we found an independent effect of dyspepsia from anorexia. Dyspepsia may be also related with age-related changes in intestinal microbiota. This changes consist of an increase in proteolytic bacteria and a decrease in saccharolytic bacteria, favouring what has been called "inflamm-aging", which is associated with inflammatory processes and diseases, including cachexia, sarcopenia and frailty [22]. Dyspepsia may be an expression rather than a cause of frailty, so further studies are needed to establish the role of dyspepsia on frailty. Evidence has been reported for the effect of diabetes and insulin resistance on skeletal muscle [23–25]. Insulin is an anabolic signal that stimulates muscle protein synthesis and improves the bio-energetic capacity of skeletal muscle. Insulin resistance reduces protein synthesis and increase protein degradation, thereby enhancing frailty [26]. Our study also agrees with other studies in identifying depression as a contributor to frailty [27–30]. Depression may act by reducing active social outdoor life, mobility and food intake and may lead individuals to abandon healthy habits. Our bivariate analysis identified cancer as a risk factor of frailty, despite controversy in this regard. Although it seems evident that active or advanced cancer with cachexia predisposes individuals to frailty, several large studies have reported that a history of cancer is not related to frailty [17,30]. The observed effect of hypertension on frailty, which corroborates other studies [17], may be related to the former's association with cardiovascular diseases, especially stroke. The number of comorbidities is clearly associated with frailty. We observed that 2 or more comorbidities were present in 100% of frail subjects and in 88% of non-frail subjects ( $P = 0.019$ ), that 3 or more comorbidities were present in 85% and 66% ( $P = 0.011$ ), and 4 or more comorbidities were present in 78% and 41% ( $P < 0.001$ ), respectively. These data indicate that comorbidity presents a good sensitivity but a poor specificity in relation to frailty status. This lack of specificity may be partially explained by arterial hypertension (70% of the sample) and dyslipidaemia (51% of the sample), which presented the highest prevalence but no or weak relationship with frailty. Regarding polypharmacy, it is obviously related to the number of comorbidities, and has also been identified as an indicator of frailty by other authors [17]. However, in our multivariate analysis, polypharmacy had an independent effect when adjusted for comorbidities, suggesting that some medications

or drug interactions may predispose individuals to frailty. There is growing evidence indicating that some drugs may act as a trigger to develop sarcopenia and frailty. Sarcopenia results from an imbalance between anabolic and catabolic pathways. Many drugs may interact with the mechanisms that regulate the balance between protein synthesis and degradation. Widely prescribed drugs, such as ACE inhibitors, biguanides, or allopurinol may have beneficial effects on muscle while others, such as statins, sulfonyleureas or glinides may have a harmful effect. [31]. However, further studies are needed to explore in more detail the role of medications in the genesis of frailty.

### 5.3. Nutrition, physical exercise and body composition

Nutritional deficiencies are considered to be important causes of sarcopenia and frailty. In our study, frail elderly women had higher BMIs; frailty was associated with obesity and abdominal obesity but a lower percentage of muscle mass, indicating a pattern of sarcopenic obesity. These results corroborate those of other studies that reported an association between obesity and exhaustion, poor physical activity and weakness [32]. There is growing evidence to suggest that obesity, and especially abdominal obesity, may contribute to frailty by promoting pro-inflammatory processes, insulin resistance, fat infiltration of the skeletal muscle, poor physical activity and hormonal changes with catabolic and satiation effects (such as increased leptin or decreased adiponectin levels) [32–34]. All these changes may lead to a loss of muscle mass and/or strength, to the development of sarcopenic obesity, and, consequently, to frailty. It is widely acknowledged that changes in body composition (decreased muscle mass and increased fat mass) are part of the normal ageing process [13]. Fat distribution also changes with age, with visceral fat increasing, especially in women. Visceral fat – mainly deposited in skeletal muscle and in the liver – is the main determinant of poor muscle quality [35] and impaired glucose tolerance in the elderly. Obesity in the elderly is associated with metabolic syndrome, cardiovascular diseases, osteoarthritis, obstructive sleep apnoea syndrome, certain cancers, reduced cognitive skills; it is likewise associated with functional limitations, reduced daily living activities and frailty [33]. Obesity is a state of low-grade, chronic inflammation with increased circulating pro-inflammatory molecules – tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-6 and leptin – mainly produced in the adipose tissues. These substances may also contribute to anorexia and muscle wasting. In agreement with previously reported findings, our study shows higher visceral fat indicators (waist and hip circumferences and waist/hip ratio), higher IL-6 and CRP values, higher anorexia prevalence and lowered strength and muscle mass values in frail elderly adults. Being at risk of malnutrition (according to the MNA-sf) was also associated with frailty, but this effect disappeared in the multivariate analysis, probably because of the limited number of subjects studied and the relatively low prevalence of malnutrition in the study sample (hence, the small statistical power). This study showed an independent effect of anorexia on frailty when adjusted for sex, comorbidities and the number of medications. In a previous study, our group reported an overall 30% prevalence of anorexia in community-dwelling elderly individuals aged 70 years and older. Prevalence was higher in women and was associated with malnutrition, poor muscle strength and functional capacity [36]. Anorexia is thus a highly prevalent clinical condition that can be used as an indicator of frailty.

### 5.4. Blood biomarkers

The present study identified low haemoglobin and platelet concentrations and high creatinine, CRP, IL-6 and lymphocyte

concentrations as factors associated with frailty. We observed no relationship between frailty and white cell count (WCC) and certain anabolic hormones (ghrelin, insulin, testosterone and IGF-1). Other authors have reported anaemia [37] and kidney function [17] as related with frailty. Low haemoglobin levels and a high estimated glomerular filtration rate (e-GFR) are components of the Frailty Risk Index (FRI) [17]. The Cardiovascular Health Study found that frail subjects had elevated mean levels of CRP [38], whereas Leng et al. [39] found that frail individuals had elevated IL-6 levels. In disagreement with other studies, we found that WCC was not associated with frailty and that lymphocyte counts were higher in frail individuals. Most evidence suggests that activated inflammation is a characteristic of the frailty syndrome. Regarding anabolic hormones, our study, on finding no associations for testosterone, IGF-1, ghrelin and insulin, does not confirm the hypothesis that these factors play a role in the genesis of frailty. Other authors likewise found no significant association between each anabolic hormone and frailty but they did report that frail older women were more likely to be relatively deficient in multiple hormones [40]. They suggest that the aggregate burden of hormonal deficiencies is a predictor of frailty and that the hormonal burden rather than the type of hormonal deficiency is more strongly associated with frailty.

### 5.5. Study limitations

All the identified risk factors progressively increased prevalence in line with frailty intensity (robustness to pre-frailty to frailty), suggesting a dose–response relationship. However, as previously mentioned, our study has some main limitations. The first limitation is its cross-sectional design, which does not allow causal relationships to be established between possible risk factors and frailty because of temporal ambiguity; for instance, we cannot be sure whether dyspepsia is a cause or a consequence of frailty. A second limitation is the relatively small sample size (especially for the frail group), which limits the power of the study to detect as statistically significant low prevalence risk factors or adjusted effects in the multivariate analyses. Finally, sample representativeness cannot be ensured because of exclusion criteria and acceptance rate, suspecting that frail elderly subjects could be somewhat underrepresented.

## 6. Conclusion

This study identified sociodemographic, clinical, nutritional and analytical factors associated with frailty that may alert healthcare professionals to persons at risk of fragilization. Interventions, such as good control over underlying diseases and pain, rationalizing use of medications, optimizing nutritional status and body weight, promoting physical activity and improving social support may contribute to preventing or even reverting the frailty syndrome in elderly patients. These hypotheses, nonetheless, need to be tested by well-powered clinical trials.

### Funding

This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI13/00931).

### Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

### Acknowledgements

The authors wish to thank all participants for their selfless collaboration and Cristina Mas, Pilar Mas, Maria Raventós,

Mireia Dalmau and Ferran Fité for administrative help during the project.

## References

- [1] Morley J, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392–7.
- [2] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1487–92.
- [3] Brown NA, Zenilman ME. The impact of frailty in the elderly on the outcome of surgery in the aged. *Adv Surg* 2010;44:229–49.
- [4] Vermeulen J, Neyens JC, van Rossum E, Spreeuwenberg MD, de Witte LP. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *Biomed Central Geriatr* 2011;11:33.
- [5] Robinson TN, Wu DS, Stieglmann GV, Moss M. Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare costs following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg* 2011;202:511–4.
- [6] Vellas B, Cestac P, Morley JE. Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Ageing* 2012;16:599–600.
- [7] 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;56A:M146–56.
- [8] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–62.
- [9] Chapman IM. Endocrinology of anorexia of ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:437–52.
- [10] Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrà B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexia and obese patients. *J Endocrinol* 2002;175:R1–5.
- [11] Serra-Prat M, Fernández X, Burdoy E, Mussoll J, Casamitjana R, Puig-Domingo M. The role of ghrelin in the energy homeostasis of elderly people: a population based study. *J Endocrinol Invest* 2007;30:484–90.
- [12] Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J* 2005;173:489–95.
- [13] Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/127362> [ID127362].
- [14] Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013;42:145–50.
- [15] Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular diseases with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M158–66.
- [16] Santos-Egimann 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;64A:675–81.
- [17] Ng TP, Ma LF, Nyunt SZ, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the frailty risk index (FRI). *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:635–42.
- [18] DanonHersch N, Rodondi N, Spagnoli J, Santos-Egimann B. Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: an insight from the Lausanne cohort Lc65. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(9):1687–94.
- [19] Serra-Prat M, Sist X, Saiz A, Jurado L, Domenich R, Rocas A, et al. Clinical and functional characterization of pre-frailty among elderly patients consulting in primary care centres. *J Nutr Health Ageing* 2016;20:653–8.
- [20] Fiaterone MA, Evans JE. The etiology and reversibility of muscle dysfunction in the aged. *J Gerontol* 1993;48:77–83.
- [21] Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:594–9.
- [22] Bischoff SC. Microbiota and ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:26–30.
- [23] Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES), 1999–206. *Diabetes Care* 2010;33:1055–60.
- [24] Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, the Health Ageing Body composition study. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1993–7.
- [25] Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, the Health Ageing Body composition study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, ageing, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507–12.
- [26] Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, the Health ABC study. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in non diabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care* 2009;32:736–8.
- [27] Chang M, Phillips C, Coppin AK, van der Linden M, Ferrucci L, Fried L, et al. An association between incident disability and depressive symptoms over 3 years of follow-up among older women: the Women's Health and Aging Study. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:191–7.
- [28] Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Patterns of comorbid inflammatory diseases in frail older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:407–13.
- [29] Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;Suppl. 1:S43–7.
- [30] Woods NF, La Croix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, 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;53:1321–30.
- [31] Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yébenes JC, Serra-Prat M. Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review. *Pharmacology* 2016. <http://dx.doi.org/10.1159/000448247>.
- [32] García-Esquinas E, García-García FJ, León-Muñoz LM, Carnicero JA, Guallar-Castillón P, Gonzales-Colaço M, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity* 2015;23:847–55.
- [33] Porter Starr KN, McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical activity in older adults: a scoping review of intervention trials. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:240–50.
- [34] Stenholm S, Strandberg TE, Pitkaka K, Sainio P, Heliovaara M, Koskinen S. Midlife obesity and risk of frailty in old age during a 22-year follow-up in men and women: the mini-Finland follow-up survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:73–8.
- [35] Addison O, Drummond MJ, LaStayo PC, Dibble LE, Wende AR, Mc Clain DA, et al. Intramuscular fat and inflammation differ in older adults: the impact of frailty and inactivity. *J Nutr Health Ageing* 2014;18:532–8.
- [36] Serra-Prat M, Fernández X, Ribó L, Palomera E, Papiol M, Serra P. La pérdida de apetito en ancianos de la comunidad y su relación con la capacidad funcional. *Med Clin* 2008;130:531–3.
- [37] Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women. The women's health and ageing studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:729–35.
- [38] Walston J, Mc Burnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the cardiovascular health study. *Arch Int Med* 2002;162:2333–41.
- [39] Leng SX, Yang H, Walston JD. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:249–52.
- [40] Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the women's health and ageing studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64A:243–8.

# Community-Dwelling Older People's Dietary Habits, Calorie Intake and Calorie Expenditure and their Relationship with Frailty

Mateu Serra-Prat<sup>1,2</sup>,  
Mònica Papiol<sup>3</sup>,  
Judit Vico<sup>1</sup>, Isabel Lorenzo<sup>1</sup>  
and Mireia Arús<sup>4</sup>

## Abstract

**Aim:** to describe dietary habits and calorie expenditure in a community-dwelling older population, as well as to assess the relationship between these habits and frailty and pre-frailty status.

**Methods:** An observational, population-based, cross-sectional study was performed among community-dwelling people aged 75 years and older. Frailty was established according to Fried criteria, dietary habits were assessed by a validated food frequency consumption questionnaire, physical activity and calorie expenditure were estimated through the International Physical Activity Questionnaire.

**Results:** A total of 324 people were recruited (170 men and 154 women), with a mean age of 80.1 (3.5) years, and 94.6% considered as well nourished. In women, BMI was higher in frail and pre-frail than in robust (30, 30, and 26, respectively;  $p < 0.001$ ). Study sample tended to have a diet rich in nuts, fruits and vegetables. No differences in protein intake between frail and non-frail persons were observed, but frail persons had a lower intake of salads, nuts, fruits and fibre, as well as alcohol. Frail persons had a lower calorie intake and much lower calorie expenditure than non-frail persons, resulting in a greater positive energy balance.

**Conclusion:** In an older population with sufficient calorie and protein intake, lower micronutrient intake of nuts, fruits and vegetables is a risk factor for frailty. Low physical activity is also related to frailty and predisposes to positive energy balance and obesity. Health professionals must encourage older people to exercise regularly and maintain good dietary habits including both good calorie and protein intake and good micronutrient intake of fruits and vegetables.

**Keywords:** Frailty; Dietary intake; Physical activity; Nutritional status

- 1 Research Unit. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró, Barcelona, Spain
- 2 CIBEREHD. Instituto de Salud Carlos III, Spain
- 3 Argenona Primary Care Centre. Argenona, Barcelona, Spain
- 4 Dietetics and Nutrition Unit. Consorci Sanitari del Maresme. Mataró, Barcelona, Spain

**Corresponding author:** Mateu Serra-Prat

✉ mserra@cscdm.cat

Research Unit, Hospital de Mataró, arreteria de Cirera s/n 08304, Mataró, Barcelona, Spain.

**Tel:** 93 741 77 30

**Fax:** 93 757 33 21

**Citation:** Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, et al. Community-Dwelling Older People's Dietary Habits, Calorie Intake and Calorie Expenditure and their Relationship with Frailty. *J Clin Nutr Diet.* 2016, 2:1.

**Received:** February 18, 2016; **Accepted:** March 18, 2016; **Published:** March 25, 2016

## Introduction

Frailty is a geriatric syndrome characterized by a diminished capacity of the organism to respond to external stressors and an increased vulnerability to suffer falls, functional decline, incapacity, dependency, institutionalization and even death [1]. Its prevalence increases with age and can reach 50% in adults 80 years or older [2], representing a serious public health problem that needs to be urgently addressed [3]. The pathophysiology of frailty is not well established. Rockwood et al. [4] considered that frailty results from the accumulation of unrelated diseases, dysfunctions and disabilities, but Fried et al. [5] considered frailty to be a unique pathophysiological process involving the

breakdown of homeostatic mechanisms. Fried proposed a definition of the frailty phenotype in which muscle wasting was the major component. Different factors have been related to loss of muscle mass and function such as inflammatory processes, anabolic hormone declines, physical inactivity or under nutrition [6]. There is evidence suggesting that exercise and caloric and protein support may have a positive effect on frailty [7-9]. However, few studies on community-dwelling older people have directly related dietary habits, energy and protein intake and energy expenditure with frailty and pre-frailty status. The aim of this study was to describe dietary habits in a community-dwelling older population and to assess whether dietary energy intake and energy expenditure by physical activity was related to frailty and pre-frailty status.

## Methodology

### Study design and population

An observational, population-based, cross-sectional study was performed on community-dwelling adults aged 75 years and older. A sample was randomly selected from the database of 3 primary care centres in the municipalities of Mataró and Argentona (Barcelona, Spain) on the western Mediterranean coast. Individuals were excluded if they had active malignancy, dementia or serious mental illness, had a life expectancy of less than 6 months, were in a palliative care programme or were institutionalized. Swallowing disorders were not exclusion criteria. Person who fulfilled all selection criteria and who signed the informed consent form were recruited from January to July 2014. A total of 324 persons were recruited, 170 men and 154 women, with a mean age of 80.1 years (min. 75, max.93).

### Definition of frail

People were classified as robust, pre-frail or frail according to the Fried criteria [5]. The following five criteria were assessed: a) Unintentional weight loss of  $\geq 4.5$  kg in the last 12 months, b) Exhaustion, defined by a response of 3 days or more to either or both of 2 questions: "How often in the last week did you feel you could not get going?" and "How often in the last week did you feel that everything you did was an effort?" c) Low physical activity, defined as total weekly kcal of physical activity expenditure  $< 383$  kcal in men or  $< 270$  kcal in women, d) Slow walking speed, defined as  $< 0.65$  m/s for a height of  $\leq 173$  cm in men /  $\leq 159$  cm in women or  $< 0.76$  m/s for a height of  $> 173$  cm in men /  $> 159$  cm in women, e) Poor grip strength (using a handheld JAMAR dynamometer), defined as  $\leq 29$  kg for body mass index (BMI)  $\leq 24$ ,  $\leq 30$  kg for BMI 24.1 - 28 and  $\leq 32$  kg for BMI  $> 28$  in men or  $\leq 17$  kg for BMI  $\leq 23$ ,  $\leq 17.3$  kg for BMI 23.1-26,  $\leq 18$  kg for BMI 26.1 - 29 and  $\leq 21$  kg for BMI  $> 29$  in women. Persons were classified as robust if they fulfilled none of the above criteria; pre-frail if they fulfilled 1 or 2 criteria; and frail if they fulfilled 3 or more criteria.

### Study factors and data collection

Dietary intake was assessed by a food frequency consumption questionnaire validated in Spain [10] which registers the frequency individuals eat 45 different foods over a week. Each serving of food was converted into grams of carbohydrates, lipids, proteins and fiber intake according to the BEDCA database of food composition (<http://www.bedca.net/>). Finally, grams of ingested carbohydrates, lipids and proteins were converted into Kcal intake. In addition, grams of ingested fiber and alcohol intake were also estimated from the same questionnaire. Nutritional status was assessed by anthropometric measurements (weight, height, BMI) and the short-form of the Mini Nutritional Assessment (MNA-sf) which classifies individuals as well nourished (12 - 14 points) or at risk of malnutrition ( $< 12$  points) [11]. Physical activity was assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAC) [12]. This questionnaire estimates total METs (metabolic equivalent of task) for severe, moderate or mild physical activity and for overall physical activity. To convert 1 MET into kcal/min the following equation applies:  $\text{Kcal/min} = 0.0175 \times \text{MET} \times \text{weight (kg)}$ . Other study variables included

socio-demographic characteristics, co-morbidities and chronic medication. Information on comorbidities and medication was obtained from the electronic medical records held by each centre. All other information was obtained directly from the patient by healthcare professionals.

### Ethics

No person was recruited without signing the informed consent form. The research ethics committee from Consorci Sanitari del Maresme approved the study protocol and documentation (code 64 / 13).

### Statistical analysis

Continuous variables were described using means and standard deviations and categorical ones using percentages. Comparisons across the 3 study groups (robust, pre-frail and frail) were made using ANOVA or the Kruskal-Wallis test for numerical variables and the  $X^2$  test or the Fisher's exact test for categorical ones. To evaluate factors associated with frailty, the robust and pre-frail groups were pooled together in a non-frail group and frail versus non-frail persons were compared. Comparisons between 2 groups (non-frail and frail) were made using the t-test or Mann-Whitney U test for numerical variables and the  $X^2$  test or the Fisher's exact test for categorical ones. The effect (OR) of the variables associated with frailty was estimated by logistic regression analysis. Statistical significance was established at  $p < 0.05$ .

## Results

A sample of 324 persons was recruited (52.5% men and 47.5% women) with a mean age of 80 (3.5) years. Main co-morbidities were arterial hypertension (70.0%), osteoarthritis (52.4%), dyslipidaemia (50.9%), diabetes (24.2%), ischemic heart disease (21.5%) and depression (19.6%). Participants were taking a mean of 6 medications. Gender was related to frailty, as women represented 28.8% of the robust group, 51.1% of the pre-frail group and 76.1% of the frail group ( $p < 0.001$ ).

**Table 1** shows the dietary intake of the whole sample and for robust, pre-frail and frail groups. It shows that participants ate more than 15 servings of fruit a week and more than 12 servings of vegetables a week. Frail older persons ate more soups and white fish but fewer non-citric fruits, dried fruits (like nuts), and salads, and drank less wine and beer than non-frail. When all fruit servings (citric fruits, non-citric fruits and nuts) were pooled together we observed that eating  $\leq 2$  fruit servings / day was a risk factor for frailty with an OR = 1.90 (95% CI: 1.01 - 3.56,  $p = 0.046$ ). Similarly, when all vegetables servings were pooled we observed that eating  $\leq 1$  vegetable servings / day was a risk factor for frailty with an OR = 1.93 (95% CI: 1.03 - 3.62,  $p = 0.041$ ). Moreover, a fibre intake  $\leq 23$  g/day was a risk factor for frailty with an OR=2.86 (95%CI: 1.49 - 5.50,  $p = 0.002$ ). Frail men eat less shellfish and nuts and drink more low-calorie beverages, while frail women eat less bread, ham and non-citric fruits and eat more yogurts, soups, and cakes. According to MNA-sf, 5.4% of the whole sample was classified as "at risk of malnutrition", with significant differences between groups (2.0% in robust, 4.7% in pre-frail, and 15.6% in frail;  $p = 0.003$ ). BMI was in the overweight range in men, with no

**Table 1** Dietary habits by frailty groups in community-dwelling older people.

Times per week Mean (SD)	Overall sample	Robust N = 104	Pre-Frail N = 174	Frail N = 46	P (3 groups)*	Non-frail N = 278	P (frail vs. non-frail) †
Milk	6.2 (4.5)	5.6 (3.5)	6.4 (4.9)	7.1 (4.7)	0.284	6.1 (4.5)	0.228
Yogurt	4.3 (4.0)	4.4 (3.6)	4.5 (4.3)	3.2 (3.6)	0.164	4.5 (4.1)	0.058
Chocolate	1.7 (2.4)	1.6 (2.4)	1.8 (2.6)	1.5 (2.1)	0.878	1.7 (2.5)	0.846
Breakfast cereals	0.60 (1.8)	0.67 (2.4)	0.61 (1.8)	0.40 (1.5)	0.817	0.6 (1.9)	0.571
Biscuits	2.1 (2.7)	2.36 (2.8)	2.0 (2.8)	2.0 (2.3)	0.633	2.1 (2.8)	0.880
Biscuits with chocolate	0.2 (0.9)	0.03 (0.1)	0.2 (1.0)	0.3 (1.2)	0.148	0.2 (0.8)	0.662
Muffins	1.0 (2.2)	1.2 (2.6)	0.79 (1.7)	1.6 (2.6)	0.114	0.9 (2.1)	0.044
Pastries	0.6 (1.3)	0.5 (1.2)	0.5 (1.2)	0.9 (1.8)	0.683	0.5 (1.2)	0.427
Salad	4.0 (2.6)	4.6 (2.9)	3.9 (2.4)	3.1 (2.5)	0.010	4.2 (2.6)	0.008
Green beans, beets, spinach	2.8 (1.5)	2.8 (1.3)	2.9 (1.6)	2.5 (1.5)	0.179	2.9 (1.5)	0.064
Eggplant, mushrooms, etc.	1.4 (1.2)	1.4 (1.2)	1.5 (1.2)	1.2 (1.3)	0.409	1.5 (1.2)	0.194
Potatoes	2.6 (1.3)	2.7 (1.0)	2.6 (1.3)	2.5 (1.5)	0.345	2.6 (1.2)	0.230
Lentils, chickpeas, beans, etc.	1.5 (0.9)	1.6 (1.0)	1.5 (0.8)	1.3 (0.9)	0.147	1.6 (0.9)	0.050
Rice, "paella"	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.3 (0.7)	1.4 (0.8)	0.528	1.3 (0.7)	0.555
Pasta: macaroni, spaghetti, etc.	1.4 (1.0)	1.5 (1.0)	1.3 (0.9)	1.5 (1.1)	0.704	1.4 (0.9)	0.740
Soups and creams	1.9 (1.8)	1.8 (2.0)	1.8 (1.7)	2.4 (1.5)	0.008	1.8 (1.8)	0.002
Eggs	1.3 (1.0)	1.3 (0.8)	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	0.383	1.3 (0.9)	0.961
Chicken, turkey	1.5 (1.0)	1.4 (1.0)	1.5 (0.9)	1.6 (1.1)	0.359	1.5 (0.9)	0.326
Beef, pork, lamb	1.3 (1.0)	1.4 (1.0)	1.2 (1.1)	1.0 (1.0)	0.137	1.3 (1.0)	0.097
Ground beef, sausage, hamburger	0.5 (0.6)	0.6 (0.7)	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.167	0.5 (0.6)	0.491
White fish: hake, grouper	1.7 (1.0)	1.5 (0.9)	1.7 (1.1)	1.9 (1.0)	0.037	1.6 (1.1)	0.072
Blue fish: sardines, tuna, salmon	1.0 (1.0)	1.1 (1.0)	1.0 (1.1)	0.7 (0.8)	0.230	1.0 (1.1)	0.114
Shellfish	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)	0.4 (0.5)	0.3 (0.6)	0.052	0.4 (0.5)	0.112
Pizza, croquettes	0.2 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.6)	0.2 (0.4)	0.876	0.2 (0.6)	0.981
Bread	6.5 (1.7)	6.6 (1.4)	6.6 (1.7)	6.0 (2.1)	0.136	6.6 (1.6)	0.046
Ham, sausages	2.5 (2.0)	2.7 (1.9)	2.4 (2.1)	2.2 (2.0)	0.056	2.6 (2.0)	0.233
Fresh cheese	1.0 (1.5)	0.8 (1.5)	1.1 (1.5)	1.2 (1.5)	0.087	1.0 (1.5)	0.295
Cured cheese or cream cheese	1.1 (1.6)	1.3 (1.7)	1.1 (1.6)	1.0 (1.4)	0.272	1.2 (1.7)	0.384
Citric fruits: orange, mandarin	4.1 (4.1)	4.1 (4.6)	4.0 (4.0)	4.3 (3.8)	0.624	4.1 (4.2)	0.352
Other fruits: apple, pear, peach, etc.	9.6 (6.3)	10.8 (6.5)	9.5 (6.4)	7.4 (4.7)	0.013	10.0 (6.5)	0.020
Canned fruits	0.06 (0.4)	0.05 (0.1)	0.07 (0.5)	0.05 (0.02)	0.767	0.07 (0.4)	0.863
Natural fruit juices	1.4 (2.7)	1.4 (2.5)	1.4 (2.9)	1.1 (2.4)	0.498	1.4 (2.7)	0.348
Commercial fruit juices	0.40 (1.4)	0.5 (1.8)	0.41 (1.3)	0.30 (0.7)	0.461	0.4 (1.5)	0.616
Nuts: hazelnuts, almonds, walnuts	2.2 (2.6)	2.7 (2.8)	2.1 (2.5)	1.6 (2.7)	0.027	2.4 (2.6)	0.026
Dairy desserts	0.7 (1.5)	0.6 (1.5)	0.7 (1.6)	0.7 (1.0)	0.477	0.7 (1.6)	0.224
Cream cakes	0.2 (0.4)	0.12 (0.3)	0.17 (0.5)	0.26 (0.4)	0.072	0.2 (0.4)	0.023
Snack bags	0.4 (0.7)	0.4 (4.6)	0.4 (0.7)	0.5 (1.1)	0.766	0.4 (0.7)	0.940
Candies	0.11 (0.7)	0.10 (0.5)	0.13 (0.8)	0.08 (0.3)	0.915	0.1 (0.7)	0.726
Ice cream	0.39 (1.0)	0.36 (0.8)	0.44 (1.2)	0.22 (0.4)	0.568	0.4 (1.1)	0.341
Commercial sugary drinks	0.3 (0.9)	0.3 (0.8)	0.3 (0.9)	0.2 (1.1)	0.271	0.3 (0.9)	0.124
Commercial low calorie drinks	0.3 (1.2)	0.2 (1.2)	0.2 (0.8)	0.7 (2.1)	0.022	0.2 (1.0)	0.008
Wine	3.1 (4.2)	3.6 (3.7)	3.2 (4.6)	1.8 (3.2)	0.008	3.3 (4.3)	0.010
Beer	0.6 (1.6)	0.8 (1.6)	0.5 (1.6)	0.4 (1.5)	0.002	0.6 (1.6)	0.030
Beer without alcohol	0.2 (1.0)	0.1 (0.7)	0.3 (1.2)	0.1 (0.5)	0.334	0.3 (1.1)	0.411
Distilled: whisky, etc.	0.3 (1.4)	0.4 (1.9)	0.3 (1.3)	0.02 (0.1)	0.668	0.3 (1.5)	0.407

\*: ANOVA or the Kruskal-Wallis test. †: t-test or Mann-Whitney U test  
SD: Standard Deviation

significant differences between groups (29, 28, and 27 for frail, pre-frail and robust, respectively). BMI was significantly higher in frail and pre-frail women in comparison to robust women (30, 30, and 26, respectively;  $p < 0.001$ ). Nutritional status was not related with dietary intake of the various foods considered except

for salads, green beans and eggs, which were more frequent in well nourished.

**Table 2** compares total energy intake, lipid, protein and carbohydrate calorie intake, total fibre and alcohol intake as well as energy expenditure through physical exercise, total energy



**Table 2** Macronutrient intake, calorie intake and calorie expenditure by frailty groups.

	Robust	Pre-Frail	Frail	P (3 groups)*	Non-frail	P (frail vs non-frail) †
Total calorie intake (Kcal/day)	1698.5 (297)	1652.4 (329)	1560.6 (299)	0.049	1669.6 (318)	0.031
Fat intake (Kcal/day)	528.6 (127)	518.0 (155)	487.6 (119)	0.267	522.0 (145)	0.130
• Polyunsaturated	122.1 (37)	114.9 (38)	107.8 (36)	0.078	117.6 (37)	0.101
• Monosaturated	230.2 (70)	218.0 (80)	200.7 (63)	0.053	222.6 (76)	0.077
• Saturated	199.3 (57)	195.0 (66)	180 (58)	0.231	196.6 (63)	0.105
Protein intake (Kcal/day)	318.4 (70)	315.4 (68)	309.3 (64)	0.749	316.6 (68)	0.501
Protein intake rate	111.7 (32)	109.4 (27)	108.8 (31)	0.856	110.3 (29.6)	0.756
Carbohydrate intake (Kcal/day)	788.9 (152)	762.5 (158)	726.9 (165)	0.080	772.4 (157)	0.072
Fibre intake (gr/day)	25.4 (5.5)	24.0 (5.9)	21.8 (6.5)	0.002	24.5 (5.8)	0.004
Alcohol intake (Kcal/day)	44.0 (41)	41.7 (53)	22.8 (36)	0.005	42.6 (48)	0.003
Calorie expenditure through physical activity/day (Kcal/day)	277.0 (163)	221.4 (150)	75.9 (68)	<0.001	242.2 (157.5)	<0.001
Total calorie expenditure (Kcal/day)	1786.9 (268)	1670.6 (244)	1451.3 (165)	<0.001	1714.1 (259.3)	<0.001
Energy balance (Kcal/day)	-88.3 (416)	-18.3 (393)	+109.2 (315)	0.018	-44.5 (403.1)	0.005

Protein intake rate: [protein intake/theoretical protein requirements according to body weight]\*100. Theoretical protein requirements were considered 1 g of proteins/kg of weight/day.

Energy balance: total calorie intake – total calorie expenditure (in Kcal/day)

\*: ANOVA or the Kruskal-Wallis test. †: t-test or Mann-Whitney U test

expenditure (metabolic rate + expenditure through physical exercise) and energy balance (total energy intake - total energy expenditure) between groups. It shows that frail persons had lower overall calorie intake, lower fibre and alcohol intake, as well as lower calorie expenditure and higher positive energy balance. Calorie expenditure through physical exercise  $\leq$  100 Kcal/day was a risk factor for frailty with an OR = 14.4 (95% CI: 7.06 - 29.5,  $p < 0.001$ ).

## Discussion

The results of the present study show that: a) a community-dwelling older population in a town on the west coast of the Mediterranean Sea tended to have a diet rich in nuts, fruits and vegetables, b) they had a good nutritional status, c) there were no major differences in protein intake between frail and non-frail persons, d) frail persons had a lower intake of salads, nuts, fruits and fibre, and e) frail persons had lower calorie intake and a much lower calorie expenditure than non-frail persons with a greater positive energy balance.

Nutrition is thought to play a major role in the development of frailty. Weight loss is one of the defining criteria of frailty [5] and large observational studies have suggested that poor nutritional status promotes frailty [13]. Weight loss is highly indicative of frailty (it has a high specificity), although relatively few frail persons have this frailty criteria (it has a low sensitivity) [14] indicating that other risk factors such as low physical activity, co-morbidities or chronic inflammation are also of critical relevance in the genesis of frailty. Frail persons have lower energy, macronutrient and micronutrient intake than non-frail persons [15]. The results of the present study agree with the existing evidence in showing a lower calorie intake in frail persons. However, we observed no differences between frailty groups in macronutrient intake (mainly protein and fat intake)

although frail persons clearly ate less fruit, nuts, vegetables and fibre. Fruits and vegetables are important components of the Mediterranean diet and have been identified as a relevant part of the diet in preventing age-related diseases [16, 17]. There is growing evidence that adherence to the Mediterranean diet protects individuals against cardiovascular diseases and other chronic diseases, some cancers [18, 19], mobility decline, low walking speed and low physical activity, suggesting a relationship between diet and frailty [20, 21]. Although the majority of studies on the health benefits of fruits and vegetables do not include older populations, there is growing evidence that fruit and vegetable intake in older adulthood can prevent cognitive impairments and dementia, heart diseases, functional decline and walking speed [22, 23]. A recent publication by Chan et al. showed that higher vegetable and fruit intake was associated with a lower prevalence of sarcopenia in older Chinese men [24]. Moreover, higher serum carotenoid levels are associated with improved muscle strength and bone density in older people [25-27], suggesting that fresh fruit and vegetable intake, the main source of vitamins, carotenoids and micronutrients with anti-oxidative capacity, can protect against physical function decline, frailty and disability. On the other hand, protein intake has been inversely related to loss of lean mass in community-dwelling older people in the Health, Ageing, and Body Composition Study (ABC Study) [7] and high protein intake showed a 32% reduction in the risk of frailty in postmenopausal women in the Women's Health Initiative [28]. However, the role of protein supplementation in reducing the risk of sarcopenia and frailty is controversial since a systematic review including 62 randomized clinical trials (with 10,187 participants) showed little evidence on the benefit of this intervention in improving functionality and showed no significant effect on reduction of mortality, except for undernourished persons [29, 30]. In the present study we did not find differences in protein intake between study groups. These results may be

explained by the fact that all study groups showed good protein intake according to the international recommendations for older people (1 g -1.5 g of proteins/Kg/day). The ABC Study established a link between protein intake and loss of lean body mass when protein intake was insufficient or low (0.7 g of proteins/kg/day) in comparison to high protein intake (1.1 g of proteins/kg/day). In our study, protein intake was in the high protective range in all groups.

Regarding exercise, the present study showed a reduction in physical activity as the frailty process developed, with a significant reduction of total calorie expenditure in pre-frail with respect to robust persons and frail with respect to pre-frail persons. The reduction in total calorie expenditure in frail persons was much greater than the reduction in total calorie intake. These results indicate a positive energy balance in frail persons, leading to a sarcopenic obesity pattern. These results agree with most scientific evidence on the effect of physical activity on muscle strength in older persons. A review of the Cochrane Collaboration that summarized 49 clinical trials concluded that there was good evidence for the effectiveness of exercise programs in older people [8] and another meta-analysis including 8 clinical trials showed that exercise was able to improve walking speed, balance and functional capacity in frail older people [9]. Physical inactivity and loss of muscle strength form a vicious circle difficult to break. Poor muscle strength is the most prevalent frailty component and has been related to physical activity [14]. Changing habits and motivating older people to practice regular physical exercise is a necessary and major challenge for health professionals to prevent frailty and functional decline.

The present study has three main limitations, a) the cross-sectional design does not allow causal relationships to be established, but

only associations between variables, because of the temporal ambiguity between frailty and studied risk factors, b) the relatively small sample size which limits the statistical power for small effects and low-prevalence risk factors and c) Indicators of total calorie intake and total calorie expenditure were estimated by validated questionnaires, which provide estimations with known limited accuracy. This possible misclassification is the same for all three study groups, so it can reduce the expected effect but not introduce any bias.

## Conclusion

In conclusion, nutrition and physical activity are probably the greatest modifiable predictors of health in old age. The present study showed that in an older population with sufficient calorie and protein intake in a largely Mediterranean diet, lower micronutrient intake of nuts, fruits and vegetables was a risk factor for frailty. Moreover, lower calorie expenditure through physical activity was also related to frailty and to predispose to a positive energy balance and a sarcopenic obesity pattern. Health care practitioners must encourage and motivate older people to exercise regularly and maintain good dietary habits including both good calorie and protein intake and good micronutrient (mainly vitamins, antioxidants and trace elements) intake.

## Acknowledgement

This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI 13 / 00931).

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- 1 Morley J, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, et al. (2013) Frailty consensus: a call to action. *JAMDA* 14: 392-397.
- 2 Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude VRC (2012) Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 60: 1487-1492.
- 3 Vellas B, Cestac P, Morley JE (2012) Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Ageing* 16: 599-600.
- 4 Rockwood K, Song X, Mac KC, Bergman H, Hogan DB, et al. (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173: 489-495.
- 5 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 56: 146-156.
- 6 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K, et al. (2013) Frailty in elderly people. *Lancet* 381: 752-762.
- 7 Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, et al. (2008) Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 87: 150-155.
- 8 Foster A (2009) Rehabilitation for older people in long term care. *Cochrane database of systematic reviews* 1: CD004294.
- 9 Chou CH, Hwang CL, Wu YT (2012) Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 93: 237-244.
- 10 Trinidad I, Fernández J, Cucó G, Biarnés E, Arijá V, et al. (2008) Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario corto: reproducibilidad y validez. *Nutr Hosp* 23: 242-252.
- 11 Lilamand M, Kelaiditi E, Cesari M, Raynaud SA, Ghisolfi A, et al. (2015) Validation of the Mini Nutritional Assessment-Short Form in a Population of Frail Elders without Disability. Analysis of the Toulouse Frailty Platform Population in 2013. *J Nutr Health Aging* 19: 570-574.
- 12 Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M (2006) The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *PublicHealthNutr* 9: 755-762.
- 13 Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, Stipanuk MH, Allore HG, et al. (2008) Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 299: 308-315.
- 14 Papiol M, Serra PM, Vico J, Jerez N, Salvador N, et al (2015). Poor muscle strength and low physical activity are the most prevalent frailty components in community-dwelling older adults. *J Aging Phys Act*.
- 15 Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, et al. (2006) Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 61: 594-599.
- 16 Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, et al. (2004) Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 96: 1577-1584.
- 17 Anlasik T, Sies H, Griffiths HR, Mecocci P, Stahl W, et al. (2005). Dietary habits are major determinants of the plasma antioxidant status in healthy elderly subjects. *Br J Nutr* 94: 639-642.
- 18 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A (2010) Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 92: 1189-1196.
- 19 Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, et al. (2011) Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer* 104: 1493-1499.
- 20 Milanese Y, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, et al. (2011) Mediterranean diet and mobility decline in older persons. *Exp Gerontol* 46: 303-308.
- 21 Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, et al (2013). Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68: 483-489.
- 22 Polidori MC, Praticó D, Mangialasche F, Mariani E, Aust O, et al. (2009) High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis* 17:921-927.
- 23 Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA, et al. (2006) Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 59:912-921.
- 24 Chan R, Leung J, Woo J (2016) A prospective cohort study to examine the association between dietary patterns and sarcopenia in Chinese community-dwelling older people in Hong Kong. *J Am Med Dir Assoc*.
- 25 Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L (2007) Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch BiochemBiophys* 458: 141-145.
- 26 Lauretani F, Semba RD, Bandinelli S, Dayhoff-Brannigan M, Giacomin V, et al. (2008) Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 63: 376-383.
- 27 Alipanah N, Varadhan R, Sun K, Ferrucci L, Fried LP, et al. (2009) Low serum carotenoids are associated with a decline in walking speed in older women. *J Nutr Health Aging* 13: 170-175.
- 28 Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhouser ML, Huang Y, Tinker L, et al. (2010) Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 58:1063-1071.
- 29 Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A (2009) Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003288.
- 30 Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA (2013) The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract* 28: 684-690.

# Factors Associated with Poor Muscle Mass and Strength in A Community-Dwelling Elderly Population: A Cross-Sectional Study

Serra-Prat M<sup>1,2,3\*</sup>, Papiol M<sup>4</sup>, Vico J<sup>1</sup>, Palomera E<sup>1</sup>, Bartolomé M<sup>5</sup> and Burdoy E<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Research Unit, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), ISCIII, Spain

<sup>3</sup>Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>4</sup>Argentona Primary Care Centre, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Cirera-Molins Primary Care Centre, Consorci Sanitari del Maresme, Barcelona, Spain

\*Corresponding author: Mateu Serra-Prat, Unidad de Investigación, Hospital de Mataró, Carretera de Cierra s/n, 08304 Mataró, Spain, Tel: +34937417730; Fax: +34937573321; E-mail: mserra@cscdm.cat

Rec date: Mar 20, 2017; Acc date: Apr 26, 2017; Pub date: Apr 28, 2017

Copyright: © 2017 Serra-Prat M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Abstract

**Background:** The pathophysiology of muscle wasting in the elderly is multifactorial and not fully understood.

**Objective:** To assess the main factors associated with poor muscle mass and strength in an elderly population and to assess differences by sex.

**Methodology:** An observational cross-sectional study of community-dwelling adults aged 75 years and older. Muscle mass was assessed by bio impedance analysis and muscle strength by handheld dynamometer. Main study factors included physical exercise, nutritional status, co-morbidities, anabolic and catabolic hormones (ghrelin, insulin-like growth factor<sup>1</sup>, testosterone, insulin and cortisol), and inflammatory markers (interleukin-6, C-reactive protein). Other study variables included sociodemographic characteristics, chronic medication, functional capacity, a complete blood count and basic biochemical analyses.

**Results:** A total of 324 persons were recruited: 170 men and 154 women, mean age 80.1 years. Muscle mass was independently associated with age, physical activity, obesity, gastro-duodenal ulcer and interleukin-6 levels in men and with physical activity, obesity, insulin-like growth factor 1 levels and fiber intake in women. In men, muscle strength was independently associated with previous falls, number of medications, dyspepsia and good nutrition and, in women, with age, physical activity, arthritis, diabetes, number of medications and cortisol levels.

**Conclusions:** Physical activity and obesity are the main factors associated with muscle mass in community-dwelling elderly men and women. Sex differences identified in certain biomarkers associated with loss of muscle mass and strength would suggest a more important role for inflammation in men and for anabolic/catabolic imbalances in women.

**Keywords:** Muscle wasting; Muscle mass; Muscle strength; Risk factors; Elderly; Sex differences

## Introduction

A progressive loss of muscle mass occurs from approximately 40 years of age. This loss has been estimated at about 8% per decade until the age of 70 years, after which the loss increases to 15% per decade [1]. Loss of muscle mass accompanied by loss of muscle strength or function is known as sarcopenia [2], a devastating geriatric syndrome leading to frailty, functional decline, disability, falls and even death [3,4]. Muscle mass and function, the main components of the frailty phenotype proposed by Fried [5], are a main determinant of physical performance and quality of life. The pathophysiology of muscle wasting in the older population is multifactorial and not completely understood [6]. Poor physical exercise and poor nutritional status are considered to be the main risk factors for sarcopenia. Other factors such as an imbalance between anabolic and catabolic hormones [7], metabolic disorders and insulin resistance [8] and chronic pro-inflammatory states have been associated with muscle wasting [9]. However, the specific role of each of these factors in the development of sarcopenia is not well known. Moreover, gender differences exist not only in body composition, muscle mass and strength but also in the prevalence of frailty and disability [10]. Older women are more prone to experiencing accelerated functional decline, and although they live longer than men they usually have a poorer quality of life [11]. These

data would suggest that the pathophysiology of sarcopenia and frailty and the role of the above-mentioned risk factors may differ in men and women. A profound knowledge of the mechanisms involved in muscle wasting and sarcopenia is essential to the design of effective preventive measures to reduce both incidence and consequences. We hypothesize that low physical activity, obesity, inflammation and hormonal misbalances are associated with low muscle mass and strength. The aim of this study was to assess the main factors associated with poor muscle mass and strength in a community-dwelling elderly population and to assess differences by sex.

## Methods

### Study design and population

An observational cross-sectional study was performed of community-dwelling adults aged 75 years and older. A sample was randomly selected from the database of 3 primary care centres in the municipalities of Mataró and Argentona (Barcelona, Spain). Individuals were excluded if they had active malignancy, dementia or serious mental illness, had a life expectancy of less than 6 months, were in a palliative care programme or were institutionalized. Persons who fulfilled all selection criteria and who signed the informed consent form were recruited from January to July 2014. The local ethics committee approved the study protocol (code 64/13). Details of the study design have been previously published [12].

## Data collection

The main outcome measures considered were muscle mass and muscle strength. Muscle mass and body composition were assessed by bioimpedance analysis (Bioelectrical Impedance Analyser, EFG3 Electrofluidgraph, Akern SRL), which determines fat mass, lean mass and muscle mass in both kilogrammes and as a percentage of total body weight. Fat distribution was assessed by triceps skinfold, waist and hip circumferences and waist-hip circumference ratio. Used as a measure of muscle strength was hand grip, assessed by a handheld dynamometer in terms of kilogrammes (JAMA model). Of 3 measurements made for each participant the highest value was used for this study. The main study factors were as follows: (a) physical exercise, assessed by the International Physical Activity Questionnaire and daily hours walked outdoors ([www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se)) [13]; (b) nutritional status, assessed by anthropometric measurements (weight, height, body mass index), recent weight loss and the short-form Mini Nutritional Assessment questionnaire; (c) comorbidities (arthrosis, diabetes, ischaemic heart disease, heart failure, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney failure, chronic liver disease, Parkinson disease, depression, etc); (d) anabolic hormone levels, namely, fasting plasma levels of total ghrelin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), testosterone and insulin determined using validated commercial kits; (e) inflammatory markers, namely, fasting plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein, determined using validated commercial kits; and (f) frailty phenotype, whereby participants were classified as robust, pre-frail or frail if they fulfilled 0, 1-2 or  $\geq 3$ , respectively, of the following five Fried criteria: unintentional weight loss, exhaustion, low physical activity, slow walking speed and poor grip strength [5]. Other study variables included sociodemographic characteristics (age, sex, education level); chronic medication; appetite and satiety assessed by means of a visual analogue scale; functional capacity assessed by the Barthel index, timed up-and-go test, single-leg stance test, falls and gait speed; and, finally, a complete blood count and basic blood biochemical analyses for glucose, creatinine, albumin and lipid profile. Information on co-morbidities and medication was obtained from electronic medical records for the patients and all other information was obtained directly from the patient by trained healthcare professionals.

## Statistical analysis

Muscle mass as a percentage of total body weight was used as the main muscle mass indicator and hand grip in kg was used as a measure of muscle strength. The linear regression coefficient ( $\beta$ ) and its 95% confidence interval (CI) were used to measure the relationship between risk factors and both muscle mass and muscle strength. All the variables first underwent bivariate analysis (simple linear regression); only variables significantly associated with muscle mass or muscle strength (for  $p < 0.05$ ) were used to fit a multivariate model (one for muscle mass and another for muscle strength). When multicollinearity was detected the most generic variable was selected. All analyses were performed separately for men and women. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

A total of 324 persons were recruited, 170 men and 154 women, with a mean age of 80.1 years (range 75-93 years). Main co-morbidities, for which participants were taking a mean of 6 medications, were arterial hypertension (70%), osteoarthritis (52.4%), dyslipidaemia (50.9%), diabetes (24.2%), ischaemic heart disease (21.5%) and depression (19.6%). Muscle mass and muscle strength were significantly correlated in both men and women ( $r_s = 0.18$ ,  $p = 0.019$  and  $r_s = 0.18$ ,  $p = 0.026$ , respectively). Muscle mass/muscle strength associations with socio-demographic and clinical variables, with functional and nutritional indicators, and with analytical biomarkers stratified by sex are shown in Tables 1-3, respectively. These tables indicate that age, number of comorbidities and medications, diabetes, chronic liver diseases, dyspepsia, functional capacity, previous falls, nutritional status, physical activity and IL-6 levels are associated with muscle strength in both men and women. In men, muscle strength was also related with weight, hunger, gastroduodenal ulcer and anaemia, while in women, muscle strength was related with arthritis, depression, dyslipidaemia, fibre intake and cortisol and magnesium levels. Regarding muscle mass, this was related with number of medications, obesity, physical activity, fibre intake and testosterone and IL-6 levels in both sexes. In men, it was also associated with age, certain chronic diseases (arthritis, gastroduodenal ulcer and dyspepsia), previous falls and haemoglobin

	Men				Women			
	% MM $\beta$	p	MS, kg $\beta$	p	% MM $\beta$	p	MS, kg $\beta$	p
Age (years)	-0.46	<0.001	-0.34	0.013	-0.02	0.842	-0.37	<0.001
Loneliness	-1.09	0.304	0.34	0.814	-0.69	0.312	0.46	0.530
$\geq$ Secondary education	0.22	0.782	1.92	0.081	1.60	0.097	1.96	0.060
Never smoked	0.39	0.610	0.21	0.845	0.79	0.479	-0.78	0.521
Alcohol (gr/day)	0.03	0.546	0.004	0.933	-0.05	0.725	0.11	0.213
No. medications	-0.26	0.023	-0.44	0.005	-0.25	0.016	-0.52	<0.001
No. comorbidities	-0.38	0.055	-0.95	<0.001	-0.31	0.084	-0.88	<0.001
Arthritis	-1.82	0.009	-1.60	0.099	-1.07	0.132	-2.81	<0.001
Ischaemic heart disease	-1.06	0.172	-1.56	0.142	-1.34	0.148	-0.64	0.525
Peripheral vasculopathy	-0.23	0.830	0.43	0.776	-1.45	0.079	0.14	0.874
Stroke	-0.46	0.684	-1.68	0.286	-0.27	0.806	-1.96	0.104
Dementia	3.64	0.251	-2.12	0.628	-0.32	0.939	1.51	0.735
Cancer	-1.20	0.596	-2.40	0.440	0.70	0.812	-5.57	0.077
Chronic bronchitis	-1.66	0.070	-2.09	0.100	-0.14	0.897	-0.91	0.440
Asthma	0.82	0.555	-0.98	0.610	-0.20	0.858	-0.48	0.691
Diabetes	-0.55	0.497	-3.53	0.001	-0.91	0.237	-1.89	0.022
Gastroduodenal ulcer	-3.72	0.014	-4.56	0.029	-1.42	0.270	-0.64	0.647
Gastroesophageal reflux	-0.79	0.603	-1.70	0.397	-1.61	0.077	-0.84	0.395
Chronic liver disease	-1.18	0.492	-4.87	0.039	0.69	0.867	-10.6	0.017
Chronic kidney failure	1.79	0.195	-1.30	0.482	2.74	0.051	1.12	0.463

Dyspepsia	-3.18	0.048	-9.43	<0.001	-0.44	0.666	-3.33	0.002
Arterial hypertension	-0.91	0.219	-0.28	0.784	-0.59	0.432	-1.31	0.102
Gout-hyperuricaemia	1.20	0.147	-0.35	0.751	0.69	0.538	-2.70	0.024
Dyslipidaemia	0.27	0.709	-0.81	0.395	-0.21	0.757	-1.46	0.046
Urinary incontinence	-2.76	0.012	-3.55	0.019	-2.35	<0.001	-1.68	0.023
Faecal incontinence	-1.78	0.492	-4.83	0.174	-0.33	0.849	-1.73	0.348
Sleep disorders	-0.12	0.883	-2.20	0.041	-0.50	0.452	-1.73	0.015
Previous falls	-2.25	0.119	-8.45	<0.001	-1.32	0.091	-4.06	<0.001
Depression	-0.15	0.918	-0.18	0.929	-0.73	0.321	-2.26	0.004

**Table 1:** Association of sociodemographic and clinical variables with muscle mass (MM, %) and muscle strength (MS, hand grip in kg) by sex. Simple linear regression analysis results.

	Men				Women			
	% MM $\beta$	p	MS, kg $\beta$	p	% MM $\beta$	p	MS, kg $\beta$	p
Weight (kg)	-0.13	<0.001	0.14	0.005	-0.24	<0.001	0.02	0.509
Weight loss (kg)	-3.02	0.100	-12.0	<0.001	-3.29	0.019	-0.75	0.606
Body mass index $\geq$ 30	-2.29	0.007	0.46	0.695	-3.75	<0.001	-0.20	0.784
Tricipital skinfold (cm)	-0.42	<0.001	0.04	0.769	-0.27	<0.001	-0.05	0.329
Waist/hip ratio <sup>1</sup>	-2.04	0.025	-1.61	0.203	-0.80	0.283	-0.28	0.727
Total MNA-sf <sup>2</sup>	1.37	0.009	2.99	<0.001	0.20	0.494	0.78	0.013
Wellnourished <sup>2</sup>	-0.51	0.872	7.25	0.091	0.42	0.710	1.06	0.376
Outdoor life	-0.56	0.725	6.56	0.002	2.27	0.008	5.46	<0.001
Hours walked/day	0.03	0.003	0.01	0.448	0.01	0.295	0.03	0.021
Falls in last 3 months	-3.36	0.046	-5.69	0.014	-1.61	0.136	-3.09	0.007
Unable to use stairs	-9.60	0.002	-16.0	<0.001	-2.09	0.079	-3.56	0.005
Physical activity <sup>3</sup>	1.64	<0.001	1.63	<0.001	0.95	0.005	2.06	<0.001
Poor physical activity <sup>3</sup>	-4.28	<0.001	-5.72	<0.001	-0.97	0.161	-4.19	<0.001
Gait speed (m/s)	4.88	0.001	9.93	<0.001	5.48	<0.001	10.6	<0.001
Timed up-and-go test(s)	-0.50	< 0.001	-1.00	<0.001	-0.33	0.002	-0.69	<0.001
Single-leg stance test (5 s)	2.48	0.004	4.34	<0.001	1.81	0.007	2.76	<0.001
Barthel index score	0.28	< 0.001	0.60	<0.001	0.15	0.001	0.31	<0.001
Frailty (Fried criteria)	-1.91	0.001	-7.45	<0.001	-2.00	<0.001	-3.97	<0.001
Peakflow <sup>4</sup>	0.95	0.198	4.46	<0.001	1.32	0.053	3.62	<0.001
Energy intake <sup>5</sup>	2.5	0.822	-0.20	0.186	0.08	0.444	0.15	0.177
Fat intake <sup>5</sup>	3.4	0.895	-0.49	0.164	0.05	0.816	0.36	0.130
Protein intake <sup>5</sup>	-1.1	0.830	-1.2	0.095	0.13	0.784	0.29	0.585
Carbohydrate intake <sup>5</sup>	0.3	0.896	-0.18	0.549	0.27	0.188	0.15	0.490
Fibre intake <sup>6</sup>	15.5	0.010	2.7	0.741	10.6	0.049	5.51	0.344
Protein ratio <sup>7</sup>	2.1	0.107	-4.7	0.009	4.3	<0.001	-0.16	0.881

<sup>1</sup>Waist/hip ratio >1 for men and >0.9 for women, <sup>2</sup>Mini Nutritional Assessment-short form;well nourished >11, <sup>3</sup>Physical activity in metabolic equivalents (METs <500, 500-1000, 1000-1500, >1500). Poor physical activity <600 METs, <sup>4</sup>Peak flow >percentile 20, <sup>5</sup>Nutritional intake: x100 kcal/day, <sup>6</sup> x100g/day, <sup>7</sup>Ingested protein as a ratio of recommended protein intake

**Table 2:** Association of nutritional, dietary and functional variables with muscle mass (MM, %) and muscle strength (MS, hand grip in kg) by sex. Simple linear regression analysis results.

levels, while in women it was associated with malnutrition, insulin resistance and IGF-1 and magnesium levels.

Table 4 lists the variables that are independently associated with muscle mass and muscle strength in both men and women. The multivariate analysis showed that previous falls, IL-6 levels, number of medications, dyspepsia and malnutrition were independently associated with muscle strength in men, and that age, physical activity, arthritis, number of medications and cortisol levels were independently associated with muscle strength in women. Regarding muscle mass, the multivariate analysis showed an independent effect in men of age, physical activity, obesity, gastroduodenal ulcer and IL-6 levels and an independent effect in women of physical activity, obesity, haemoglobin levels<10, IGF-1 levels and fibre intake.

## Discussion

Results show that, in both sexes, muscle mass was mainly associated with obesity and physical exercise, whereas muscle strength was mainly associated with comorbidities and number of medications. However, the results also disclose some differences between the sexes in terms of the factors associated with muscle mass and strength. In men, muscle mass was also associated with age and certain inflammatory biomarkers such as IL-6 levels, while in women it was associated with severe anaemia and anabolic hormones such as IGF-1 levels. The results also pointed to sex differences regarding muscle strength, associated with nutritional indicators and IL-6 in men and with age, physical exercise and cortisol levels in women.

Ageing is associated with a progressive decline in muscle mass,

	Men				Women			
	% MM β	p	MS, kg β	p	% MM β	p	MS, kg β	p
Haemoglobin (g/dL)	0.61	0.029	0.32	0.401	-0.26	0.386	0.27	0.413
Anaemia	-1.10	0.287	-2.79	0.043	0.04	0.968	-0.79	0.396
Albumin (mg/dL)	2.89	0.049	1.57	0.415	2.43	0.068	0.53	0.712
Albumin ≥ 3.8 mg/dL	1.46	0.743	-2.76	0.639	-0.69	0.776	1.91	0.461
Total cholesterol (mg/dL)	0.01	0.571	-0.01	0.416	-0.004	0.697	0.02	0.089
Total Cholesterol ≥ 160 mg/dL	-0.76	0.344	-0.44	0.678	-0.49	0.643	1.49	0.180
Glucose (mg/dL)	0.01	0.416	-0.01	0.606	-0.03	0.069	-0.03	0.037
Glucose ≥ 115 mg/dL	0.35	0.644	-0.30	0.766	-0.99	0.192	-1.58	0.054
Insulin (mcIU/mL)	0.01	0.210	0.01	0.210	0.05	0.005	0.05	0.005
Insulin resistance <sup>1</sup>	-0.16	0.156	-0.30	0.840	-0.29	0.033	-0.26	0.079
Total ghrelin (pg/mL)	-3.7 × 10 <sup>-4</sup>	0.611	-7.5 × 10 <sup>-5</sup>	0.938	0.001	0.200	4.6 × 10 <sup>-5</sup>	0.921
Total ghrelin categorized <sup>2</sup>	-0.78	0.289	-0.63	0.520	1.45	0.080	0.38	0.667
IGF-1 (ng/mL)	0.01	0.081	-0.01	0.459	0.02	0.014	0.01	0.334
IGF-1 ≥ 54 ng/mL	0.74	0.644	-1.05	0.624	-0.06	0.970	0.28	0.864
Testosterone (ng/mL)	0.51	0.007	0.07	0.792	1.80	0.033	0.50	0.580
Testosterone categorized <sup>3</sup>	2.01	0.185	1.67	0.409	-6.74	0.103	-5.53	0.216
Cortisol (µg/dL)	-0.07	0.346	-0.14	0.156	-0.06	0.364	-0.17	0.016
Cortisol >14.5 µg/dL	-1.47	0.057	-1.13	0.273	-0.97	0.221	-2.48	0.003
TNF-a (pg/mL)	-0.21	0.281	-0.04	0.893	0.21	0.159	0.09	0.628
TNF-a categorized <sup>4</sup>	-1.78	0.048	-1.23	0.321	0.38	0.697	0.87	0.460
IL-6 (pg/mL)	-0.004	0.895	-0.04	0.273	-0.05	0.443	-0.04	0.642
IL-6 categorized <sup>5</sup>	-2.42	<0.001	-2.42	0.008	-2.05	0.007	-1.46	0.078
CRP (mg/dl)	-1.48	0.290	-0.87	0.634	0.12	0.757	-0.03	0.953
CRP ≥ 0.8 mg/dL	-1.91	0.352	2.46	0.357	0.25	0.867	-2.12	0.191
Vitamin D (ng/mL)	-0.01	0.740	0.001	0.976	0.03	0.301	-0.003	0.924
Calcium (mg/dL)	-0.17	0.740	-0.38	0.574	0.65	0.415	-1.42	0.084
Magnesium (mg/dL)	-1.83	0.261	-0.74	0.730	4.89	0.003	3.41	0.049
Zinc (mcg/dL)	-0.003	0.902	0.02	0.631	-0.02	0.358	-0.02	0.426
Selenium (mcg/L)	0.03	0.096	0.05	0.073	0.01	0.786	0.02	0.492
Vitamin A (mg/L)	2.39	0.084	1.38	0.453	-1.23	0.411	0.98	0.546
Vitamin E (mcg/mL)	0.02	0.683	-0.01	0.878	-0.02	0.727	0.00	0.996

CRP: C-reactive protein; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IL-6: interleukin 6; TNF-a: tumour necrosis factor alpha; <sup>1</sup> As per Homeostatic Model Assessment (HOMA), <sup>2</sup> Total ghrelin (pg/mL) ≥900 for men and ≥1000 for women, <sup>3</sup> Testosterone (ng/mL) <1.93 for men and <0.029 for women, <sup>4</sup> TNF-a(pg/mL) >8.5 for men and >7.7 for women, <sup>5</sup> IL-6 (pg/mL) >3 for men and >2.4 for women

**Table 3:** Biomarkers associated with muscle mass (MM, %) and muscle strength (MS, hand grip in kg) by sex. Simple linear regression analysis results.

muscle strength and aerobic capacity, which all contribute to reduced mobility and impaired functionality and quality of life. Loss of muscle mass and strength with age is a complex and multifactorial process. Decreased physical activity, malnourishment, chronic diseases, insulin resistance, chronic inflammation and imbalances in anabolic/catabolic hormones have all been suggested as possible reasons for muscle wasting [14]. Moreover, some evidence suggests that men and women differ in terms of risk factors associated with the decline in grip strength in old age [15]. Our results point to physical activity as one of the main factors associated with greater muscle mass and strength in both sexes, corroborating most scientific evidence indicating the benefits of physical activity on muscle mass and function [16]. Although the optimal combination of aerobic, resistance and endurance exercises remains unclear, clinicians should encourage older adults to participate in physical exercise programmes, since these have been shown to be the most efficient method to counteract age-related changes in muscle mass and strength [17], as well as the only strategy that consistently improves sarcopenia and physical function in older adults [18]. Although some studies suggest that the benefits of exercise training are enhanced when combined with dietary supplements and nutritional interventions in the older population, the existing evidence

is inconsistent [19]. Adequate calorie, protein and vitamin intake is essential to preserve muscle mass and strength during the ageing process [20]. Approximately 1.5 g protein/kg of body weight/day is recommended for the older population, considering potential anabolic resistance; however, maximum protein intake without adverse effects is not known, so recommendations must be individualized [21]. A meta-analysis of 15 controlled trials revealed that protein or essential amino acid supplementation did not significantly increase the effects of resistance exercise training on muscle mass, strength and functionality [22]. Our study reveals a weak independent association between nutritional status and strength and only in men. These findings may be explained by the fact that the study sample had good baseline nutritional and functional status.

Our results point to an independent negative relationship between IL-6 levels and muscle mass and strength in men but not in women. A chronic low-grade inflammatory state in the elderly has been referred to as inflammaging. An increased concentration of pro-inflammatory cytokines leads to increased protein degradation and reduced protein synthesis and has, furthermore, been associated with increased muscle wasting, strength loss and functional impairment [23]. The present study

Men					
% muscle mass (1)			Muscle strength (kg) (2)		
	$\beta$	p		$\beta$	p
Age	-0.43	<0.001	Previous falls	-4.63	0.023
Body mass index $\geq 30$	-1.93	0.017	Well nourished	8.79	0.018
Physical activity	0.76	0.030	No. medications	-0.38	0.010
Gastroduodenal ulcer	-3.02	0.033	Dyspepsia	-6.76	0.003
IL-6	-1.30	0.046	IL-6	-1.61	0.070
Women					
% muscle mass (3)			Muscle strength(kg) (4)		
	$\beta$	p		$\beta$	p
Body mass index $\geq 30$	-3.67	<0.001	Age	-0.28	0.002
Physical activity	0.69	0.027	Physical activity	1.17	0.002
Fibre intake	1.21	0.012	No. medications	-0.29	0.009
IGF-1	0.022	0.003	Arthritis	-2.18	0.001
			Diabetes	-1.56	0.037
			Cortisol	-0.14	0.028

**Table 4:** Factors associated with muscle mass (MM, %) and muscle strength (MS, hand grip in kg) by sex. Multivariate analysis results. Variables included in the model (stepwise): (1) Age, body mass index, physical activity in metabolic equivalents (METs<500, 500-1000, 1000-1500, >1500), gastroduodenal ulcer, interleukin-6 (IL-6, pg/mL; >3 for men and >2.4 for women), number of medications, arthritis, chronic bronchitis, dyspepsia, waist/hip ratio (>1 for men and >0.9 for women), albumin, haemoglobin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), testosterone, vitamin A, fibre intake (x100 g/day). (2) Previous falls, well nourished (>11 in the Mini Nutritional Assessment-short form), number of medications, dyspepsia, IL-6, age, education level, arthritis, diabetes, gastroduodenal ulcer, chronic liver disease, physical activity, anaemia, selenium, sleep disorders. (3) Body mass index, physical activity, fibre intake (x100 g/day), IGF-1, education level, number of medications, peripheral vasculopathy, gastro-esophageal reflux, chronic kidney failure, previous falls, albumin, insulin resistance (Homeostatic Model Assessment -HOMA-), total ghrelin (pg/mL,  $\geq 900$  for men and  $\geq 1000$  for women), testosterone, IL-6, magnesium. (4) Age, physical activity, number of medications, arthritis, diabetes, cortisol levels( $\mu\text{g/dL}$ ), education level, chronic liver disease, dyspepsia, dyslipidaemia, depression, insulin resistance, IL-6, calcium, magnesium.

shows that, in women, muscle mass is associated with decreased IGF-1 levels, and muscle strength with increased cortisol levels, suggesting an imbalance between anabolic and catabolic hormones. These results corroborate those reported by Tay et al. in another cross-sectional study in community dwelling older adults, which showed lower IGF-1 levels in sarcopenic women in comparison to non-sarcopenic women [24]. However, this anabolic/catabolic imbalance seems to be less relevant in men, who may be protected by higher testosterone levels. Obesity was independently associated with muscle mass in both sexes. This result is only to be expected, given the trade-off between muscle mass and fat mass, but also because obesity is related to insulin resistance, higher levels of cytokine release, fat infiltration of muscle and poor physical activity, all of which favor muscle wasting and atrophy.

Comorbidities and number of medications were also independent factors associated with hand grip. The effect of arthritis and musculoskeletal diseases, which are more frequent in older women because of menopause-related osteoporosis, is possibly due to limited physical activity secondary to pain. A high prevalence of pain in elderly subjects and its relationship with arthritis and weakness has been reported elsewhere [25,26]. Pain may lead to low physical activity and immobility, and, consequently, to muscle atrophy and loss of muscle strength. Diabetes and insulin resistance also have an impact on skeletal muscle [27,28]. Insulin is an anabolic signal that stimulates muscle protein synthesis and improves the bio-energetic capacity of skeletal muscle. There is evidence suggesting that insulin resistance reduces protein synthesis and increases protein degradation, thereby enhancing frailty [29]. Our study indicates

that insulin resistance has an independent effect on muscle strength in women but not in men. Somewhat surprising is the relationship between dyspepsia and muscle strength, especially in men; whereas our results point to a strong relationship between dyspepsia and frailty, even in the multivariate analysis [12], we were unable to locate any other study reporting similar results. Tze Pin Ng [30] reported more gastrointestinal problems in frail subjects in a bivariate analysis, although this effect disappeared in a multivariate analysis. Gastric ageing with less acid secretion, together with lower gastric motility and slower emptying, may favor a sensation of fullness, dyspepsia, bacterial overgrowth and changes in the microbiota that, in turn, may cause chronic gastrointestinal inflammation [31]. Further studies are necessary to understand the relationship between dyspepsia and muscle wasting.

The number of medications, obviously related to the number of comorbidities, has been identified as an indicator of frailty [12,30]. However, our multivariate analysis showed that the number of medications had an independent effect on muscle strength; this would suggest that some medications may have an effect on muscle, as has also been suggested by a review on this topic [32]. Again, further studies are needed to explore in more detail the potential impact of certain medications on muscle wasting.

The main limitation of the present study is its cross-sectional design, which does not allow causal relationships to be established between the studied factors and muscle mass or muscle strength, only associations between variables. Exposure to risk factors for muscle strength decline in old age may occur years before in early adulthood. Another limitation of this study is the relatively small sample size, which does not allow detection of statistically significant associations between muscle mass/muscle strength and other clinical or sociodemographic characteristics.

To sum up, physical activity and obesity are the main factors associated with muscle mass in community-dwelling elderly subjects. These clearly modifiable risk factors need to be addressed, specifically in strong tailored recommendations by healthcare professionals regarding physical activity. Co-morbidities and the number of medications are associated with muscle strength, so good control of baseline diseases and periodic evaluation of prescribed medication may play a role in preventing muscle wasting and frailty. On the other hand, the sex differences in some biomarkers reflecting a loss of muscle mass and strength suggest that, in men, chronic inflammation and, in women, anabolic/catabolic imbalances may play more important roles. Further research is needed to explore the role played by these factors in muscle mass and function and to establish whether their modulation might be effective in preventing muscle wasting.

#### Acknowledgements

The authors wish to thank all participants for their selfless collaboration, and Cristina Mas, Pilar Mas, Maria Raventós, Mireia Dalmau and Ferran Fité for administrative help during the project.

This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI13/00931).

SARCOLINA study group: Mateu Serra-Prat, Mònica Papiol, Judit Vico, Núria Jerez, Núria Salvador, Mireia Garcia, Marta Camps, Xavier Alpiste, Judit López, Xavier Boquet, Maria Bartolomé, Emili Burdoy, Gregorio Hinojosa, Miquel Àngel Martínez, Elisabet Palomera, Mireia Arús, Mateu Cabré.

Mònica Papiol is a PhD student at the Universitat Autònoma de Barcelona. This work was carried out as part of the Universitat Autònoma de Barcelona PhD program.



## References

1. Kim TN, Choi KM (2013) Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab* 20: 1-10.
2. Cruz-Jentoft A, Baeyens J (2010) Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423.
3. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff RMJ, Nair KS (2001) Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137: 231-243.
4. Woo T, Yu S, Visvanathan R (2016) Systematic literature review on the relationship between biomarkers of sarcopenia and quality of life in older people. *J Frailty Aging* 5: 88-99.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. (2001) Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Series A. Biol Sci Med Sci* 56A: M146-M156.
6. Cruz-Jentoft A, Landi F, Topinková E, Michel JP (2010) Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13: 1-7.
7. Morley J, Malmstrom T (2013) Frailty, sarcopenia and hormones. *EndocrinolMetabClin N Am* 42: 391-405.
8. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, Schwartz VA, Satterfield S (2009) Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care* 32: 736-738.
9. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M (2016) Chronic inflammation: Accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* pii: glw240.
10. Papiol M, Serra-Prat M, Vico J, Jerez N, Salvador N, (2016) Poor muscle strength and low physical activity are the most prevalent frailty components in community-dwelling older adults. *J Ageing Physical Activity* 24: 363-368.
11. Puig-Domingo M, Serra-Prat M, Merino MJ, Pubill M, Burdoy E, et al. (2008) Muscle strength in the Mataró ageing study participants and its relationship to successful ageing. *Ageing Clin Exp Res* 20: 439-446.
12. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, et al. (2016) Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatric Med* 7: 531-537.
13. Hurtig-Wennlof A, Hagstromer M, Olsson LA (2010) The international physical activity questionnaire modified for the elderly: Aspects of validity and feasibility. *Public Health Nutr* 13: 1847-1854.
14. Choi KM (2016) Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* 31: 1054-1060.
15. Sternang O, Reynolds CA, Finkel D, Ernsth-Bravell M, Pedersen NY, et al. (2015) Factors associated with grip strength decline in older adults. *Age Ageing* 44: 269-274.
16. Bouaziz W, Vogel T, Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B (2017) Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 69: 110-127.
17. Cvecka J, Tirpakova V, Sedliak M, Kern H, Mayr W, et al. (2015) Physical activity in elderly. *Eur J Transl Myol* 25: 249-252.
18. Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G (2014) Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 17: 25-31.
19. Denison HJ, Cooper C, Sayere AA, Robinson SM (2015) Prevention and optimal management of sarcopenia: A review of combined exercise and nutritional interventions to improve muscle in older people. *Clin Interv Ageing* 10: 859-869.
20. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, et al. (2013) Impact of nutrition on muscle mass, strength and performance in older adults. *Osteoporos Int* 24: 1555-1566.
21. Lancha AH, Zanella R, Tanabe SG, Andriamihaja M, Blachier F (2016) Dietary protein supplementation in the elderly for limiting muscle mass loss. *Amino Acids* 49: 33-47.
22. Thomas DK, Quinn MA, Saunders DH, Greig CA (2016) Protein supplementation does not significantly augment the effects of resistance exercise training in older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 17: 959.e1-9.
23. Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, Chatzinkolaou A, Jamurtas AZ (2016) Inflammaging and skeletal muscle: Can protein intake make a difference? *J Nutr* 146: 1940-1952.
24. Tay L, Ding YY, Leung BP, Ismail NH, Yeo A, et al. (2015) Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. *Age (Dordr)* 37: 121.
25. DanonHersch N, Rodondi N, Spagnoli J, Santos-Eggimann B (2012) Prefrailty and chronic morbidity in the youngest old: An insight from the Lausanne cohort Lc65. *J Am Geriatr Soc* 60: 1687-1694.
26. Serra-Prat M, Sist X, Saiz A, Jurado L, Domenich R, et al. (2016) Clinical and functional characterization of pre-frailty among elderly patients consulting in primary care centres. *J Nutr Health Ageing* 20: 653-658.
27. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E (2010) Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES), 1999-2006. *Diabetes Care* 33: 1055-1060.
28. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, et al. (2009) Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1993-1997.
29. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J (2009) and the Health ABC study. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged  $\geq 70$  years. *Diabetes Care* 32: 736-8.
30. Pin Ng T, Feng L, Shwe Zin Nyunt M, Larbi A, Yap KB (2014) Frailty in older persons: Multisystem risk factors and the frailty risk index (FRI). *J Am Med Dir Assoc* 15: 635-642.
31. Salles N (2009) Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23: 805-819.
32. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yébenes JC, et al. (2016) Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review. *Pharmacology* 99: 1-8.

## Incidence and Risk Factors for Frailty in the Community-Dwelling Elderly Population. A Two-Year Follow-Up Cohort Study

Serra-Prat M<sup>1\*</sup>, Papiol M<sup>2</sup>, Vico J<sup>1</sup>, Palomera E<sup>1</sup>, Arús M<sup>3</sup> and Cabré M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Unit, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Argenona Primary Care Centre, Argenona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Dietetics and Nutrition, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

### Abstract

**Background:** Frailty is a highly prevalent geriatric syndrome and a major public health problem. Designing effective preventive measures requires an understanding of frailty mechanisms and risk factors.

**Objective:** To estimate the incidence of frailty and identify the main risk factors for frailty in community-dwelling elderly individuals.

**Design:** Cohort study followed up over 2 years.

**Participants:** Non-frail community-dwelling individuals aged 75 years and older.

**Measurements:** Socio-demographic variables, co-morbidities, lifestyle, nutritional status, anabolic hormones, inflammatory markers, physical exercise and body composition. Frailty, assessed annually, was defined according to Fried criteria.

**Results:** 278 subjects were recruited (mean age 79.9 years; 42.8% women). Frailty incidence was estimated as 6.8 new cases/100 person-years. Risk factors for frailty were being female, arthrosis, depression, dyspepsia, number of medications, being unable to stand on 1 foot for 5 seconds, a positive Timed Up-and-Go test, a Barthel Index score <90, a high waist-hip ratio, high cholesterol and interleukin-6 levels and low glomerular filtration. Physical exercise was a protective factor for frailty. Risk factors for frailty in men were number of comorbidities, tricipital skinfold and previous handgrip, and in women, insulin resistance and cortisol levels.

**Conclusion:** The fact that certain modifiable risk factors for frailty were identified would suggest that better control of underlying diseases and inflammatory processes, a review of prescribed medications, physical exercise and correction of obesity and hypercholesterolaemia could be effective interventions to reduce frailty in community-dwelling elderly subjects. However, the effectiveness of such interventions needs to be demonstrated by well-designed clinical trials.

**Keywords:** Frailty; Incidence; Risk factors; Elderly; Functional capacity

### Introduction

Frailty is a geriatric syndrome characterized by increased vulnerability to stressors [1]. Its prevalence, which has been estimated at 11% for community-dwelling people aged 65 years and older [2], increases with age and is higher for women than for men. Frail people are at greater risk of falls, functional decline, disability, dependence, institutionalization and death [3,4] and are heavy consumers of healthcare and social resources [5]. Because of population ageing, frailty and its consequences have become a public health problem that needs to be addressed by healthcare systems [6]. The causes of frailty, however, are not well understood. Co-morbidities, certain inflammatory processes, changes in body composition, hormonal imbalances, loss of appetite and metabolic disorders have been suggested as possible risk factors for frailty [7]. Some authors [8] consider frailty to derive from an accumulation of unrelated diseases, dysfunctions and disabilities, while others [9] consider frailty to be a unique pathophysiological process involving the breakdown of homeostatic mechanisms, with muscle wasting as the major component of the frailty phenotype. Loss of muscle mass and strength has been associated with low physical activity, malnutrition, chronic inflammatory processes and falling anabolic hormone levels [10,11]. However, the contribution and relevance of each of these components in the genesis of sarcopenia and frailty is not well established. In fact, the natural history of frailty is little

known, as well as its incidence. On the other hand, sex differences exist not only in the prevalence of frailty but also in body composition and muscle mass, hormonal decline and other co-morbidities, suggesting that the pathophysiological mechanisms of frailty may differ between men and women [2,12].

To help bridge the gap in terms of this absent information, we planned a study with the following objectives: a) to estimate the incidence of frailty in community-dwelling individuals  $\geq 75$  years of age; b) to describe transition from one frailty status to another in this population over a two-year period; c) to identify the main risk factors for frailty in community-dwelling elderly individuals; and d) to assess differences in risk factors according to sex.

**\*Corresponding author:** Mateu Serra Prat, Research Unit, Carretera de Cirera s/n 08304, Mataró, Barcelona, Spain, Tel: 93741730; Fax: 93 757 33 21; E-mail: mserra@cscdm.cat

**Received** November 06, 2017; **Accepted** November 15, 2017; **Published** November 17, 2017

**Citation:** Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Arús M, et al. (2017) Incidence and Risk Factors for Frailty in the Community-Dwelling Elderly Population. A Two-Year Follow-Up Cohort Study. J Gerontol Geriatr Res 6: 452. doi:10.4172/2167-7182.1000452

**Copyright:** © 2017 Serra-Prat M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Materials and Methods

### Study design and population

An observational and prospective study was performed in which a cohort of community-dwelling non-frail subjects aged 75 years and older was followed up for 2 years. Potential participants were randomly pre-selected from the databases of 3 primary care centres in the municipalities of Mataró and Argentona (Barcelona, Spain). Pre-selected subjects were invited by telephone to an appointment in their primary care centre to be informed about the study. To maximize long-term study participation, individuals were excluded if they had active malignancy, dementia or serious mental illness, had a life expectancy of less than 6 months, were in a palliative care programme, were institutionalized or were frail. Details of the sampling process have been published elsewhere [12]. Among the screened subjects, 40.9% were excluded because they did not meet selection criteria, including willingness to participate. Finally, 278 non-frail community-dwelling elderly subjects were recruited. Recruitment took place from January to July 2014. The hospital research ethics committee approved the study protocol (code 64/13). All participants gave their informed consent by signing a consent form.

### Frailty definition

Subjects were classified as robust, pre-frail or frail according to Fried criteria [9]. Persons were classified as robust, pre-frail or frail if they fulfilled none, 1-2 or  $\geq 3$ , respectively, of the following criteria: a) unintentional weight loss of  $\geq 4.5$  kg in the last 12 months; b) exhaustion, considered to be the case if the subject answered 3 days or more to either or both of 2 questions: "How often in the last week did you feel you could not get going?" and "How often in the last week did you feel that everything you did was an effort?"; c) low physical activity, measured as total weekly physical activity expenditure of  $<383$  kcal in men/ $<270$  kcal in women; d) slow walking speed, measured as  $<0.65$  m/s for a height of  $\leq 173$  cm in men/ $\leq 159$  cm in women or  $<0.76$  m/s for a height of  $>173$  cm in men/ $>159$  cm in women; and e) poor grip strength, measured (using a handheld JAMAR dynamometer) as  $\leq 29$  kg for BMI  $\leq 24$ ,  $\leq 30$  kg for BMI 24.1-28 and  $\leq 32$  kg for BMI  $>28$  in men/ $\leq 17$  kg for BMI  $\leq 23$ ,  $\leq 17.3$  kg for BMI 23.1-26,  $\leq 18$  kg for BMI 26.1-29 and  $\leq 21$  kg for BMI  $>29$  in women. Frailty status was assessed at baseline and at 1-year and 2-year follow-up visits.

### Study factors and data collection

The main study factors included: a) physical exercise, assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAC) and daily outdoor walking hours; b) nutritional status, assessed by anthropometric measurements (weight, height, BMI), recent weight loss and the short-form Mini Nutritional Assessment (MNA-sf) questionnaire; c) hormones, assessed in terms of fasting plasma levels of total ghrelin, IGF-1, testosterone and insulin; d) inflammatory biomarkers, assessed in terms of plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP); e) body composition (fat mass, lean mass and muscle mass), assessed by bioimpedance analysis (Bioelectrical Impedance Analyser, EFG3Electrofluidgraph®, Akern SRL); f) fat distribution, assessed by tricipital skinfold, waist and hip circumferences and waist-hip circumference ratio; and g) hand-grip strength, assessed in kg by the handheld JAMAR dynamometer. Other study variables included socio-demographic characteristics; co-morbidities; geriatric syndromes; chronic medication; functional capacity assessed by the Barthel Index, Timed Up-and-Go Test (TUG), unipodal stand test and number of falls; and, finally, a complete blood count (CBC) and basic blood

biochemical analyses for glucose, creatinine (to estimate glomerular filtrate by the MDRD formula), albumin and total cholesterol. Fasting blood samples were taken at 8-9 am. Information on co-morbidities and medication was obtained from the electronic medical records held by the corresponding primary care centres. All other information was obtained directly from the patient by trained healthcare professionals.

### Statistical Analysis

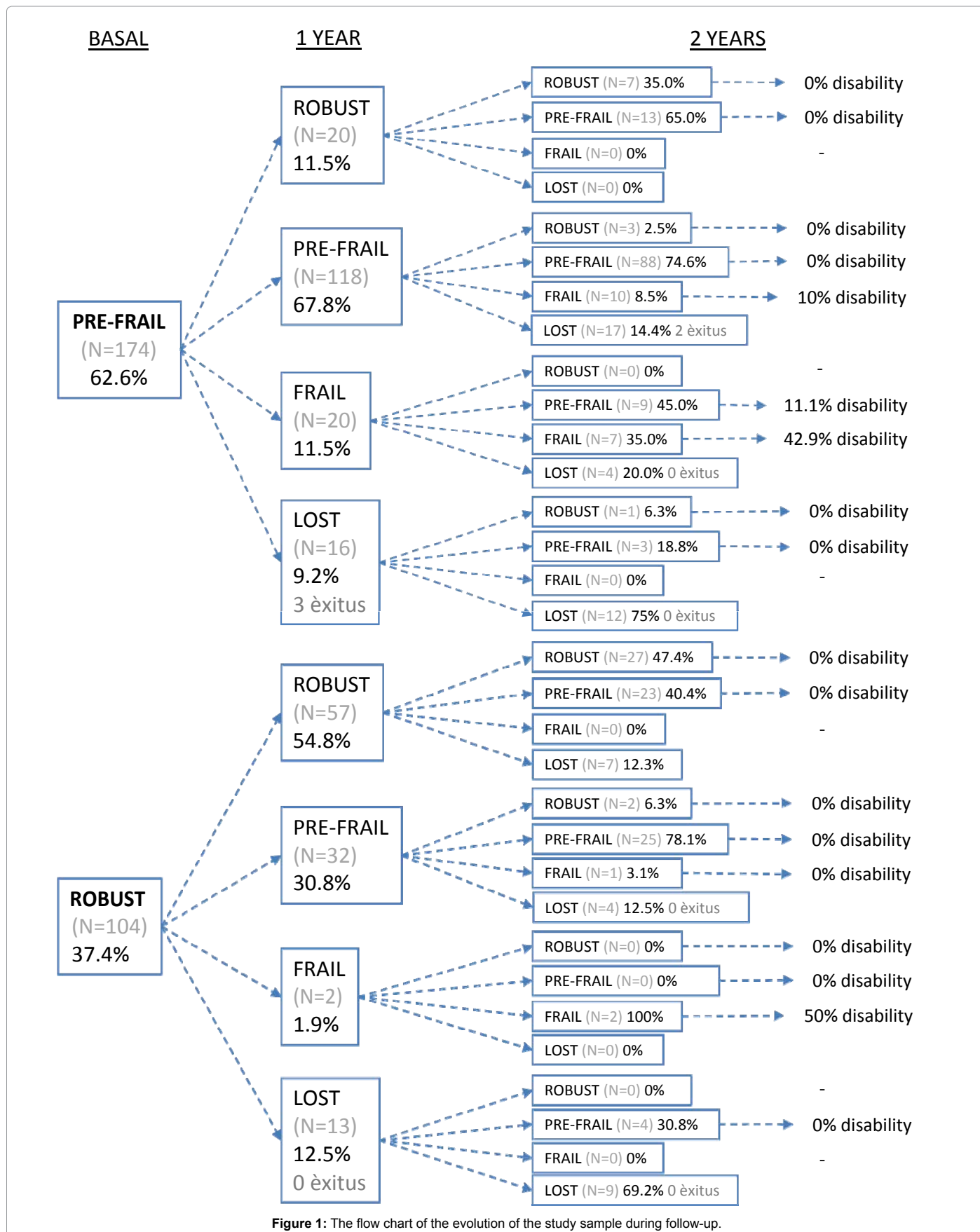
Incidence density of frailty, expressed as the number of new cases of frailty per 100 person-years, was estimated for the overall sample and for robust and pre-frail subgroups. To assess risk factors for frailty, at 2-year follow-up, the robust and pre-frail groups were pooled together in a non-frail group and compared with a frail group. The odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were used as a measure of association between risk factors and frailty and were calculated using logistic regression. All variables first underwent bivariate analysis, and only variables significantly associated with frailty (for  $P < 0.10$ ) were used to fit a multivariate model. When multicollinearity was detected between variables, only the variable with highest clinical relevance, the highest effect or the variable that allowed the model with the highest goodness of fit was selected. Variables with very few cases in one category were not considered in the multivariate analysis because they would distort the model. All analyses were performed for the overall sample and also separately for men and women to identify possible interactions according to sex that were later tested by logistic regression. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

A total of 278 non-frail subjects were recruited, 159 (57.2%) men and 119 (42.8%) women, with a mean age of 79.9 (SD 3.4) years. The mean Barthel score was 98 (SD 4.2) points, the mean number of co-morbidities was 3.3 (1.7), the mean number of medications was 5.3 (2.9) and 96.3% of subjects were considered well nourished. Of the recruited subjects, 53 (19.1%) dropped out during follow-up (7 because of death) and 225 were followed up for 2 years. During this period, 33 non-frail subjects developed a frailty status, which represents an incidence density of 6.8 new cases of frailty/100 person-years. Incidence density was higher in subjects initially classified as pre-frail than in subjects initially classified as robust (10.0 vs 1.6 cases/100 person-year, respectively).

Figure 1 shows the flow chart of the evolution of the study sample during follow-up, reflects the probability of an individual with a specific frailty status (robust, pre-frail or frail) transitioning to another status over the 2-year period. The figure indicates progression from robustness to pre-frailty and frailty, but also reversal of frailty and pre-frailty. Of subjects with a pre-frailty status, 8.2 cases/100 person-year reverted to a robust status.

Table 1 shows the association (in terms of OR and their 95% CI) of socio-demographic variables, co-morbidities and medication with frailty at 2-year follow-up for the overall sample and stratified by sex. It can be observed that being female, arthritis, depression, dyspepsia and number of medications were risk factors for frailty for the overall sample and that the number of co-morbidities was a risk factor for men. Table 2 shows the association of physical exercise, functionality, nutritional status and body composition indicators with frailty at 2-year follow-up for the overall sample and stratified by sex. It can be observed that poor physical activity, impaired balance and functional capacity, BMI and central obesity and loss of muscle mass in the previous year were risk factors for frailty in the overall sample. Table 3 shows the association of different biomarkers and biochemical determinations



Variables	Total (N=225)	Men (N=129)	Women (N=96)
<b>Sociodemographic variables</b>			
Age (years)	1.11 (0.97-1.28)	1.18 (0.90-1.54)	1.08 (0.92-1.28)
Age >80 years	1.87 (0.74-4.72)	2.38 (0.38-14.7)	1.66 (0.55-5.03)
Sex (women)	4.59 (1.61-13.1)	-	-
Live alone	0.38 (0.09-1.72)	-	0.25 (0.05-1.18)
Secondary or higher studies	0.18 (0.02-1.39)	-	0.37 (0.04-3.05)
<b>Comorbidities</b>			
Arthritis	3.41 (1.20-9.74)	2.39 (0.39-14.9)	2.75 (0.72-10.5)
Ischemic heart disease	1.05 (0.33-3.32)	0.88 (0.09-8.20)	1.44 (0.35-5.86)
Peripheral vasculopathy	0.34 (0.04-2.67)	-	0.31 (0.04-2.58)
Stroke	0.66 (0.08-5.27)	3.14 (0.32-31.1)	-
Depression	3.37 (1.24-9.16)	2.52 (0.26-24.6)	2.51 (0.78-8.03)
Chronic bronchitis	0.87 (0.19-3.99)	5.14 (0.79-33.5)	-
Asthma	0.77 (0.10-6.21)	4.83 (0.47-50.2)	-
Diabetes	1.09 (0.34-3.43)	1.28 (0.14-12.0)	0.88 (0.22-3.44)
Gastroesophageal reflux	2.57 (0.78-8.51)	4.83 (0.47-50.2)	1.44 (0.35-5.86)
Chronic kidney failure	0.84 (0.10-6.80)	3.56 (0.36-35.7)	-
Functional dyspepsia	9.85 (2.41-40.3)	-	14.4 (2.35-87.8)
Arterial hypertension	0.94 (0.36-2.47)	-	0.57 (0.19-1.74)
Dyslipidaemia	1.66 (0.65-4.24)	-	0.75 (0.25-2.27)
No. of comorbidities	1.27 (0.98-1.65)	2.27 (1.27-4.06)	1.03 (0.74-1.45)
<b>Medications</b>			
No. of medications	1.31 (1.12-1.54)	1.54 (1.13-2.10)	1.25 (1.01-1.55)
>5 medications	5.65 (1.97-16.2)	7.33 (0.79-67.7)	5.40 (1.57-18.6)
Oral corticoids	0.51 (0.06-4.00)	-	0.64 (0.07-5.55)
NSAIDs	0.71 (0.09-5.67)	5.85 (0.55-62.4)	-
Oral antidiabetics	0.53 (0.12-2.39)	1.28 (0.14-12.0)	0.31 (0.04-2.54)

**Table 1:** Association of baseline sociodemographic variables, comorbidities and medications with frailty at 2-year follow-up for the whole sample and by sex, expressed as OR (95% CI).

Variables	Total (N=225)	Men (N=129)	Women (N=96)
<b>Physical activity</b>			
<500MET (very poor)	1	1	1
500-1000 MET (poor)	0.44 (0.13-1.52)	0.54 (0.04-6.84)	0.40 (0.09-1.70)
1000-1500 MET (moderate)	0.22 (0.06-0.86)	0.16 (0.01-2.91)	0.32 (0.07-1.58)
>1500 MET (vigorous)	0.05 (0.005-0.45)	0.15 (0.01-2.61)	-
<b>Physical activity</b>			
<1000MET (poor)	3.96 (1.46-10.7)	4.14 (0.66-25.9)	2.43 (0.71-8.27)
>1000 MET (vigorous)	1	1	1
<b>Physical examination for functionality</b>			
Outdoor life	0.32 (0.06-1.65)	-	0.34 (0.06-2.04)
Falls in previous 3 months	2.10 (0.23-18.9)	-	1.38 (0.14-13.2)
Unipodal stand test-failed	5.03 (1.94-13.0)	11.8 (1.81-76.7)	2.67 (0.86-8.29)
Timed Up-and-Go test (s)	1.43 (1.16-1.76)	1.14 (0.76-1.70)	1.68 (1.17-2.41)
Peak flow: ≤ 340 L/min (men); ≤ 250 L/min (women)	3.63 (1.31-10.1)	3.75 (0.60-23.4)	2.63 (0.75-9.25)
Barthel Index	0.86 (0.78-0.95)	0.87 (0.71-1.06)	0.87 (0.78-0.99)
Barthel Index <90	6.16 (1.67-22.7)	7.50 (0.68-83.3)	4.81 (0.96-24.2)
<b>Nutritional status</b>			
BMI	1.13 (1.00-1.28)	1.30 (1.01-1.67)	1.04 (0.91-1.19)
BMI ≥ 30	2.12 (0.84-5.40)	2.64 (0.42-16.7)	1.34 (0.44-4.06)
Well nourished (MNA-sf >11)	0.28 (0.05-1.47)	-	1.12 (0.13-10.0)
Tricipital skinfold	1.10 (1.04-1.17)	1.30 (1.07-1.57)	1.05 (0.96-1.14)
Waist/hip ratio: men>1; women>0.9	3.83 (1.46-10.0)	1.82 (0.19-17.4)	2.23 (0.58-8.56)
<b>Body composition</b>			
Fat mass (% total body weight)	1.07 (1.01-1.13)	1.05 (0.95-1.16)	1.01 (0.92-1.11)
Fat mass >percentile 25	4.08 (0.92-18.1)	-	3.50 (0.74-16.6)
Muscular mass (% total body weight)	0.88 (0.81-0.96)	0.93 (0.78-1.11)	0.92 (0.79-1.07)
Fat free mass (% total body weight)	0.92 (0.86-0.98)	0.87 (0.71-1.07)	0.99 (0.90-1.09)
Muscle mass index	0.79 (0.58-1.08)	1.49 (0.82-2.70)	0.87 (0.56-1.36)
Muscle mass index >percentile 25	0.92 (0.32-2.65)	1.57 (0.17-14.6)	0.53 (0.15-1.91)
Muscle mass loss >10% in last year	4.86 (1.33-17.8)	5.5 (0.49-61.2)	3.90 (0.80-18.9)

**Table 2:** Association of baseline physical exercise, functionality, nutritional status and body composition with frailty at 2-year follow-up for the whole sample and by sex, expressed as OR (95% CI).

Variables	Total (N=225)	Men (N=129)	Women (N=96)
<b>Complete blood count</b>			
Anaemia	2.08 (0.64-6.78)	2.33 (0.24-22.6)	1.78 (0.43-7.40)
Haematocrit (%)	0.83 (0.73-0.95)	0.93 (0.70-1.24)	0.87 (0.73-1.04)
Leucocytes (× 10 <sup>9</sup> /uL)	1.04 (0.92-1.18)	1.03 (0.84-1.26)	1.14 (0.89-1.46)
Platelets (× 10 <sup>9</sup> /uL)	1.00 (0.99-1.01)	0.99 (0.97-1.01)	0.99 (0.99-1.01)
<b>Biochemical, hormonal and inflammatory biomarkers</b>			
Total cholesterol (mg/dL)	1.02 (1.00-1.03)	1.02 (0.99-1.04)	1.01 (0.99-1.03)
Total cholesterol >200 mg/dL	2.47 (0.95-6.45)	2.46 (0.40-15.3)	1.95 (0.61-6.22)
Glucose (mg/dL)	0.98 (0.96-1.01)	0.94 (0.86-1.03)	0.99 (0.97-1.02)
Glucose ≥ 115 mg/dL	0.52 (0.15-1.84)	-	0.82 (0.21-3.20)
Glomerular filtrate <60	7.54 (2.87-19.8)	-	3.85 (1.21-12.3)
Albumin (mg/dL)	1.01 (0.14-7.26)	1.13 (0.02-52.4)	1.87 (0.17-20.9)
Albumin ≤ 4 mg/dL	1.48 (0.17-12.7)	10.0 (0.84-118.5)	-
Total ghrelin (pg/mL)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.00)
Total ghrelin (cat P25): >839(men); >1033(women)	1.30 (0.42-4.07)	0.48 (0.08-3.00)	2.17 (0.45-10.4)
Testosterone (ng/mL)	0.71 (0.55-0.91)	0.80 (0.47-1.36)	0.92 (0.19-4.34)
Testosterone:>3.59(men); >0.10(women)	0.69 (0.25-1.89)	0.44 (0.07-2.78)	0.81 (0.23-2.86)
Insulin (mcIU/mL)	1.01 (0.96-1.05)	1.00 (0.93-1.08)	1.06 (0.94-1.19)
Insulin: <6(men); <5.5(women)	0.90 (0.33-2.46)	-	1.73 (0.55-5.42)
Possible insulin resistance (HOMA>3)	1.01 (0.84-1.22)	0.74 (0.08-6.90)	3.78 (1.05-13.6)
IGF-1 (ng/mL)	0.99 (0.98-1.01)	0.98 (0.96-1.01)	1.01 (0.99-1.02)
IGF-1: >92 (men); >77(women)	0.53 (0.20-1.41)	0.08 (0.01-0.72)	1.02 (0.26-4.03)
Cortisol (µg/dL)	1.08 (0.98-1.20)	0.87 (0.69-1.10)	1.16 (1.01-1.34)
Cortisol (>14.5)	2.43 (0.69-8.61)	0.65 (0.10-4.02)	6.00 (0.75-48.2)
CRP (pg/mL)	1.91 (0.42-8.66)	2.29 (0.23-23.3)	1.50 (0.15-15.1)
CRP (≥ 0.8)	1.72 (0.20-15.1)	-	5.69 (0.34-96.8)
TNF-alpha (pg/mL)	1.14 (0.93-1.39)	0.99 (0.67-1.48)	1.24 (0.96-1.60)
TNF-alpha: <8.5(men); <7.7(women)	1.08 (0.36-3.19)	2.00 (0.31-12.8)	0.75 (0.17-3.31)
IL-6 (pg/mL)	1.01 (0.98-1.04)	1.01 (0.97-1.05)	1.08 (0.98-1.19)
IL-6:< 3(men);< 2.4(women)	0.08 (0.01-0.60)	-	0.15 (0.02-1.24)

**Table 3:** Association of baselinebiomarkers with frailty at 2-year follow-up for the whole sample and by sex, expressed as OR (95% CI).

<b>Overall sample<sup>(1)</sup></b>		
Variables	OR (95%CI)	P
Depression	6.06 (1.26-30.0)	0.027
Number of medications	1.49 (1.17-1.90)	0.001
Waist/hip ratio: men>1; women>0.9	5.44 (1.24-23.9)	0.025
Muscle mass loss>10% in the last year	12.1 (1.66-88.6)	0.014
Cholesterol>200 mg/dL	9.76 (1.84-51.9)	0.008
Glomerular filtrate <60	10.2 (2.22-46.9)	0.003
IL-6: men<3; women<2.4	13.9 (1.33-145.0)	0.028
<b>Men<sup>(2)</sup></b>		
No. of co-morbidities	2.75 (1.25-6.01)	0.011
IGF-1>92 ng/dL	0.045 (0.003-0.65)	0.023
<b>Women<sup>(3)</sup></b>		
No. of medications	1.34 (1.06-1.68)	0.012
Cortisol (µg/dL)	1.17 (1.02-1.33)	0.020

(1) Variables included in the model (STEPWISE): sex, arthritis, depression, number of medications, poor physical activity (<1000 MET), waist/hip ratio, muscle mass loss >10% in the last year, cholesterol >200 mg/dL, MDRD (<60), IL-6 (men<3; women<2.4), testosterone (ng/ml).

(2) Variables included in the model (STEPWISE): number of co-morbidities, BMI, IGF-1>92 ng/dL, poor physical activity (<1000 MET).

(3) Variables included in the model (STEPWISE): number of medications, cortisol, IL-6<2.4 pg/mL, poor physical activity (<1000 MET)

**Table 4:** Results of the multivariate analysis results for risk factors for frailty.

with frailty. It can be observed that a glomerular filtrate <60 and low levels of testosterone or IL-6 were risk factors for frailty in the overall sample, that a low IGF-1 level was a risk factor for men and that insulin resistance and high levels of cortisol were risk factors for women.

However, no significant interactions between study factors and gender have been detected.

Finally, Table 4 presents the results of the multivariate analysis, for the overall sample and separately for men and for women. It can be observed that depression, number of medications, central obesity, muscle loss, high levels of total cholesterol and IL-6 and a glomerular filtrate <60 were independent risk factors for frailty. The number of co-morbidities and IGF-1 levels showed an independent effect in men, and the number of medications and cortisol levels showed an independent effect in women. No significant interactions were observed between inflammatory, hormonal and nutritional factors in their impact on frailty development.

## Discussion

The results of this study indicate the following: a) that frailty incidence is approximately 7 new cases per 100 person-years in community-dwelling subjects ≥ 75 years old; b) that frailty and pre-frailty are reversible states; c) that the main potentially modifiable or treatable frailty risk factors are certain co-morbidities, number of medications, low physical activity, poor functionality, central obesity, loss of muscle mass and high levels IL-6; and, finally, d) that there is no conclusive evidence of differences in frailty risk factors for men compared to women.

Although several studies have reported the prevalence of frailty in different populations (2), there are very few studies that report frailty incidence rates. The results of this longitudinal study indicate that 6.8% of community-dwelling non-frail subjects ≥ 75 years become frail each

year. As would be expected, most of these frail persons (94%) transition from a previous pre-frailty status, leaving only 6% to transition directly from a robust status. Data from this study also indicates that frailty and pre-frailty were both reversible and, taking losses into account, resulted in stabilization of the frailty prevalence rate at 8.8% at the end of the first and second years of follow-up.

It has been reported that frailty increases the risk of disability and dependency [4], thereby increasing healthcare burden and costs [5,6]. Prevention or reversal of this clinical condition must be based on the removal of modifiable risk factors or on the introduction of factors or interventions that have been demonstrated to have a protective effect. To date, only multi-component exercise programmes-including aerobic activity, strength exercises and flexibility have demonstrated to prevent or reverse frailty [13-15]. Different systematic reviews and meta-analyses have concluded that physical activity is a crucial way to maintain or improve strength, function and mobility in frail older adults [16]. The results of our study corroborate current scientific evidence regarding the protective effect of physical exercise, which may reduce frailty by decreasing muscle inflammation, increasing anabolism and providing stimuli for muscle synthesis [17].

Regarding risk factors for frailty, our study has linked certain socio-demographic characteristics, clinical conditions, nutritional and body composition parameters and blood biomarkers with the occurrence of new cases of frailty. Because of the longitudinal and prospective design of the study, there is no temporal ambiguity between these study factors and frailty.

The fact that the women in our study showed an increased risk of frailty in the bivariate analysis corroborates results from other studies reporting a higher prevalence of frailty in women in cross-sectional studies [2,18]. However, this effect disappeared when adjusted for other variables such as arthritis, depression, number of medications, physical activity, abdominal obesity and certain blood biomarkers, thereby undermining a genuine female-sex effect.

Regarding co-morbidities, we identified arthrosis, depression, functional dyspepsia and the number of medications as risk factors for frailty in the bivariate analysis. We interpret the effect of arthritis to be a consequence of limited physical activity secondary to pain, a highly prevalent clinical condition in the elderly population [18] and a possible trigger of the frailty process. Depression has been reported elsewhere as a contributor to frailty [19,20]. Frailty in depressed subjects may be a consequence of a socially less active life, limited outdoor activity, reduced mobility, lower food intake and unhealthy habits. A lesser known risk factor for frailty is dyspepsia, present in a relatively small percentage of our study sample (<4.7%) and unevaluable in the multivariate models. Dyspepsia symptoms may be associated with impaired gastric motility and acid secretion [21] and with gastrointestinal inflammation. Although other studies have reported more gastrointestinal problems in frail subjects than in pre-frail or robust patients [12,22], the fact that little is known about this relationship would indicate that further studies are necessary. Finally, regarding the number of medications, this reflects the patient's comorbidity burden (more medications indicate more co-morbidities). The accumulation of diseases and other clinical deficits is very much part of the very concept of frailty [8,22]; nonetheless, since, in our study, the number of medications showed an independent effect in the multivariate model, the possibility cannot be ruled out that certain medications or drug interactions could predispose individuals to frailty [23].

In relation to obesity and adiposity, we observed a crude effect for both a high waist/hip ratio and the tricipital skinfold, but did not observe any significant effect of a BMI>30. Abdominal obesity was maintained as a significant risk factor for frailty in the multivariate analysis - a result that agrees with the relationship between obesity and poor physical activity and weakness reported by other studies [24]. Growing evidence suggests that obesity, and especially abdominal obesity, may contribute to frailty by promoting pro-inflammatory processes, insulin resistance, fat infiltration of the skeletal muscle and hormonal changes (such as increased leptin or decreased adiponectin levels) with catabolic and satiation effects [24-26]. These changes may lead to a loss of muscle mass and the development of sarcopenic obesity and frailty. Abdominal obesity is a component of the metabolic syndrome and is associated with insulin resistance, both of which have been associated with an increased risk of frailty [27]. Although total cholesterol did not acquire significance in the bivariate analysis, the multivariate model showed that levels >200 mg/dL were an independent risk factor for frailty. The effect of dyslipidaemia may be related with the previously mentioned effect of the complex obesity-metabolic syndrome but needs to be further studied. On the other hand, a low glomerular filtrate rate was also shown to have an independent effect on frailty in our study. Our result indicating that kidney failure was a risk factor for frailty also agrees with results reported by other authors [22]. Some evidence suggests that age-related changes in the immune system, such as a declining immune function (immunosenescence) or a state of chronic inflammation (inflammaging), may contribute to sarcopenia and frailty [28]. Our result regarding an association between high levels of baseline IL-6 and 2-year follow-up frailty corroborates other studies indicating that activated inflammation is a characteristic of the frailty syndrome [29,30].

During ageing, a gradual decline in GH and IGF-1 production called "somatopause" - is associated with multiple anabolic hormone deficiency and has been implicated in the development of sarcopenia and frailty [31]. It has been reported that higher levels of serum IGF-1 is independently associated with more muscle mass and better handgrip performance in both sexes [32]. However, IGF-1 is a sensitive nutritional marker rather than just an anabolic hormone and is negatively influenced by poor mineral and overall nutritional states and subclinical low-grade inflammation [31]. Although our study has shown a protective effect of high levels of IGF-1 only in men, no significant interaction was observed between IGF-1 and sex, suggesting that the lack of a significant effect in women could be due to the cut-off point used and/or to poor statistical power. Regarding cortisol, we observed that higher levels of cortisol were a risk factor for frailty in women. Johar et al. [33] reported that frailty is associated with blunted cortisol reactivity, with lower morning and higher evening salivary levels. Ageing is accompanied by an imbalance between anabolic and catabolic hormones, but the relationship between any single hormonal derangement and frailty is still not well established. That said, multiple hormone dysregulation has been described as a powerful marker of frailty and mortality in both men and women [34,35], indicating that frailty increases as the number of hormonal dysregulations increases.

A major strength of our study is undoubtedly its longitudinal design. As for limitations, sample size was relatively small, and the follow-up period was short in terms of obtaining a sufficient number of new frailty cases to guarantee enough statistical power (for low-prevalence risk factors, risk factors weakly associated with frailty and for multivariate analyses). Additionally, as with all longitudinal studies, losses to follow-up and dropouts are a major inconvenience when analyzing and interpreting data. In our study, the fact that 19%

of the recruited sample was lost over the follow-up period may have led to underestimating frailty incidence, although we are of the opinion that these losses did not bias the relationships between study factors and frailty. Finally, although the Fried criteria have become a standard for the diagnosis of frailty in clinical research, we would potentially question its reliability for patients with values for weight loss, strength, exhaustion, physical activity and gait speed that are very close to the cut-off points. Small accidental variations in these values may result, for instance, in different frailty status classifications and may even partially explain transitions from one frailty status to another.

## Conclusion

This study describes a relatively high incidence of frailty in community dwelling subjects aged  $\geq 75$  years, but also shows that frailty and pre-frailty are reversible conditions. The study has also identified some risk factors for frailty, mostly associated with inflammation, obesity and certain co-morbidities. No significant sex-related differences in risk factors were identified. Our results suggest that good control over underlying diseases, pain and body weight and the promotion of physical activity may contribute to reducing inflammation and to preventing frailty in elderly patients. The studied factors only explain a small part of frailty occurrence, so further research is needed to identify other risk factors for frailty and to deeply understand the role of some known factors such as pain, depression or medications. Moreover, there is also a need for well-designed and powered clinical trials assessing the effectiveness of interventions aimed to reduce the incidence of frailty syndrome.

## Acknowledgements

This study was funded by grants from the Spanish Ministry of Health: Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI13/00931). The authors wish to thank all participants for their collaboration and Cristina Mas, Pilar Mas, Maria Raventós, Mireia Dalmau and Ferran Fité for administrative help during the project.

Mònica Papiol is a PhD student at the Universitat Autònoma de Barcelona. This research was carried out as part of the Universitat Autònoma de Barcelona PhD programme.

The authors declare that they have no conflict of interest in relation with this project.

## Ethical Standards

The study complies with the current Spanish law. The local ethical committee approved the study protocol (CEIC CSdM 64/13). All participants gave their informed consent by writing.

## References

1. Morley J, Vellas B, Van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, et al. (2013) Frailty consensus: A call to action. *JAMDA* 14: 392-397.
2. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC (2012) Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 60: 1487-1492.
3. Brown NA, Zenilman ME (2010) The impact of frailty in the elderly on the outcome of surgery in the aged. *Adv Surg* 44: 229-249.
4. Vermeulen J, Neyens JC, Van Rossum E, Spreeuwenberg MD, De Witte LP (2011) Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC Geriatrics* 33.
5. Robinson TN, Wu DS, Stiegmann GV, Moss M (2011) Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare costs following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg* 202: 511-514.
6. Vellas B, Cestac P, Morley JE (2012) Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Ageing* 16: 599-600.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K (2013) Frailty in elderly people. *Lancet* 381: 752-762.
8. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, et al. (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173: 489-495.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. (2001) Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 56A: M146-M156.
10. Sakuma K, Yamaguchi A (2012) Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* ID127362.
11. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, et al. (2013) New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 42: 145-150.
12. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, et al. (2016) Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatric Med* 7: 531-537.
13. Katz PP, Pate R (2016) Exercise as medicine. *Ann Int Med* 165: 880-881.
14. De Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC (2015) Effects of physical exercise interventions in frail older adults: A systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr* 15:154.
15. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, Jurado L, Saiz A, et al. (2017) Effectiveness of an intervention to prevent frailty in community-dwelling older people consulting in primary care. A randomized controlled trial. *Age Ageing*.
16. Dent E, Lien C, Lim WS, Wong WC, Wong CH, et al (2017) The Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of frailty. *J Am Med Dir Assoc* 18: 564-575.
17. Aguirre LE, Villareal DT (2015) Physical exercise as therapy for frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 83: 83-92.
18. Serra-Prat M, Sist X, Saiz A, Jurado L, Domenich R, et al. (2015) Clinical and functional characterization of pre-frailty in community-dwelling older people consulting in primary care centres. *J Nut Health Ageing* 20: 653-658.
19. Chang M, Phillips C, Coppin AK, Van Der Linden M, Ferrucci L, et al. (2009) An association between incident disability and depressive symptoms over 3 years of follow-up among older women: The women's health and aging study. *Aging Clin Exp Res* 21: 191-197.
20. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH (2010) The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 1: S43-S47.
21. Salles N (2009) Is stomach spontaneously ageing? Pathophysiology of the ageing stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23: 805-819.
22. Ng TP, Feng L, Zin Nyunt MS, Larbi A, Yap KB (2014) Frailty in older persons: Multisystem risk factors and the frailty risk index (FRI). *JAMDA* 15: 635-642.
23. Campins L, Camps M, Riera A, Pleguezuelos E, Yébenes JC, et al. (2016) Oral drugs related with muscle wasting and sarcopenia. A review. *Pharmacology* 99:1-8.
24. García-Esquinas E, García-García FJ, León-Muñoz LM, Carnicero JA, Guallar-Castillón P, et al (2015) Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity* 23: 847-855.
25. Porter Starr KN, McDonald SR, Bales CW (2014) Obesity and physical activity in older adults: A scoping review of intervention trials. *J Am Med Dir Assoc* 15: 240-250.
26. Stenholm S, Strandberg TE, Pitkää K, Sainio P, Heliovaara M, et al. (2014) Midlife obesity and risk of frailty in old age during a 22-year follow-up in men and women: the mini-Finland follow-up survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69: 73-78.
27. Pérez-Tasigchana RF, Leon-Muñoz LM, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Laclatra M, et al (2017) Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: A prospective cohort study. *Age Ageing* 1: 1-6.
28. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM (2017) Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev* 36:1-10.
29. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, et al. (2002) Cardiovascular health study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the cardiovascular health study. *Arch Inter Med* 162: 2333-2341.
30. Leng SX, Yang H, Walston JD (2004) Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Ageing Clin Exp Res* 16: 249-252.



- 
31. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Buttò V, Bondi G, et al. (2013) IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients* 5: 4184-4205.
32. Chen LY, Wu YH, Liu LK, Lee WJ, Hwang AC, et al. (2017) Association among serum insulin-like growth factor-1, frailty, muscle mass, bone mineral density, and physical performance among community-dwelling middle-aged and older adults in Taiwan. *Rejuvenation Res*.
33. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, Reincke M, Thorand B, et al. (2014) Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: A cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E464-E468.
34. Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, Ferrucci L, Luci M, et al. (2010) The concept of multiple hormonal dysregulation. *Acta Biomed* 81 Suppl 1: 19-29.
35. Cappola AR, XueQL, Fried LP (2009) Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: The women's health and ageing studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64A: 243-248.