

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Criterios de fragilidad en mayores tras una intervención  
dirigida al control ponderal y cambios en el estilo de vida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Federico-Miguel Cuesta Triana**

Directores

**Miguel Ángel Rubio Herrera**  
**María del Pilar Matía Martín**  
**José Manuel Ribera Casado**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

***CRITERIOS DE FRAGILIDAD EN MAYORES TRAS UNA INTERVENCIÓN  
DIRIGIDA AL CONTROL PONDERAL Y CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA.***

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Federico-Miguel Cuesta Triana

DIRECTORES

Dr. Miguel Ángel Rubio Herrera

Dra. María del Pilar Matía Martín

Prof. José Manuel Ribera Casado



Agradecimientos.

A Pilar, por recordarme que era posible cuando no lo parecía.

A mis hijos, que aguantaron meses y años nuestra dedicación con la esperanza de que alguna vez se calmaría. Ahora mi tiempo será más vuestro.

A mis padres, por preguntar sin descanso qué tal iba con lo mío..

A mi hermana y mis sobrinos, por entender que muchas veces no viajamos a verlos por trabajo.

A mis otros hermanos, Lucio, Pilar, Ángeles y Ángel, por comprender que con todo lo hecho aún me quedaba algo más.

A mi querido amigo Chema, por recordarme en cada llamada desde la India y de forma infatigable, que no habría acabado del todo hasta que no finalizara mi tesis, porque eso era algo importante.

A mis queridos amigos Carmen y Fernando, por recordarme que somos importantes para ellos y por preguntar de forma sutil si ya me quedaba menos.

A J.M. Ribera, por insistir de forma tenaz en que debía acabar mi tesis. Todo lo que se empieza se debe acabar, aunque a veces haya que parar una temporada larga porque hay cosas más importantes y personas muy importantes que cuidar.

A Miguel Ángel, por cuidarme y animarme en este largo trayecto.

A mis compañeros Carlos, Pedro y Javier, por recordarme que esto era algo muy importante para mí.

A mis alumnos de ayer, de ahora y de mañana, por mantener en mí la ilusión de enseñar lo que hago y lo que soy.

Al equipo de trabajo de PREDIMED-Plus del Hospital Clínico de Madrid: María, Macarena, Gemma, Angélica, Johana y Ana por la paciencia y el buen hacer.

Y, por último, aunque claramente lo más importante, a todos mis pacientes por dar significado a mi geriatría. Sin ellos no tendría sentido la medicina.

## INDICE GENERAL

<b>1. ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>II</b>
<b>2. INDICE DE ANEXOS.....</b>	<b>V</b>
<b>3. INDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>VI</b>
<b>4. RESUMEN .....</b>	<b>VII</b>
<b>5. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
5.1 CONCEPTOS.....	3
5.2 ESTADO NUTRICIONAL Y FRAGILIDAD.....	11
5.2.1 Consumo de lácteos y fragilidad.....	15
5.3 SÍNDROME METABÓLICO.....	16
5.3.1 Obesidad sarcopénica.....	19
5.4 RELACIÓN CON FRAGILIDAD COGNITIVA.....	20
5.5 INTERVENCIONES EN FRAGILIDAD.....	28
5.5.1 Efecto de dieta y mortalidad.....	28
5.5.2 Dieta y sarcopenia.....	29
5.5.3 Dieta y fragilidad.....	30
5.5.4 Ejercicio físico y fragilidad.....	34
5.5.5 Efecto combinado de dieta y ejercicio físico sobre fragilidad.....	37
<b>6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
7.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	43
7.1.1 Cuestionarios utilizados en el estudio .....	48
7.2 VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO.....	48
7.3 VARIABLES EXPLICATIVAS.....	49
7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	49
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>53</b>
8.1 Estudio basal.....	53
8.2 Seguimiento a 1 y 2 años.....	63
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>82</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>119</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>121</b>
<b>12. ANEXOS.....</b>	<b>144</b>
<b>13. MATERIAL COMPLEMENTARIO.....</b>	<b>152</b>

## 1. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Índices de fragilidad más utilizados en la práctica clínica.....	6
Tabla 2. Dominios básicos en el concepto de fragilidad.....	9
Tabla 3. Estrategias aisladas para abordar la fragilidad. Atención hospitalaria.....	10
Tabla 4. Estrategias aisladas para abordar la fragilidad. Atención Primaria. ....	11
Tabla 5. Clasificación de la fragilidad cognitiva. ....	22
Tabla 6. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO TRANSVERSAL. ....	31
Tabla 7. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (I).	32
Tabla 8. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (II).	33
Tabla 9. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (III). ....	34
Tabla 10. Tabla genérica con las diferentes pruebas realizadas a lo largo de las diferentes visitas. ....	47
Tabla 11. Variables basales de los participantes según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea (I) .....	53
Tabla 12. Variables basales de los participantes según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea (II) .....	54
Tabla 13. Distribución basal de los criterios de fragilidad y prevalencia de prefragilidad y fragilidad según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea.....	56
Tabla 14. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis univariado.....	57
Tabla 15. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante .....	58
Tabla 16. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante en varones .....	59
Tabla 17. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante en mujeres .....	60
Tabla 18. Relación entre adherencia a la Dieta Mediterránea (puntuación 17 ítems) y criterios de fragilidad.....	61
Tabla 19. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a la Dieta Mediterránea (puntuación 17 ítems) .....	62
Tabla 20. Prevalencias de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad. Basal, 1º y 2º año (nivel de actividad ≤ 671 METS.min/semana) .....	65
Tabla 21. Progresión y regresión de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad en años 1º y 2º .....	67
Tabla 22. Factores asociados con progresión a fragilidad. Análisis univariado.....	68
Tabla 23. Factores asociados con progresión a fragilidad (II). Análisis univariado .....	69

Tabla 24. Factores asociados con regresión de fragilidad. Análisis univariado.....	70
Tabla 25. Factores asociados con regresión de fragilidad (II). Análisis univariado .....	71
Tabla 26. Factores asociados con progresión a prefragilidad. Análisis univariado .....	72
Tabla 27. Factores asociados con progresión a prefragilidad (II). Análisis univariado.....	73
Tabla 28. Factores asociados con regresión de prefragilidad. Análisis univariado .....	74
Tabla 29. Factores asociados con regresión de prefragilidad (II). Análisis univariado .....	75
Tabla 30. Modelo explicativo de progresión a fragilidad (quintil actividad física $\leq 671.3$ METS. min/semana).....	77
Tabla 31. Modelo explicativo de regresión de fragilidad (quintil actividad física $\leq 671.3$ METS. min/semana).....	78
Tabla 32. Modelo explicativo de progresión a prefragilidad (quintil actividad física $\leq 671.3$ METS. min/semana).....	79
Tabla 33. Modelo explicativo de regresión de prefragilidad (quintil actividad física $\leq 671.3$ METS. min/semana).....	80
Tabla 34. Distribución de los criterios de fragilidad según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea.....	153
Tabla 35. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis univariado.....	154
Tabla 36. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante .....	155
Tabla 37. Adherencia a Dieta Mediterránea en varones.....	156
Tabla 38. Adherencia a Dieta Mediterránea en mujeres .....	157
Tabla 39. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuación como variable continua) y criterios de fragilidad.....	158
Tabla 40. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuación como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad .....	159
Tabla 41. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable continua) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción.....	160
Tabla 42. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción .....	161
Tabla 43. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuada como variable categórica centrada en el valor de la mediana $\geq 9$ vs $\leq 8$ ) y los criterios combinados de fragilidad agotamiento + baja funcionalidad y la situación de fragilidad estratificada por género.....	162
Tabla 44. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable continua) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción.....	163
Tabla 45. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción .....	164
Tabla 46. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a Dieta Mediterránea (CATEGÓRICA) .....	165
Tabla 47. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a Dieta Mediterránea (CATEGÓRICA) .....	166

Tabla 48. Prevalencias de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad. Comparación 1º y 2º año frente a basal. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	167
Tabla 49. Progresión y regresión de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad en años 1º y 2º (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana) .....	168
Tabla 50. Factores asociados con progresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	169
Tabla 51. Factores asociados con progresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana). (I) .....	170
Tabla 52. Factores asociados con regresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	171
Tabla 53. Factores asociados con regresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana). (I) .....	172
Tabla 54. Factores asociados con progresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana) .....	173
Tabla 55. Factores asociados con progresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana). (I).....	174
Tabla 56. Factores asociados con regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	175
Tabla 57. Factores asociados con regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana). (I) .....	176
Tabla 58. Modelo explicativo de progresión a fragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	177
Tabla 59. Modelo explicativo de regresión de fragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	178
Tabla 60. Modelo explicativo de progresión a prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	179
Tabla 61. Modelo explicativo de regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo $\leq$ 1118.9 METS.min/semana).....	180

## 2. INDICE DE ANEXOS.

ANEXO 1. Cuestionario de 17 ítems de adhesión a la dieta mediterránea hipocalórica. ....	144
ANEXO 2. Cuestionario de actividad física.....	146
ANEXO 3. Cuestionario RAPA de actividad física ( <i>RAPID ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE</i> ).....	147
ANEXO 4. Preguntas de sedentarismo de NHS ( <i>NURSES HEALTH STUDY</i> ). ....	148
ANEXO 5. Inventario de Depresión de Beck (BDI-II). ....	149

### 3. INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Sujetos incluidos al inicio del ingreso, a 1 y 2 años de seguimiento.....	55
Figura 2. Progresión de fragilidad y prefragilidad a 1 y 2 años.....	63
Figura 3. Progresión de fragilidad y prefragilidad a los 2 años respecto al basal.....	64

---

### Abreviaturas.

<b>IANA</b>	Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento
<b>IAGG</b>	Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria (IAGG)
<b>BASE II</b>	Berlin Aging Study II
<b>DEXA</b>	Absorciometría de rayos X de energía dual
<b>CDR</b>	Clinical Dementia Rating
<b>CFS</b>	Clinical Frailty Scale
<b>CHS</b>	Cardiovascular Health Study
<b>DASH</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>DietMed</b>	Dieta Mediterránea
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DQI-I</b>	Diet Quality Index-International
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EPIC</b>	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5D
<b>FINGER</b>	Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability
<b>FNT</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>Health ABC</b>	The Health, Aging, and Body Composition
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Assessment
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IGF-1</b>	Insulin Growth Factor
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>MDS</b>	Mediterranean Diet Score
<b>METS</b>	Trabajo metabólico equivalente
<b>MMSE</b>	Mini Mental State Examination
<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>MPI</b>	Multidimensional prognostic index
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Survey
<b>mTOR</b>	Mammalian Target of Rapamycin
<b>NHS</b>	<i>Nurses' Health Study</i>
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OS</b>	Obesidad sarcopénica

---

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OSTPRE-FPS</b>	Osteoporosis Risk Factor and Prevention-Fracture Prevention Study
<b>PAR-Q</b>	<i>Physical Activity Readiness Questionnaire</i>
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>RI</b>	Rango intercuartílico
<b>RAPA</b>	<i>Rapid Assessment of Physical Activity</i>
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SPPB</b>	<i>Short Physical Performance Battery</i>
<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>SPRINTT</b>	Sarcopenia and Physical frailty in older people: Multicomponent Treatment Strategies
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>TUG</b>	Timed up and go
<b>VGE</b>	Valoración Geriátrica Exhaustiva
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative

## 4. RESUMEN

**TÍTULO:** Criterios de fragilidad en mayores tras una intervención dirigida al control ponderal y cambios en el estilo de vida.

### **Introducción.**

En los últimos años el interés por profundizar en síndromes como la fragilidad se ha hecho evidente. Pero lo más interesante es reconocer esta entidad en todo abordaje de enfermedad, especialmente crónica, donde a menudo pequeñas intervenciones consiguen mejoras en diferentes dominios. Este hecho es especialmente interesante en el ámbito de la comorbilidad, que favorece la vulnerabilidad del individuo, no solo desde un punto de vista médico sino también considerando la esfera psicológica, funcional e incluso psicosocial. Por ello, diferentes autores han profundizado en el término fragilidad, entendiéndola como un estado clínico en el que se detecta una especial vulnerabilidad frente a factores estresantes exógenos, pero también endógenos. Es de destacar que un mismo estímulo puede tener consecuencias diferentes en los individuos en función de su susceptibilidad.

Son muchas las aproximaciones que se han hecho sobre esta entidad. La más clásica se ha basado en una descripción de fenotipos, aunque desde un punto de vista práctico la aplicación de cualquier medida debe considerar el contexto de su aplicación, práctica clínica o entorno de investigación.

Probablemente uno de los aspectos más atractivos es considerar la fragilidad como algo dinámico. Esta aproximación permite establecer medidas preventivas y terapéuticas con el objeto de retrasar o incluso revertir estas situaciones. En este trabajo la intervención se basa en la aplicación de un modelo de dieta saludable denominada dieta mediterránea (DietMed) sobre un grupo de individuos, que además presentan síndrome metabólico, con el objetivo de valorar su efecto sobre progresión y regresión de fragilidad o su fase previa denominada prefragilidad.

## **Objetivos.**

El objetivo primario fue elaborar modelos explicativos de progresión y regresión de fragilidad y de prefragilidad después de 1 y 2 años de seguimiento en adultos mayores con SM y sobrepeso/obesidad tras una intervención basada en recomendaciones sobre DietMed.

Como objetivos secundarios se establecieron los siguientes:

- Describir la asociación entre adherencia a la DietMed y fragilidad en el momento de la inclusión en el estudio.
- Desarrollar modelos explicativos de fragilidad y de prefragilidad en el momento de la inclusión.
- Describir prevalencia e incidencia de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento y comparar las prevalencias de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años con el valor basal en las mismas muestras.
- Evaluar la asociación entre cambios en la adherencia a la DietMed y la incidencia de progresión de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento.
- Evaluar la asociación entre cambios en la adherencia a la DietMed y la incidencia de regresión de fragilidad y de prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento.

## **Metodología.**

Se seleccionaron pacientes adultos mayores con síndrome metabólico, pertenecientes al estudio Predimed-Plus, con diseño multicéntrico, aleatorizado con grupo paralelo y con una duración de 6 años. Se trata de un programa de intervención multifactorial con el objetivo de reducir el exceso de mortalidad y morbilidad cardiovascular en sujetos con obesidad o sobrepeso. En el grupo de intervención se propone un programa intensivo de pérdida ponderal basado en el modelo de DietMed tradicional hipocalórica junto con actividad física y terapia conductual. En el grupo control se proponen consejos sobre DietMed junto con cuidados habituales para la prevención cardiovascular.

## Resultados.

Se incluyeron 6842 sujetos (mujeres 48.6%; edad mediana 65 años; rango intercuartílico- RI- 61,69).

La adherencia elevada al modelo de DietMed se relacionó de forma basal con mayor prevalencia de depresión y diabetes (DM). En el análisis basal el 15.37% de los sujetos describieron más sensación de agotamiento, un 20.2% mostraba una actividad física en el quintil más bajo ( $\leq 671.33$  METS. min/ semana) y un 35.9% de la muestra se clasificó en el nivel 1 de la prueba de levantarse de la silla, utilizado como aproximación a la capacidad funcional del sujeto.

La categoría de prefragilidad fue diagnosticada en el 49.7 % de los sujetos. Un 2.9 % de los individuos se consideró como frágiles. Las diferencias en la adherencia fueron estadísticamente significativas para los siguientes criterios de fragilidad: baja actividad física, baja funcionalidad, agotamiento/bajo nivel de actividad física, agotamiento/baja funcionalidad y baja actividad física/baja funcionalidad. La proporción de sujetos con alguno de los criterios de fragilidad mencionados (o combinación) fue menor en el grupo de adherencia elevada.

En el estudio de seguimiento a uno y dos años se describieron modelos explicativos tanto de progresión a fragilidad y prefragilidad como de regresión de estas.

Los factores relacionados con progresión a fragilidad a 1 y 2 años fueron: baja adherencia basal a DietMed, cambio en adherencia en el seguimiento, edad, género femenino, IMC basal elevado, antecedente de cardiopatía, nefropatía y depresión. Por otra parte, fue significativa la relación con polifarmacia y hábito tabáquico. Cuando se consideró el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se añaden cambio de IMC y antecedente de hipercolesterolemia. Dejan de ser significativos el hábito tabáquico y los antecedentes de nefropatía. En cuanto a una menor regresión de fragilidad se asociaron el cambio de IMC en el primer año de seguimiento y los antecedentes de nefropatía, así como el estatus de fumador. Cuando se consideró el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se mantiene únicamente el cambio de IMC.

Los factores relacionados con progresión a prefragilidad a 1 y 2 años fueron: baja adherencia basal a DietMed, cambio en adherencia en el seguimiento, género femenino (a los dos años), IMC basal, DM, antecedente de enfermedad pulmonar (a dos años) o depresión, polifarmacia y situación de fumador. Cuando se consideró el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se añade la depresión. Deja de ser significativo el hábito tabáquico.

Respecto a la menor regresión de prefragilidad los factores relacionados a 1 y 2 años fueron baja adherencia basal a DietMed, el cambio en adherencia en el seguimiento (en el primer año), el IMC basal, el aumento en el IMC, DM (segundo año) y polifarmacia (en el primer año). Cuando se consideró el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se añade la depresión y deja de ser significativa la existencia de DM.

### **Conclusiones.**

La fragilidad no es un fenómeno irreversible y puede ser modulado por intervenciones sencillas como la adaptación a un modelo de DietMed, que consigue reducir la progresión de fragilidad y prefragilidad en un seguimiento a dos años en sujetos con síndrome metabólico.

## **SUMMARY**

**TITLE:** Frailty criteria in older adults after an intervention aimed to weight control and modify changes in lifestyle.

### **Introduction.**

In recent years the interest in syndromes such as frailty has become evident. The most interesting aspect is to recognize this entity in the approach to chronic disease, where small interventions achieve real improvements in different domains. This fact is especially interesting in topics like comorbidity, which favors the vulnerability of the individual, not only from a medical point of view but also considering the psychological, functional, and even psychosocial domains. Different authors have published about fragility, understanding it as a clinical state in which a special vulnerability to exogenous and endogenous stressors is detected. It is noteworthy that the same stimulus can provoke different consequences in the individuals depending on their susceptibility.

There are many approaches about this topic. The most classic has been based on a description of phenotypes, although from a practical point of view the application of any measure must consider the context of its application, clinical practice, or research. One of the most attractive aspects is to consider frailty as a dynamic conception. This approach allows to establish preventive and therapeutic measures to delay or even reverse these situations. In this work, the intervention is based on the application of a healthy diet model, called Mediterranean diet, on a group of individuals who also have metabolic syndrome, with the aim of assessing its effect on progression and regression of frailty or its previous phase called prefrailty.

### **Objectives.**

The primary objective was to develop explanatory models of progression and regression of frailty and prefrailty after 1 and 2 years of follow-up in older adults with MS and overweight/obesity based on recommendations on adherence to the DietMed.

As secondary objectives, the following were established:

- To describe the association between adherence to DietMed and frailty at inclusion in the study.
- To develop explanatory models of fragility and prefrailty at inclusion.

- To describe the prevalence and incidence of frailty and prefrailty after 1 and 2 years of follow-up and to compare the prevalence of frailty and prefrailty after 1 and 2 years with the basal value in the same samples.
- To evaluate the association between changes in adherence to DietMed and the incidence of progression of frailty and prefrailty after 1 and 2 years of follow-up.
- To evaluate the association between changes in adherence to DietMed and the incidence of regression of frailty and prefrailty after 1 and 2 years of follow-up.

### **Methodology.**

The sample of the PREDIMED-Plus study was selected, with a multicenter design, randomized with a parallel group lasting 6 years. It is a multifactorial intervention program with the aim of reducing excess mortality and cardiovascular morbidity in subjects with obesity or overweight. In the intervention group, an intensive weight loss program based on the traditional hypocaloric Mediterranean diet model is proposed, along with physical activity and behavioral therapy. In the control group, advice on the Mediterranean diet is offered along with usual care for cardiovascular prevention.

### **Results.**

6842 subjects were included (women 48.6%; median age 65 years; interquartile range- IR- 61.69).

High adherence to the Mediterranean diet model was related to lower energy intake, higher prevalence of depression and diabetes. In the baseline analysis, 15.37% of the subjects described more feelings of exhaustion, 20.2% showed physical activity in the lowest quintile ( $\leq 671.33$  METS. min/ week) and 35.9% of the sample was classified in level 1 of the test "get up from the chair", used as an approximation to the functional capacity of the subject.

The prefrailty category was diagnosed in 49.7% of the subjects. 2.9% of individuals were considered fragile. Differences in adherence were statistically significant for the following frailty criteria: low physical activity, low functionality, exhaustion/low level of physical activity, exhaustion/low functionality, and low physical activity/low functionality. The proportion of subjects with any of the frailty criteria (or combination) was lower in the high adherence group.

In the one- and two-year follow-up study, explanatory models of both progression to frailty and prefrailty and regression of these were described.

The factors related to progression to frailty at 1 and 2 years were: low baseline adherence to MedDiet, change in adherence at follow-up, age, female gender, baseline BMI, history of heart disease, nephropathy, and depression. On the other hand, the relationship with polypharmacy and smoking habit was significant. When the quintile of physical activity was considered ( $\leq 671.3$  METS. min/week) change in BMI and history of hypercholesterolemia are added. Smoking and a history of nephropathy are no longer significant. Regarding the low regression model at 1 and 2 years, the change in BMI in the first year of follow-up and the history of nephropathy were significant, as well as smoker status. When the quintile of physical activity was considered ( $\leq 671.3$  METS. min/week) only the BMI change is maintained.

The factors related to progression to prefrailty at 1 and 2 years were: low baseline adherence to MedDiet, change in adherence at follow-up, female gender (at two years), baseline BMI, Diabetes mellitus, history of lung disease (at two years), polypharmacy and smoker status. When the quintile of physical activity was considered ( $\leq 671.3$  METS. min/week) depression is added. Smoking is no longer meaningful. Regarding the low regression of prefrailty, the factors related to 1 and 2 years were low baseline adherence to MedDiet, change in adherence at follow-up (in the first year), baseline BMI, higher BMI, diabetes (second year) and polypharmacy (in the first year). When the quintile of physical activity was considered ( $\leq 671.3$  METS. min/week) depression is added and the existence of diabetes is no longer significant.

### **Conclusions.**

Frailty is not an irreversible phenomenon and can be modulated by simple interventions such as adaptation to a Mediterranean diet model that reduce the progression of frailty and prefrailty in a two-year follow-up period in subjects with metabolic syndrome.

## 5. INTRODUCCIÓN

## 5. INTRODUCCIÓN

Entre las entidades clínicas investigadas en los últimos años no cabe duda de que la fragilidad ha conseguido encontrar su lugar, no solo entre las disciplinas geriátricas, sino también en el resto de las áreas médicas. Realmente, el concepto de fragilidad ya se describe en la literatura geriátrica desde los años 50, aunque su difusión más intensiva se realiza a partir de los años 80. El concepto nuclear se basa en la vulnerabilidad, definida como una falta de reserva para sobreponerse a diferentes tipos de estímulos estresantes, que sobrepasan los ámbitos médicos. En un intento por concretar la definición, en el año 2001 Linda Fried describe el denominado fenotipo de fragilidad (1), entendido como un estado clínico en el que se detecta una especial vulnerabilidad frente a diversos factores estresantes, tanto exógenos como endógenos. Esto explica que un mismo estímulo pueda ocasionar diferentes consecuencias en diferentes individuos y se pueda hablar de pronóstico negativo a largo plazo en términos de mortalidad, institucionalización en residencia y mayor riesgo de caídas (2). De forma paralela se describe el término resiliencia (3), entendido como habilidad humana para adaptarse a la tragedia, trauma, adversidad y a todos aquellos eventos estresores de la vida diaria.

En la práctica clínica se hace complicado llegar a una clara definición de lo que se considera fragilidad, ya que las causas son múltiples y de diferente naturaleza, por ello muchos autores ya lo consideran un síndrome geriátrico, atendiendo a esta múltiple etiología. En un intento por aclarar conceptos, algunos autores han descrito una estrecha relación entre fragilidad y otros términos similares, aunque no equivalentes, como la discapacidad y la comorbilidad. Basados en el *Cardiovascular Health Study* (CHS) se han intentado redefinir estos conceptos (4). Se entiende como comorbilidad la existencia de 2 o más de las siguientes enfermedades: infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, claudicación intermitente, artrosis, neoplasias, diabetes (DM), hipertensión arterial (HTA), o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En dicho estudio la existencia concomitante de fragilidad y comorbilidad fue del 46,2%. Tres cuartas partes de los sujetos con fragilidad presentaban comorbilidad y hasta un 16 % de los sujetos con comorbilidad presentaban fragilidad (5). Por otra parte, se definió la discapacidad como la existencia de limitaciones en al menos 1 actividad básica de la vida diaria. La combinación con fragilidad fue del 5,7 %. La fragilidad de forma aislada se presentó en el 26% de la muestra. Estos hallazgos sugieren que la fragilidad es un concepto independiente y absolutamente diferenciado de comorbilidad y discapacidad, aunque también es cierto que su grado de interrelación y su incidencia se incrementan a medida que el sujeto es más frágil (6, 7). Los apartados fenotípicos particularmente relacionados con la existencia de discapacidad fueron

lentitud de la marcha, debilidad y pérdida ponderal (8). En un estudio sobre despistaje en la comunidad con la escala FRAIL (*Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of weight*) (9), muchos participantes incluidos en la categoría de prefrágil o frágil no tenían déficits en actividades básicas ni instrumentales. Por otra parte, describieron una estrecha relación con sarcopenia y deterioro cognitivo, más evidente en sujetos catalogados como frágiles. Este hecho abre la puerta a la hipótesis que plantea dividir la fragilidad en una categoría física, representada por la existencia de sarcopenia, y otra cognitiva, representada por la coexistencia de deterioro cognitivo leve.

El grupo de trabajo sobre Fragilidad de la Sociedad Europea de Medicina Geriátrica (10) propone la incorporación inmediata de la detección de fragilidad en la práctica clínica con la idea de establecer programas de intervención multidominio: -cognitivo, físico, soporte social, intervención nutricional-, todo ello en las fases iniciales, para revertir o enlentecer la progresión. El desarrollo conjunto de la investigación básica será fundamental para sustentar las medidas clínicas. Básicamente, y de forma concisa, hay tres aspectos fundamentales que ayudan a entender el concepto de fragilidad y que no se han modificado con la investigación publicada hasta el momento. Por una parte, la fragilidad es un proceso multidimensional en el que juegan un papel importante los factores no solo físicos sino también psicológicos. Aunque su prevalencia se incrementa con la edad, se considera una consecuencia extrema del proceso normal de envejecimiento. Por último, se considera un aspecto dinámico en el que el individuo puede fluctuar entre diferentes estadios. Este hecho permite una potencial prevención tras un adecuado proceso de cribado. Algunos estudios realizados en centros de Atención Primaria, basados en programas de actividad física y nutrición, muestran la posibilidad de limitar la progresión desde un estado de prefragilidad (11, 12). Uno de los factores de riesgo considerados como modificables es la existencia de sarcopenia probable, definida como pérdida de fuerza muscular (13). Esta entidad es un objetivo fundamental a la hora de planificar intervenciones multicomponente, que incluyen necesariamente programas personalizados de actividad física e intervención nutricional como los recogidos en el proyecto europeo *Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-component Treatment strategies* (SPRINTT) (14).

En la búsqueda de unos criterios capaces de cuantificar la fragilidad se deberían considerar una serie de premisas que cualquier aproximación conceptual debería cumplir. Por una parte, toda medida debería ser capaz de identificarla con claridad, pero, además, debería tener un valor predictivo y explicar la posibilidad de eventos adversos. Por otra parte, debería predecir una posible respuesta a tratamientos potenciales. La existencia de fragilidad se ha relacionado con numerosos factores de mal pronóstico (15–20): caídas, discapacidad, fracturas, deterioro de la

movilidad, aislamiento social, peor calidad de vida, depresión, demencia, deterioro cognitivo, hospitalización e institucionalización en residencia. Un reciente metaanálisis mostró que la existencia de fragilidad elevaba el riesgo de mortalidad 1.8-2.3 veces, el de deterioro funcional 1.6-2.0 veces, el riesgo de hospitalización 1.2-1.8 veces, el riesgo de limitaciones físicas 1.5-2.6 veces y hasta 1.2-2.8 veces el riesgo de presentar caídas y fracturas (21).

Otro factor a tener en cuenta es la mortalidad. En un reciente estudio realizado en el sur de Italia se detectó un incremento de la mortalidad por cualquier causa en sujetos frágiles (*Hazard Ratio*-HR- 1.48) tras un seguimiento promedio de 54 meses (22). Este hecho ya se había sugerido en diversos metaanálisis (23–25). La mayor parte de parámetros relacionados con la situación nutricional tuvo correlación con fragilidad, aunque solo los niveles bajos de vitamina D se asociaron con un alto riesgo de mortalidad en todos los niveles de fragilidad (26).

Desde un punto de vista práctico habría que considerar que el empleo de cualquier medida debe considerar su contexto de aplicación, básicamente práctica clínica o entorno de investigación. En unos casos se busca un despistaje rápido y en otros un diagnóstico minucioso o una detección de cambios en el tiempo bajo diferentes intervenciones.

## 5.1 CONCEPTOS.

Existen muchas definiciones operacionales publicadas en los últimos años, sin embargo, el concepto de Linda Fried, basado en el fenotipo de fragilidad, es quizá el más popular (1). Clásicamente fue ya utilizado en el estudio CHS, donde fue útil a la hora de predecir la posibilidad de eventos adversos como caídas, hospitalizaciones, mortalidad y discapacidad (27). Este fenotipo se basa en 5 criterios predeterminados: pérdida ponderal involuntaria, debilidad muscular, fatiga, velocidad de marcha lenta y estilo de vida sedentario. De forma clásica se catalogaba a un individuo como frágil cuando presentaba 3 o más de estos criterios, prefrágil con 1 o dos criterios y robusto cuando no se incluía ninguno de ellos. Por tanto, se introducen otros dos conceptos, uno es la prefragilidad, entendida como un precursor silente de la fragilidad que da paso a la fragilidad cuando alguna situación estresante aparece. En este punto interesa destacar que los estímulos que pueden alterar el equilibrio no solo son de índole médica (desnutrición, polifarmacia, comorbilidades), sino que también se contempla el efecto negativo y acumulativo de situaciones psicológicas o sociales. Este hecho determina la necesidad de introducir de alguna forma un mecanismo de valoración multidisciplinar. El otro término es la categoría de robusto, que se entiende como la situación idónea del individuo con una reserva adecuada capaz de contrarrestar el efecto de los diferentes acontecimientos patológicos.

Algunas de las limitaciones descritas para este modelo fueron la dificultad para aplicarlo a la práctica clínica y la exclusión de un factor fundamental, como es el deterioro cognitivo. Otro de los problemas mencionados fue la necesidad de un equipamiento especial para valorar la fuerza de prensión y la velocidad de la marcha en consultas con una sobrecarga asistencial importante. Por ello, en una reciente publicación (28) se utilizaron criterios del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y midieron estas dos variables a partir de una valoración física basada en el cuestionario RAND-36 (29), de forma auto reportada. Como resultado, los autores encuentran una mejor capacidad predictiva.

Un objetivo fundamental sería conocer qué componente del modelo fenotípico ofrece más información acerca de la situación de fragilidad. Varias publicaciones (30–32) comentan que una baja velocidad de marcha sería el parámetro más explicativo, junto con un bajo nivel de actividad física (33).

Otra de las aproximaciones, descrita por Rockwood y colaboradores (34), fue el denominado índice de fragilidad, basado en la acumulación de déficits a lo largo de todo el proceso de envejecimiento, que introduce el concepto de gradualidad. El resultado es aritmético y se define como la relación entre los déficits que presenta el individuo frente al total de déficits evaluados. El resultado se interpreta como un continuo, sin claros puntos de corte que establezcan una división concisa entre fragilidad y discapacidad. Recientemente se ha simplificado el modelo original de 92 variables con la inclusión de tan solo 30 sin perder significación estadística (35). A diferencia del concepto fenotípico, este índice no puede usarse para despistaje, ya que se basa en una valoración geriátrica integral y requiere de más tiempo. La capacidad predictiva de este índice para mortalidad fue discretamente superior al modelo fenotípico (36).

Una de las escalas más valoradas en la práctica clínica es la *Clinical Frailty Scale* (CFS) (34), basada en el estado de salud. No requiere de un gran equipamiento y categoriza a los sujetos en 9 estadios que pueden mostrarse de forma ilustrada con imágenes acompañadas de explicaciones breves. Esto permite su aplicación en diferentes contextos por profesionales que no poseen una especial destreza. Los estudios sobre su capacidad predictiva para mortalidad a un año mejoran los resultados obtenidos con el modelo fenotípico y el índice de fragilidad (37).

En un intento por incluir aspectos biopsicosociales Gobbens propuso el índice de Tilburg (38), que a diferencia de los anteriores incluye también aspectos sociales. Está formado por dos partes. La parte A incluye 10 preguntas acerca de estilo de vida y autopercepción de salud. La parte B está formada por 15 cuestiones que detallan función física, estado psicológico y entorno social.

Dada esta heterogeneidad y los diferentes contextos de actuación, en un intento por simplificar toda esta información y aproximarla a la práctica clínica, Morley et al. describieron la escala FRAIL para facilitar las tareas de despistaje en la práctica clínica (39). Esta escala permite predecir factores pronósticos adversos como mortalidad, deterioro funcional y dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (40). Esta simplificación tiene la ventaja de introducir un término de comorbilidad que no incluye la definición basada en fenotipos.

Una vez obtenidas las diferentes puntuaciones es necesario aclarar que debe planificarse una intervención multidisciplinar que trate de abordar los diferentes dominios implicados. La precisión de los cuestionarios autoadministrados es todavía objeto de estudio (41). Solo algunas medidas de fragilidad han demostrado validez, precisión y reproducibilidad, con un buen valor predictivo. Entre ellas destaca el índice de fragilidad, modelo basado en el acúmulo de déficits, que además puede integrarse en un sistema informático para calcular de forma automática las diferentes variables (42). Aparte de los cuestionarios, medidas tan sencillas como la velocidad de la marcha han demostrado un valor predictivo excelente, que se puede incorporar de forma inmediata a la práctica clínica (43). Otra prueba utilizada en sujetos atendidos en consultas externas ha sido el SPPB (*Short Physical Performance Battery*) (44). La prueba de levantarse y andar (*Timed Up and Go -TUG-*) también permitiría una aproximación sensible y específica a la fragilidad en aquellos casos donde no es posible obtener los criterios fenotípicos, aunque no sería capaz de detectar la categoría de prefragilidad (45). A pesar de todo, con el cuerpo de conocimiento existente todavía queda sin definir cuál sería la mejor medida de fragilidad. Probablemente depende del contexto y del objetivo que se quiera conseguir (46). Un clínico con una importante sobrecarga asistencial preferirá una escala corta y fácil de administrar y que a la vez le permita predecir a largo plazo un deterioro funcional. Un gerente buscará una escala que pueda incorporar fácilmente a los sistemas informáticos, como el modelo acumulativo, y que le permita predecir el riesgo de reingreso hospitalario para poder así desarrollar los niveles asistenciales de forma adecuada y planificar la atención sanitaria.

En la tabla 1 se detallan algunos de los índices más utilizados en la práctica clínica.

## INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Índices de fragilidad más utilizados en la práctica clínica.

ESCALA	FORMATO	COMPONENTES	PUNTUACIÓN	DURACIÓN	NIVEL ASISTENCIAL
<b>FRAIL (47)</b>	Cuestionario	5 preguntas (categórica sí/no): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga</li> <li>• Resistencia</li> <li>• Deambulación</li> <li>• Comorbilidad</li> <li>• Pérdida ponderal (&gt;5%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Robusto: 0</li> <li>• Prefrágil: 1-2</li> <li>• Frágil: <math>\geq 3</math></li> </ul>	< 5 minutos	Profesional sanitario: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atención Primaria</li> <li>○ Hospital</li> <li>○ Larga estancia</li> </ul> Paciente Familiar.
<b>CLINICAL FRAILTY SCALE (CFS) (34)</b>	Subjetivo	9 dibujos que cubren la totalidad de opciones de fragilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 grados de fragilidad: 1 sano 9 enfermo terminal.</li> <li>• Fragilidad <math>\geq 5</math></li> </ul>	< 5 minutos	Profesional sanitario <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atención Primaria</li> <li>○ Hospital</li> <li>○ Larga estancia</li> </ul>
<b>TILBURG (38)</b>	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parte A: 10 preguntas sobre fragilidad y enfermedades</li> <li>• Parte B: 15 preguntas sobre diferentes dominios (físico, psicológico, social).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad <math>\geq 5</math></li> </ul>	< 15 minutos	Autoadministrado <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atención Primaria</li> </ul>
<b>ÍNDICE DE FRAGILIDAD(48)</b>	Base de datos	VARIABLES multidimensionales: actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, comorbilidad, cognición, afectividad, nutrición.	Se mide fragilidad como variable continua, el punto de corte es $> 0.25$	20-30 minutos	Ámbito de investigación <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atención Primaria</li> <li>○ Hospital</li> <li>○ Larga estancia</li> </ul>

## INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Índices de fragilidad más utilizados en la práctica clínica.

ESCALA	FORMATO	COMPONENTES	PUNTUACIÓN	DURACIÓN	NIVEL ASISTENCIAL
<b>ESCALA DE EDMONTON(49)</b>	Multidimensional	9 ítems: nutrición, cognición, salud, soporte social, conducta, funcionalidad, continencia, admisión hospitalaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad &gt; 7</li> <li>• Introduce la medida del dominio cognitivo.</li> </ul>	< 10 minutos	Profesional sanitario ○ Hospital
<b>ESCALA GRONINGEN(50)</b>	Cuestionario	13 ítems sobre aspectos físicos, sociales, psicológicos y cognitivos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad &gt; 4</li> </ul>	15 minutos	Profesional sanitario ○ Atención Primaria
<b>PRISMA 7 (51)</b>	Cuestionario	7 ítems (categórica si/no), cubre limitaciones funcionales, edad y género.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frágil: ≥3</li> </ul>	<5 minutos	Autoadministrado ○ Atención Primaria
<b>VELOCIDAD MARCHA (30)</b>	Ejecución	Distancia 2,4,6 metros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad con velocidad &lt; 0.8 m/s</li> </ul>	<5 minutos	Profesional sanitario
<b>TEST DE LEVANTARSE Y CAMINAR (45)</b>	Ejecución	Levantarse de una silla, caminar 3 metros y sentarse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidad con tiempo &gt; 10 segundos</li> </ul>	<5 minutos	Profesional sanitario
<b>FENOTIPO (1)</b>	Cuestionario + ejecución	5 ítems (categórica sí/no) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida involuntaria ponderal (&gt;4.5 kg, último año).</li> <li>• Marcha lenta</li> <li>• Baja fuerza prensión</li> <li>• Agotamiento</li> <li>• Bajo nivel de actividad física.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Robusto: 0</li> <li>• Prefrágil: 1-2</li> <li>• Frágil: ≥3</li> </ul>	15-20 minutos	Profesional sanitario ○ Atención Primaria ○ Hospital ○ Larga estancia

Cuando se trata de aplicar este enfoque multidominio surgen algunas contradicciones. Por una parte, los individuos que mejor responden a las medidas terapéuticas son aquellos más frágiles. Cuanto mejor es el estado de salud del individuo, mayor será el número de casos falsos positivos que dificultan esta aproximación. Por otra parte, no se trata de intervenir en todos los dominios afectados, ya que eso conllevaría un sobretreatmento y un incremento de costes (52). Por ello, los análisis económicos no pueden plantearse a corto plazo. Serían necesarios periodos de seguimiento comprendidos entre los 3 y 5 años para conocer realmente si la intervención es efectiva, aunque inicialmente se acompañe de un incremento de recursos con el consiguiente gasto (53). El estudio FRADEA (54) estimó que los sujetos frágiles tenían un coste promedio anual de 2476 euros, los prefrágiles de 2056 euros y los no frágiles de 1217 euros. El 67 % de los gastos sanitarios se explicaban por ingresos hospitalarios, el 29 % por visitas a especialistas y un 4% por la atención en urgencias. Por otra parte, la comorbilidad, establecida mediante un índice de Charlson  $\geq 3$ , se asociaba con un incremento de costes de 2289 euros anuales. Realmente, las intervenciones son eficaces cuando se engloban en un marco de sentido común en el que se deben priorizar las soluciones en función de la situación del paciente. Algunos autores hablan ya de un enfoque en dos fases, con una prueba de despistaje multidimensional inicial y un segundo nivel de valoración, que se realizaría únicamente en los sujetos catalogados como frágiles (55).

Detectar la fragilidad no solo es útil en personas ancianas. Muchas otras disciplinas médicas (56), también pueden beneficiarse de este enfoque. En este punto interesa destacar la importancia de la denominada valoración geriátrica exhaustiva (57), que se acepta como metodología universal a la hora de valorar de forma integral al sujeto anciano. El enfoque es multidisciplinar y considera aspectos médicos, psicológicos y de capacidad funcional, lo que permite establecer un plan de tratamiento y seguimiento. Este tipo de valoración podría considerarse como un *gold* estándar a la hora de detectar fragilidad. Sin embargo, requiere de tiempo y de profesionales especializados.

En la tabla 2 se señalan los dominios básicos que deben estar incluidos en el concepto de fragilidad.

**Tabla 2. Dominios básicos en el concepto de fragilidad.**

<b>ESTADO DE SALUD</b>	Comorbilidad, edad, autopercepción de salud, polifarmacia, hospitalizaciones recientes, síntomas.
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>	Apetito, síntomas englobados en la esfera nutricional, ingesta dietética
<b>ESTADO FÍSICO</b>	Medida de debilidad, astenia, resistencia, velocidad de la marcha, equilibrio, capacidad de deambulación, pérdida ponderal, nivel de actividad física, dependencia funcional, situación funcional, medida de discapacidad.
<b>ESTADO PSICOLÓGICO</b>	Situación cognitiva (memoria, capacidad ejecutiva), situación emocional (depresión, ansiedad).
<b>ESTADO SOCIAL</b>	Aislamiento social, niveles de soporte, interrelaciones sociales, nivel de autonomía.

Recientemente ha cobrado interés la consideración de fragilidad como una compleja interacción entre múltiples dominios denominados dimensiones (biológica, genética, funcional, psicológica, cognitiva y socioeconómica). Basado en la valoración geriátrica exhaustiva, se ha descrito un Índice Pronóstico Multidimensional (MPI), que ha sido aplicado en diferentes contextos y cohortes de sujetos con enfermedades tanto agudas como crónicas, demostrando una precisión adecuada a la hora de categorizar a la población según su riesgo de mortalidad y pronóstico (58). Sin embargo, la evidencia sobre los diversos subtipos de fragilidad es todavía limitada. Por ello, se requiere profundizar en la investigación de aspectos tan importantes como la fragilidad social, nutricional (59) y cognitiva (60).

Cualquier aproximación a la fragilidad debe considerar los contextos donde se localiza la población. Por ello, los estudios diferencian entre sujetos que viven en la comunidad y sujetos hospitalizados o institucionalizados en residencia. Uno de los mayores trabajos, que incluyó 21 estudios de cohortes con una muestra superior a los 60.000 sujetos no institucionalizados, aportó cifras heterogéneas entre 4 y 59% en términos de prevalencia (61). Cuando se seleccionaron los estudios que utilizaron el modelo fenotípico, la prevalencia fue del 9.9% para fragilidad y del 44.2% para prefragilidad. La fragilidad fue significativamente más elevada en mujeres y se correlacionó de forma positiva con la edad, alcanzando el 26% en sujetos mayores de 85 años. Las cifras fueron discretamente más elevadas cuando se utilizó el índice de

fragilidad, ya que incluye en la categoría de frágil a algunos sujetos prefrágiles, según el modelo fenotípico. Existen estudios publicados sobre prevalencia en sujetos con DM en los que se describen cifras de prevalencia de prefragilidad y fragilidad del 49.1 % y del 20.1 % respectivamente (62). A nivel global la incidencia de fragilidad es lógicamente más elevada en sujetos prefrágiles (62.7 casos/1000 personas-año) que en los robustos (12 casos/1000 personas-año) (63). Algunos estudios han profundizado en la prevalencia de fragilidad en nuestro país publicando cifras del 26%. Los factores relacionados fueron género femenino, comorbilidad y pobre autopercepción del estado de salud y estilo de vida (64).

En las tablas 3 y 4 se señalan algunas estrategias aisladas (no combinadas) planteadas en revisiones sistemáticas para abordar la fragilidad en los diferentes niveles asistenciales. Hasta el momento no se han publicado revisiones sistemáticas en el ámbito residencial. Como se puede apreciar, el grado de evidencia no es muy sólido, lo que obliga a continuar investigando en este sentido. De forma habitual los sujetos mayores con fragilidad son excluidos de los ensayos clínicos. Por otra parte, la adherencia suele ser baja, lo que complica el seguimiento y la finalización de los estudios.

**Tabla 3. Estrategias aisladas para abordar la fragilidad. Atención hospitalaria.**

<b>NIVEL DE ATENCIÓN HOSPITALARIA</b>		
<b>INTERVENCIÓN/EVIDENCIA</b>	<b>MEDIDAS ANALIZADAS</b>	<b>GRADO DE EVIDENCIA</b>
<b>Intervención basada en VGE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función física</li> <li>• Reingreso hospitalario</li> <li>• Reingreso en urgencias</li> </ul>	Muy bajo (72)
<b>Revisión farmacológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reingreso en urgencias</li> </ul>	Muy bajo(72)
<b>Ubicación en nivel asistencial idóneo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reingreso en urgencias</li> </ul>	Bajo(72)

Modificado de Dent E. et al (73). VGE: Valoración geriátrica exhaustiva.

Tabla 4. Estrategias aisladas para abordar la fragilidad. Atención Primaria.

NIVEL DE ATENCIÓN PRIMARIA		
INTERVENCIÓN/EVIDENCIA	MEDIDAS ANALIZADAS	GRADO DE EVIDENCIA
<b>Programas de actividad física:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia</li> <li>• Aeróbico</li> <li>• Equilibrio-coordinación.</li> </ul>	SPPB Velocidad de la marcha Fuerza muscular Grado de movilidad	Muy bajo (65–67)
<b>Programas multicomponente</b>	Discapacidad Caídas Equilibrio Fuerza muscular	Muy bajo (65–67)
<b>Actividad física de base grupal</b>	Función física Fuerza muscular Equilibrio	Muy bajo (68, 69)
<b>Suplementación proteica, proteico-calórica, micronutrientes</b>	Función física Fuerza muscular Velocidad de la marcha Grado de actividad física Grado de fragilidad	Bajo (70, 69)
<b>Manejo clínico personalizado</b>	Fragilidad Actividades básicas de la vida diaria	Bajo (70)
<b>Modificaciones conductuales</b>	Funcionalidad física	Bajo (71)
<b>Soporte social</b>	Funcionalidad física	Muy bajo (71)
<b>Modificaciones ambientales</b>	Funcionalidad física	Muy bajo (71)

Modificado de Dent E. et al (73). SPPB: *Short Physical Performance Battery*.

## 5.2 ESTADO NUTRICIONAL Y FRAGILIDAD.

Las situaciones de desnutrición o de riesgo de desnutrición se han relacionado claramente con un incremento en el riesgo de fragilidad. Su importancia radica en que estas situaciones son potencialmente modificables. Entre los factores más importantes se han descrito la baja ingesta energética, la deficiencia de aporte proteico y el déficit de vitamina D (74). Tanto una

proporción adecuada de micronutrientes como un aporte equilibrado de macronutrientes, en especial proteínas, son esenciales para determinar la calidad de la dieta (75). Esta se caracteriza por un mayor consumo de frutas, verduras y alimentos integrales. En un reciente metaanálisis la *odds ratio* (OR) de fragilidad para una alta adherencia a una dieta saludable fue de 0.69 (IC 95% 0.57-0.84) (76). Dos estudios longitudinales, uno realizado con la cohorte del estudio *Health ABC* y otro con el estudio NHS demostraron una incidencia elevada de fragilidad en aquellos sujetos con una calidad de dieta media-baja medida por un índice de alimentación saludable (76, 77).

El envejecimiento se relaciona con alteraciones en la composición corporal, en las funciones fisiológicas y en los requerimientos nutricionales. En una revisión sistemática planteada para estudiar los determinantes nutricionales de la fragilidad se describieron los siguientes: baja ingesta de micronutrientes, baja ingesta proteica y dieta con baja capacidad antioxidante (75). Todo ello hace necesario un adecuado despistaje nutricional en el abordaje de la fragilidad, ya que también situaciones de obesidad incrementan el riesgo. El exceso de adiposidad reduce la capacidad del individuo para realizar actividades básicas de la vida diaria. Esto es especialmente grave cuando se añade la pérdida de masa muscular y de fuerza, entidad denominada obesidad sarcopénica (OS), que se relaciona con más alteraciones metabólicas y mortalidad que la obesidad o la sarcopenia por separado (78). En este caso se busca una pérdida ponderal con una reducción en los marcadores de inflamación sistémica, así como una reducción en los niveles de estrés oxidativo. El efecto del ejercicio, tanto en el estado inflamatorio como oxidativo, es difícil de interpretar dada la heterogeneidad de los estudios, lo que no permite extraer unas conclusiones claras. De forma conjunta, pérdida ponderal y ejercicio, han demostrado mejorar la funcionalidad y los marcadores de fragilidad física en sujetos con obesidad (79).

Dado que la nutrición se considera un aspecto nuclear en la génesis de la fragilidad, algunos autores proponen hablar de un fenotipo de fragilidad nutricional, donde sería fundamental detectar la existencia de sarcopenia, anorexia del envejecimiento y pérdida ponderal involuntaria (80). En este sentido, la dieta basal del individuo sería un factor de riesgo modificable para el desarrollo de fragilidad. La aproximación al concepto de fragilidad mediante fenotipos ofrece una idea adecuada acerca de la relación existente con la dieta. Uno de los criterios fenotípicos de fragilidad es la pérdida ponderal, cuyo origen es múltiple. Una de las causas fundamentales es la existencia de la denominada anorexia del envejecimiento, que comparte algunos mediadores peptídicos con el desarrollo de deterioro cognitivo (81). Otro punto en este modelo fenotípico es la fatiga, relacionada desde un punto de vista

dietético con la existencia de anemia, déficit de vitamina B12 y vitamina D, a su vez relacionados con el desarrollo de deterioro cognitivo (82). La presencia de sarcopenia, considerada como un sustrato físico de fragilidad, también se relaciona con deterioro cognitivo (83).

Otro aspecto muy interesante de la dieta es su potencial inflamatorio. Muchos autores hablan de que el envejecimiento se acompaña de un estado de inflamación crónica de bajo grado, término denominado *Inflammaging*, que claramente puede ser un factor subyacente en el proceso de fragilidad. Este estado proinflamatorio se asocia con pérdida de apetito y reducción en la ingesta, lo que conduce a una situación de desnutrición relacionada con la enfermedad (84). Esta fase final se asocia con pérdida de masa y fuerza muscular, fragilidad y dependencia funcional. Por otra parte, existe una situación de resistencia anabólica que modifica de forma negativa la capacidad de síntesis proteica en el músculo (85). Su papel se ha descrito en la etiopatogenia de algunas enfermedades relacionadas con el envejecimiento como las neoplasias, la enfermedad cardiovascular o la enfermedad de Alzheimer (86). Son escasos los estudios longitudinales, pero existe ya algún metaanálisis que establece una asociación entre biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva -PCR- e interleucina 6) y fragilidad (87). El sustrato proinflamatorio asienta en el tejido adiposo, capaz de secretar factores inflamatorios (factor de necrosis tumoral-FNT-, interleucina 6) y citoquinas antiinflamatorias (adiponectina, interleucina 10) que modulan, entre otros factores, la sensibilidad insulínica (88).

Algunos componentes específicos de la dieta se han relacionado con un papel antiinflamatorio, como el consumo de los ácidos grasos omega 3. Los elevados índices inflamatorios dietéticos se han relacionado con un mayor riesgo de sufrir fragilidad y deterioro cognitivo (89, 90). Este hecho se ha demostrado en estudios longitudinales como el Seniors-ENRICA, con un periodo de seguimiento de 3 años, donde el OR para presentar fragilidad fue de 2.48 (IC 95% 1.42-4.44) (91). El proyecto NU-AGE fue otro estudio que demuestra un efecto sobre el estado inflamatorio mediante la adherencia a la Dieta Mediterránea (DietMed). Este proyecto fue pionero a la hora de introducir el papel de la dieta considerada como patrón dietético, lo que permite conocer la interacción de los diferentes nutrientes entre sí. Además, aportaba las ventajas de diferentes técnicas “ómicas” para conocer los mecanismos moleculares y celulares subyacentes para identificar dianas terapéuticas específicas nutricionales en el anciano (92). Se desconoce si este estado inflamatorio podría ser controlado por eventos epigenéticos en edades tempranas. Debe tenerse en cuenta que las intervenciones dietéticas son fundamentales en todo el proceso de investigación epigenómica (93).

En la práctica clínica, y en especial a nivel poblacional, tiene mucho más interés hablar de patrones dietéticos que detenerse en nutrientes concretos (94). En los últimos años ha crecido la evidencia sobre el efecto beneficioso de DietMed en la incidencia de fragilidad (95–99). Uno de los puntos de actuación es el músculo, con reducción de la sarcopenia (100). DietMed se caracteriza por un alto contenido en frutas y verduras con un mayor aporte de pescado y legumbres, junto a un mayor consumo de aceite de oliva virgen extra y vino tino, con una reducción moderada en el consumo de carnes y productos lácteos. Ello confiere a esta dieta un especial carácter antioxidante, que clásicamente se ha relacionado con un envejecimiento saludable (101) y con una reducción de la mortalidad (102). Algunos autores han empleado un índice de ingesta dietética antioxidante (103).

Algún metaanálisis había demostrado previamente la relación entre el consumo de frutas y verduras y el menor riesgo de fragilidad (104). En la cohorte del estudio InCHIANTI, con un periodo de seguimiento de 6 años, se observó una reducción en el riesgo de presentar fragilidad (OR 0.30) en los sujetos con una adherencia elevada a DietMed (105).

Otros tipos de dieta comparten estos efectos beneficiosos, y así dietas con elevado consumo de frutas, nueces, té, verduras y pescado parecen asociarse de forma inversa a la fragilidad (106). Un estudio con dieta Noruega ha demostrado una mejoría funcional en 10 años de seguimiento cuantificada mediante velocidad de marcha (107). En nuestro ámbito, estudios con DietMed han demostrado una menor incidencia de deterioro cognitivo (108). En el proyecto PREDIMED-NAVARRA se describen mejores resultados en los test de fluencia verbal y memoria a los 6.5 años de seguimiento, cuando se mantenía un consumo extra semanal de aceite de oliva virgen extra (109), relacionado con una reducción de parámetros inflamatorios, entre ellos FNT e interleucina 6 (110). La reducción en el riesgo de fragilidad con DietMed también se ha demostrado en enfermedades como la DM, sobre todo en mujeres (111). Este hecho es especialmente relevante dada su prevalencia. De forma teórica la DM acelera la pérdida de masa muscular e incrementa la incidencia de varias enfermedades crónicas englobadas dentro del llamado síndrome metabólico (SM) (112). Además, el empleo de fármacos hipoglucemiantes puede aumentar la pérdida de masa muscular. A nivel más general, las situaciones de fragilidad agravan a su vez la capacidad del individuo para manejar su pluripatología, empeorando el pronóstico (113).

Los efectos de la dieta también se han analizado de forma combinada con ejercicio, entrenamiento cognitivo y monitorización de factores de riesgo vascular, apreciándose mejoras en parámetros cognitivos como función ejecutiva y velocidad de procesamiento, y en

otros aspectos como los hábitos dietéticos, el IMC (Índice de masa muscular) o el nivel de actividad física a los 2 años de seguimiento (114). El ejercicio físico es fundamental a la hora de plantear una intervención sobre fragilidad y sarcopenia. Por ello, debe estar presente en cualquier tipo de intervención multidominio. Las intervenciones basadas en múltiples áreas de actuación son más efectivas que las intervenciones aisladas en parámetros como masa muscular, fuerza, forma física o fragilidad (115). En nuestro entorno, un estudio combinado con ejercicio, suplementos nutricionales orales, entrenamiento de memoria y revisión farmacológica fue efectivo a la hora de revertir algunos de los parámetros de fragilidad después de 18 meses (12). En Europa se están llevando a cabo varios estudios de intervención basados en este concepto multicomponente, que incorpora actividad física estructurada, consejo dietético, intervención nutricional y programas educativos (14, 116).

#### 5.2.1 Consumo de lácteos y fragilidad.

Nuestro grupo publicó una revisión sistemática donde se trataba de investigar el papel de la leche y otros productos lácteos en la prevención de fragilidad, sarcopenia y deterioro cognitivo (117). El consumo de lácteos puede reducir el riesgo de presentar fragilidad, especialmente en el grupo de alto consumo de leche desnatada y yogures. La composición de los productos lácteos (minerales, vitaminas y proteínas) puede favorecer la reducción de la tensión arterial (118) y minimizar el riesgo de presentar DM tipo 2 (119). Por ello, el consumo de productos lácteos podría incluirse en la lista de eventuales factores de riesgo potencialmente modificables.

El primer estudio publicado con diseño prospectivo para estudiar la asociación entre consumo de lácteos y riesgo de fragilidad en ancianos no institucionalizados fue el de Lana et al. (120). Los autores concluyeron que el consumo de determinados productos lácteos desnatados se asociaba con una menor incidencia de fragilidad. El consumo de leche entera o quesos no parecía modificar su incidencia. Cuando se analizaban criterios fenotípicos se detectaba un menor riesgo de presentar velocidad de marcha lenta y pérdida ponderal. El estudio más reciente (121) incluyó 1490 sujetos, con una edad media de 74.1 años, pertenecientes a la cohorte del estudio *Three-City Bordeaux*, con 10 años de seguimiento. Sus autores concluyeron que no hay una asociación significativa entre consumo de productos lácteos (analizada de forma global o por subtipos) e incidencia de fragilidad. Sin embargo, solo recogieron resultados de frecuencia de ingesta alimentaria mediante cuestionario, lo que puede afectar a los resultados, ya que a pesar de una ingesta frecuente, la ingesta total puede quedar por debajo de las recomendaciones, tal y como se ha descrito en algún trabajo (122). Otro aspecto

interesante es la asociación entre ingesta de lácteos y patrones dietéticos que incluyen sobre todo dulces, lo que puede afectar la relación existente con fragilidad. Algo parecido se ha descrito con el consumo de queso, que se ha relacionado con patrones de ingesta en los que es frecuente el consumo de cereales, dulces, charcutería, carne, aves de corral e incluso alcohol. Todo ello explica cómo un alto consumo de productos lácteos puede combinarse con dietas menos óptimas (123), ricas en azúcares y grasas saturadas, asociadas a un incremento de fragilidad (124–126). Otro hecho destacable es la dificultad para obtener datos acerca de la calidad del producto lácteo, si es natural o edulcorado, fermentado o no. En muchos casos los productos tienen azúcares añadidos, que también se relacionan con un riesgo más elevado de presentar fragilidad. Tampoco resulta fácil la diferenciación del producto lácteo en función del contenido graso, lo que dificulta aún más el extraer conclusiones. En definitiva, se hace necesario profundizar más en este aspecto, dada la escasez de estudios existentes. Recientemente se ha publicado el protocolo de un estudio aleatorizado y controlado con 3 brazos de intervención, uno de ellos basado en un aporte de productos lácteos para incrementar la ingesta proteica hasta 1.5 g/kg/día con el objetivo de reducir situaciones de fragilidad y prefragilidad en ancianos no institucionalizados (127).

### 5.3 SÍNDROME METABÓLICO.

Se describe el SM como la combinación de diversas anomalías metabólicas que incluyen hiperglucemia, obesidad central, dislipemia aterogénica y HTA. Son múltiples las organizaciones (128) que aceptan esta definición con pequeños matices diferenciales (*American Association of Clinical Endocrinologists, Organización Mundial de la Salud -OMS-, International Diabetes Foundation, National Cholesterol Education Program, etc*). Finalmente se ha considerado la definición armonizada de SM publicada en 2009 como la de referencia (129). No se considera ninguno de los componentes como obligatorio, pero el perímetro de la cintura sigue siendo una medición inicial muy útil y se deben usar medidas propias individualizadas para cada población.

Clásicamente, el enfoque de este síndrome se ha realizado mediante un análisis de factores: factor metabólico (definido por resistencia insulínica, hiperglucemia y obesidad), factor de presión arterial y factor inflamatorio (basado en una situación proinflamatoria, muy

relacionada con la adiposidad visceral y alteraciones de coagulación). En general, la resistencia insulínica, la HTA y los marcadores proinflamatorios se consideran como factores de riesgo cardiovascular (130). Otros factores recientemente relacionados han sido las alteraciones en el metabolismo del magnesio, situaciones de inflamación a nivel de hipotálamo, acortamiento en la longitud de los telómeros, mecanismos protrombóticos, epigenética y alteraciones del ritmo circadiano (131). Se considera el acortamiento de la longitud de los telómeros del leucocito un marcador celular de edad biológica. Este fenómeno se ha relacionado con los niveles de colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), el perímetro de la cintura, el nivel de triglicéridos, la glucemia basal y otros componentes del SM en seguimientos de hasta 6 años (132). En el estudio longitudinal PREDIMED-NAVARRA (Prevención con Dieta Mediterránea) se demostró una mejora en el IMC y en el perímetro de la cintura asociados a un incremento en la longitud del telómero tras la intervención con DietMed durante 5 años (133).

Algunos estudios basados en el CHS describen la relación entre los determinantes fisiológicos del SM (especialmente resistencia insulínica, situación proinflamatoria y tensión elevada) y la incidencia elevada de fragilidad (134, 135). Los sujetos que desarrollaron una situación de fragilidad tenían más depresión, mayor carga de enfermedades crónicas y menor nivel socioeconómico. Los mecanismos subyacentes al SM tienen un efecto deletéreo sobre elementos tan importantes como la situación nutricional, el sistema neuromuscular y la cognición. La evidencia existente sostiene que hay una sólida relación entre resistencia insulínica, inflamación crónica y desarrollo o empeoramiento de la sarcopenia. Este hecho se considera fundamental en la relación entre SM y fragilidad. Por otra parte, la existencia de SM se ha relacionado con daño microvascular cerebral y empeoramiento del deterioro cognitivo asociado a la edad (136).

El SM se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad en el anciano (137), sin embargo, la coexistencia de fragilidad explica parcialmente este hecho en sujetos jóvenes, donde cobra un papel más evidente el peso de las enfermedades crónicas cardiovasculares (138). En edades extremas la fragilidad es un mejor predictor de mortalidad (139). Además, se ha descrito una relación lineal entre el número de componentes del SM y la existencia de discapacidad. Entre las alteraciones descritas en el SM, la obesidad abdominal y los niveles elevados de triglicéridos fueron predictores de deterioro funcional (140).

En el *Berlin Aging Study II* (BASE II), de diseño prospectivo, se exploró la asociación entre SM y fragilidad, con especial atención sobre ciertas variables nutricionales (ingesta energética y de vitamina D), tipología de ejercicio físico y niveles plasmáticos de vitamina D (141). Los autores

encontraron una asociación significativa e introdujeron la idea de que ciertas características inherentes al SM, como las alteraciones metabólicas, inmunes y hormonales, son comunes en el desarrollo de fragilidad. Ciertos parámetros aislados del modelo fenotípico, como la fuerza de prensión y un nivel bajo de actividad física, se han relacionado con la existencia de SM (142). Algunos autores relacionan fuerza de prensión/peso corporal con un mayor riesgo de presentar trastornos cardio-metabólicos. Además, se relaciona de forma inversa, al igual que el perímetro de la cintura, con la presencia de SM y sus componentes (143–145). Por ello, intervenciones basadas en ejercicio físico de resistencia podrían ser efectivas en el enfoque terapéutico de ambas entidades (146). En el SM podría mejorar el contenido de grasa (en especial la abdominal), conseguiría mejorar la sensibilidad insulínica e incluso reducir la tensión arterial. Este tipo de intervención se considera fundamental en el abordaje de la sarcopenia, reconocida como sustrato físico de fragilidad. De forma genérica la existencia de SM se asocia a mayor inactividad física y al consumo de una dieta poco saludable, lo que abre la puerta a intervenir en estos aspectos (147). Una revisión sistemática sobre ejercicio físico en sujetos con SM, mostró que los programas de ejercicio físico estructurados mejoran parámetros como el perímetro de cintura, la tensión arterial, el colesterol HDL y, en general, reducen la prevalencia de dicho síndrome. El beneficio más claro se obtiene cuando se combina un programa de ejercicio con una intervención nutricional. La duración debe ser suficientemente prolongada y la continuidad en el tiempo es fundamental para lograr los mejores resultados (148). La promoción de actividad física, ya desde edades tempranas, ayuda a minimizar el efecto del SM en términos de calidad de vida relacionada con la salud (149). En resumen, SM y fragilidad se podrían modular mediante cambios en los estilos de vida, que incluirían control ponderal, actividad física aeróbica y ejercicios de resistencia (135).

Un apartado especial merece la interrelación con deterioro cognitivo. En general, los sujetos con DM tienen un mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo (150). De forma específica los sujetos con SM presentan mayores errores en tareas de ejecución y memoria. Este hecho se ha relacionado con la existencia de una situación proinflamatoria (151–153) y enfermedad vascular (154). Otros estudios valoran el papel de la resistencia insulínica como factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo en el contexto de SM, con resultados peores en tareas de flexibilidad cognitiva, detección visual y puntuación del TMT (*Trail Making Test*) (155). Resultados similares se obtienen en estudios longitudinales con seguimientos de hasta 10 años como el estudio NHS (156). Por último, también la existencia de HTA se ha relacionado con la aparición de deterioro cognitivo. En este caso existe un importante sustrato vascular, relacionado con infartos cerebrales, muchos de ellos lacunares (157). En el CHS los sujetos con

deterioro cognitivo moderado tenían mayor prevalencia de HTA (158). Recientemente se ha descrito una situación de fragilidad cognitiva (159), entendida como otro concepto que incluye fragilidad física y deterioro cognitivo, en ausencia de demencia. Lo interesante de este concepto es que estaría relacionado con causas físicas y en teoría podría ser reversible. Esta estrecha relación sugiere la posible existencia de factores de riesgo compartidos. Entre ellos, los de riesgo cardiovascular, estado inflamatorio crónico, problemas nutricionales, enfermedad vascular cerebral y patología neurodegenerativa (160).

### 5.3.1 Obesidad sarcopénica.

En la OS el pronóstico es aún más negativo, con mayor incidencia de fragilidad (161), problemas cardiometabólicos, discapacidad física e incluso mortalidad (162). La falta de un consenso para definir el término OS ha supuesto una elevada variabilidad a la hora de establecer cifras reales de prevalencia y de traducir su impacto en términos de deterioro funcional. Algunos autores han tratado de aclarar qué componente de la OS tiene más capacidad discriminativa (163). Se han estudiado, sobre todo tres conceptos: IMC, perímetro de cintura y porcentaje de masa grasa, valorada mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Para cuantificar la función muscular utilizaron la fuerza de prensión, la velocidad de marcha y la prueba SPPB. La prevalencia de OS fue más baja para el modelo creado con IMC. Los puntos de corte para IMC descritos por la OMS fueron diseñados para detectar efectos adversos de la esfera cardiovascular y metabólica, pero no son adecuados para identificar un deterioro de la función muscular. El porcentaje de masa grasa no es capaz de discriminar la distribución de grasa corporal. Sin embargo, el constructo basado en perímetro de cintura se relacionó con un peor pronóstico expresado como fuerza de prensión, velocidad de marcha y SPPB. Por tanto, el perímetro de cintura, expresión de obesidad central, es el que mejor se asoció con un deterioro de función muscular y peores puntuaciones en SPPB. Una puntuación baja en la SPPB se asocia con un riesgo más elevado de hospitalización, institucionalización, morbilidad y mortalidad (164). Además, puede expresar el riesgo de depósito ectópico de grasa intramuscular (165), hecho relacionado con la inflamación del tejido graso secundario a la secreción de citoquinas que aceleran el catabolismo muscular y conducen a un deterioro de la fuerza y masa muscular (166). Algunos autores enfatizan que este hecho es más frecuente en mujeres, debido a los cambios de composición corporal asociados al periodo de menopausia (167).

La intervención basada en la pérdida ponderal puede suponer pérdida de masa muscular y ósea, además de la ya pretendida de tejido adiposo, hecho que exacerba aún más la posibilidad de presentar sarcopenia y fragilidad (168). Entre las intervenciones más eficaces en este sentido destacan las que combinan dieta y ejercicio. Este último debe integrar programas de ejercicio de resistencia y aeróbico (169).

#### 5.4 RELACIÓN CON FRAGILIDAD COGNITIVA.

Aunque la aproximación al concepto de fragilidad física ha quedado establecida, no ocurre lo mismo con la definición de fragilidad cognitiva. De hecho, no todas las medidas de fragilidad incluyen la cognición. Antes de profundizar en este concepto se hace necesario introducir el término reserva cognitiva, que ya fue utilizado en el año 2009 por Stern (170) y definido como un factor capaz de determinar diferentes trayectorias, en cuanto a vulnerabilidad cognitiva, a lo largo del envejecimiento de un individuo. La mayor parte de los estudios también asume un papel protector frente al desarrollo de fragilidad. Hay otros factores claramente relacionados con este término como el nivel educativo, la ocupación, la inteligencia basal o premórbida y la realización de actividades de ocio. El estudio de su desarrollo permitiría diferenciar entre envejecimiento saludable o patológico. Los diferentes trabajos que han tratado sobre la reserva cognitiva responden de forma genérica a dos modelos (171). Por una parte, el modelo pasivo defiende que la reserva es algo fijo y preestablecido. Cuando se sobrepasa un nivel crítico aparecen déficits clínicos con diferentes grados de severidad. La limitación de este concepto radica en que no considera las diferencias cualitativas del individuo o su capacidad para adaptarse a los recursos existentes. Por ello, se desarrolló el modelo activo, que sí incorpora una respuesta adaptada a los déficits que van surgiendo, de tal forma que el individuo podría teóricamente modificar su trayectoria hacia la fragilidad. Este concepto permite incluir otros elementos, como el nivel de inteligencia, el nivel educativo o el grado de complejidad del trabajo dentro del concepto de reserva cognitiva. Algunos estudios defienden que un nivel educativo más bajo, o una inteligencia premórbida más baja, se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar demencia (172, 173). Otra de las aplicaciones prácticas de este modelo es que permitiría mejorar las interrelaciones cognitivas mediante la incorporación de diferentes actividades de ocio por parte del individuo, lo que facilitaría, al menos de forma teórica, modificar la trayectoria y retrasar la aparición de deterioro cognitivo (174). El nivel educativo se comporta como uno de los factores más relevantes de la reserva

cognitiva y un factor protector frente al desarrollo de demencia (175). De la misma forma, la realización de trabajos complejos en la juventud también se asocia con un menor riesgo de desarrollar demencia (176).

Es posible que algunos datos neuropatológicos relacionados con el desarrollo de deterioro cognitivo se asocien con un nivel más elevado de fragilidad. En un estudio en el que comparan nivel de fragilidad en el año previo al fallecimiento, con algunos elementos neuropatológicos obtenidos de biopsias cerebrales (ovillos neurofibrilares, placas, cuerpos de Lewy e infartos cerebrales), describen que solo estas variables neuropatológicas se relacionaron con una incidencia mayor de fragilidad (177).

En el año 2013, un grupo de consenso internacional creado por la Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA) y la Asociación Internacional de Gerontología y Geriátrica (IAGG) perfiló lo que fue la primera definición de fragilidad cognitiva (159), que fue entendida como una manifestación clínica heterogénea caracterizada por la coexistencia de fragilidad física (modelo fenotípico) y deterioro cognitivo. Esto permitió establecer 4 categorías: ancianos robustos, ancianos físicamente frágiles con función cognitiva normal, ancianos no frágiles desde un punto de vista físico, pero con deterioro cognitivo y ancianos físicamente frágiles con deterioro cognitivo. Este último grupo presentaba un mayor deterioro en la ejecución de las actividades instrumentales de la vida diaria (178). A la hora de relacionar fragilidad y deterioro cognitivo se ha visto que la existencia de dinapenia (entendida como una reducción de la fuerza muscular y funcionalidad) se relaciona de forma estrecha con la existencia de deterioro cognitivo (179). Algunos indicadores de fragilidad predicen de forma más precisa la existencia de deterioro cognitivo, y así, la velocidad de marcha y la fuerza de prensión fueron predictores de deterioro cognitivo leve (180). Algunos autores hablan de síndrome de riesgo cognitivo-motor (181) y lo definen como la combinación de velocidad de marcha lenta y quejas cognitivas subjetivas. Su existencia se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Una baja velocidad de la marcha fue el único indicador de fragilidad relacionado con la incidencia de demencia vascular (182). Algunos autores han investigado la relación inversa, es decir, cómo afecta la existencia de fragilidad a los diferentes dominios cognitivos. Dos estudios longitudinales recogen gran parte de la evidencia existente. En el *Rush Memory and Aging Study*, se concluye que la situación de fragilidad se asocia con cognición a nivel global y velocidad perceptiva, pero no con habilidad visoespacial, memoria episódica o semántica (180). En el estudio *Brazilian FIBRA* los sujetos frágiles mostraban un mayor deterioro en el

test *Mini Mental State Examination* (MMSE), en tareas de orientación, memoria inmediata, fluencia verbal y test del reloj (183). En general y, según los resultados analizados, la velocidad de la marcha y la fuerza de prensión fueron las medidas de fragilidad más relacionadas con la función cognitiva. La función ejecutiva y el dominio de atención se relacionan de forma estrecha con la existencia de fragilidad (184).

En esta última definición se incluyeron, dentro del grupo de deterioro cognitivo, a aquellos sujetos con una puntuación de *Clinical Dementia Rating* (CDR) de 0.5, pero excluyeron a sujetos con demencia y deterioro cognitivo relacionado con trastornos degenerativos. Lo positivo de esta definición fue el intento de detectar a aquellos sujetos con posibilidad de reversibilidad, con la idea de prevenir la aparición de dependencia y discapacidad. Una revisión sistemática publicada en el año 2017 ha demostrado que, tanto el ejercicio, como el entrenamiento cognitivo, fueron capaces de mejorar algunos factores relacionados con un mayor riesgo de caídas: función cognitiva, equilibrio y velocidad de la marcha en sujetos con deterioro cognitivo (185).

Sin embargo, revisando este concepto surgen algunas limitaciones. Algunos autores defienden que con esta definición el número de individuos categorizados dentro de la fragilidad cognitiva es muy escaso y, además, son individuos demasiado frágiles para que la intervención sea eficaz. Por este motivo se ha propuesto un nuevo concepto que incide en el carácter de reversibilidad y permitiría establecer dos grupos, uno de fragilidad cognitiva reversible y otro de fragilidad cognitiva potencialmente reversible. En la tabla 5 se presentan las diferentes opciones de clasificación de la fragilidad cognitiva.

**Tabla 5. Clasificación de la fragilidad cognitiva.**

COGNITIVO	SITUACIÓN FÍSICA		
	Robusto	Prefrágil (1-2 ítems)	Frágil $\geq 3$ ítems
<b>Normal</b>	Robusto	Prefrágil físico	Fragilidad física
<b>Deterioro preclínico</b> <b>CDR=0</b>	Estado preclínico	Fragilidad cognitiva reversible	Fragilidad cognitiva reversible
<b>CDR= 0.5</b>	Deterioro cognitivo leve	Fragilidad cognitiva potencialmente reversible	Fragilidad cognitiva potencialmente reversible

Modificado de Panza et al. (186). *Clinical Dementia Rating* (CDR).

El grupo de fragilidad cognitiva reversible se define por la existencia de fragilidad o prefragilidad, además de deterioro cognitivo subjetivo (CDR=0), con ausencia de un deterioro agudo o enfermedad neurodegenerativa subyacente. El grupo de fragilidad cognitiva potencialmente reversible se definiría como la presencia de prefragilidad o fragilidad junto con deterioro cognitivo (CDR=0.5) en ausencia de demencia (algunos autores incluyen la existencia de pruebas de imagen y biomarcadores como la acumulación de beta amiloide) (187). Los expertos del IANA-IAGG sugieren que a todos los sujetos catalogados como frágiles se les debería realizar una valoración integral y cognitiva, con una especial atención a la memoria y otras funciones cognitivas, especialmente las ejecutivas, con el objetivo de descartar la existencia de una demencia (159). Hasta el momento no existe una medida o conjunto de medidas óptimas para valorar la fragilidad cognitiva. Algunos autores incluyen un criterio temporal y defienden que la fragilidad física debe ser previa a la aparición del deterioro cognitivo (188). En las últimas publicaciones esta entidad se ha caracterizado por la existencia de déficits en la función cognitiva global medida mediante una serie de instrumentos de despistaje cognitivo global como el MMSE o test cognitivos más específicos que abordan dominios tan variados como el lenguaje, la función ejecutiva, la habilidad espacial, la fluencia verbal o la memoria verbal y no verbal (186). Otros estudios incorporan la recogida de problemas de memoria de forma auto reportada a partir de cuestionarios para detectar sintomatología depresiva. Los sujetos con fragilidad cognitiva presentan peores puntuaciones en los cuestionarios de función ejecutiva y atención que los sujetos con deterioro cognitivo sin fragilidad física (189).

En cuanto a los aspectos epidemiológicos, en un estudio derivado del CHS con 5104 sujetos se encontró una prevalencia de fragilidad de 11.3 %, y un 2.7 % de sujetos con fragilidad cognitiva (definida como la coexistencia de fragilidad física y deterioro cognitivo) (190). Otro estudio, en el que se definió la fragilidad cognitiva con una puntuación de la escala MMSE  $\leq 25$ , estimó una prevalencia de fragilidad cognitiva del 4.4 % (191). Por último, en el estudio de Solfrizzi se describió una prevalencia de fragilidad cognitiva reversible del 2.5% (192).

Para describir el pronóstico de aquellos sujetos con fragilidad cognitiva se hace necesario revisar algunos estudios longitudinales. En el de Montero-Odasso et al, con una edad media de 77 años y un seguimiento de 18 meses, se utilizó como aproximación a fragilidad cognitiva una puntuación de la escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)  $<26$  con CDR 0.5. En este estudio se detectó un aumento en la incidencia de demencia, siendo los factores más estrechamente relacionados la baja velocidad de marcha combinada con deterioro cognitivo (193). En otro estudio de 3 años de seguimiento con 2375 sujetos y edad media de 66 años, se

definió la fragilidad cognitiva con MMSE <26. Los autores describieron una mayor incidencia de discapacidad, deterioro de calidad de vida y mortalidad (194). La existencia de fragilidad cognitiva reversible se ha mostrado como predictor de mortalidad por todas las causas y particularmente de demencia, especialmente vascular, en un periodo de seguimiento de hasta 14 años (192, 195).

Como se ha visto, algunos estudios sugieren que la fragilidad se acompaña de un deterioro funcional progresivo en seguimientos de hasta 10 años. Esto permitiría, teóricamente, una detección precoz y una intervención adecuada, lo que facilitaría el establecer medidas terapéuticas, no basadas en la edad cronológica sino en la capacidad del individuo. Parece que de nuevo una intervención multimodal es eficiente en este modelo de prevención. Los diferentes estudios han incluido el ejercicio físico en sus diferentes modalidades: ejercicio aeróbico (196), ejercicio de resistencia (197) e incluso Tai Chi (198), con resultados favorables. También diferentes tipos de ejercicio físico combinado han demostrado una mejora de capacidad funcional, de resistencia, de capacidad cognitiva y de calidad de vida (199). La mejora de la situación cognitiva se demostró de forma objetiva en los subdominios de memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. De hecho, los estudios que incluían una combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de fuerza eran más eficaces que los modelos aislados a la hora de enlentecer el deterioro cognitivo (200). No quedan tan claros los efectos específicos sobre las diversas funciones cognitivas. Otra de las variables consideradas, que pueden afectar a la relación subyacente entre fragilidad y cognición, es la situación emocional. De hecho, la depresión se ha considerado factor de riesgo y a la vez consecuencia de la fragilidad (201). El soporte social y la edad avanzada también se han relacionado con incidencia de fragilidad cognitiva en ancianos que viven en su domicilio (202, 203).

En cuanto a las medidas preventivas, una intervención primaria sobre ancianos con fragilidad cognitiva reversible incluiría la promoción de actividad física, actividades de estimulación cognitiva, ejercicio y dieta saludable (modelo de DietMed). Por otra parte, se debería incluir una modificación de los estilos de vida (suspensión de tabaco, estabilización emocional, interacción social, calidad y cantidad de sueño, peso adecuado y óptimo control metabólico) (46). En el caso de la fragilidad cognitiva potencialmente reversible se requieren medidas encuadradas en la prevención secundaria. Para ello se requiere una VGE en la que se determina la causa fundamental y se plantea una intervención multimodal basada en la evidencia. Otras medidas son más genéricas e incluyen el tratamiento de la comorbilidad, la prevención de las caídas, la promoción de ejercicio físico y el soporte nutricional (159). En los casos de deterioro cognitivo ya irreversible también se requiere una VGE para modular las intervenciones, con el

objetivo de conseguir una adecuada calidad de vida y un intento de rehabilitación o mantenimiento funcional.

En este punto sería fundamental priorizar los objetivos y prioridades del paciente, considerando el riesgo beneficio basado en el grado de fragilidad. En el año 2017 se publicó un documento de la OMS (204) que introduce el concepto de capacidad intrínseca, entendido como un método para definir envejecimiento saludable en términos de funcionalidad, no de acumulo de enfermedades. Este modelo incluiría diferentes dominios: físico, psicológico y cognitivo. Los estudios de intervención no deberían limitarse exclusivamente a la función física, sino incorporar otros aspectos como nutrición, situación cognitiva, situación social y fragilidad psicológica, considerados de forma aislada o combinada. Este enfoque permitiría establecer medidas centradas en el paciente y no en los tradicionales objetivos clínicos.

Los programas de actividad física (ejercicios de resistencia, equilibrio y coordinación) han demostrado mejorar parámetros tan importantes como la fuerza muscular, la velocidad de la marcha y la movilidad en sujetos frágiles (65). En algunos metaanálisis se intuye que la suplementación nutricional mejora también la fuerza muscular (70).

Mucho se ha publicado acerca la influencia de la situación nutricional y la cognición. En general, los mecanismos descritos están relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación crónica de bajo grado mantenida y la alteración en los mecanismos de autofagia. Todos ellos se han relacionado con la presencia de obesidad, SM e insulino-resistencia.

El cerebro es muy susceptible al daño oxidativo, ya que expresa poca capacidad antioxidante en relación con otros tejidos. Este hecho conlleva la acumulación de péptidos neurotóxicos como la beta amiloide, relacionada con una mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer cuando presenta niveles más elevados (81). El consumo de una dieta con un perfil antioxidante, como la DietMed, se ha relacionado con una mejora en las funciones cognitivas.

Otro mecanismo descrito ha sido la neuroinflamación, relacionada con la existencia de inflamación crónica de bajo grado y mantenida. Este proceso se ha asociado con la obesidad, con diversas enfermedades crónicas y con el envejecimiento, sin olvidar su efecto sobre la fragilidad física y el deterioro cognitivo (205). Dietas consideradas no saludables y caracterizadas por ser ricas en grasas saturadas y azúcares, se han relacionado con un deterioro en las funciones cognitivas (206). Otro gran grupo de entidades relacionadas con la presencia de deterioro cognitivo han sido los factores de riesgo cardiovascular y metabólico (207). En la fisiopatogenia se ha descrito la acumulación de adiposidad a nivel central y la

infiltración ectópica grasa, especialmente a nivel de músculo, ambos relacionados con un incremento en la ingesta y mayor sedentarismo. A largo plazo, obesidad y trastornos metabólicos se han asociado con un deterioro de funciones cognitivas, con mayor incidencia de obesidad y demencia en edades más avanzadas. Esto se ha podido demostrar en una revisión sistemática que incluía 28 estudios longitudinales con periodos de seguimiento de hasta 40 años (208). Entre los mecanismos que pudieran explicar este hecho aparecen las comorbilidades vasculares existentes en sujetos con sobrepeso a edades tempranas (HTA, dislipemia aterogénica y DM) (209, 160, 210). A nivel cerebral se expresaría en forma de leucoaraiosis (210), que son hiperintensidades de la sustancia blanca que reflejan un bajo flujo sanguíneo cerebral mantenido relacionado con la génesis de deterioro cognitivo (210), inestabilidad, caídas y fragilidad física (211). Otro mecanismo sería la acumulación y activación de macrófagos en el tejido adiposo (88), lo que mantiene el estado de inflamación crónica ya referido mediante la liberación persistente de citoquinas proinflamatorias (FNT, interleucina 6 e interleucina 1b). Este incremento se ha relacionado con riesgo más elevado de presentar demencia (212). El consumo de dietas hipocalóricas, la reducción ponderal y el consumo de alimentos ricos en antioxidantes se ha relacionado con una reducción en los marcadores de inflamación sistémica (213).

Otro de los mecanismos apuntados ha sido la autofagia, definida como un proceso de degradación lisosomal encargado de eliminar elementos dañados, especialmente agregados proteicos. En los estudios publicados, tanto la existencia de deterioro cognitivo como de demencia, se ha asociado con defectos en este mecanismo de depuración basado en la autofagia, lo que facilita la acumulación de beta-amiloide y proteínas tau. Un aspecto fundamental de este proceso de regulación se basa en una familia de proteínas denominada mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), que entre otras acciones regula los procesos de crecimiento, proliferación y muerte celular. A nivel cerebral interviene en el metabolismo de la glucosa, metabolismo energético, función mitocondrial y autofagia, todos ellos fundamentales en la génesis del deterioro cognitivo asociado a la edad y la enfermedad de Alzheimer (214). La alteración en los procesos de señalización de mTOR se ha implicado en el desarrollo de diversas enfermedades como DM, diversos tumores y algunas enfermedades neurodegenerativas (215). Uno de los mayores inductores de autofagia es la privación alimentaria, lo que explica el efecto de las denominadas dietas de ayuno intermitente sobre la incidencia de deterioro cognitivo (216).

En la búsqueda de elementos dietéticos con un papel antioxidante y antiinflamatorio se ha pretendido defender la idea de que algunos componentes dietéticos, e incluso la posible

interacción entre ellos, podría ser útil a la hora de mejorar la salud cerebral, con posibilidad de reducir la incidencia de presentar deterioro cognitivo o incluso demencia. Los estudios diseñados al respecto han incluido diversos elementos: vitaminas (betacaroteno, ácido fólico, vitaminas C, D, E, B12 y B6), ácidos grasos omega-3, minerales (magnesio, zinc) y otros elementos muy heterogéneos en cuanto a su naturaleza química (ginkgo biloba, fitoestrógenos, ajo, resveratrol o cafeína). La evidencia disponible en este campo no es muy sólida y los resultados son, en la mayoría de los casos, inconsistentes (217). Ha sido más útil hablar de patrones dietéticos, que incluyen estas propiedades antioxidantes y moduladoras de la inflamación. Entre ellos cobra un especial interés la DietMed. De tal forma que un alto grado de adherencia a este patrón dietético ha demostrado a largo plazo una reducción significativa en el riesgo de presentar deterioro cognitivo (218) y enfermedad de Alzheimer (219), pero también ha demostrado una reducción en sintomatología depresiva, reducción de fragilidad e incluso una reducción de las estancias hospitalarias. En cuanto a los dominios cognitivos afectados los efectos son positivos en memoria episódica, orientación temporal, memoria semántica, lenguaje, atención y concentración (220).

El mecanismo de actuación exacto no ha quedado establecido y posiblemente sea multicausal. Las moléculas que muestran un especial efecto protector en tejido nervioso están relacionadas con los ácidos grasos saturados y también los flavonoides (221). De forma genérica las diferentes moléculas presentes en este tipo de dieta se relacionan con un efecto antiinflamatorio y antioxidante: vitaminas A, E, ácido fólico, flavonoides y algunas moléculas de naturaleza lipofílica como el betacaroteno y el alfa-tocoferol (222). La dieta Mediterránea se asocia con cierto grado de restricción calórica, lo que mejora procesos como la resistencia insulínica, el perfil glucémico y el perfil lipídico (223). En definitiva, la adherencia a este modelo de dieta en edades tempranas se asocia con una mayor probabilidad de envejecimiento saludable (224).

En España, la mayor parte de la investigación en este ámbito está enmarcada dentro de los Proyectos PREDIMED (225) y PREDIMED PLUS (226). Otro proyecto interesante, diseñado en Finlandia, es el FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) (227). Ambos incluyen otros componentes que están integrados en un estilo de vida saludable. Otro modelo de dieta, también relacionado con este perfil de resultados es el DASH (*Dietary Approaches to Stop hypertension*). Algunos autores utilizaron un modelo de dieta combinado con DietMed y DASH y demostraron un enlentecimiento en el proceso de deterioro cognitivo asociado a la edad (228).

Ciertos tipos de dieta expresan también un estilo de vida por lo que es difícil extraer conclusiones acerca del efecto aislado de un determinado patrón dietético. En los últimos años se han publicado muchos artículos en los que se demuestra que la inclusión de DietMed sería un aspecto fundamental en el proceso de envejecimiento saludable, con una reducción en el riesgo de presentar fragilidad, deterioro funcional e incluso una menor incidencia de deterioro cognitivo (229, 207, 160). La programación combinada de ejercicio físico (aeróbico o de resistencia) podría mejorar el perfil inflamatorio con efecto modulador sobre PCR e interleucina 6 (230).

## 5.5 INTERVENCIONES EN FRAGILIDAD.

En una revisión sistemática publicada en 2017 se establece la efectividad de varias intervenciones a la hora de prevenir o reducir la fragilidad: ejercicio físico (se valoran diferentes esquemas que varían en duración, frecuencia y tipo de ejercicio), intervención nutricional, entrenamiento cognitivo, VGE y técnicas de rehabilitación (231). Los autores llaman la atención sobre el grado de adherencia, que es próximo al 70% en la mayor parte de los estudios. En el apartado de recomendaciones se señala la necesidad de incorporar la fragilidad como factor pronóstico, y cuantificarlo antes y después de cada intervención. Por otra parte, en un intento por mejorar la generalización de los resultados, se deberían incluir ancianos con deterioro cognitivo. Un aspecto muy interesante es la inclusión de la figura del cuidador, ya que es clave en todo proceso de intervención.

### 5.5.1 Efecto de dieta y mortalidad.

Existe evidencia acerca del efecto beneficioso combinado de la restricción calórica y el ejercicio físico frente a los múltiples daños celulares que justifican el deterioro funcional relacionado con el envejecimiento. Su aplicación mejora la resistencia frente a todos los acontecimientos estresantes ambientales, lo que permite mantener un equilibrio razonable en condiciones de salud. Sin embargo, en presencia de enfermedad, comorbilidad, discapacidad o fragilidad los efectos deletéreos de la restricción calórica se expresan en forma de deterioro de la inmunidad. Por este motivo, desde hace años las diferentes publicaciones han defendido los efectos beneficiosos de determinados patrones dietéticos, especialmente la DietMed. Ya en el año 2003 Trichopolou (232) publicó en la revista *The New England Journal of Medicine* la evidencia de que la adherencia al patrón de DietMed se acompañaba de una reducción

significativa de la mortalidad (HR ajustado 0.75, IC 95% 0.64-0.87). Se trataba de un estudio prospectivo de base poblacional con 22.043 sujetos realizado en Grecia. El seguimiento mediano fue de 44 meses, con edades entre 20 y 86 años. Es importante destacar el empleo de la denominada escala de Dieta Mediterránea, que asignaba una puntuación entre 0 (mínima adherencia) y 9 (máxima adherencia). Dos puntos de incremento en esta escala se asociaban con una reducción del 25% en la mortalidad total (enfermedad coronaria y cáncer). Se introduce igualmente el concepto de que parece existir una interacción biológica entre los diferentes componentes de DietMed, que puede no apreciarse cuando se valoran por separado. Zaslavsky et al (233) demostraron que una ingesta más elevada de algunos compuestos como verduras, nueces y cereales integrales se relacionaba con una reducción de la mortalidad del 8%, 13% y 16% respectivamente. En contraposición, la adherencia a un tipo de dieta occidental, caracterizado por alta ingesta de productos fritos, dulces, comidas procesadas, carnes rojas, grano refinado y productos lácteos enteros se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad y discapacidad asociada al envejecimiento (OR 0.58, IC95% 0.36-0.94,  $p=0.02$ ) (234). Los autores describen como envejecimiento saludable un modelo compuesto donde incluyen diversas funciones: cardiovascular, metabólica, músculo-esquelética, respiratoria, mental y cognitiva.

Otro trabajo fundamental del mismo equipo fue el estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) (235), de carácter multicéntrico y realizado en 9 ciudades europeas con un seguimiento de 74.607 sujetos mayores de 60 años. Se valoraba la adherencia a DietMed y su efecto sobre la esperanza de vida. También utilizaban una escala de adherencia con las mismas puntuaciones y significación (de 0 a 9). Por cada incremento en 2 unidades de esta escala se apreciaba una reducción del 8% en mortalidad global. En este caso modificaron la escala de adherencia utilizada y sustituyeron los ácidos grasos insaturados por los monoinsaturados, para así poder aplicarla a otros países no pertenecientes al área mediterránea.

### 5.5.2 Dieta y sarcopenia.

De forma general el patrón de DietMed parece reducir el riesgo de presentar osteoporosis y sarcopenia en el anciano. Entre los estudios de diseño transversal destaca uno realizado en Reino Unido, con una muestra de 2.570 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 79 años (236). La adherencia a DietMed se relacionó con un incremento en la masa muscular y fuerza de extremidades inferiores con una ganancia de 1.7% en masa libre de grasa. El otro, realizado en Taiwan, analiza 327 sujetos con edades superiores a 65 años y demuestra que el

consumo elevado de proteínas de origen vegetal es un factor protector de pérdida de masa muscular (237). Cuando se analizan las diferencias entre ingestas dietéticas de los sujetos con o sin sarcopenia se aprecia que los sujetos con sarcopenia tienen una ingesta más baja de proteínas, ácidos grasos, ácido fólico, magnesio, vitamina D, Vitamina B12, fósforo y selenio. Además, el grupo con sarcopenia apenas practicaba algún tipo de actividad física y, de forma genérica, tenía una peor calidad de vida (238, 239).

### 5.5.3 Dieta y fragilidad.

Un factor que define el posible desarrollo de fragilidad son los hábitos dietéticos. La suplementación con proteínas combinada con un programa de ejercicio físico, especialmente de resistencia, es capaz de contrarrestar la pérdida de masa muscular y bloquear el desarrollo de fragilidad física (240). El modelo de DietMed ha demostrado disminuir la incidencia de fragilidad y discapacidad (59). Un aspecto fundamental radica en las propiedades antioxidantes de algunos elementos que parecen proteger del desarrollo de fragilidad (241). Otros autores sostienen que la adherencia a DietMed se asocia con cambios beneficiosos en la microbiota del individuo que favorecen una reducción de fragilidad con mejora cognitiva y una reducción simultánea de los marcadores inflamatorios, en especial PCR e interleucina 17 (242).

En las tablas 6-9 se describen algunos de los estudios sobre DietMed y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad.

Tabla 6. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO TRANSVERSAL.

ESTUDIOS CON DISEÑO TRANSVERSAL			
Autor, año y referencia	Diseño	Población	Riesgo de fragilidad
<b>Bollwein, 2013(97)</b>	Transversal	192 sujetos  Voluntarios no institucionalizados  Edad > 75 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.19</b> (IC 95% 0.05-0.82, p=0.011)  Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> </ul>
<b>Zbeida, 2014 (243)</b>	Diseño transversal	2791 voluntarios; parte del estudio NHANES (Edad media 71.2 años)  1786; estudio MABAT ZAHAV. (Edad media 74.9 años)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.71</b> (IC 95% 0.511-0.974, p=0.034) ↑ velocidad de la marcha en alta adherencia.</li> <li>• <b>OR=0.51</b> (IC 95% 0.276-0.934, p=0.029) ↓ discapacidad en alta adherencia.</li> </ul>
<b>Fougère, 2016 (244)</b>	Diseño transversal	304 sujetos  Edad > 77 años  Parte del estudio TRELONG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación positiva entre alta adherencia a DietMed y <b>SPPB&gt;7</b> (p&lt;0.05).</li> </ul>
<b>Kim, 2019 (245)</b>	Diseño transversal	3675 sujetos  Edad ≥ 65 años  Cohorte del <i>Korea National Health and Nutrition Examination Survey</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.64</b> (IC 95% 0.44-0.93, p=0.014) ↑ fuerza de prensión en alta adherencia. VARONES.</li> <li>• <b>OR=0.47</b> (IC 95% 0.31-0.69, p=0.001) ↑ fuerza de prensión en alta adherencia. MUJERES</li> </ul>
<b>Mendes, 2020 (246)</b>	Diseño transversal	1491 sujetos  Edad >65 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=1.50</b> (IC 95% 1.09-2.05) ↓ fuerza de prensión en baja adherencia.</li> </ul>

SPPB: *Short Physical Performance Battery*. NHANES: *National Health and Nutrition Survey*. MABAT ZAHAV: *Israeli National Health and Nutrition Survey*. DietMed: Dieta mediterránea.

**Tabla 7. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (I).**

ESTUDIOS CON DISEÑO LONGITUDINAL			
Autor, año y referencia	Diseño	Población	Riesgo de fragilidad
<b>Milaneschi, 2011 (247)</b>	Prospectivo Base poblacional	935 sujetos No institucionalizados Edad >65 años Cohorte del estudio InCHIANTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>OR ajustado a discapacidad motora: <b>OR=0.73</b> (IC 95% 0.41-1.28, p=0.27). Alta adherencia a DietMed frente a baja adherencia.</li> <li>Descenso de puntuación en SPPB (9 años): Puntuación promedio <b>0.9</b> (EE=0.41, p=0.03). Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> <li>Incidencia ajustada de discapacidad motora: <b>HR=0.71</b> (IC 95% 0.51-0.98, p=0.04). Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> </ul>
<b>Talegawkar, 2012 (105)</b>	Prospectivo Base poblacional	690 sujetos No institucionalizados Edad >65 años Cohorte del estudio InCHIANTI	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OR=0.30</b> (IC 95% 0.14-0.66) Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> </ul>
<b>Shahar, 2012 (248)</b>	Prospectivo Base poblacional	2225 sujetos No institucionalizados Edad ≥ 70 años Estudio Health ABC	<p>Velocidad más elevada: (p=0.02)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo de alta adherencia <b>1.19 (0.19)</b></li> <li>Grupo media adherencia <b>1.16 (0.21)</b></li> <li>Grupo baja adherencia <b>1.15 (0.19)</b></li> </ul>
<b>León-Muñoz, 2014(96)</b>	Prospectivo Base poblacional	1815 sujetos No institucionalizados Edad ≥ 60 años Seguimiento a 3.5 años	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>OR=0.59</b> (IC 95% 0.37-0.95) Alta adherencia (2º tercil) frente a baja adherencia. p=0.02</li> <li><b>OR=0.48</b> (IC 95% 0.30-0.77) Alta adherencia (3º tercil) frente a baja adherencia. p=0.02</li> </ul>

*The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study.* EE: error estándar.

**Tabla 8. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (II).**

ESTUDIOS CON DISEÑO LONGITUDINAL			
Autor, año y referencia	Diseño	Población	Riesgo de fragilidad
<b>Luz, 2015 (124)</b>	Estudio de cohortes prospectivo	1872 sujetos No institucionalizados Edad > 60 años  Cohorte del estudio Seniors-ENRICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.40</b> (IC 95% 0.20-0.81, p=0.009) Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> <li>• <b>OR=1.61</b> (IC 95% 0.85-3.03, p=0.14)</li> <li>• Alta adherencia a patrón de dieta occidental.</li> </ul>
<b>Chan, 2015 (249)</b>	Estudio de cohortes prospectivo	2724 sujetos No institucionalizados Edad ≥ 65 años Seguimiento a 4 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR= 0.59</b> (IC 0.42-0.85, p=0.004), reducción de fragilidad por cada 10 unidades de incremento de DQI-I.</li> </ul>
<b>Veronese, 2017 (99)</b>	Cohortes prospectivo  Base poblacional	2564 mujeres 1857 varones Cohorte del estudio <i>Osteoarthritis Initiative</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.71</b> (IC 95% 0.50-0.99, p=0.047) Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> </ul>
<b>Struijk, 2018</b>	Prospectivo  Base poblacional	1630 sujetos No institucionalizados Edad ≥ 60 años  Seguimiento a 3.5 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.67</b> (IC 95% 0.48-0.94, p=0.02) Alta adherencia a DietMed mayor agilidad frente a baja adherencia.</li> <li>• <b>OR=0.69</b> (IC 95% 0.40-0.88, p=0.01) Alta adherencia a DietMed menor limitación a movilidad frente a baja adherencia.</li> <li>• <b>OR=0.60</b> (IC 95% 0.45-0.79, p=0.001) Alta adherencia a DietMed mejor función física frente a baja adherencia.</li> </ul>
<b>Rahi, 2018 (95)</b>	Cohortes prospectivo  Base poblacional	560 sujetos No institucionalizados Edad ≥ 75 años Cohorte del estudio <i>Three-City- Bordeaux</i> Seguimiento a 2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OR=0.32</b> (IC 95% 0.14-0.72, p=0.006) Alta adherencia frente a baja adherencia.</li> </ul>

Diet Quality Index-International (DQI-I). DietMed: Dieta mediterránea.

**Tabla 9. Estudios fundamentales que hacen referencia a la adherencia al modelo de dieta mediterránea y su efecto sobre el desarrollo de fragilidad. DISEÑO LONGITUDINAL (III).**

ESTUDIOS CON DISEÑO LONGITUDINAL			
Autor, año y referencia	Diseño	Población	Riesgo de fragilidad
<b>Isanejad, 2018 (250)</b>	Prospectivo Base poblacional	554 sujetos Edad 65-72 años Cohorte del estudio OSTPRE-FPS Seguimiento a 3 años	Mujeres en niveles de alta adherencia a DietMed presentaban <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mayor velocidad de marcha</b></li> <li>• <b>Mayor masa muscular esquelética en extremidades inferiores. (<i>p for trend</i> ≤0.041).</b></li> </ul>
<b>Ortolá, 2019(251)</b>	Prospectivo Base poblacional	2042 sujetos Edad ≥ 60 años Cohorte del estudio Seniors-ENRICA Seguimiento a 6 años	Por cada 1 punto en score de dieta mediterránea (MDS) se aprecia una <b>menor acumulación de déficits</b> (modificación de modelo de fragilidad acumulativo de Rockwood). <b>β -2.20 (IC 95% -3.56, -0.84, <i>p for trend</i> 0.002).</b>
<b>Huang, 2021 (252)</b>	Prospectivo Base poblacional	666 sujetos Edad > 60 años Seguimiento a 3 años	Correlación positiva en grupo de alta adherencia (Q4 vs Q1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Frutas y verduras (β 0.069, p=0.019)</b></li> <li>• <b>Proteínas (β 0.092, p=&lt;0.01)</b></li> </ul>

OSTPRE-FPS: Osteoporosis Risk Factor and Prevention - Fracture Prevention Study.

#### 5.5.4 Ejercicio físico y fragilidad.

Una revisión sistemática mostró que el ejercicio físico puede ser beneficioso en términos de funcionalidad y mejora en la capacidad para realizar actividades básicas. Incluso apuntó a un posible efecto sobre la calidad de vida, aunque las conclusiones se vieron limitadas por la heterogeneidad de los estudios incluidos (253). Entre los tipos de ejercicio valorados los de fuerza y de potencia fueron los más efectivos a la hora de reducir la incidencia de fragilidad. La eficacia de los ejercicios de fuerza dependió especialmente de variables como intensidad, volumen y velocidad de contracción muscular. Entre los más clásicos destaca el de Fiatarone

(254), publicado en la revista JAMA en el año 1990, donde ya describían resultados positivos en nonagenarios que realizaban un programa de ejercicio de fuerza durante 8 semanas. En esta muestra se demostraron mejoras en parámetros fundamentales como velocidad de la marcha, hipertrofia muscular y fuerza en extremidades inferiores. Posteriormente se han publicado diversas revisiones sistemáticas. En dos de ellas se valoró el efecto del ejercicio sobre composición corporal y la modulación sobre el estado inflamatorio (255, 256) y otra profundizó en el efecto de un programa de ejercicio multimodal sobre la capacidad funcional del anciano frágil (257).

Una de las últimas revisiones sistemáticas (258), publicada en el año 2018, describió el efecto del ejercicio de fuerza sobre hipertrofia muscular, fuerza y potencia muscular, funcionalidad e incidencia de caídas en ancianos frágiles. Los criterios de fragilidad analizados fueron heterogéneos. Seis estudios incluían la clasificación de Fried y el resto criterios para valorar capacidad o ejecución de actividades básicas. De forma global, el ejercicio de fuerza aislado o combinado mejoraba la fuerza muscular máxima entre un 6.6 y un 37 %. Se apreciaban incrementos en masa muscular entre un 3.4-7.5%, en potencia muscular en un 8.2% y en un 4.7-58.1% en la capacidad funcional. Este último parámetro se relacionó con miedo a presentar caídas, riesgo de sufrirlas y también deterioro en la calidad de vida. La mayor parte de los estudios incluidos valoraban velocidad de la marcha, TUG, bipedestación, SPPB e incidencia de caídas. Respecto a la velocidad de la marcha se encontró una mejora entre 5.8 y 18.6% a las 12 semanas; y en el TUG mejorías significativas entre el 5.5 y el 20.4% a las 12 semanas. Igualmente, se apreciaron mejoras máximas en la ejecución de la prueba de bipedestación hasta un 23.7%. En los estudios que utilizaron el SPPB como medida se describieron mejoras significativas de hasta el 11.4% a las 24 semanas de seguimiento. Otro aspecto que se valoró fue la relación entre potencia y fuerza muscular, con una reducción más evidente de la potencia muscular, más estrechamente relacionada con la capacidad funcional. Se sugiere que un programa de ejercicios de fuerza combinado con ejercicios de equilibrio y de marcha, reduce la incidencia de caídas y es perfectamente tolerado por el anciano frágil.

En otra de las revisiones sistemáticas (255) se defiende un efecto sobre la inflamación, fuerza muscular y funcionalidad en el grupo de ancianos frágiles. En la última actualización realizada en 2021 (256) se detalla el efecto beneficioso sobre diferentes marcadores inflamatorios. En el único estudio realizado en ancianos frágiles (259) se detectó una mejora en el factor neurotrófico cerebral, en el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y en la hormona de crecimiento. La mayor parte de los estudios analizados se han realizado en ancianos sanos, donde se demuestra que el ejercicio aeróbico, el de fuerza y el esquema combinado, consiguen

una reducción en inflamación. Otra de las conclusiones interesantes es que los programas de ejercicio planteados, incluso en población frágil, son seguros.

Por último, en la revisión publicada en 2018 sobre efectividad de entrenamiento multimodal (257), se apreciaron efectos beneficiosos sobre fuerza máxima, velocidad de la marcha y TUG en ancianos frágiles. Una de las limitaciones señaladas por los autores es que se incluye el ejercicio de fuerza como parte de una intervención multicomponente, por ello no siempre es fácil extraer conclusiones específicas. Además, se hace especial énfasis en la necesidad de un periodo de entrenamiento inicial, con progresivo aumento de intensidad para obtener los mejores resultados en fuerza y capacidad funcional.

El ejercicio físico puede tener otros efectos sobre la fragilidad, en especial sobre función cognitiva y sintomatología depresiva, aunque este aspecto está menos estudiado. Un estudio controlado y aleatorizado (260) demostró que, tanto un programa de entrenamiento de fuerza tradicional, como otro de potencia combinada, mejoraron parámetros de función cognitiva global, memoria a corto plazo y tareas duales en mujeres sin demencia. En 2018 se publicó un metaanálisis (261) que incluía 33 estudios con una muestra total de 1877 participantes, donde se demostraba la evidencia sobre el efecto beneficioso del ejercicio de resistencia en la reducción de sintomatología depresiva en los ancianos, independientemente de su estado de salud y de los efectos obtenidos sobre fuerza muscular. En el apartado de limitaciones los autores señalan la heterogeneidad del diseño de los estudios, en cuanto a intervención y la falta de datos sobre adherencia al ejercicio.

Otro aspecto poco estudiado ha sido el de los condicionantes sociales de la fragilidad. En este punto también el ejercicio físico parece ser útil a través de la mejora de autonomía e independencia, lo que lleva al individuo a una participación social más activa.

Un aspecto interesante es el diseño de programas multicomponente en un intento por aprovechar los efectos positivos sobre la capacidad física, equilibrio, movilidad e incluso control de tensión arterial (262). Los estudios analizados incluyen sujetos institucionalizados y no institucionalizados, con diferentes patologías (fragilidad, HTA, DM, artrosis, osteoporosis y cardiopatía isquémica). Algunos efectos beneficiosos requieren de más tiempo de seguimiento -hasta 24 meses en algún modelo-. En este tipo de programas también se han descrito efectos beneficiosos a nivel cognitivo. Existen dos revisiones sistemáticas recientes (263, 264) que han demostrado mejorías en memoria, atención, fluencia verbal, destreza visomotora e incluso dominio cognitivo global.

Un aspecto nuclear en este tipo de intervenciones es la posibilidad de revertir la situación de fragilidad, y así en un estudio clínico aleatorizado (265) se diseñó un programa de ejercicio multicomponente con ejercicios de fuerza, resistencia, coordinación, equilibrio y flexibilidad. A los 6 meses de seguimiento se consiguió revertir la situación de fragilidad en un 31.4% de los sujetos. Concretamente mejoraron la realización de actividades básicas (según índice de Barthel), de actividades instrumentales (índice de Lawton), la marcha y el equilibrio (escala de Tinetti) y la funcionalidad global (SPPB). El grado de cumplimiento recogido fue del 47.3%. Los autores concluyen que las características del programa ideal serían las siguientes: duración mayor o igual a 5 meses, periodicidad de 3 días por semana y duración aproximada de 30-45 minutos por sesión. Por último, destacan que la realización del programa en una instalación adecuada es más efectiva que la intervención aislada en domicilio. Como en otros estudios, se apunta un efecto beneficioso sobre depresión (*Yesavage Geriatric Depression Index*), mejora en puntuación de escalas cognitivas (MMSE) e incluso mejora en calidad de vida EQ-5D (EuroQol-5D). Finalmente, se apunta a un ahorro de gasto sanitario, ya que desciende el número de visitas a los centros de Atención Primaria.

Algún estudio analiza el efecto de este tipo de intervenciones en sujetos institucionalizados en residencia y describen resultados positivos en prevención de caídas, reducción de fragilidad e incluso de mortalidad (266). La eficacia de este tipo de programas en ancianos hospitalizados también ha sido demostrada (267, 268). De forma más estructurada existen programas de promoción de ejercicio físico multicomponente, como el programa *Vivifrail* (269), que pretende prevenir fragilidad y caídas en los mayores. Este programa se enmarca en la Estrategia de Promoción de la salud y calidad de vida en la Unión Europea.

#### 5.5.5 Efecto combinado de dieta y ejercicio físico sobre fragilidad.

Como se ha comentado anteriormente, uno de los aspectos más importantes, por su implicación en la práctica diaria, es la posibilidad de revertir la fragilidad. La evidencia sostiene que la progresión del individuo hacia una situación de fragilidad se asocia con una peor situación funcional, menor autonomía, peor situación nutricional, mayor deterioro de calidad de vida e incremento de riesgo a nivel social.

La mayor parte de los estudios defienden una intervención multifactorial, que incluya ejercicio físico e intervención nutricional. Uno de los estudios más importantes es el estudio aleatorizado PRE FRAIL 80, que se basa en una intervención interdisciplinar con ejercicio físico en una población de sujetos  $\geq 80$  años, prefrágiles, con una duración de 6 meses (270). Otras

intervenciones incluidas fueron la adaptación de la dieta hacia un modelo DietMed, la revisión de la polifarmacia y la prescripción potencialmente inadecuada, así como la valoración social. En el seguimiento a 12 meses, la fragilidad fue menor (8.2 vs 23.9%) en el grupo de intervención (riesgo relativo-RR- 2.90; 95% 1.45-8.69), y la reversión de prefragilidad a categoría de robusto también fue mayor (14.1 % vs 1.1%,  $p < 0.001$ ). Otros aspectos positivos fueron la mejora en la situación funcional y nutricional, la adherencia al modelo DietMed, la percepción de calidad de vida y el grado de movilidad en el grupo de intervención.

Otro estudio realizado en Atención Primaria con 352 sujetos mayores de 65 años, catalogados como prefrágiles o frágiles, demuestra cómo una intervención multifactorial que incluía programa de ejercicio, entrenamiento cognitivo, revisión de fármacos y toma de suplementos nutricionales orales, consiguió revertir medidas de fragilidad (SPPB, fuerza de prensión, test de alcance funcional y reducción de polifarmacia) (271). En este caso se simplifica la intervención nutricional enfocando el tratamiento a la optimización de la ingesta proteica.

Quedaría pendiente aclarar si los resultados obtenidos se mantienen a largo plazo y determinar si la intervención es coste-efectiva. En este sentido, recientemente se han publicado algunos protocolos de ensayo controlado y aleatorizado (272) que pretenden valorar cómo se maneja la fragilidad en Atención Primaria y si las intervenciones multifactoriales (nutricional, ejercicio físico y revisión de prescripción) son coste-efectivas. En un estudio australiano realizado en 2015 con 241 sujetos mayores de 70 años no institucionalizados (273), se realizó una aproximación a los gastos asociados a una intervención multifactorial de 12 meses de duración. El coste que supuso la reversión de fragilidad fue de 15.955 dólares en general y de 41.428 dólares para el subgrupo frágil. Existía una probabilidad del 30% de que la intervención fuera coste-efectiva en el grupo general. Esta cifra mejoraba hasta el 63% en el subgrupo de muy frágiles. No se pudo demostrar el efecto sobre calidad de vida medida mediante EQ-5D. Otro aspecto muy interesante de este grupo fue la importancia de la adherencia en el grupo intervención, que duplicó al grupo control (274). Respecto a la duración del efecto de la intervención, algún estudio demuestra que los efectos de un programa multifactorial (ejercicio de fuerza, educación nutricional e intervención psicosocial) de 6 meses de duración se mantienen al menos en los 3 meses siguientes tras la intervención (275).

Por tanto, la existencia de fragilidad y prefragilidad condiciona un pronóstico negativo a diferentes niveles, especialmente en sujetos de edad avanzada. Un concepto fundamental es la posibilidad de revertir estas situaciones mediante un abordaje combinado que considere la

intervención nutricional y un programa de ejercicio físico. En este sentido se propone una intervención multimodal basada en un modelo de DietMed en sujetos con edad superior a los 55 años, con un seguimiento de 2 años, para estudiar el efecto sobre la incidencia de fragilidad y prefragilidad y la posibilidad de reversión de dicho síndrome. Además, se propone estudiar los factores que se asocian con el desarrollo de fragilidad y prefragilidad, con especial atención a aquellos factores que puedan ser considerados reversibles y, por tanto susceptibles de tratamiento.

## 6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

### Hipótesis

En adultos mayores existen factores de riesgo de fragilidad relacionados con el patrón dietético y la ingesta de diversos alimentos y nutrientes, y con el nivel de ejercicio físico. Estos pueden cambiar a través de las intervenciones condicionando el desarrollo de fragilidad en el futuro. Deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo no modificables como la edad, el género, la comorbilidad y biomarcadores que pueden modificar la asociación existente entre los factores de riesgo modificables y el desarrollo de fragilidad. Por tanto, es posible aproximarse a modelos explicativos de fragilidad en esta población.

### Objetivo primario:

- Elaborar modelos explicativos de progresión y regresión de fragilidad y de prefragilidad después de 1 y 2 años de seguimiento en adultos mayores con SM y sobrepeso/obesidad tras una intervención basada en recomendaciones sobre DietMed.

### Objetivos secundarios:

- Describir la asociación entre adherencia a la DietMed y fragilidad en el momento de la inclusión en el estudio.
- Desarrollar modelos explicativos de fragilidad y de prefragilidad en el momento de la inclusión.
- Describir prevalencia e incidencia de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento y comparar las prevalencias de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años con el valor basal en las mismas muestras.
- Evaluar la asociación entre cambios en la adherencia a la DietMed y la incidencia de progresión de fragilidad y prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento.
- Evaluar la asociación entre cambios en la adherencia a la DietMed y la incidencia de regresión de fragilidad y de prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para este trabajo se seleccionó la muestra del estudio PREDIMED - Plus, ensayo de campo multicéntrico, aleatorizado con grupo paralelo y duración de 6 años. Se diseñó como un programa de intervención multifactorial con el objetivo de reducir el exceso de mortalidad y morbilidad cardiovascular en sujetos con obesidad o sobrepeso y SM. En el grupo de intervención se propuso un programa intensivo de pérdida ponderal basado en el modelo de DietMed tradicional hipocalórica junto con actividad física y terapia conductual y en el grupo control consejos sobre DietMed junto con cuidados habituales para la prevención cardiovascular. En el presente estudio se detallan resultados basales y longitudinales tras 1 y 2 años de seguimiento, sin análisis por intención de tratar.

En el ensayo participan más de 20 centros con un reclutamiento total de 6874 participantes. La selección de los voluntarios se llevó a cabo entre los años 2013 y 2016 para una intervención de 6 años de duración, con un seguimiento de 8 años para los eventos clínicos.

Para una descripción más detallada del proyecto se puede consultar la dirección: [www.predimedplus.com/](http://www.predimedplus.com/).

Los objetivos principales del estudio PREDIMED-Plus son:

- Evaluar el efecto de una intervención sobre estilo de vida basada en DietMed, actividad física y terapia conductual, frente a un grupo control de intervención no intensiva, en cuanto a incidencia de eventos cardiovasculares (ictus no mortal, muerte cardiovascular o infarto de miocardio no mortal) y pérdida ponderal, y su mantenimiento a largo plazo.

Como objetivos secundarios se plantearon los siguientes:

- Evaluar si la intervención intensiva ejerce un efecto positivo sobre reducción de perímetro abdominal y otras condiciones relacionadas: síndromes coronarios agudos con o sin revascularización coronaria, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, DM tipo 2 y sus complicaciones, trombosis venosa profunda, incidencia
-

- global de cáncer y cáncer específico en localizaciones principales (mama, colo-rectal, pulmón, estómago y próstata).
- Evaluar si la intervención intensiva ejerce un efecto positivo sobre reducción de fracturas óseas, enfermedad de cálculos biliares y gota.
- Evaluar si la intervención intensiva ejerce un efecto positivo sobre reducción de enfermedades neurodegenerativas (demencia y enfermedad de Parkinson), depresión unipolar y trastornos de conducta alimentaria.

Igualmente, se valoró el efecto de la intervención sobre una serie de marcadores intermedios:

- Patrón dietético global e ingesta de nutrientes.
- Presión arterial sistólica y diastólica. Porcentaje de personas que requieren tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Alteraciones del trazado electrocardiográfico.
- Lípidos en sangre, glucemia basal en ayunas, función renal, ácido úrico, niveles de PCR, hemoglobina A1c, función hepática.
- Función cognitiva, calidad de vida y síntomas psicopatológicos.

Entre los criterios de inclusión se aplicaron los siguientes:

- Varones entre los 55 y 75 años.
- Mujeres entre los 60 y 75 años.
- IMC  $\geq 27$  y  $< 40$  Kg/m<sup>2</sup>.
- Cumplir al menos 3 criterios de SM según Alberti et al. (129). Se define la presencia de SM como la existencia de 3 de 5 de los siguientes factores: perímetro de cintura elevado ( $\geq 80$  cm en mujeres y  $\geq 94$  cm en varones), triglicéridos elevados (o empleo de fármacos para hipertrigliceridemia como indicador alternativo), colesterol HDL (o empleo de fármaco específico como indicador alternativo), HTA (o empleo de fármaco hipotensor como indicador alternativo), glucemia basal alterada (o empleo de fármaco para hiperglucemia como indicador alternativo).

Entre los criterios de exclusión se aceptaron los siguientes:

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- Institucionalización del participante (en residencias o centros de larga estancia).
- Historia documentada de enfermedad cardiovascular previa, incluyendo angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular (ya sea isquémico o hemorrágico, incluidos los ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica sintomática que haya requerido cirugía o que fuera diagnosticada con técnicas de imagen vascular, arritmias ventriculares, fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III o IV de la *New York Heart Association*), miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico  $\geq 5,5$  cm de diámetro o cirugía de aneurisma de aorta.
- Cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años (con excepción del cáncer de piel no melanoma).
- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada (por razones religiosas, problemas de deglución, etc.) o incapacidad para realizar actividad física.
- Baja probabilidad de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo con los estadios de Prochaska y DiClemente del modelo de estadios de cambio (276).
- Incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.).
- Inclusión en otro programa de consejos para pérdida ponderal ( $> 5$  kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
- Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses previos al inicio del estudio.
- Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses.
- Historia de resección del intestino delgado o grueso.
- Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Obesidad de origen endocrino conocido (con la excepción de hipotiroidismo tratado).
- Alergia a alimentos o componentes de la DietMed.

- Inmunodeficiencia o estado VIH positivo.
- Cirrosis o insuficiencia hepática.
- Trastornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, depresión con hospitalización en los últimos 6 meses.
- Toda condición severa de comorbilidad con esperanza de vida inferior a los 24 meses.
- Consumo problemático de alcohol o síndrome de dependencia alcohólica (o ingesta total diaria de alcohol > 50 g) o abuso de drogas en los últimos 6 meses.
- Historia de trasplante de órgano vital.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.
- Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.
- Uso actual de medicación para la pérdida de peso.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico aleatorizado.
- A los pacientes con una infección aguda o inflamación (por ejemplo, neumonía) se les permitió participar en el estudio 3 meses después de su recuperación.
- Cualquier otra condición que pudiera interferir con la realización del protocolo del estudio.

Los pacientes fueron reclutados por los médicos de familia de los Centros de salud asociados. Una vez informado el paciente se realizó un periodo de rodaje o evaluación previa de 4 semanas de duración. En la tabla 10 se describen de forma genérica las visitas y los cuestionarios utilizados en cada una de ellas.

Tabla 10. Tabla genérica con las diferentes pruebas realizadas a lo largo de las diferentes visitas.

	EVALUACIÓN PREVIA			INICIO	6M	AÑO1	AÑO2	AÑO 3	AÑO 4	AÑO 5	AÑO 6	AÑO 7	AÑO 8
	S1	S2	S3										
1. CUESTIONARIO DE ELEGIBILIDAD	X												
2. REGISTRO DE ALIMENTOS (3 DIAS)	e		c										
3. MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS*	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. CUESTIONARIO GENERAL				X									
5. 137-item FFQ			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. CUESTIONARIO DIETA MEDITERRANEA (17/14-items)**				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7. CUESTIONARIOS DE ACTIVIDAD FÍSICA‡	e†		c†	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8. TEST DE LA SILLA (Evaluación actividad física)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9. ACELEROMETRÍA			e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
10. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO					X	X	X	X	X	X	X	X	X
11. ELECTROCARDIOGRAMA	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. MEDICIONES DE TENSIÓN ARTERIAL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
13. RECOGIDA DE MUESTRA DE SANGRE				X	X	X		X		X		X	X
14. RECOGIDA DE ORINA MATUTINA				X	X	X		X		X		X	X
15. RECOGIDA DE UÑAS				X		X		X		X		X	X
16. PRUEBAS COGNITIVO-NEUROPSICOLÓGICAS‡			X				X		X		X		X
17. CUESTIONARIOS CLÍNICO-PSICOPATOLÓGICOS€	e		X			X	X	X	X	X	X	X	X
18. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA≈	e		X			X		X		X		X	

S: Visita de selección; FFQ: Cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos; M: mes; e: Entrega; r: Recogida.

\*Las mediciones antropométricas incluirán: peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera.

‡Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota en su versión reducida, y los cuestionarios PAR-Q, RAPA (RAPA1 y RAPA2) y el de preguntas de sedentarismo del NHS; †Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota largo.

\*\*Se trata de cuestionarios breves de adhesión a Dieta Mediterránea. En el grupo control se utilizará el mismo cuestionario que se usó en PREDIMED (Schroeder et al, 2011) y que tiene 14 ítems. En el grupo de intervención intensiva se utilizará el cuestionario de Dieta Mediterránea hipocalórica (ver más abajo) que tiene 17 ítems.

‡Mini-Mental State Examination, test del reloj, fluencia verbal semántica y fonológica (animales + P), dígitos (batería WAIS-III) directos e inversos y test del trazo.

€Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso y criterios diagnósticos TCA. ≈Cuestionario de salud SF-36.

Tomado del protocolo PREDIMED-plus, disponible en: <https://www.predimedplus.com/>.

### 7.1.1 Cuestionarios utilizados en el estudio

1. Hábitos alimentarios e ingesta dietética. Se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado con 137 ítems. Además, se utilizó una escala de 17 ítems de DietMed hipocalórica para evaluar el cumplimiento de la intervención y para orientar las entrevistas de motivación durante el seguimiento (ver anexo 1).

2. Actividad física. En la visita 1 se les proporcionó el cuestionario largo de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (ver anexo 2). Durante las visitas de seguimiento se utilizó una versión reducida de un cuestionario validado por Elosua et al (277).

a. Además, en las visitas de seguimiento se realizó la prueba de la silla (30 segundos) para evaluar la forma física, el cuestionario PAR-Q (*Physical Activity Readiness Questionnaire*), RAPA (RAPA1 y RAPA2) (*Rapid Assessment of Physical Activity*) y el de preguntas de sedentarismo del NHS. Ver anexos 3 y 4.

b. Cada participante aleatorizado al grupo de intervención intensiva recibió un podómetro para autocontrol de los pasos caminados cada día.

3. Valoración clínico-psicopatológica:

a. Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (278, 279). Ver anexo 5.

## 7.2 VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO

- Criterios de fragilidad (tomados a partir del índice de L. Fried (1)):
  - Agotamiento: Cualquiera de las respuestas siguientes a dos cuestiones tomadas de la prueba BDI-II: “No tengo la energía suficiente para hacer muchas cosas” o “No tengo energía suficiente para hacer nada” y “Estoy demasiado cansado o agotado para hacer muchas de las cosas que solía hacer” o “Estoy demasiado cansado o agotado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer”.
  - Baja actividad física: quintil más bajo de los valores de nuestra muestra en METS.minuto/semana (equivalentes metabólicos por minuto/semana). Recogido mediante el cuestionario largo de actividad física en el tiempo libre de Minnesota.
  - Función física: test de la silla a los 30 segundos. Los resultados se clasifican en función del número de veces que el sujeto se levanta de la silla en el tiempo

descrito, estratificado por edad y sexo. Los niveles 1, 2 y 3 corresponden al 5, 25 y 50 percentil respectivamente, de la distribución del valor máximo de repeticiones. Se consideró baja función física si solo se alcanzaba el nivel 1.

Se considera:

1. Prefragilidad: existencia de 1 o 2 criterios
2. Fragilidad: existencia de 3 criterios

### 7.3 VARIABLES EXPLICATIVAS

- Edad (en el momento de inclusión en el estudio)
- Género (hombre, mujer)
- IMC (kg/m<sup>2</sup>)
- Cuestionario de adherencia a la DietMed (17 puntos; estudio Predimed-Plus -anexo 1-). Esta variable se introduce en los modelos estudiados de forma continua (1 a 17 puntos), en 2 categorías alrededor de la mediana basal y en 4 categorías de adherencia -baja (0-6 puntos), baja/moderada (7-8 puntos), moderada/alta (9-10 puntos) y alta (11-17 puntos)-.
- Comorbilidad: antecedentes de asma o bronquitis crónica, fractura osteoporótica, depresión, cáncer, DM, nefropatía, HTA, hipercolesterolemia, vasculopatía-cardiopatía
- Polifarmacia (≥ 5 fármacos en el momento del reclutamiento).
- Nivel educativo alcanzado (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más).
- Estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).
- Consumo de tabaco (fumador, exfumador, no fumador).

### 7.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describen con medias y desviaciones estándar, medianas, rangos intercuartílicos, máximos y mínimos, en función de su distribución. Las variables categóricas se describen con su rango de frecuencias absolutas y relativas.

Para realizar el análisis estadístico se excluyó a los pacientes con valores perdidos en alguno de los cuestionarios y pruebas necesarios para establecer la frecuencia de fragilidad o de prefragilidad -BDI-II test, cuestionario de actividad física Minnesota-REGICOR, test de la silla- y a aquellos sin datos en el cuestionario de 17 puntos de adherencia a la DietMed.

La asociación entre adherencia a la DietMed y fragilidad en el momento de la inclusión en el estudio se analizó a través de modelos uni- y multivariantes con regresión logística binaria. Las variables dependientes fueron fragilidad (sí/no), prefragilidad (sí/no) y cada uno de los criterios de fragilidad de forma aislada (agotamiento -sí/no-, baja función física -sí/no- y baja actividad física -sí/no-). La variable independiente principal (adherencia a la dieta mediterránea) se introdujo en los modelos de 3 maneras: de forma continua (1 a 17 puntos), en 2 categorías alrededor de la mediana basal y en 4 categorías de adherencia -baja (0-6 puntos), baja/moderada (7-8 puntos), moderada/alta (9-10 puntos) y alta (11-17 puntos). Los modelos multivariantes fueron ajustados por centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta de energía (incluyendo solo valores no extremos: <4000 o > 800 Kcal/día en varones y <3500 o > 500 Kcal/día en mujeres), enfermedades (DM, HTA, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor) y por la interacción género\* puntuación de adherencia a dieta mediterránea. Cuando esta interacción fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), se describieron los datos de mujeres y varones por separado. También se evaluaron los modelos sin términos de interacción.

Se estudió la prevalencia de fragilidad y de prefragilidad en el momento basal, a 1 y 2 años (casos/muestra estudiada en cada momento) y la incidencia acumulada de progresión y regresión de fragilidad y de prefragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento (casos incidentes/población en riesgo). Las prevalencias a 1 y 2 años se compararon con la prevalencia basal mediante el test de McNemar.

El criterio de fragilidad actividad física disminuida (quintil inferior de la muestra estudiada) se valoró considerando el quintil inferior de la muestra basal ( $\leq 671.3$  METS. min/semana) y el del seguimiento a 1 y 2 años ( $\leq 1118.9$  METS.min/semana, en cada caso). Las estimaciones a partir de este último punto de corte solo se muestran en el material complementario.

La asociación univariada entre variables asociadas a progresión o regresión de fragilidad y de prefragilidad se realizó mediante regresión logística binaria.

Para elaborar los 8 modelos explicativos de progresión y de regresión de fragilidad y de prefragilidad después de 1 y 2 años de seguimiento se empleó regresión logística binaria multivariante incluyendo como variables dependientes la progresión o la regresión de

fragilidad y prefragilidad (sí/no). Las variables independientes incluidas fueron edad; género; adherencia basal a la dieta mediterránea (puntuación del cuestionario de 17 ítems); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (diferencia en la puntuación a 1 y 2 años con respecto al valor basal); IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ; diferencia en el IMC a 1 y 2 años con respecto al valor basal); antecedentes de DM, HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o diabetes; polifarmacia ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo). Los modelos se ajustaron por cuartiles de reclutamiento por nodos y por grupo de intervención durante el estudio. No se incluyeron en el ajuste las variables ingesta de energía diaria, ni cambios en la ingesta de energía diaria a 1 y 2 años, por mostrar en todos los modelos univariantes un valor de OR de 1.000, con un IC 95% entre 0.999 y 1.001.

Se consideró un valor p significativo aquel  $< 0.05$ . Se utilizó el software IBM SPSS Statistics 23.

### Consentimiento informado/Comité de Ética:

Las juntas de revisión institucional de todos los centros de reclutamiento aprobaron el protocolo de estudio. Todos los participantes firmaron los formularios de consentimiento por escrito.

## 8. RESULTADOS

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Estudio basal

El número de pacientes válidos para el estudio fue de 6842 (mujeres 48.6%; edad mediana 65 años; rango intercuartílico- RI- 61,69). El estudio descriptivo basal se muestra en la tablas 11 y 12. La puntuación mediana para el cuestionario de adherencia a DietMed en la cohorte completa fue de 8 puntos (RI 7,10).

**Tabla 11. Variables basales de los participantes según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea (I)**

	Grado de Adherencia a Dieta Mediterránea				p
	Bajo	Bajo-medio	Medio-alto	Alto	
<b>Puntuación [DietMed (0 a 17)]</b>	<b>0-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>	<b>11-17</b>	
<b>N</b>	1648	1846	1766	1582	
<b>Edad (años cumplidos)</b>	64 (60-68)	65 (61-69)	65 (62-69)	66 (62-69)	<0,001
<b>Mujer -n (%)</b>	629 (38.2)	880 (47.7)	907 (51.4)	906 (57.3)	<0,001
<b>Índice de Masa Corporal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.4 (30.0-35.1)	32.3 (30.0-35.2)	32.3 (29.8-34.8)	31.7 (29.6-34.5)	<0,001
<b>Ingesta energética (kcal/día) (N=6637)</b>	2457.4 (2109.3-2859.3)	2337.2 (1979.4-2728.7)	2292.3 (1993.6-2669.5)	2228.0 (1885.7-2629.4)	<0,001
<b>Actividad física (METs-min/semana)</b>					
<u>Ligera</u>	447.6 (0-1118.9)	447.6 (0-1118.9)	419.6 (0-1118.9)	447.6 (0-1118.9)	0.115
<u>Moderada</u>	0.0 (0-1049.0)	139.9 (0-1258.7)	419.6 (0-1573.4)	559.4 (0-1748.3)	<0,001
<u>Vigorosa</u>	55.9 (0-727.3)	55.9 (0-786.7)	111.9 (0-1118.9)	167.8 (0-1286.7)	<0,001
<u>Total</u>	1599.1 (699.3-2937.1)	1682.1 (839.2-3227.3)	2021.0 (880.7-3496.5)	2237.8 (1146.9-3835.7)	<0,001

DietMed: dieta mediterránea; MET, trabajo metabólico equivalente.

Los resultados se expresan como mediana (RI). Ingesta energética diaria: n=6624 (solo se incluyeron valores <4000 o > 800 Kcal/d en varones y <3500 o > 500 Kcal/d en mujeres). IMC valores < 27 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 12. Variables basales de los participantes según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea (II)**

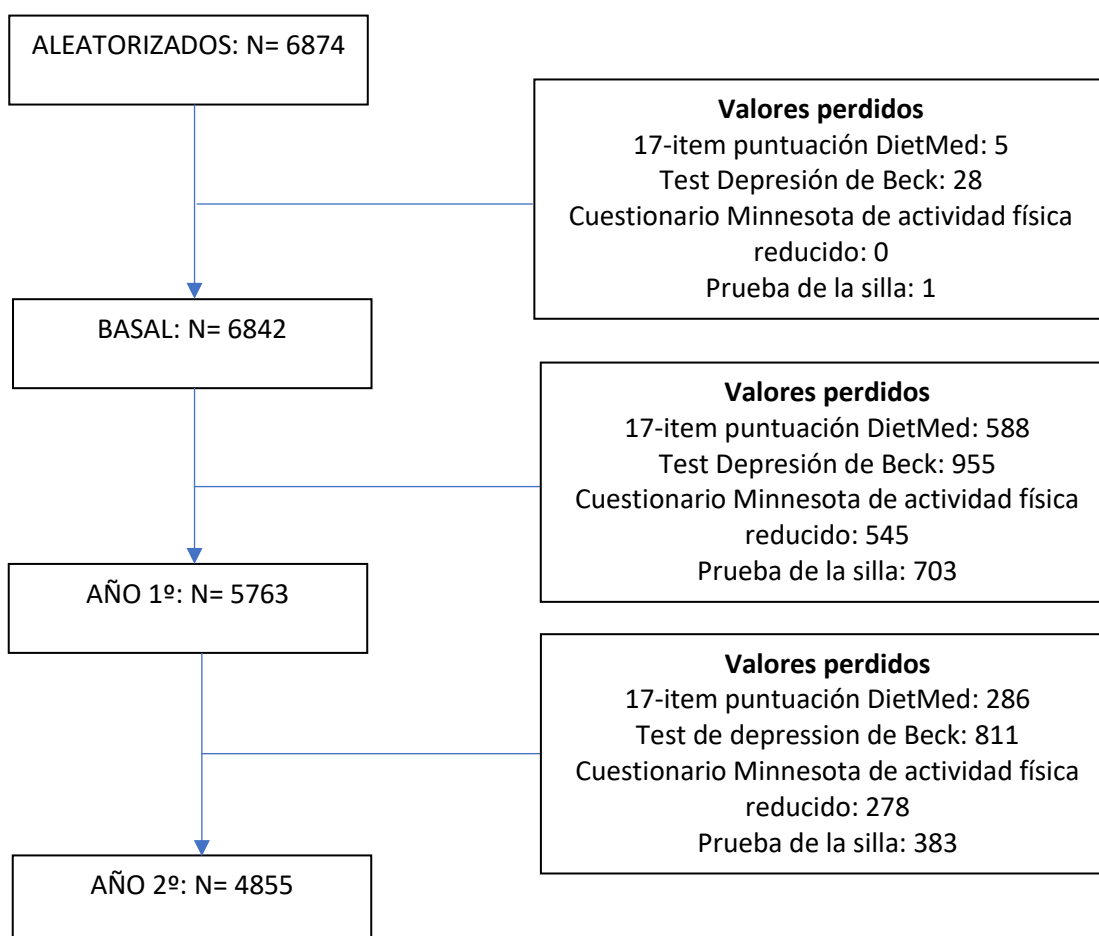
	Grado de Adherencia a Dieta Mediterránea				p
	Bajo	Bajo-medio	Medio-alto	Alto	
Puntuación [DietMed (0 a 17)]	0-6	7-8	9-10	11-17	
<sup>a</sup> Diabetes basal -n (%)	428 (26.0)	581 (31.5)	560 (31.7)	513 (32.4)	<0,001
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia -n (%)	1128 (68.4)	1268 (68.7)	1216 (68.9)	1133 (71.6)	<0,001
Historia de depresión -n (%)	319 (19.4)	389 (21.1)	366 (20.7)	350 (22.1)	0.278
<sup>c</sup> Hipertensión arterial basal -n (%)	1381 (83.8)	1543 (83.6)	1479 (83.7)	1289 (81.5)	0.004
Historia de neoplasia -n (%)	120 (7.3)	136 (7.4)	115 (6.5)	121 (7.6)	0.610
Historia de enfermedad pulmonar -n (%)	71 (4.3)	77 (4.2)	88 (5.0)	75 (4.7)	0.631
<sup>d</sup> Osteoporosis -n (%)	17 (1.0)	34 (1.8)	26 (1.5)	32 (2.0)	0.108
Cardiopatía o arteriopatía -n (%)	44 (2.7)	47 (2.5)	43 (2.4)	5.2 (3.3)	0.441
Nefropatía -n (%)	107 (6.5)	100 (5.4)	107 (6.1)	78 (4.9)	0.227
<sup>e</sup> Polifarmacia -n (%)	650 (39.4)	820 (44.4)	788 (44.6)	714 (45.1)	0.003
<sup>f</sup> Fumador -n (%)					
Fumador actual	255 (15.5)	251 (13.7)	192 (10.9)	155 (9.8)	<0,001
Exfumador	732 (44.6)	799 (43.5)	752 (42.7)	686 (43.5)	
Nunca fumador	656 (39.9)	785 (42.8)	816 (46.4)	735 (46.6)	
<sup>g</sup> Situación matrimonial -n (%)					
Casado	1281 (77.8)	1412 (76.9)	1353 (77.0)	1168 (74.2)	0.595
Soltero	83 (5.0)	90 (4.9)	91 (5.2)	86 (5.5)	
Divorciado	119 (7.2)	145 (7.9)	139 (7.9)	138 (8.8)	
Viudo	164 (10.0)	190 (10.3)	175 (10.0)	183 (11.6)	
Máximo nivel educativo alcanzado -n (%)					
Estudios Primarios o menos	781 (47.4)	932 (50.5)	865 (49.0)	768 (48.5)	<0,001
Enseñanza Secundaria	515 (31.3)	554 (30.0)	496 (28.1)	411 (26.0)	
Enseñanza Superior	352 (21.4)	360 (19.5)	405 (22.9)	403 (25.5)	

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Los resultados se expresan como mediana (RI). Ingesta energética diaria: n=6624 (solo se incluyeron valores <4000 o > 800 Kcal/d en varones y <3500 o > 500 Kcal/d en mujeres). IMC valores < 27 kg/m<sup>2</sup>. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Antes de aleatorización. 50 pacientes con datos incompletos -27 (1.6%), 11 (0.6%), 7 (0.4%), 5 (0.3%) en cada grupo de adherencia respectivamente-. <sup>c</sup>Antes de aleatorización. 45 pacientes con datos incompletos -15 (0.9%), 15 (0.8%), 9 (0.5%), 6 (0.4%) en cada grupo de adherencia respectivamente-. <sup>d</sup>Historia de fracturas osteoporóticas <sup>e</sup>Al menos cinco fármacos. <sup>f</sup>28 pacientes con datos incompletos -5 (0.3%), 11 (0.6%), 6 (0.3%), 6 (0.4%) en cada grupo de adherencia respectivamente-. <sup>g</sup>22 pacientes con datos

En la figura 1 se muestran los participantes seguidos 1 y 2 años después del reclutamiento. Se excluyó a los pacientes con valores perdidos en el cuestionario de adherencia a la DietMed de 17 ítems, en el test de depresión BDI-II, en el cuestionario Minnesota de actividad física reducido y en la prueba de la silla.

FIGURA 1. Sujetos incluidos al inicio del ingreso, a 1 y 2 años de seguimiento



La adherencia más elevada a DietMed se relacionó con una menor ingesta energética y mayor prevalencia de DM, HTA y dislipemia de forma basal. También se relacionó con mayor nivel de actividad física, con diferencias más acusadas en los grupos de actividad física moderada y vigorosa. El grupo que mostraba mayor adherencia fue predominantemente el de mujeres.

El grupo de alta adherencia a DietMed era también el de más polifarmacia y el que menos antecedentes de hábito tabáquico incluía. Además, el 25.5% tenía estudios superiores.

En el análisis basal 1073 pacientes (15.7%) describieron más sensación de agotamiento en uno o dos de los ítems específicos del cuestionario BDI-II, 1383 (20.2%) realizaban una actividad física reducida (quintil más bajo  $\leq 671.33$  METS. min/ semana), y 2453 (35.9%) se clasificaron en el nivel 1 según la prueba de levantarse de una silla.

La categoría de prefragilidad fue diagnosticada en 3402 sujetos (49.7%), la de fragilidad en 200 (2.9%). La distribución de los criterios de fragilidad según los niveles de adherencia a DietMed se muestra en la tabla 13. La distribución de los criterios de fragilidad combinados se muestra en el material complementario (tabla 34).

**Tabla 13. Distribución basal de los criterios de fragilidad y prevalencia de prefragilidad y fragilidad según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea**

	Adherencia a la dieta Mediterránea				p
	Baja	Baja-media	Media-alta	Alta	
Puntuación [DietMed (0 a 17)]	0-6	7-8	9-10	11-17	
N	1648	1846	1766	1582	
Agotamiento (Depresión Beck)	276 (16.7)	313 (17.0)	260 (14.7)	224 (14.2)	0.053
Baja actividad física (quintil más bajo ≤ 671.33 METS. min/semana)	403 (24.5)	395 (21.4)	340 (19.3)	245 (15.5)	<0.001
Baja funcionalidad (Test de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3)	610 (37.0)	729 (39.5)	637 (36.1)	477 (30.2)	<0.001
<sup>a</sup> Fragilidad	58 (3.5)	62 (3.4)	47 (2.7)	33 (2.1)	0.054
<sup>b</sup> Prefragilidad	864 (52.4)	978 (53.0)	882 (49.9)	678 (42.9)	<0.001

Los resultados se expresan como N (%)

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

<sup>a</sup> Si se cumple con los tres criterios estudiados (agotamiento, baja actividad física o baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Si se cumple con 1 de los criterios de fragilidad estudiados (agotamiento, baja actividad física o baja capacidad funcional) o la combinación de 2 (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física+ baja capacidad funcional).

Las diferencias en la adherencia fueron estadísticamente significativas para los siguientes criterios de fragilidad: baja actividad física, baja funcionalidad, agotamiento/bajo nivel de actividad física, agotamiento/baja funcionalidad y baja actividad física/baja funcionalidad. La proporción de sujetos con alguno de los criterios de fragilidad mencionados (o combinación) fue menor en el grupo de adherencia elevada.

La relación entre los niveles de adherencia a DietMed hipocalórica y los criterios de fragilidad se describe en las tablas 14 (análisis univariado) y 15 (análisis multivariante).

**Tabla 14. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis univariado**

Puntuación [DietMed (0 a 17)]	Adherencia a la dieta Mediterránea				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	0-6	7-8	9-10	11-17		
<b>N</b>	1648	1846	1766	1582		
<b>Agotamiento (Depresión Beck)</b>	ref	1.015 (0.850-1.212; 0.870)	0.858 (0.714-1.032; 0.104)	0.820 (0.677-0.993; 0.042)	0.002	0.013
<b>Baja actividad física (quintil más bajo ≤671.33 METS. min/semana)</b>	ref	0.841 (0.718-0.985; 0.032)	0.737 (0.626-0.867; <0.001)	0.566 (0.474-0.675; <0.001)	0.010	<0.001
<b>Baja funcionalidad (Test de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3)</b>	ref	1.111 (0.969-1.273; 0.133)	0.960 (0.835-1.104; 0.567)	0.735 (0.634-0.851; <0.001)	0.007	<0.001
<b><sup>a</sup>Prefragilidad (vs ningún criterio cumplido de fragilidad)</b>	ref.	1.020 (0.890-1.168; 0.779)	0.885 (0.772-1.015; 0.081)	0.654 (0.568-0.753; <0.001)	0.010	<0.001
<b><sup>b</sup>Fragilidad</b>	ref	0.953 (0.662-1.372; 0.794)	0.750 (0.507-1.108; 0.148)	0.584 (0.379-0.901; 0.015)	0.005	0.007
<b>Prefragilidad y fragilidad (vs ningún criterio cumplido)</b>	ref.	1.016 (0.889-1.162; 0.816)	0.874 (0.764-1.000; 0.050)	0.643 (0.559-0.738; <0.001)	0.011	<0.001

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

<sup>a</sup> Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

En todos los modelos univariados un elevado nivel de adherencia a la DietMed (11-17 puntos), cuando se comparó con niveles de adherencia bajos (0-6 puntos), se asoció con una menor probabilidad de presentar uno o más criterios de fragilidad. [OR (p): 0.820 (0.042); 0.566 (<0.001); 0.735 (<0.001); 0.610 (0.003); 0.714 (0.012); 0.586 (<0.001)]. El OR de ser frágil fue 0.584 (p=0.015) y de prefrágil 0.654 (p<0.001). El OR de ser frágil o prefrágil fue 0.643 (p<0.001) en el grupo de mayor adherencia a DietMed.

**Tabla 15. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante**

Puntuación [DietMed (0 a 17)]	Adherencia a la dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) para Criterios de Fragilidad				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	0-6	7-8	9-10	11-17		
<b>Agotamiento (Depresión Beck)<sup>1</sup></b>	ref	0.736 (0.545-0.983; 0.045)	0.586 (0.423-0.812; 0.001)	0.604 (0.422-0.864; 0.006)	0.153	0.003
<b>Baja actividad física (quintil más bajo ≤671.33 METS. min/semana)<sup>2</sup></b>	ref	0.839 (0.660-1.065; 0.150)	0.630 (0.486-0.818; 0.001)	0.695 (0.526-0.919; 0.011)	0.065	0.002
<b>Baja funcionalidad (Test de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3)<sup>3</sup></b>	ref	1.212 (1.002-1.467; 0.048)	0.965 (0.791-1.176; 0.723)	0.858 (0.691-1.065; 0.166)	0.085	0.048
<b><sup>a</sup>Prefragilidad<sup>5</sup> (vs sin criterios de fragilidad)</b>	ref	1.057 (0.873-1.280; 0.567)	0.854 (0.702-1.038; 0.113)	0.705 (0.571- 0.872; 0.001)	0.092	<0.001
<b><sup>b</sup>Fragilidad<sup>4</sup></b>	ref	0.823 (0.434-1.561; 0.552)	0.290 (0.116-0.725; 0.008)	0.479 (0.201-1.142; 0.097)	0.120	0.022
<b>Prefragilidad y fragilidad<sup>6</sup> (vs sin criterios de fragilidad)</b>	ref	1.044 (0.863-1.262; 0.656)	0.832 (0.684-1.010; 0.064)	0.694 (0.562-0.857; 0.001)	0.101	<0.001

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor). Interacción género\* puntuación de adherencia a dieta mediterránea (0-6, 7-8, 9-10, 11-17).

<sup>a</sup> Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>1</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue significativo en la 3ª categoría de DietMed (p=0.025). N=6494

<sup>2</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue significativo en la 4ª categoría de DietMed (p=0.036). N=6505

<sup>3</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6505

<sup>4</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6304

<sup>5</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue significativo en la 3ª categoría de DietMed (p=0.022). N=6494

<sup>6</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6494

Después de ajustar por otras variables explicativas la asociación fue estadísticamente significativa únicamente para agotamiento (OR 0.604, p=0.006), bajo nivel de actividad física (OR 0.695, p=0.011) y agotamiento/baja capacidad funcional (OR 0.607, p=0.043). El riesgo de ser frágil fue 0.479 (p=0.097), de ser prefrágil 0.705 (p=0.001), de ser frágil o prefrágil 0.694 (p<0.001) en el nivel de alta adherencia respecto al de baja adherencia. La tendencia p fue <0.05 en cada modelo uni- y multivariado, excepto cuando se estudió conjuntamente la baja actividad física y la baja funcionalidad (p=0.095).

La interacción entre el género y las diferentes categorías de adherencia a la DietMed fue significativa en algunos modelos con los siguientes criterios de fragilidad: agotamiento, baja actividad física, agotamiento/baja capacidad funcional, baja actividad física/baja capacidad funcional y con el modelo que estudiaba el diagnóstico de fragilidad (ver tablas 16 y 17).

**Tabla 16. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante en varones**

	Adherencia a dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) por criterios de fragilidad.				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	0-6	7-8	9-10	11-17		
<b>N</b>	976	936	843	662		
<b>Puntuación [DietMed (0 a 17)]</b>	<b>0-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>	<b>11-17</b>		
<b>Agotamiento (Depresión Beck) N=3341</b>	ref	0.755 (0.557-1.023; 0.070)	0.596 (0.427-0.830; 0.002)	0.624 (0.433-0.899; 0.011)	0.099	0.005
<b>Baja actividad física (quintil más bajo ≤671.33 METS. min/semana) N=3341</b>	ref	0.848 (0.665-1.081; 0.184)	0.635 (0.487-0.829; 0.001)	0.711 (0.535-0.946; 0.019)	0.063	0.004
<b>Baja funcionalidad (Test de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) N=3341</b>	ref	1.223 (1.012-1.483; 0.037)	0.985 (0.806-1.205; 0.885)	0.875 (0.702-1.080; 0.233)	0.089	0.080
<b><sup>a</sup>Prefragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=3288</b>	ref	1.072 (0.884-1.300; 0.480)	0.878 (0.720-1.070; 0.198)	0.722 (0.582-0.895; 0.003)	0.095	<0.001
<b><sup>b</sup>Fragilidad N=3341</b>	ref	0.849 (0.440-1.641; 0.627)	0.287 (0.113-0.728; 0.009)	0.504 (0.207-1.229; 0.132)	0.135	0.030
<b>Prefragilidad y fragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=3341</b>	ref	1.061 (0.876-1.285; 0.544)	0.856 (0.702-1.042; 0.121)	0.713 (0.575-0.882; 0.002)	0.101	<0.001

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

<sup>a</sup> Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

**Tabla 17. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante en mujeres**

	Adherencia a dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) por criterios de fragilidad.				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P tendencia
	601	852	883	882		
N						
Puntuación [DietMed (0 a 17)]	<b>0-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>	<b>11-17</b>		
<b>Agotamiento (Depresión Beck) N=3153</b>	ref	1.053 (0.811-1.367; 0.697)	0.942 (0.723-1.228; 0.659)	0.807 (0.614-1.060; 0.123)	0.129	0.084
<b>Baja actividad física (quintil más bajo ≤671.33 METS. min/semana) N=3164</b>	ref	0.811 (0.639-1.029; 0.084)	0.784 (0.617-0.995; 0.046)	0.460 (0.355-0.596; <0.001)	0.061	<0.001
<b>Baja funcionalidad (Test de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) N=3164</b>	ref	0.984 (0.780-1.240; 0.890)	1.065 (0.845-1.342; 0.592)	0.733 (0.577-0.933; 0.011)	0.098	0.027
<b><sup>a</sup>Prefragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=3016</b>	ref	0.888 (0.706-1.116; 0.308)	0.874 (0.696-1.098; 0.248)	0.574 (0.456-0.722; <0.001)	0.115	<0.001
<b><sup>b</sup>Fragilidad (Frágil) N=3153</b>	ref	0.873 (0.533-1.430; 0.590)	0.976 (0.595-1.600; 0.922)	0.577 (0.330-1.011; 0.055)	0.097	0.085
<b>Prefragilidad y fragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=3153</b>	ref	0.884 (0.706-1.108; 0.284)	0.872 (0.697-1.091; 0.230)	0.562 (0.448-0.704; <0.001)	0.126	<0.001

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

<sup>a</sup> Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

Cuando el término de interacción género/puntuación de adherencia a DietMed se retiró de los modelos se observó una baja probabilidad, estadísticamente significativa, de estar incluido en las categorías frágil/prefrágil para el grupo de elevada adherencia con cualquier criterio de fragilidad o combinación.

En mujeres, cuanto mayor fue la adherencia a DietMed menor fue el riesgo de presentar fragilidad, excepto para los siguientes criterios: agotamiento, agotamiento/baja funcionalidad y fragilidad. En varones, esta asociación solo apareció con los criterios agotamiento (OR 0.624; p=0.011; p de tendencia 0.005) y baja actividad física (OR 0.711; p=0.019; p de tendencia 0.004). Cuando se consideraron las situaciones de prefragilidad y prefragilidad/fragilidad se detectó una asociación con DietMed estadísticamente significativa (p de tendencia <0.001, tanto para varones como para mujeres). Los datos de adherencia para criterios combinados de fragilidad para hombres y mujeres se muestran en las tablas 37 y 38 del material complementario.

El análisis se repitió considerando la puntuación de adherencia a DietMed como una variable continua (tabla 18) o como una variable categórica ( $\geq 9$  vs  $\leq 8$ ) (tabla 41 del material complementario).

**Tabla 18. Relación entre adherencia a la Dieta Mediterránea (puntuación 17 ítems) y criterios de fragilidad**

Adherencia a dieta Mediterránea (puntuación como variable continua)					
	OR crudo	95%CI; p	OR ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke (crudo/ajustado)
Agotamiento (Depresión de Beck) N=6842/N=6494	0.966	0.942-0.990; <b>0.005</b>	0.922*	0.880-0.965; <b>0.001</b>	0.002/0.153
Baja actividad física (quintil más bajo $\leq 671.33$ METS. min/semana) N=6842/N=6505	0.921	0.900-0.942; <b>&lt;0.001</b>	0.935**	0.902-0.970; <b>&lt;0.001</b>	0.012/0.065
Baja funcionalidad (Prueba de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) N=6842/N=6505	0.957	0.940-0.975; <b>&lt;0.001</b>	0.977**	0.951- 1.004; 0.100	0.004/0.081
<sup>a</sup> Prefragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=6642/N=6304	0.940	0.924-0.958; <b>&lt;0.001</b>	0.948***	0.923-0.975; <b>&lt;0.001</b>	0.009/0.090
<sup>b</sup> Fragilidad N=6842/N=6494	0.928	0.880-0.979; <b>0.006</b>	0.878*	0.786-0.981; <b>0.002</b>	0.005/0.116
Prefragilidad y fragilidad (vs ningún criterio de fragilidad) N=6842/N=6494	0.938	0.921-0.955; <b>&lt;0.001</b>	0.946*	0.921-0.972; <b>&lt;0.001</b>	0.010/0.100

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos,  $\geq 5$  fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

<sup>a</sup>Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento+baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional).

<sup>b</sup> Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6494. \*\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6505. \*\*\* El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6304.

Como variable continua, por cada punto de incremento en la puntuación de 17-items, el OR de ser frágil o prefrágil fue de 0.878 y 0.948 respectivamente (con  $p < 0.005$  para todas las comparaciones, excepto para el criterio de baja funcionalidad - $p=0.100$ -). Considerando la adherencia como variable categórica, los OR descritos para fragilidad o prefragilidad fueron 0.406 y 0.766 respectivamente ( $p < 0.005$  para todas las comparaciones). Se observó una interacción (género\*puntuación DietMed) en el modelo ajustado para el criterio combinado agotamiento/baja funcionalidad ( $p=0.021$ ) y en el modelo de fragilidad para el criterio combinado agotamiento/baja actividad física/baja funcionalidad ( $p=0.049$ ). En estos modelos la

relación entre adherencia a DietMed y los criterios agotamiento/baja funcionalidad y agotamiento/baja actividad física/baja funcionalidad fue estadísticamente significativa únicamente para varones (OR 0.561, p=0.001; OR 0.404, p=0.006; respectivamente) -ver tabla 44 en material complementario-. Para comprobar la fortaleza de los modelos se repitió el análisis omitiendo los términos de interacción tal y como se puede apreciar en la tabla 42 (material complementario).

Las variables que se asociaron a prefragilidad o fragilidad en el estudio basal, tras ajustar por adherencia a la DietMed (introducida en los modelos categorizada en 4 niveles de adherencia, en 2 niveles alrededor de la mediana o como variable cuantitativa continua) se describen en las tablas 19 y 47 (material complementario).

**Tabla 19. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a la Dieta Mediterránea (puntuación 17 ítems)**

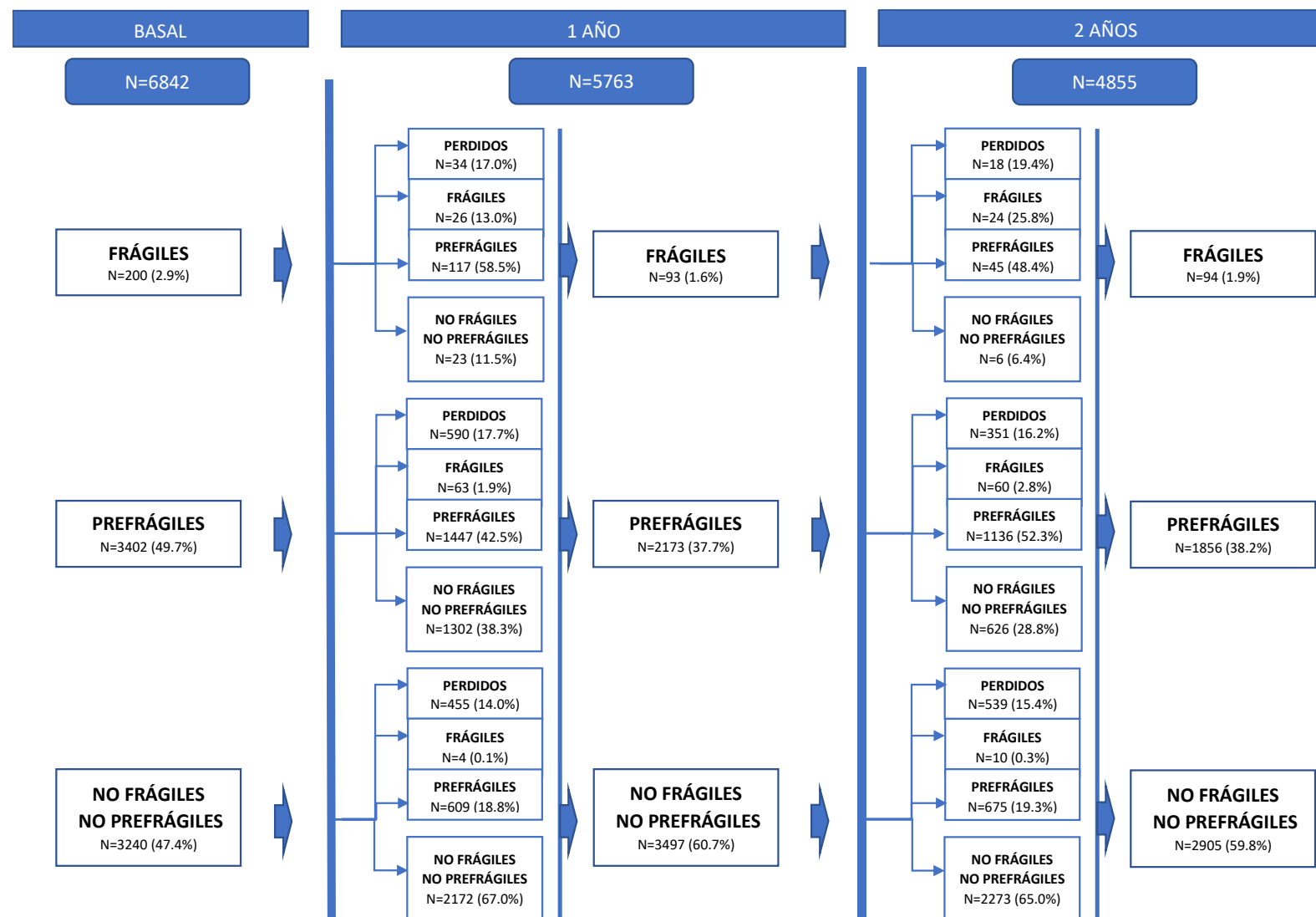
Adherencia DietMed (puntuación 17 ítems)				
		OR	IC 95%	p
<b>Fragilidad</b>	Adherencia DietMed (por cada punto de aumento)	0,878	0,786-0,981	0,022
	IMC	1,117	1,071-1,165	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,517	0,306-0,874	0,014
	Cardiopatía/vasculopatía	2,124	1,125-4,012	0,020
	Depresión	1,916	1,398-2,626	<0,001
	Historia de cáncer	1,608	1,033-2,503	0,035
	Polifarmacia	2,021	1,426-2,865	<0,001
<b>Prefragilidad</b>	Adherencia DietMed (por cada punto de aumento)	0,948	0,923-0,975	<0,001
	Edad	0,984	0,973-0,996	0,006
	IMC	1,103	1,086-1,120	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,866	0,754-0,995	0,043
	Tabaquismo (exfumador vs fumador activo)	0,657	0,556-0,777	<0,001
	Tabaquismo (nunca fumó vs fumador activo)	0,686	0,575-0,819	<0,001
	Fracturas osteoporóticas	1,573	1,023-2,420	0,039
	Depresión	1,503	1,313-1,720	<0,001
	Nefropatía	0,791	0,632-0,990	0,040
	Polifarmacia	1,573	1,402-1,765	<0,001

DietMed: Dieta mediterránea; IMC: índice de masa muscular. Variables de ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel de escolarización (escuela primaria o menos, escuela secundaria, universidad o más), tabaquismo (fumador activo, exfumador, nunca fumó), estado civil (casado, soltero, divorciado, viudo), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, >5 fármacos prescritos), ingesta de energía, comorbilidad (diabetes, HTA, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca/vasculopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular/fracturas, depresión, historia de cáncer) y el término de interacción género\*adherencia a la DietMed (4 categorías, 2 categorías o puntuación como variable cuantitativa discreta).

## 8.2 Seguimiento a 1 y 2 años

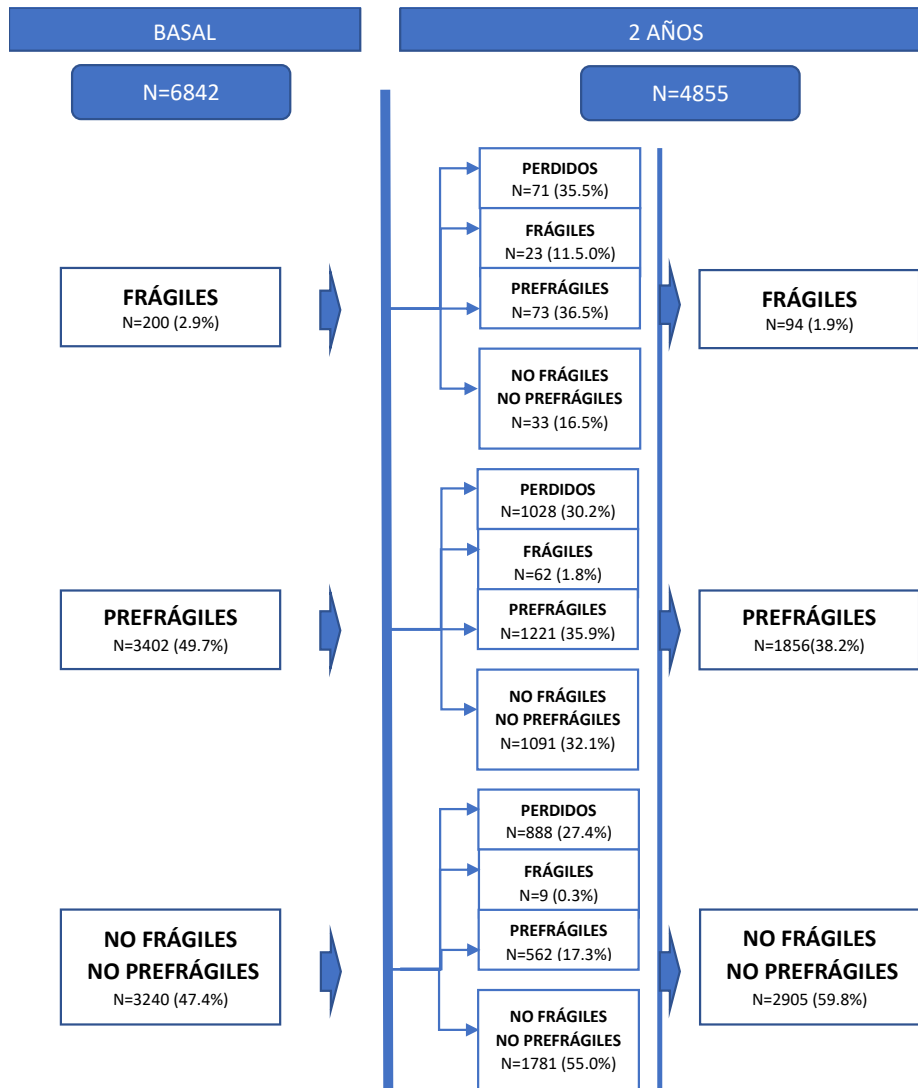
En la figura 2 se muestra la progresión de fragilidad y prefragilidad a 1 y 2 años.

**FIGURA 2. Progresión de fragilidad y prefragilidad a 1 y 2 años**



En la figura 3 se representa la progresión de fragilidad y prefragilidad a los dos años considerando el momento basal.

**FIGURA 3. Progresión de fragilidad y prefragilidad a los 2 años respecto al basal.**



En la tabla 20 se detalla la prevalencia de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad, basal, a 1 y 2 años. En el análisis basal un 2.7 % de la muestra reunía criterios de fragilidad y un 49.7% criterios de prefragilidad. Atendiendo a los criterios de forma aislada, un 35.9% se categorizaba en el grupo de baja funcionalidad, un 20.2% en el grupo de baja actividad física y un 15.7% en el de agotamiento.

**Tabla 20. Prevalencias de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad. Basal, 1º y 2º año (nivel de actividad ≤ 671 METS.min/semana)**

	<b>Basal N=6842</b>	<b>1 año N=5763</b>	<b>2 años N=4855</b>	<b>p* 1 año</b>	<b>p* 2 años</b>
<b>Fragilidad -n (%)</b> -	200 (2.9)	93 (1.6)	94 (1.9)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.010</b>
<b>Prefragilidad -n (%)</b> -	3402 (49.7)	2173 (37.7)	1856 (38.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Agotamiento -n (%)</b> -	1073 (15.7)	504 (10.4)	544 (11.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Baja actividad física -n (%)</b> -	1383 (20.2)	<b>609 (12.5)</b>	<b>605 (12.5)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Baja funcionalidad -n (%)</b> -	2453 (35.9)	1322 (27.2)	1371 (28.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

La condición de **agotamiento** fue valorada por el test de depresión de Beck. La interpretación se basó en cualquiera de las siguientes respuestas a 2 secciones tomadas del cuestionario acerca de falta de energía y sensación de fatiga: “no tengo suficiente energía para hacer muchas cosas o no tengo energía para hacer nada”, o “me encuentro demasiado cansado o agotado para hacer muchas de las cosas que solía hacer o estoy demasiado cansado o agotado para hacer la mayor parte de cosas que solía hacer”, respectivamente. La actividad física fue medida mediante el cuestionario reducido de actividad física Minnesota-REGICOR que registra el tipo de actividad, la frecuencia y duración. La condición de **baja actividad física** incluía el quintil más bajo de nuestra muestra en METS/semana (tomando como referencia el quintil más bajo de la muestra basal o el quintil más bajo en el año 1º o 2º). La **capacidad funcional** fue valorada por la prueba de la silla en 30 segundos, con resultados categorizados en 3 niveles según el número de repeticiones en las que el sujeto se levanta de una silla en un periodo de 30 segundos, estratificado por género y edad. Se consideró una función baja cuando solo se alcanzó el nivel 1. Los pacientes fueron considerados **prefrágiles** si solo cumplían con uno de los criterios estudiados de fragilidad (agotamiento, baja actividad física o baja capacidad funcional) o la combinación de 2 (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional). Se consideró como **frágil** al paciente con agotamiento + baja actividad física + baja capacidad funcional. \*valores de p (desde la basal en cada caso): prueba de McNemar.

En el seguimiento a 1 año, en el grupo de actividad física con el quintil más bajo original ( $\leq 671.3$  METS) un 1.6% se categorizaba como frágil y un 37.7% como prefrágil. El nivel de actividad física basal se incrementó en los participantes durante el seguimiento. Valorando los criterios de forma aislada, un 10.4% se incluía en el grupo de agotamiento, un 12.5 % en el de baja actividad física y un 27.2 % en el grupo de baja funcionalidad.

Tras 2 años de seguimiento, en el grupo de actividad física con el quintil más bajo original ( $\leq 671.3$  METS) un 1.9% se consideraba frágil y un 38.2 % prefrágil. Solo fue estadísticamente significativa la diferencia en las prevalencias de fragilidad a 1 y 2 años, frente a la basal, cuando se consideró el quintil más bajo de actividad física para la definición de fragilidad ( $\leq 671.3$  METS). También fue significativa la diferencia en las prevalencias de prefragilidad en todos los niveles de actividad física considerados.

Analizando los criterios aislados de fragilidad un 11.2% se incluyó en la categoría de agotamiento, un 12.5 % en la de baja actividad física y un 27.2% en la de baja funcionalidad.

En la tabla 21 se muestran los datos de progresión y regresión de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad en los primeros dos años. Para el quintil  $\leq 671.3$  METS.min/semana, la incidencia acumulada de fragilidad fue de 1.1% y 1.5% para el primer y segundo año respectivamente. Considerando el quintil  $\leq 671.3$  METS.min/semana la regresión fue de un 2%.

En el ámbito de la prefragilidad, la progresión para el quintil  $\leq 671.3$  METS.min/semana fue de 12.4 y 13.1% respectivamente. La regresión de prefragilidad fue para el primer y el segundo año, con el quintil  $\leq 671.3$  METS.min/semana, de 23.8% y 23.7%, respectivamente.

Respecto a los criterios aislados, las incidencias de progresión y regresión también se muestran en la tabla 21. La incidencia de progresión fue menor que la de regresión en todos los criterios estudiados.

**Tabla 21. Progresión y regresión de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad en años 1º y 2º (quintil actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana)**

	<b>Incidencia acumulada 1<sup>er</sup> año -n (%) - N=5763</b>	<b>Incidencia acumulada 2<sup>o</sup> año-n (%) - N=4855</b>
<b>Progresión a fragilidad</b>	67 (1.2)	71 (1.5)
<b>Regresión de fragilidad</b>	140 (84.3)	106 (82.2)
<b>Progresión a prefragilidad</b>	609 (21.9)	562 (17.3)
<b>Regresión de prefragilidad</b>	1302 (46.3)	1091 (46.0)
<b>Progresión a agotamiento</b>	310 (6.4)	280 (6.8)
<b>Regresión de agotamiento</b>	586 (65.6)	475 (64.3)
<b>Progresión a baja actividad física</b>	399 (8.6)	345 (8.7)
<b>Regresión de baja actividad física</b>	789 (70.1)	647 (71.3)
<b>Progresión a baja funcionalidad</b>	546 (14.6)	541 (17.3)
<b>Regresión de baja funcionalidad</b>	988 (48.8)	898 (52.0)

Cuando se analizaron los factores relacionados con progresión y regresión de fragilidad en el análisis univariado a 1 y 2 años de seguimiento, se obtuvieron los siguientes resultados (ver tablas 22-25 para el quintil  $\leq 671.3$  METS. min/semana y tablas 50-53 del material complementario para el quintil  $\leq 1118.9$  METS. min/semana). En el seguimiento a 1 año los factores relacionados con progresión a fragilidad para el quintil  $\leq 1118.9$  METS.min fueron: edad, género femenino, IMC basal y a 1 y 2 años, cambio de IMC (mayor progresión si aumento), adherencia a DietMed a 1 y 2 años para puntuación cuantitativa y categórica (menor progresión con mayor adherencia), historia de neoplasia o de depresión, cardiopatía/vasculopatía, polifarmacia basal a 1 y 2 años y estatus de exfumador (menor progresión frente a fumador activo en el momento de ser incluido en el estudio). En el seguimiento a 2 años los factores relacionados fueron los mismos excepto edad, cambio de IMC, antecedentes de cardiopatía/vasculopatía y tabaquismo, que no mostraron una relación estadísticamente significativa. Además, se relacionó con la presencia de nefropatía y cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años (mayor progresión si aumento).

Cuando se consideró el quintil más bajo ( $\leq 671.3$  METS. min/semana) se mantuvieron los mismos factores asociados a progresión de fragilidad junto con la historia de hipercolesterolemia y la existencia de fracturas osteoporóticas en el momento de la inclusión del estudio. Tras 2 años, se perdió la significación estadística para cambio en el IMC, hipercolesterolemia, historia de neoplasias, osteoporosis, fracturas osteoporóticas,

cardiopatía y tabaquismo. También se asoció la progresión de fragilidad con el historial previo de nefropatía y la adherencia a la DietMed a 1 y 2 años cuando se introdujo en el modelo de forma dicotómica ( $\geq 9$  vs  $\leq 8$ ) -menor progresión con mayor adherencia-. Ver tablas 22 y 23.

**Tabla 22. Factores asociados con progresión a fragilidad. Análisis univariado**

Progresión de fragilidad (quintil $\leq 671.3$ METS.min/semana)	1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad basal	1.088	1.026-1.153	0.005	1.015	0.967-1.065	0.555
Género (mujer vs varón)	5.435	2.647-11.157	<b>&lt;0,001</b>	2.311	1.401-3.811	<b>0.001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	1.082	1.004-1.167	<b>0.039</b>	1.137	1.066-1.213	<b>&lt;0.001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	1.129	1.052-1.211	<b>0,001</b>	1.138	1.073-1.207	<b>&lt;0.001</b>
Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.376	1.154-1.641	<b>&lt;0,001</b>	1.082	0.943-1.241	0.262
Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.993	0.897-1.100	0.899	0.980	0.897-1.070	0.650
Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.841	0.4898-1.450	0.534	0.787	0.491-1.262	0.320
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.847	0.773-0.929	<b>&lt;0.001</b>	0.847	0.782-0.917	<b>&lt;0.001</b>
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.584	0.299-1.140	0.115	0.440	0.259-0.749	<b>0.003</b>
Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	0.877	0.805-0.956	<b>0.003</b>	0.886	0.823-0.953	<b>0.001</b>
Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	0.999-1.000	0.075	0.999	0.999-1.000	<b>0.004</b>
Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	0.999-1.001	0.856	1.000	0.999-1.000	0.329
Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.001	0.285	1.000	1.000-1.001	0.271

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d in mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 23. Factores asociados con progresión a fragilidad (II). Análisis univariado

Progresión de fragilidad (quintil $\leq$ 671.3 METS.min/semana)	1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<sup>a</sup> Diabetes basal	1.174	0.663-2.079	0.583	1.493	0.924-2.412	0.102
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	2.915	1.313-6.473	<b>0.009</b>	1.485	0.847-2.603	0.167
Historia de depresión	4.432	2.574-7.633	<b>&lt;0.001</b>	4.176	2.608-6.689	<b>&lt;0.001</b>
<sup>b</sup> HTA basal	0.996	0.470-1.987	0.925	1.189	0.606-2.332	0.615
Historia de neoplasia	2.317	1.083-4.956	<b>0.030</b>	1.817	0.895-3.686	0.098
Historia de enfermedad pulmonar	1.821	0.651-5.095	0.253	1.327	0.479-3.674	0.586
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	4.254	1.293-13.988	<b>0.017</b>	3.015	0.926-9.815	0.067
Cardiopatía o vasculopatía	3.886	1.520-9.932	<b>0.005</b>	1.592	0.494-5.127	0.436
Nefropatía	0.599	0.145-2.473	0.479	2.321	1.141-4.719	<b>0.020</b>
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	2.840	1.591-5.071	<b>&lt;0.001</b>	3.981	2.325-6.817	<b>&lt;0.001</b>
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	3.473	1.881-6.413	<b>&lt;0.001</b>	5.092	2.783-9.316	<b>&lt;0.001</b>
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	0.990	0.854-1.147	0.890	1.107	0.989-1.238	0.077
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	0.689	0.352-1.350	0.278	0.756	0.433-1.321	0.326
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.854	0.426-1.710	0.656	0.679	0.355-1.297	0.241
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.395	0.174-0.894	<b>0.026</b>	0.642	0.323-1.274	0.205
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	0.807	0.391-1.666	0.562	0.736	0.377-1.437	0.369
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.046	0.442-2.477	0.918	1.314	0.643-2.687	0.454
Estado civil casado vs soltero	2.206	0.301-16.176	0.436	1.110	0.344-3.578	0.862
Estado civil divorciado vs soltero	7.119	0.913-55.510	0.061	1.697	0.446-6.462	0.438
Estado civil Viudo vs soltero	2.807	0.336-23.451	0.341	1.085	0.278-4.232	0.907

MET: tasa metabólica equivalente. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

En el apartado de regresión de fragilidad (para un nivel de actividad física  $\leq$  671.3 METS. min/semana), tras el primer año de seguimiento, fueron factores asociados: IMC al año y cambio en el IMC (menor regresión con IMC más elevados o aumento. En el segundo año solo se asoció a una disminución de la probabilidad de regresión la existencia de historia previa de nefropatía (ver tablas 24 y 25). Ver material complementario para la valoración de la regresión de la fragilidad teniendo en cuenta un nivel de actividad física  $\leq$  1118.9 METS. min/semana.

Tabla 24. Factores asociados con regresión de fragilidad. Análisis univariado

Regresión de fragilidad (quintil $\leq$ 671.3 METS. min/semana).	1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad basal	1.054	0.958-1.159	0.279	0.968	0.883-1.061	0.490
Género (mujer vs varón)	1.317	0.487-3.562	0.588	0.509	0.160-1.619	0.253
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	0.925	0.813-1.053	0.240	0.992	0.876-1.123	0.894
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	0.868	0.766-0.982	<b>0.025</b>	0.945	0.845-1.055	0.314
Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.691	0.515-0.927	<b>0.014</b>	0.830	0.667-1.032	0.093
Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.939	0.790-1.117	0.479	0.927	0.782-1.099	0.384
Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq$ 9 vs $\leq$ 8)	0.668	0.272-1.739	0.430	0.492	0.198-1.222	0.126
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.974	0.829-1.143	0.744	1.103	0.953-1.278	0.189
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq$ 9 vs $\leq$ 8)	0.365	0.079-1.678	0.195	1.771	0.646-4.855	0.267
Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	1.020	0.889-1.172	0.776	1.112	0.984-1.256	0.089
Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	0.999-1.001	0.727	1.000	0.999-1.001	0.848
Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	0.999-1.000	0.263	1.000	0.999-1.001	0.950
Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	0.999-1.000	0.375	1.000	0.999-1.001	0.880

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores <4000 or >800 kcal/d en varones y <3500 or >500 kcal/d in mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 25. Factores asociados con regresión de fragilidad (II). Análisis univariado

Regresión de fragilidad (quintil $\leq$ 671.3 METS. min/semana).	1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<sup>a</sup> Diabetes basal	1.320	0.511-3.410	0.567	0.602	0.243-1.489	0.272
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	1.009	0.360-2.827	0.987	0.509	0.160-1.619	0.253
Historia de depresión	0.465	0.183-1.183	0.465	0.651	0.263-1.608	0.352
<sup>b</sup> HTA basal	1.130	0.293-4.352	0.859	1.632	0.475-6.607	0.437
Historia de neoplasia	0.910	0.275-3.010	0.877	0.504	0.172-1.471	0.210
Historia de enfermedad pulmonar	0.376	0.087-1.636	0.192	0.400	0.092-1.734	0.221
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	-	-	-	0.641	0.064-6.452	0.706
Cardiopatía o vasculopatía	0.288	0.045-1.838	0.188	0.306	0.048-1.944	0.209
Nefropatía	1.263	0.262-6.088	0.771	0.231	0.071-0.751	<b>0.015</b>
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	1.612	0.611-4.252	0.334	0.487	0.153-1.546	0.222
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	1.612	0.611-4.252	0.334	0.363	0.101-1.310	0.122
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	1.099	0.916-1.318	0.311	0.984	0.842-1.151	0.845
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	0.958	0.314-2.918	0.940	1.211	0.406-3.613	0.731
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.307	0.066-1.433	0.133	1.630	0.188-14.146	0.658
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.923	0.211-4.036	0.915	1.615	0.337-7.738	0.548
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	1.280	0.312-5.242	0.732	0.877	0.221-3.479	0.852
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.407	0.290-6.820	0.671	0.714	0.178-7.859	0.634
Estado civil casado vs soltero	1.756	0.425-7.252	0.437	1.756	0.425-7.252	0.437
Estado civil divorciado vs soltero	0.556	0.080-3.858	0.552	1.000	0.127-7.893	1.000
Estado civil Viudo vs soltero	4.667	0.418-52.121	0.211	1.333	0.216-8.219	0.757

<sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

La probabilidad de progresión a prefragilidad (valorada la actividad física con el quintil  $\leq$  1118.9 METS. min/semana) fue menor cuanto mayor fue la adherencia a la DietMed (tanto en el momento basal como tras 1 y 2 años de seguimiento -OR 0.733-0.963 y 0.553-0.946, respectivamente-). También se asoció con un riesgo mayor de progresión a prefragilidad un IMC más elevado al inicio y tras 1 y 2 años desde el reclutamiento, y un aumento de este a lo largo del tiempo (OR 1.089 y 1.074). La presencia de DM al inicio (OR 1.480 y 1.338), el antecedente de depresión (OR 1.377 y 1.479), la polifarmacia basal (OR 1.591 y 1.542) y la polifarmacia durante el seguimiento (OR 1.690 y 1.542) también se asociaron a un riesgo mayor de progresión a prefragilidad tras 1 y 2 años de evolución. La progresión a prefragilidad a 2 años fue superior en sujetos con antecedentes de enfermedad pulmonar (OR 1.949) y

menor en aquellos exfumadores frente a fumadores (OR 0.686) -tablas 54 y 55 de material complementario-.

Teniendo en cuenta la prefragilidad en los individuos con un nivel de baja actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana, la progresión se asoció a los mismos factores comentados en el párrafo anterior salvo al consumo de tabaco y al nivel de adherencia a la DietMed en el momento basal cuando se consideró como variable categórica. Tras un año de seguimiento, un mayor nivel educativo (estudios universitarios frente a estudios primarios) se asoció a una menor progresión a prefragilidad (OR 0.750). Ver tablas 26 y 27.

**Tabla 26. Factores asociados con progresión a prefragilidad. Análisis univariado**

Progresión prefragilidad (quintil $\leq 671.3$ METS.min/semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad basal	1.004	0.984-1.025	0.679	1.003	0.983-1.022	0.791
Género (mujer vs varón)	1.053	0.866-1.281	0.605	1.180	0.976-1.427	0.087
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	1.082	1.051-1.115	<b>&lt;0.001</b>	1.075	1.044-1.106	<b>&lt;0.001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	1.086	1.056-1.116	<b>&lt;0.001</b>	1.076	1.048-1.105	<b>&lt;0.001</b>
Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.072	1.003-1.147	<b>0.042</b>	1.060	1.000-1.125	0.052
Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.954	0.920-0.990	<b>0.012</b>	0.963	0.929-0.997	<b>0.035</b>
Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.834	0.686-1.015	0.070	0.854	0.706-1.032	0.103
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.914	0.883-0.947	<b>&lt;0.001</b>	0.907	0.887-0.938	<b>&lt;0.001</b>
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.711	0.534-0.946	<b>0.019</b>	0.614	0.469-0.803	<b>&lt;0.001</b>
Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.965	0.936-0.996	<b>0.026</b>	0.951	0.923-0.980	<b>0.001</b>
Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	1.000-1.000	0.013	1.000	1.000-1.000	0.012
Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.187	1.000	1.000-1.000	0.677
Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.122	1.000	1.000-1.000	0.015

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $> 800$  kcal/d en varones y  $< 3500$  or  $> 500$  kcal/d en mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 27. Factores asociados con progresión a prefragilidad (II). Análisis univariado

Progresión prefragilidad (quintil $\leq$ 671.3 METS.min/semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<sup>a</sup> Diabetes basal	1.431	1.158-1.767	<b>0.001</b>	1.384	1.127-1.700	<b>0.002</b>
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	1.024	0.828-1.266	0.827	1.109	0.901-1.364	0.331
Historia de depresión	1.399	1.082-1.809	<b>0.010</b>	1.482	1.156-1.900	<b>0.002</b>
<sup>b</sup> HTA basal	1.011	0.782-1.308	0.933	0.958	0.748-1.226	0.732
Historia de neoplasia	1.153	0.789-1.687	0.461	1.018	0.698-1.486	0.925
Historia de enfermedad pulmonar	0.945	0.557-1.603	0.833	1.746	1.109-2.749	<b>0.016</b>
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	0.850	0.319-2.265	0.745	0.955	0.382-2.390	0.922
Cardiopatía o vasculopatía	1.665	0.930-2.982	0.086	1.478	0.826-2.645	0.189
Nefropatía	1.266	0.863-1.857	0.227	1.205	0.827-1.756	0.331
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	1.615	1.324-1.970	<b>&lt;0.001</b>	1.531	1.262-1.857	<b>&lt;0.001</b>
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	1.642	1.348-2.000	<b>&lt;0.001</b>	1.557	1.286-1.884	<b>&lt;0.001</b>
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	1.032	0.973-1.094	0.295	1.036	0.986-1.089	0.156
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	0.879	0.700-1.105	0.268	0.997	0.800-1.244	0.980
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.750	0.582-0.966	<b>0.026</b>	0.874	0.686-1.115	0.874
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.808	0.581-1.125	0.208	0.743	0.540-1.021	0.067
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	0.927	0.667-1.288	0.651	0.875	0.638-1.201	0.410
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.209	0.864-1.692	0.268	1.029	0.730-1.451	0.869
Estado civil casado vs soltero	0.979	0.615-1.560	0.929	0.681	0.448-1.034	0.072
Estado civil divorciado vs soltero	1.372	0.772-2.437	0.281	1.099	0.649-1.861	0.724
Estado civil Viudo vs soltero	1.074	0.625-1.846	0.796	0.625	0.377-1.036	0.068

<sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

En el apartado de regresión de prefragilidad (para una actividad física  $\leq$  1118.9 METS. min/semana) se asociaron los siguientes factores en el análisis univariado para el primer año de seguimiento: IMC basal (OR 0.967), a 1 (OR 0.945) y 2 años (OR 0.927), cambio de IMC a 1 (OR 0.871) y 2 años (OR 0.913), adherencia a DietMed -puntuación 17 ítems- a 1 (OR 1.121) y 2 años (1.068), adherencia a DietMed ( $\geq$ 9 vs  $\leq$  8 puntos) a 1 (OR 1.537) y 2 años (OR 1.471), cambio en la adherencia a DietMed a 1 (OR 1.095) y 2 años (1.048), existencia de DM basal (OR 0.757 y 0.760 tras 1 y 2 años), historia de depresión (OR 0.765 y 0.779), polifarmacia basal (OR

0.686 y 0.756), polifarmacia a 1 (OR 0.690) y 2 años (OR 0.691), estatus de fumador frente a no fumador en el primer año (OR 0.769). Las mujeres tuvieron menos riesgo de regresión de prefragilidad tras 2 años de seguimiento (OR 0.801) -tablas 56 y 57 de material complementarios-.

Para un nivel de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se mantuvieron los mismos factores asociados a regresión de prefragilidad tras 1 y 2 años, y además se observó mayor regresión en individuos con el máximo nivel educativo alcanzado (OR 1.260 y 1.241). Después de 2 años, el tabaquismo no se asoció a regresión de prefragilidad cuando se consideró este nivel de actividad física -tablas 28 y 29-.

**Tabla 28. Factores asociados con regresión de prefragilidad. Análisis univariado**

Regresión prefragilidad (quintil $\leq 671.3$ METS. min/semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad basal	1.008	0.991-1.025	0.340	0.997	0.980-1.014	0.719
Género (mujer vs varón)	1.038	0.884-1.220	0.648	0.828	0.705-0.973	<b>0.022</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	0.967	0.945-0.990	<b>0.004</b>	0.940	0.919-0.962	<b>&lt;0.001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	0.945	0.925-0.966	<b>&lt;0.001</b>	0.932	0.912-0.953	<b>&lt;0.001</b>
Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.881	0.837-0.927	<b>&lt;0.001</b>	0.928	0.887-0.971	<b>0.001</b>
Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	1.005	0.975-1.037	0.734	1.001	0.971-1.033	0.926
Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	1.012	0.861-1.189	0.885	0.929	0.791-1.092	0.374
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	1.115	1.083-1.148	<b>&lt;0.001</b>	1.057	1.028-1.088	<b>&lt;0.001</b>
Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	1.606	1.273-2.026	<b>&lt;0.001</b>	1.418	1.135-1.770	<b>0.002</b>
Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	1.084	1.056-1.111	<b>&lt;0.001</b>	1.043	1.017-1.070	<b>0.001</b>
Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	1.000-1.000	0.515	1.000	1.000-1.000	0.027
Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.963	1.000	1.000-1.000	0.555
Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.331	1.000	1.000-1.000	0.055

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d in mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 29. Factores asociados con regresión de prefragilidad (II). Análisis univariado

Regresión prefragilidad (quintil ≤ 671.3 METS. min/semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<sup>a</sup> Diabetes basal	0.797	0.671-0.946	<b>0.010</b>	0.781	0.657-0.927	<b>0.005</b>
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	0.949	0.796-1.132	0.561	0.976	0.818-1.163	0.783
Historia de depresión	0.692	0.571-0.839	<b>&lt;0.001</b>	0.714	0.589-0.865	<b>0.001</b>
<sup>b</sup> HTA basal	1.031	0.825-1.287	0.789	0.839	0.672-1.048	0.122
Historia de neoplasia	1.062	0.786-1.435	0.695	1.226	0.907-1.657	0.185
Historia de enfermedad pulmonar	1.080	0.742-1.571	0.668	0.868	0.596-1.265	0.461
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	1.058	0.575-1.948	0.856	0.962	0.522-1.772	0.901
Cardiopatía o vasculopatía	0.868	0.544-1.387	0.555	0.921	0.577-1.469	0.729
Nefropatía	1.129	0.799-1.596	0.492	1.063	0.752-1.502	0.731
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	0.669	0.569-0.787	<b>&lt;0.001</b>	0.734	0.624-0.862	<b>&lt;0.001</b>
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	0.690	0.587-0.811	<b>&lt;0.001</b>	0.664	0.564-0.780	<b>&lt;0.001</b>
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	0.983	0.943-1.025	0.415	0.974	0.937-1.012	0.179
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	1.069	0.886-1.291	0.486	1.050	0.870-1.267	0.614
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	1.260	1.018-1.558	<b>0.033</b>	1.241	1.003-1.535	<b>0.047</b>
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	1.110	0.867-1.421	0.407	1.059	0.828-1.355	0.646
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	1.149	0.900-1.468	0.264	0.897	0.703-1.146	0.386
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	0.713	0.550-0.923	<b>0.010</b>	1.027	0.795-1.327	0.838
Estado civil casado vs soltero	1.415	0.959-2.087	0.080	1.094	0.745-1.606	0.647
Estado civil divorciado vs soltero	0.923	0.578-1.475	0.739	0.885	0.557-1.404	0.603
Estado civil Viudo vs soltero	1.413	0.898-2.224	0.135	1.153	0.736-1.808	0.534

<sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

Cuando se valoró el quintil de actividad física  $\leq 1118.9$  METS. min/semana para el primer y segundo año, la **progresión a fragilidad** se asoció a una menor adherencia basal a la DietMed (OR 0.824 y 0.872), un menor cambio de adherencia (OR 0.861 y 0.892), la edad del sujeto (solo para el primer año OR 1.096), el género femenino (OR 3.905 y 2.544) y el IMC basal (OR 1.098 y 1.136). Entre los antecedentes relacionados con progresión a fragilidad se asociaron la cardiopatía/vasculopatía (solo para el primer año OR 3.051), la nefropatía (solo para el segundo año OR 2.045) y la depresión (OR 2.079 y 2.481 a 1 y 2 años, respectivamente). La polifarmacia basal también se asoció al riesgo de progresión tras 1 y 2 años (OR 2.095 y 2.265). El estatus de fumador también se asoció con la probabilidad de progresión a fragilidad (exfumador frente a fumador OR 0.436 solo el primer año; y nunca fumador frente a fumador OR 0.461 y 0.372) -tabla 58 de material complementario-.

Cuando se consideró el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana no fueron factores explicativos el IMC basal, la polifarmacia ni el estatus de fumador a 1 año de seguimiento. A los 2 años, se mantenía significativa la asociación con adherencia (OR 0.888) y cambio de adherencia (OR 0.864) a la DietMed, el género femenino (OR 1.961), el IMC basal (OR 1.127), el antecedente de depresión (OR 2.846) y la polifarmacia (OR 3.165). Ni la edad ni el estatus de fumador explicaron la progresión de fragilidad (ver tabla 30).

**Tabla 30. Modelo explicativo de progresión a fragilidad (quintil actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.850	0.745-0.969	<b>0.015</b>	0.888	0.794-0.992	<b>0.036</b>
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	0.862	0.767-0.970	<b>0.014</b>	0.864	0.784-0.953	<b>0.003</b>
<b>Edad</b>	1.095	1.019-1.176	<b>0.014</b>	1.006	0.948-1.067	0.846
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	4.234	1.873-9.573	<b>0.001</b>	1.961	1.005-3.645	<b>0.033</b>
<b>IMC basal</b>	1.078	0.995-1.168	0.068	1.127	1.052-1.207	<b>0.001</b>
<b>Cambio en el IMC</b>	1.288	1.054-1.575	<b>0.013</b>			
<b>Antecedentes de cardiopatía/vasculopatía</b>	4.088	1.453-11.500	<b>0.008</b>			
<b>Antecedentes de depresión</b>	2.343	1.288-4.261	<b>0.005</b>	2.846	1.693-4.785	<b>&lt;0.001</b>
<b>Antecedentes de hipercolesterolemia</b>	2.637	1.165-5.971	<b>0.020</b>			
<b>Polifarmacia basal (<math>\geq 5</math> fármacos)</b>	1.730	0.908-3.298	0.096	3.165	1.705-5.874	<b>&lt;0.001</b>
<b>Exfumador vs fumador actual</b>	0.427	0.177-1.028	0.058			
<b>Nunca fumó vs fumador actual</b>	0.447	0.192-1.041	0.062	0.504	0.229-1.111	0.089

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo). Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

En cuanto a la **regresión de fragilidad**, los factores explicativos, para un nivel de actividad física  $\leq 1118.9$  METS.min/semana, fueron el cambio en el IMC al año de seguimiento (OR 0.582), el antecedente de nefropatía (OR 0.139) y el estatus de exfumador frente a fumador a los 2 años (OR 12.328) -tabla 59 de material complementario-. Para el quintil de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana se mantenía estadísticamente asociado el cambio en el IMC al año de seguimiento (OR 0.552) y ninguno de ellos a los 2 años -tabla 31-.

**Tabla 31. Modelo explicativo de regresión de fragilidad (quintil actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.780	0.539-1.130	0.189	1.206	0.879-1.655	0.246
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	0.939	0.716-1.233	0.652	1.181	0.933-1.496	0.167
<b>Edad</b>	0.994	0.844-1.171	0.944	1.034	0.878-1.217	0.691
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	1.377	0.228-8.301	0.727	0.428	0.053-3.471	0.428
<b>IMC basal</b>	0.931	0.787-1.100	0.398	0.917	0.757-1.111	0.375
<b>Cambio en el IMC</b>	0.552	0.356-0.855	<b>0.008</b>	0.831	0.590-1.169	0.288
<b>Antecedentes de nefropatía</b>				0.224	0.049-1.027	0.054

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

Cuando se analizó el modelo explicativo de **progresión a prefragilidad**, con un nivel de actividad física  $\leq 1118.9$  METS.min/semana (tabla 60 de material complementario), se observó una asociación estadísticamente significativa con adherencia basal a DietMed al año (OR 0.924) y a los 2 años (OR 0.891), el cambio de adherencia a DietMed al año (OR 0.937) y a los 2 años (OR 0.907), el IMC tras el primero (OR 1.084) y el segundo año (OR 1.575), el antecedente de DM (OR 1.364 y 1.248 tras 1 y 2 años de seguimiento) y con la polifarmacia basal (OR 1.397 y 1.352, respectivamente). Tras 2 años de evolución también se observó una asociación con el género femenino (OR 1.267), el antecedente de enfermedad pulmonar (OR 1.856) y el estatus de fumador (exfumador frente a fumador activo OR 0.700). Cuando se consideró un nivel de actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana (tabla 32) se mantuvieron significativas las mismas variables al año y a los 2 años de seguimiento, salvo los antecedentes de enfermedad pulmonar (OR 1.648) y depresión (OR 1.347), que solo fueron significativos en el segundo año de seguimiento.

**Tabla 32. Modelo explicativo de progresión a prefragilidad (quintil actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.907	0.865-0.951	<b>&lt;0.001</b>	0.905	0.864-0.947	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	0.927	0.888-0.968	<b>0.001</b>	0.918	0.881-0.956	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad</b>	0.999	0.977-1.022	0.941	1.004	0.982-1.026	0.745
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	0.974	0.761-1.245	0.832	1.122	0.085-1.423	<b>0.044</b>
<b>IMC basal</b>	1.081	1.048-1.115	<b>&lt;0.001</b>	1.071	1.034-1.104	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diabetes</b>	1.299	1.033-1.635	<b>0.025</b>	1.311	1.047-1.641	<b>0.018</b>
<b>Antecedente de depresión</b>				1.347	1.030-1.761	<b>0.030</b>
<b>Historia de enfermedad pulmonar</b>				1.648	1.029-2.639	<b>0.037</b>
<b>Polifarmacia basal (<math>\geq 5</math> fármacos)</b>	1.418	1.132-1.777	<b>0.002</b>	1.331	1.068-1.658	<b>0.011</b>

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedición ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

En los modelos de **regresión de prefragilidad** los factores que mostraron asociación estadística fueron adherencia basal a DietMed (OR 1.061, solo el primer año), el cambio de adherencia a DietMed (OR 1.098 y 1.039 tras 1 y 2 años), el IMC basal (OR 0.964 y 0.939), el cambio de IMC (OR 0.927 y 0.935) y la polifarmacia (OR 0.710) solo el primer año (ver tabla 61 de material complementario para un nivel de actividad física  $\leq 1118.9$  METS.min/semana). El antecedente de depresión se asoció a regresión de prefragilidad cuando se consideró baja actividad física al quintil  $\leq 671.3$  METS.min/semana (OR 0.758 y 0.788 tras 1 y 2 años de seguimiento). En este caso, la adherencia a la DietMed y el cambio de adherencia, no se asociaron a regresión de prefragilidad tras 2 años de seguimiento (tabla 33).

Tabla 33. Modelo explicativo de regresión de prefragilidad (quintil actividad física  $\leq 671.3$  METS. min/semana)

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	1.068	1.026-1.112	<b>0.001</b>	1.028	0.988-1.070	0.172
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	1.091	1.053-1.131	<b>&lt;0.001</b>	1.035	1.000-1.072	0.053
<b>Edad</b>	1.007	0.987-1.027	0.485	1.000	0.981-1.020	0.999
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	1.198	0.973-1.475	0.089	0.941	0.765-1.156	0.561
<b>IMC basal</b>	0.962	0.938-0.985	<b>0.002</b>	0.941	0.918-0.964	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cambio en el IMC</b>	0.926	0.874-0.982	<b>0.010</b>	0.950	0.903-0.998	<b>0.043</b>
<b>Antecedentes de depresión</b>	0.758	0.615-0.934	<b>0.009</b>	0.788	0.641-0.970	<b>0.025</b>
<b>Polifarmacia basal (<math>\geq 5</math> fármacos)</b>	0.682	0.567-0.821	<b>&lt;0.001</b>			

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

## 9. DISCUSIÓN

## 9. DISCUSIÓN.

En adultos mayores con SM una mayor adherencia a la DietMed se asoció a menor probabilidad de fragilidad y de prefragilidad cuando la muestra fue estudiada de manera transversal. Durante el seguimiento a 1 y 2 años pudo observarse progresión y regresión a prefragilidad y fragilidad, con una asociación estadísticamente significativa entre mayor adherencia a la DietMed y menor riesgo de progresión a prefragilidad y fragilidad (reducción próxima al 10%) y mayor probabilidad de regresión de prefragilidad. Esta relación no pudo demostrarse para regresión de fragilidad.

El estudio confirma la hipótesis de que la adherencia a un modelo de DietMed se asocia con una menor fragilidad en dos años de seguimiento. La DietMed se reconoce como un patrón de dieta saludable que se acompaña de una menor incidencia de enfermedades crónicas y deterioro físico en el envejecimiento (229). Factores modificables como la dieta y el ejercicio en nuestro estudio, modifican el curso de la fragilidad en el seguimiento.

En el estudio basal la mayor parte de los criterios de fragilidad eran más frecuentes en el grupo de alta adherencia a DietMed. La categoría de prefragilidad fue diagnosticada en un 49.7% de la muestra (3402 sujetos) y la de fragilidad en un 2.9% (200 sujetos). En un estudio con población anciana israelí, con una muestra de 1619 sujetos, la prevalencia de fragilidad basada en la escala FRAIL fue de 4.9% (280). En el estudio original de L. Fried, basado en el CHS, la prevalencia fue del 6.9% y se asociaba con la edad, el menor nivel educativo y económico y la mayor comorbilidad (1). En ambos estudios se refleja la diversidad étnica, que no está tan presente en nuestro estudio. En nuestro estudio la muestra es más joven y además, se omite un criterio de fragilidad correspondiente a la fuerza, lo que pudiera infraestimar los cálculos realizados.

En un estudio realizado en España (64) la prevalencia de fragilidad para sujetos > 70 años independientes fue del 14% para la zona norte (Guipúzcoa) y 38% en la zona sur (Costa del Sol), valorada mediante criterios modificados de Fried. Los factores relacionados fueron género femenino, comorbilidad y pobre autopercepción del estado de salud. Las diferencias entre ambas regiones pueden ser explicadas por el diferente nivel socio económico. Estudios ecológicos realizados a nivel europeo han demostrado una fuerte correlación entre los indicadores económicos de una región y su nivel de fragilidad (281). En nuestro estudio la edad es inferior.

Otros estudios también realizados en nuestro ámbito, con sujetos sanos, muestran cifras similares, 11% en la zona norte de Madrid (282, 283), 17 % en estudio FRADEA de Albacete (283)

o 9.6% en Lérida (prefragilidad 47%) (284). En este último la edad, la sintomatología depresiva, la comorbilidad y la existencia de deterioro cognitivo fueron factores asociados a fragilidad como algunos de los factores estudiados en nuestro trabajo.

Hasta el momento existen muy pocos estudios que analicen la asociación existente entre SM y fragilidad (285, 286, 135, 287). En nuestro estudio se analiza una población con SM, que se considera un factor de riesgo relevante para presentar fragilidad (135) e incluso sarcopenia, donde la obesidad abdominal es un claro factor predictor. Por ello, tiene interés valorar estudios con diseño de metaanálisis como el de Kong et al, que solo incluye sujetos de edad avanzada con DM. En este trabajo la prevalencia de prefragilidad fue del 49.1% y la de fragilidad del 20.1%. Claramente el sujeto con DM tiene una mayor prevalencia de fragilidad, que se explica por el efecto directo de la DM, que acelera la reducción de masa y fuerza muscular por la hiperglucemia y las complicaciones asociadas, como la neuropatía diabética (288). La hiperglucemia se asocia con resistencia insulínica e incremento de citoquinas inflamatorias. La alta variabilidad observada en el estudio se explica por la multitud de métodos empleados para definir la fragilidad. El análisis por subgrupos demostró que la prevalencia de fragilidad fue similar en Europa, Norteamérica y América del Sur, pero inferior en Asia. Una de las implicaciones es la necesidad de incorporar la valoración de la fragilidad en el enfoque diagnóstico del sujeto con DM, ya que su existencia se ha relacionado de forma independiente con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en este subgrupo (289), además de mayor riesgo de caídas y deterioro funcional (290). Otro de los estudios que estudia la fragilidad en sujetos con una edad media de 78 años y varios factores de riesgo cardiovascular, es el de Tamura et al (291). Utilizan criterios modificados del CHS y describen una prevalencia de fragilidad del 24% y un 49.8% de sujetos prefrágiles. Además de las clásicas complicaciones macro y microvasculares de la DM, muchos autores ya hablan de una tercera categoría de complicaciones relacionadas con la fragilidad (288). En nuestro trabajo aproximadamente un 30% de los individuos tenían DM, y por las connotaciones del SM, riesgo de padecerla, lo que permite comparar nuestra muestra con la de los estudios mencionados. De hecho, la prevalencia de prefragilidad casi alcanzaba el 50% de nuestra muestra.

En el modelo no ajustado todos los criterios de fragilidad analizados por separado y de forma combinada fueron menos frecuentes en el grupo de alta adherencia a DietMed. Esta relación se mantuvo tras el ajuste estadístico para las mujeres tras estratificar por género, y cuando se valoró la adherencia a la DietMed tanto como variable continua como categórica. Estudios previos han demostrado una mayor prevalencia de fragilidad en mujeres (61, 292). Posiblemente este efecto sea debido a factores biológicos y socioeconómicos. Sin embargo, también se ha visto que las mujeres toleran mejor la fragilidad, como puede evidenciarse por una menor mortalidad (293).

En nuestro estudio el género femenino se relacionó con progresión a fragilidad tras dos años de seguimiento y con progresión a prefragilidad en el segundo año.

En cuanto a los criterios de fragilidad considerados de forma genérica, los grupos de adherencia baja y baja-media presentaban un menor nivel de actividad física y peores puntuaciones en las pruebas funcionales, como la prueba de la silla. Más de la mitad se incluía en la categoría de prefragilidad. Valorando los criterios de fragilidad de forma aislada, los sujetos con una adherencia catalogada como media (puntuación 7-8) presentaban con mayor frecuencia agotamiento y baja capacidad funcional, medida mediante la prueba de la silla. También tenían una mayor probabilidad de tener combinación de dos criterios: baja actividad física y baja funcionalidad. En otros estudios (294) ya se había descrito la asociación positiva entre adherencia a DietMed y velocidad de la marcha en sujetos con DM.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Bollwein (97), con diseño transversal, realizado en 192 sujetos voluntarios no institucionalizados con edades superiores a los 75 años. La OR fue de 0.19 (IC95% 0.05-0.82,  $p=0.011$ ) en el grupo de alta adherencia frente al de baja adherencia, especialmente para los criterios de baja velocidad de la marcha y bajo nivel de actividad física, pero no para la fuerza de prensión baja. Este estudio tiene varias limitaciones, por una parte, su pequeño tamaño muestral, que limita su potencia para extraer conclusiones y por otra se trataba de un grupo de voluntarios que vivía cerca del centro de estudio, por lo que su muestra puede no ser totalmente representativa de una población. La definición de fragilidad empleada se basaba en los criterios de Fried, incluyendo medida de fuerza muscular mediante dinamómetro.

Zbeida et al (243) demuestran un incremento en la velocidad de marcha en el grupo de alta adherencia a la DietMed. La cohorte de 2791 individuos pertenecía al estudio NHANES, con una edad media de 71 años. La función física fue medida mediante un cuestionario de función física, con preguntas que se completaban con medidas objetivas de velocidad de marcha y fuerza muscular, además de dinamometría en extremidades inferiores.

Fougère (244) encuentra una relación positiva entre alta adherencia a la DietMed y puntuaciones de SPPB superiores a los 7 puntos, pero no encuentra asociación con la fuerza de prensión. En este estudio la muestra es muy pequeña (304 sujetos) y los autores no pueden excluir factores de confusión, como el nivel de actividad física de algunos participantes. Un punto interesante de este estudio es el razonamiento que lleva a pensar que la DietMed no mejora la fuerza muscular, pero puede mejorar la función de forma global.

Un estudio similar (245), realizado con 3675 sujetos con edad superior a los 65 años, pertenecientes a una cohorte del *Korea National Health and Nutrition Examination Survey*, demuestra un incremento en la fuerza de prensión, tanto para varones (OR 0.64) como para mujeres (OR 0.47). En este caso utiliza tres índices: *Korean Healthy Eating Index*, que cuantifica la adherencia a las guías dietéticas coreanas (ingestas de referencia), un índice modificado de adherencia a DietMed y una puntuación obtenida de DASH. Los resultados son similares con los 3 enfoques. Resultados parecidos (disminución de fuerza de prensión en el grupo de baja adherencia -OR 1.50-), se observaron en el estudio de Mendes et al (246), con una muestra de 1491 sujetos con edad superior a los 65 años. En este caso también encuentran una asociación con el tiempo que pasan sentados los sujetos, expresión de una conducta sedentaria.

Otra asociación significativa se produce entre el IMC y la progresión a prefragilidad y fragilidad en el análisis multivariante. Para el quintil inferior a 1118.9 METS la variable relacionada con progresión de fragilidad fue el IMC basal al año y a los 2 años de seguimiento, mientras que para el quintil inferior a 671.3 METS la variable relacionada con progresión fue el cambio en el IMC para el primer año de seguimiento y el IMC para el segundo año. El cambio de IMC explicaba la regresión de fragilidad para el primer año.

En cuanto a la prefragilidad, el IMC basal explicaba la progresión a 1 y 2 años y la regresión de la prefragilidad, también a 1 y 2 años de seguimiento. En este caso es interesante reseñar la relación en forma de U que existe entre IMC y algunas medidas de mal pronóstico, como la mortalidad. Por otra parte, interesa no solo la medida cruda del IMC, sino la cuantificación de la composición corporal. La composición del sujeto mayor frágil se caracteriza por una baja masa muscular esquelética, bajo peso, elevada masa grasa y aumento de perímetro abdominal (161). Por ello, serían objetivos de intervención frente a fragilidad el bajo peso, la obesidad abdominal y la obesidad sarcopénica. Una reciente revisión sistemática (295) encontró una asociación positiva entre obesidad abdominal y fragilidad. Los sujetos en las categorías más elevadas de perímetro abdominal tenían un riesgo más alto (57%) de presentar fragilidad. Cuando se consideraba el IMC normal como grupo de referencia, el riesgo relativo de presentar fragilidad variaba entre 1.45 para el grupo de bajo peso, 0.93 para el grupo de sobrepeso y 1.40 para el grupo de obesos. Por tanto, se asocian con fragilidad, tanto la obesidad como el bajo peso.

El nivel educativo influye en el nivel de adherencia en todos los estudios, tanto para fragilidad como para prefragilidad, sin embargo, en nuestro estudio, cuando se controlan los diferentes factores de confusión, deja de ser significativo. Un aspecto estrechamente relacionado es el nivel de alfabetización en salud, entendido como la capacidad del individuo para buscar, entender y

usar información para decidir sobre aspectos relacionados con su bienestar. Factores habitualmente relacionados con este término son la fragilidad física, el bajo nivel educativo, la comorbilidad y la disfunción cognitiva (296).

Otra de las variables que se asoció con fragilidad fue la existencia de cardiopatía y vasculopatía. En nuestro estudio la presencia de antecedentes de cardiopatía explica la progresión a fragilidad en el primer año de seguimiento. En un metaanálisis (297) los autores defienden la necesidad de realizar estudios longitudinales para aclarar la relación bidireccional y entender si el tratamiento específico de la insuficiencia cardiaca puede enlentecer la aparición de fragilidad o viceversa. También se ha demostrado que, según la evidencia existente, la fragilidad en sujetos con insuficiencia cardiaca afecta especialmente a las mujeres, aunque se desconoce el mecanismo (298). Existen al menos otros dos metaanálisis donde se ha demostrado que la presencia de insuficiencia cardiaca en sujetos frágiles incrementa el riesgo de muerte y hospitalización (HR 1.54) (299, 300). El papel de la fragilidad en sujetos con fibrilación auricular no queda del todo aclarado con la evidencia existente hasta el momento (301).

El diagnóstico de depresión se asocia con una mayor probabilidad de fragilidad en el estudio basal, pero también explica la progresión a fragilidad a lo largo de los 2 años de seguimiento. El cuestionario BDI-II (dos de cuyos ítems han sido utilizados en nuestra muestra para definir el criterio de fragilidad “agotamiento”) se emplea para valorar la sintomatología depresiva, lo que podría haber contribuido a esta asociación. No obstante, la valoración de depresión al inicio del estudio se obtuvo de la historia previa de los pacientes incluidos, y no a partir de la sintomatología presente en el momento de la valoración. Esta relación se ha demostrado en dos revisiones sistemáticas (19, 302). El único factor que modificaba los resultados fue el género, de tal forma que los ancianos varones con depresión tenían más riesgo de ser frágiles que las mujeres con depresión. Por este motivo, se debe realizar un despistaje sistemático de depresión en ancianos para reducir el riesgo de fragilidad.

La historia de tumores también fue más frecuente en el grupo de frágiles (OR 1.61), pero este antecedente no se relacionó con el desarrollo de fragilidad durante el seguimiento. Un mejor conocimiento de la epidemiología de la fragilidad podría mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas en el sujeto con una neoplasia. Más de la mitad de los pacientes con neoplasias pueden clasificarse como frágiles o prefrágiles. Este grupo tiene un mayor riesgo de presentar intolerancia a quimioterapia, complicaciones postquirúrgicas e incluso muerte (303). Este hecho se ha demostrado para tumores específicos como la neoplasia de mama (304). En un reciente metaanálisis los niveles elevados de actividad física (medidos mediante SPPB, prueba de la silla y

fuerza de prensión) se asociaron con una reducción de la mortalidad global en sujetos ancianos diagnosticados de cáncer (305). Por tanto, la funcionalidad física puede ser un factor protector sobre mortalidad en este subgrupo.

La polifarmacia se asocia también con la existencia de fragilidad y prefragilidad a dos años de seguimiento. Además, la polifarmacia se correlaciona con la severidad de la fragilidad. No existen evidencias que avalen un efecto causal de los fármacos en la fragilidad (306). Un metaanálisis publicado en 2018 demostró una asociación significativa entre polifarmacia y existencia de fragilidad, aunque la posible relación de causalidad no queda del todo establecida y puede ser bidireccional (307). Las conclusiones son similares en otro metaanálisis publicado más recientemente (308). Probablemente la polifarmacia es una expresión de la comorbilidad del individuo. En el caso de la regresión de prefragilidad, la polifarmacia podía explicar la regresión en el primer año de seguimiento.

La relación entre el antecedente de hábito tabáquico también resulta significativa en la progresión hacia la fragilidad a 1 y 2 años en el grupo de actividad física con quintil  $\leq 1118.9$  METS.min/semana, especialmente para los exfumadores y no fumadores frente a los fumadores activos. La misma relación se demuestra para progresión de prefragilidad en el segundo año. El abandono del hábito tabáquico se considera un factor fundamental para regresión de fragilidad a los 2 años. Este hallazgo es muy interesante ya que el estatus de fumador se considera un factor de riesgo modificable. Hallazgos similares se describieron en el estudio *English Longitudinal Study of Ageing* (309), aunque en este caso el antecedente de fumador se consideraba también como factor de riesgo (HR 1.29). En este estudio utilizan un índice de fragilidad que incluía síntomas relacionados con la enfermedad, condiciones auto referidas, actividades de la vida diaria, movilidad, cognición, enfermedades crónicas, estado de salud auto referido, visión y audición.

El mecanismo que relaciona el hábito tabáquico con la fragilidad no está claro, pero se cree que es multifactorial, dada la relación existente entre el tabaco y su efecto sobre multitud de órganos y tejidos. Además, el hábito de fumar se asocia con mayor riesgo de presentar otras enfermedades como arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ictus, cardiopatía isquémica y ciertos tumores. Todas estas entidades pueden ocasionar mayor morbilidad y discapacidad. Uno de los mecanismos señalados es el de la inflamación, promovida por varias sustancias químicas incluidas en el tabaco. La inflamación crónica ocasiona pérdida de masa muscular, lo que conduce a pérdida ponderal, agotamiento, debilidad y enlentecimiento de la marcha, componentes todos ellos incluidos en el concepto de fragilidad.

En nuestro estudio el estatus de exfumador se relaciona con una reducción en el riesgo de presentar fragilidad. Esto puede ser explicado por varios motivos, el efecto de dejar de fumar puede ser más beneficioso en los sujetos de nuestra muestra, ya que todos muestran la característica de SM. En una revisión sistemática efectuada para conocer el efecto del hábito tabáquico sobre fragilidad se describieron algunas limitaciones (310). Por una parte, los estudios no estaban diseñados para medir esta relación y en muchas ocasiones no detallaban en qué consistía el hábito de exfumador (tiempo que lleva el sujeto sin fumar o qué cantidad fumaba habitualmente). Por otra parte, muchos de los estudios realizan un ajuste con muy pocos factores de confusión. El menor nivel socioeconómico se asocia con una mayor prevalencia de fumadores, que comienzan antes con este hábito y tienen un menor soporte social que ayude a suprimirlo.

En el estudio de Woods et al. con una muestra de 25.181 mujeres y edades comprendidas entre los 65 y 79 años, con seguimiento de hasta 3 años, describen que el antecedente de hábito tabáquico se asocia con una mayor incidencia de fragilidad (OR 1.12), pero no de prefragilidad. En cualquier caso, los beneficios de dejar de fumar son evidentes incluso en edades avanzadas. Por ejemplo, los riesgos de presentar un infarto o un ictus se reducen un 40% a los 5 años de abandonar el hábito tabáquico (311). Por tanto, adoptar esta actitud puede ser una estrategia para prevenir o retrasar el desarrollo de fragilidad.

Otros de los factores que se relacionan con prefragilidad son las fracturas osteoporóticas. La fragilidad es una de las consecuencias de la fractura y a su vez contribuye a la aparición de fracturas. En nuestro estudio las fracturas osteoporóticas no explicaban la regresión ni la progresión a fragilidad o prefragilidad en el modelo multivariante. Probablemente esto se explica porque el número de sujetos con antecedentes de fractura osteoporótica en nuestra muestra era muy bajo (2% en el grupo de alta adherencia). En otros estudios longitudinales, la obesidad y las fracturas fueron buenos predictores de progresión a fragilidad en el análisis multivariantes (312).

Además, los efectos de las fracturas a largo plazo fueron diferentes en función del género. En mujeres sin fracturas previas, las nuevas fracturas de cadera y vertebrales tenían el mismo impacto sobre la incidencia de fragilidad. Sin embargo, solo la fractura de cadera se asoció con progresión de fragilidad en los varones. Los individuos con fracturas preexistentes tenían más comorbilidades y eran más frágiles desde el inicio. El sistema musculoesquelético juega un papel fundamental en ambas entidades. En mujeres entre 75 y 80 años la fragilidad se asociaba con un mayor riesgo de presentar una fractura a los 2 años, riesgo que se mantenía hasta los 10 años, independientemente de la densidad mineral ósea (313). Se ha publicado la asociación existente entre la herramienta FRAX (para valorar el riesgo de fracturas) y el riesgo de presentar fragilidad

(314). Los resultados de esta herramienta, incluso sin datos de densidad mineral ósea, son útiles a la hora de mejorar la aproximación a la fragilidad. Es de destacar que, incluso aquellos sujetos con fragilidad moderada duplican el riesgo de presentar fractura vertebral a los 10 años. Este hecho apunta a la necesidad de identificar la situación de prefragilidad, dado que es posible que muchos sujetos prefrágiles ya tengan alguna fractura vertebral no detectada. Cuanto antes se inicie la intervención, mejores serán los resultados obtenidos, ya que la fragilidad tiene un curso dinámico. Tanto el modelo fenotípico como el índice de fragilidad pueden ser buenos predictores de riesgo de fracturas osteoporóticas en el anciano (315). Algunos autores han propuesto una modificación del modelo fenotípico, que mejora la capacidad predictiva de fracturas osteoporóticas en el mayor (316).

La edad se comporta factor favorecedor de fragilidad en el primer año de seguimiento. De hecho, en algún metaanálisis se describe una mayor reducción en el riesgo de presentar fragilidad (60%) en sujetos mayores de 65 años respecto a los jóvenes, cuando se integra un modelo de dieta saludable (76). En algunos estudios se demuestra un mayor efecto sobre capacidad de marcha y equilibrio en sujetos diabéticos mayores de 75 años, respecto a los de edad comprendida entre los 60 y 74 años, cuando aumentaba la adherencia a la DietMed (290). Por ello, sería razonable un cambio de paradigma donde la intervención dietética en el sujeto con DM se dirija a la prevención de fragilidad y sarcopenia, más que a incidir en el modelo clásico restrictivo. En estos casos el enfoque terapéutico debería incluir un modelo de dieta que haya demostrado la reducción o regresión de fragilidad y prefragilidad, la integración de algún programa de ejercicio físico, la mejora de la interacción social que fomente la participación en actividades y un óptimo control glucémico (317). Otro aspecto, ya definido en otros estudios, es la variedad de la dieta. Este planteamiento junto con ejercicio físico ha demostrado una reducción en la incidencia de fragilidad en estudios longitudinales con seguimientos de hasta dos años (318).

La prevalencia de fragilidad se redujo en nuestro estudio hasta un 1.5 % en el primer año y un 1.9% el segundo año. Para prefragilidad también se objetivó una reducción de hasta el 37.5 % el primer año y un 38.2% el segundo año. La tendencia a la mejoría clínica también se aprecia cuando se analizan los criterios de fragilidad por separado: sensación de agotamiento, bajo nivel de actividad física y baja funcionalidad. Este hecho es muy importante, ya que demuestra la reversibilidad de la fragilidad. Mientras la progresión en fragilidad es de 1.1 % y 1.5% en el primer y segundo año respectivamente, la regresión observada es mayor, del 2.2 % en los dos años. Para prefragilidad la progresión es del 12.4 % y 13.1% para primer y segundo año respectivamente, con una incidencia acumulada de regresión del 23.8% y 23.7% para primer y segundo año.

En un metaanálisis publicado en 2019 con sujetos mayores de 60 años no institucionalizados, un 13.6% de los individuos se clasificaron como frágiles a los 3 años de seguimiento (63). La incidencia de fragilidad fue superior en los individuos prefrágiles (62.7 casos/1000 personas-año) frente a 12 casos/1000 personas-año en los robustos; en estos, el 30.9% se clasificaron como prefrágiles a los 2.5 años. En el estudio prospectivo *Three-City Bourdeaux* un 14% de los sujetos  $\geq 75$  años se catalogó como frágil a los 2 años de seguimiento (95). Los sujetos ancianos con una mayor adherencia a la DietMed (puntuaciones 6-9) tuvieron una reducción en el riesgo de presentar fragilidad del 68% comparados con los de menor adherencia. El metaanálisis de Kojima, publicado en 2018, confirma esta conclusión (319).

Considerando los criterios de forma aislada, la mayor adherencia a la DietMed se ha asociado con menor riesgo de lentitud de la marcha (97, 105, 248), pobre fuerza muscular (320) y bajo nivel de actividad física (97). En el estudio InCHIANTI se seleccionaron 690 personas  $\geq 65$  años. Durante el seguimiento a 6 años el grupo de alta adherencia se asoció a un bajo riesgo de presentar fragilidad (OR 0.30; 95% IC 0.14-0.66). Además, también se relacionó con un menor riesgo de baja actividad física y velocidad de marcha baja (105).

En nuestro ámbito, los estudios publicados ofrecen cifras similares, con un OR de 0.59 para fragilidad en el grupo de alta adherencia a la DietMed, medido con la puntuación de dieta mediterránea (MDS) (96). Respecto a los criterios aislados, el grupo de alta adherencia se asoció con menor riesgo de lentitud de la marcha y pérdida ponderal. La mayor parte de los componentes de la DietMed se asocian con un menor riesgo de fragilidad, aunque el consumo de frutas y pescado mostró una asociación más potente. Es posible que el efecto de la DietMed sobre la fragilidad se explique por un efecto sinérgico de la dieta en los criterios de fragilidad, de tal forma que pequeños efectos de la dieta sobre un criterio de forma aislada se transformen en un efecto mayor sobre la fragilidad en su conjunto. Esto explicaría que el síndrome de fragilidad sea un predictor más potente de efectos adversos relacionados con la salud que cada uno de sus componentes considerados por separado. Además, el resultado sería secundario a la acción combinada de muchos alimentos saludables, más que al efecto de un elemento aislado.

Los mecanismos por los cuales la DietMed se asocia con la fragilidad son de diferente naturaleza. Por una parte, la DietMed ofrece multitud de nutrientes y entre ellos destaca el aporte proteico de alta calidad, que se ha mostrado como factor protector de fragilidad (321) y de sarcopenia (250, 322) en el anciano. En un reciente metaanálisis publicado en 2018 se ratifica que los sujetos con una alta adherencia a la DietMed desarrollaron menos fragilidad y deterioro funcional, pero los resultados sobre sarcopenia no eran concluyentes, al menos en los estudios con diseño

longitudinal (323). En este caso la cohorte del estudio longitudinal incluido era de origen chino y esto explicaría un menor consumo de aceite de oliva, nueces y vino en esta población, comparado con los sujetos de regiones mediterráneas. Aunque este patrón dietético está presente en muchas regiones mediterráneas, también se identifica en otros países (Estados Unidos, Irán, China, Japón y Alemania). Esto explica las posibles diferencias en la producción y preparación de los alimentos, hecho que puede limitar los potenciales efectos beneficiosos de este patrón dietético. Por otra parte, la actividad física y las actividades de ocio al aire libre, junto con las comidas familiares, pueden actuar como factores de confusión en la relación entre la DietMed, fragilidad, discapacidad funcional y sarcopenia (324, 325).

Otro de los mecanismos relacionados es la mejora de los biomarcadores de oxidación, inflamación y resistencia insulínica, subyacentes en el proceso de fragilidad (326–328). Diversos estudios han demostrado que la intervención mediante la DietMed atenúa el proceso inflamatorio, reduce el estrés oxidativo y mejora la resistencia insulínica en sujetos con y sin DM (329). De hecho, en algunas publicaciones se habla de que el valor de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*) podría utilizarse para valorar el riesgo de fragilidad en ancianos con alto riesgo de resistencia insulínica (330). Otros biomarcadores se han relacionado con la presencia de fragilidad: PCR, Interleucina-6, FNT, transferrina, fibrinógeno, bilirrubina total, ácido úrico, trigliceridemia y concentraciones de 25-OH vitamina D (331, 332, 140, 134). La reducción de la sensibilidad a insulina puede ocasionar un defecto en el catabolismo muscular, con deterioro de la calidad muscular que origina la aparición de sarcopenia (333). La reducción de la masa muscular deteriora el control glucémico y ocasiona hiperinsulinemia con mayor resistencia insulínica (334). Otra explicación se relaciona con la liberación de mioquinas por parte del músculo. Estas mejoran la sensibilidad a la insulina, incrementan la actividad mitocondrial y modulan la composición corporal, promoviendo un efecto anabólico sobre el músculo esquelético. El efecto de la resistencia insulínica es la pérdida de masa muscular y la reducción en la liberación de dichas mioquinas (335). Las situaciones de inflamación aguda se incrementan los requerimientos energéticos y se favorece la denominada anorexia del envejecimiento, facilitando el desarrollo de desnutrición relacionada con la enfermedad (84). Este hecho se asocia con pérdida de masa muscular, fuerza, fragilidad y dependencia funcional.

Las propiedades antioxidantes de determinados alimentos retrasan el desarrollo de la fragilidad. En ancianos sanos no institucionalizados se objetiva una reducción progresiva de las defensas antioxidantes y un aumento en el estrés oxidativo, responsable del proceso de envejecimiento y de procesos más específicos como la fragilidad, junto con la pérdida de masa ósea, masa muscular y fuerza muscular (336).

Finalmente, la DietMed reduce la incidencia de diversas enfermedades crónicas como los tumores, la DM y algunas enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas que conducen a una situación de fragilidad (337). Un incremento en dos puntos de adherencia supone una reducción global de mortalidad del 8%, una reducción del 10% en la incidencia de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, una reducción de un 6% en enfermedades neoplásicas y una reducción del 13% en el riesgo de presentar enfermedades neurodegenerativas (338).

En resumen, los factores relacionados con progresión de fragilidad en nuestro estudio fueron la adherencia a la DietMed, la edad, el género femenino y el IMC (basal y modificado a 1 año). Existen 4 factores clínicos asociados que son la historia de depresión, la existencia de cardiopatía/vasculopatía, el antecedente de nefropatía a 2 años y el hábito tabáquico. Por último, la polifarmacia también se comporta como factor de progresión, probablemente porque expresa la existencia de comorbilidad. Como factores asociados a regresión de fragilidad destacan el cambio de IMC y el abandono del hábito tabáquico.

Entre las limitaciones se señala la conceptualización de la fragilidad y prefragilidad en nuestro trabajo. Se seleccionó para el criterio agotamiento alguna de las respuestas de la prueba de depresión de BDI-II. La baja actividad física se valoró con el quintil más bajo de la muestra y la función física mediante la prueba de la silla. Dados los criterios de inclusión de pacientes en el estudio no se pudo valorar la pérdida involuntaria de peso. La medida de la fuerza prensora de la mano no se recogió entre las variables. En este sentido, la prevalencia de fragilidad y prefragilidad, utilizando el fenotipo modificado de Fried podría haber sido infraestimada, pero dadas las asociaciones demostradas, puede seguir siendo un buen modelo para aproximar factores modificables de riesgo de fragilidad y prefragilidad a cohortes de mayores con SM y alto riesgo cardiovascular. Por otra parte, los datos de antecedentes médicos fueron recogidos de forma auto referida.

Entre las fortalezas del estudio merece destacarse el importante tamaño muestral y un diseño longitudinal que permite extraer resultados en los 2 primeros años de seguimiento. El control de los factores de confusión ha sido estricto en todos los análisis. El enfoque dietético puede ser una solución coste efectiva y prevenir un potencial deterioro funcional asociado a la edad. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la evidencia sobre la relación entre fragilidad y SM en mayores es escasa. Nuestro estudio aporta evidencias a este campo y sobre todo permite apoyar la idea de que factores modificables, como el patrón dietético, parecen cambiar el curso clínico de la fragilidad, contribuyendo tanto a su progresión como a su regresión.

Como línea de investigación futura se abre la posibilidad de profundizar en una intervención multimodal sobre prefragilidad y fragilidad donde la dieta sea una parte fundamental del proceso, que actúa de forma sinérgica con otros posibles componentes como el ejercicio físico. Por otra parte, sería muy interesante profundizar en una terapia personalizada, considerando las características individuales de los sujetos y entendiendo que las respuestas a los nutrientes pueden ser diferentes. Por último, todo el proceso

## 10. CONCLUSIONES

## 10. CONCLUSIONES.

1. En este trabajo la prevalencia de prefragilidad fue del 49.7%, con un 2.9 % de sujetos frágiles en el estudio basal.
2. De forma transversal un elevado nivel de adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una menor probabilidad de presentar prefragilidad o fragilidad.
3. Otras variables que se asociaron a mayor riesgo de fragilidad en el estudio basal fueron un IMC más elevado, un menor nivel educativo, y los antecedentes referidos de cardiopatía/arteriopatía, depresión, cáncer y polifarmacia.
4. Las variables asociadas a mayor riesgo de prefragilidad en el estudio basal fueron menor adherencia a dieta mediterránea, menos edad, IMC más alto, bajo nivel educativo, tabaquismo activo, y los antecedentes de fracturas osteoporóticas, de depresión y polifarmacia.
5. La incidencia acumulada de progresión a fragilidad se situó en 1.2 y 1.5% para el primer y el segundo año de seguimiento. La progresión a prefragilidad fue de 21.9 y 17.3 % tras 1 y 2 años.
6. La incidencia acumulada de regresión de fragilidad a 1 y 2 años fue de 84.3 y 82.2%. La de prefragilidad se situó en 46.3 y 46.0% tras 1 y 2 años.
7. Las variables que se asociaron a probabilidad de progresión a fragilidad tras 1 y 2 años de seguimiento fueron baja adherencia basal a dieta mediterránea, disminución de la adherencia a la dieta mediterránea durante el seguimiento, género femenino, IMC basal más elevado (a 2 años), aumento del IMC tras 1 año de seguimiento, el antecedente de depresión y la polifarmacia solo tras el segundo año de seguimiento.
8. Solo el aumento de IMC durante el primer año de seguimiento se asoció a menor regresión de fragilidad.
9. Una menor adherencia basal a la dieta mediterránea, un descenso en la adherencia a la dieta mediterránea tras 1 y 2 años, el género femenino tras 2 años, un IMC basal más elevado, los antecedentes de diabetes, de depresión (tras 2 años), de enfermedad pulmonar y la polifarmacia se asociaron a mayor riesgo de progresión a prefragilidad.
10. Los factores que se asociaron con menor regresión de prefragilidad fueron baja adherencia basal a la dieta mediterránea (solo el primer año), IMC basal más elevado, aumento del IMC durante el seguimiento, los antecedentes de depresión y la polifarmacia al inicio del estudio (únicamente durante el primer año de seguimiento).

11. Una evolución hacia una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asoció a menor progresión de fragilidad y de prefragilidad y a una mayor regresión de prefragilidad. No se observó esta asociación en la regresión de fragilidad.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

## 11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-56.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet* 2013; 381(9868):752–62.
3. Conti AA, Conti A. Frailty and resilience from physics to medicine. *Medical Hypotheses* 2010; 74(6):1090.
4. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3):255–63.
5. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019; 74(5):659–66.
6. Theou O, Rockwood MRH, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap? *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; 55(2):e1-8.
7. Liu HX, Ding G, Yu WJ, Liu TF, Yan AY, Chen HY et al. Association between frailty and incident risk of disability in community-dwelling elder people: evidence from a meta-analysis. *Public Health* 2019; 175:90–100.
8. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(9):e008462.
9. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(5):412–9.
10. Cesari M, van Abellan Kan G, Ariogul S, Baeyens JP, Bauer J, Cankurtaran M et al. The European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) Working Group on «Frailty in Older Persons». *J Frailty Aging* 2013; 2(3):118–20.
11. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, Jurado L, Saiz A, Roces A et al. 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; 46(3):401–7.
12. Romera-Liebana L, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M et al. Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73(12):1688-1674.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1):16–31.
14. Landi F, Cesari M, Calvani R, Cherubini A, Di Bari M, Bejuit R et al. The "Sarcopenia and Physical Frailty IN older people: multi-component Treatment strategies" (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(1):89–100.

15. Drubbel I, Wit NJ de, Bleijenberg N, Eijkemans RJC, Schuurmans MJ, Numans ME. Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(3):301–8.
16. Kim S, Han H-S, Jung H, Kim K, Hwang DW, Kang S-B et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg* 2014; 149(7):633–40.
17. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation* 2017; 39(19):1897–908.
18. 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; 16(12):1027–33.
19. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2017; 36:78–87.
20. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(10):881–8.
21. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig A-K, Scafoglieri A, Jansen B et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(12):1163.e1-1163.e17.
22. Castellana F, Lampignano L, Bortone I, Zupo R, Lozupone M, Griseta C et al. Physical Frailty, Multimorbidity, and All-Cause Mortality in an Older Population From Southern Italy: Results from the Salus in Apulia Study. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22(3):598–605.
23. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Research Reviews* 2013; 12(2):719–36.
24. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018; 47(2):193–200.
25. Ekram ARMS, Woods RL, Britt C, Espinoza S, Ernst ME, Ryan J. The Association between Frailty and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Individuals: An Umbrella Review. *J Frailty Aging* 2021; 10(4):320–6.
26. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, Cahill L, Rockwood K. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med* 2018; 16(1):188.
27. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *CIA* 2014; 9:433–41.
28. Zaslavsky O, Zelber-Sagi S, Gray SL, LaCroix AZ, Brunner RL, Wallace RB et al. Comparison of Frailty Phenotypes for Prediction of Mortality, Incident Falls, and Hip Fracture in Older Women. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(9):1858–62.
29. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992; 30(6):473–83.
30. Hoogendijk EO, van Kan GA, Guyonnet S, Vellas B, Cesari M. Components of the Frailty Phenotype in Relation to the Frailty Index: Results From the Toulouse Frailty Platform. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(10):855–9.
31. Auyeung TW, Lee JSW, Leung J, Kwok T, Woo J. The selection of a screening test for frailty identification in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging* 2014; 18(2):199–203.

32. Woo J. Walking Speed: A Summary Indicator of Frailty? *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(8):635–7.
33. Vermeulen J, Neyens JCL, van Rossum E, Spreeuwenberg MD, Witte LP de. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011; 11(1):33.
34. 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. *CMAJ* 2005; 173(5):489–95.
35. 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.
36. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr* 2013; 13(1):64.
37. M. Ritt, L. C. Bollheimer, C. Sieber, K. Gaßmann. Prediction of one-year mortality by five different frailty instruments: A comparative study in hospitalized geriatric patients. *undefined* 2016.
38. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(5):344–55.
39. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16(7):601–8.
40. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(8):1478–86.
41. Ambagtsheer RC, Thompson MQ, Archibald MM, Casey MG, Schultz TJ. Diagnostic test accuracy of self-reported screening instruments in identifying frailty in community-dwelling older people: A systematic review. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20(1):14–24.
42. Drubbel I, Numans ME, Kranenburg G, Bleijenberg N, Wit NJ de, Schuurmans MJ. Screening for frailty in primary care: a systematic review of the psychometric properties of the frailty index in community-dwelling older people. *BMC Geriatr* 2014; 14(1):27.
43. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A et al. Predicting risk and outcomes for frail older adults: an umbrella review of frailty screening tools. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* 2017; 15(4):1154–208.
44. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):264.
45. Savva GM, Donoghue OA, Horgan F, O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Using timed up-and-go to identify frail members of the older population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(4):441–6.
46. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(11):2129–38.
47. Aprahamian I, Cezar NOdC, Izbicki R, Lin SM, Paulo DLV, Fattori A et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(7):592–6.
48. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001; 1:323–36.
49. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35(5):526–9.

50. Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JPJ. Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(6):546–51.
51. Raïche M, Hébert R, Dubois M-F. PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2008; 47(1):9–18.
52. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clinics in Geriatric Medicine* 2017; 33(3):293–303.
53. Cesari M, Vellas B. Frailty in Clinical Practice. In: Fielding RA, Sieber C, Vellas BJ, editors. *Frailty: Pathophysiology, phenotype and patient care*. Basel Switzerland, New York, Vevey Switzerland: Karger; Nestle Nutrition Institute; 2015. p. 93–8 (Nestle Nutrition Institute workshop series; vol. 83).
54. García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of Health Resources and Healthcare Costs associated with Frailty: The FRADEA Study. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(2):207–14.
55. Gilardi F, Capanna A, Ferraro M, Scarcella P, Marazzi MC, Palombi L et al. Frailty screening and assessment tools: a review of characteristics and use in Public Health. *annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2018; 30(2):128–39.
56. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(7):833–42.
57. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(9 Pt 2):8S-16S; discussion 17S-18S.
58. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Research Reviews* 2020; 60:101047.
59. Bonnefoy M, Berrut G, Lesourd B, Ferry M, Gilbert T, Guérin O et al. Frailty and nutrition: searching for evidence. *J Nutr Health Aging* 2015; 19(3):250–7.
60. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Santamato A, Seripa D, Pilotto A et al. Cognitive Frailty: A Systematic Review of Epidemiological and Neurobiological Evidence of an Age-Related Clinical Condition. *Rejuvenation Res* 2015; 18(5):389–412.
61. 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(8):1487–92.
62. Kong L-N, Lyu Q, Yao H-Y, Yang L, Chen S-Z. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: A meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies* 2021; 119:103952.
63. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Zullo AR et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2(8):e198398.
64. Rivas-Ruiz F, Machón M, Contreras-Fernández E, Vrotsou K, Padilla-Ruiz M, Díez Ruiz AI et al. Prevalence of frailty among community-dwelling elderly persons in Spain and factors associated with it. *European Journal of General Practice* 2019; 25(4):190–6.
65. Labra C de, 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; 15(1):154.

66. 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. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; 95(4):753-769.e3.
67. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res* 2013; 16(2):105–14.
68. Frost R, Belk C, Jovicic A, Ricciardi F, Kharicha K, Gardner B et al. Health promotion interventions for community-dwelling older people with mild or pre-frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):157.
69. Lozano-Montoya I, Correa-Pérez A, Abraha I, Soiza RL, Cherubini A, O'Mahony D et al. Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the SENATOR Project ONTOP Series. *CIA* 2017; 12:721–40.
70. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* 2018; 16(1):140–232.
71. Gardner B, Jovicic A, Belk C, Kharicha K, Iliffe S, Manthorpe J et al. Specifying the content of home-based health behaviour change interventions for older people with frailty or at risk of frailty: an exploratory systematic review. *BMJ Open* 2017; 7(2):e014127.
72. Preston L, Chambers D, Campbell F, Cantrell A, Turner J, Goyder E. What evidence is there for the identification and management of frail older people in the emergency department? A systematic mapping review. *Health Serv Deliv Res* 2018; 6(16):1–142.
73. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *The Lancet* 2019; 394(10206):1376–86.
74. Hernández Morante JJ, Gómez Martínez C, Morillas-Ruiz JM. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients* 2019; 11(1):102.
75. Lorenzo-López L, Maseda A, Labra C de, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr* 2017; 17(1):108.
76. Rashidi Pour Fard N, Amirabdollahian F, Haghightdoost F. Dietary patterns and frailty: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 2019; 77(7):498–513.
77. Struijk EA, Hagan KA, Fung TT, Hu FB, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Diet quality and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 111(4):877–83.
78. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(2):253–60.
79. 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; 15(4):240–50.

80. Zupo R, Castellana F, Bortone I, Griseta C, Sardone R, Lampignano L et al. Nutritional domains in frailty tools: Working towards an operational definition of nutritional frailty. *Ageing Research Reviews* 2020; 64:101148.
81. Morley JE. Peptides and aging: Their role in anorexia and memory. *Peptides* 2015; 72:112–8.
82. Morley JE. Cognition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17(1):1–4.
83. Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T et al. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(2):120–4.
84. Cederholm T, Nouvenne A, Ticinesi A, Maggio M, Lauretani F, Ceda GP et al. The role of malnutrition in older persons with mobility limitations. *Curr Pharm Des* 2014; 20(19):3173–7.
85. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3(3):157–62.
86. Araújo AL de, Silva LCR, Fernandes JR, Benard G. Preventing or reversing immunosenescence: can exercise be an immunotherapy? *Immunotherapy* 2013; 5(8):879–93.
87. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. *Geroscience* 2020; 42(6):1451–73.
88. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23(3):512–8.
89. Moradi S, Hadi A, Mohammadi H, Asbaghi O, Zobeiri M, Marx W et al. Dietary Inflammatory Index and the Risk of Frailty Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Res Aging* 2021; 43(7-8):323–31.
90. Vicente BM, Lucio dos Santos Quaresma MV, Maria de Melo C, Lima Ribeiro SM. The dietary inflammatory index (DII®) and its association with cognition, frailty, and risk of disabilities in older adults: A systematic review. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020; 40:7–16.
91. Laclaustra M, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Graciani A, Garcia-Esquinas E et al. The inflammatory potential of diet is related to incident frailty and slow walking in older adults. *Clin Nutr* 2020; 39(1):185–91.
92. Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A et al. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: the NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev* 2014; 136-137:3–13.
93. Szarc vel Szic K, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics* 2015; 7(1):33.
94. Machón M, Mateo-Abad M, Vrotsou K, Zupiria X, Güell C, Rico L et al. Dietary Patterns and Their Relationship with Frailty in Functionally Independent Older Adults. *Nutrients* 2018; 10(4):406.
95. Rahi B, Ajana S, Tabue-Teguó M, Dartigues J-F, Peres K, Feart C. High adherence to a Mediterranean diet and lower risk of frailty among French older adults community-dwellers: Results from the Three-City-Bordeaux Study. *Clin Nutr* 2018; 37(4):1293–8.
96. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15(12):899–903.

97. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Sieber CC et al. Dietary quality is related to frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(4):483–9.
98. Ntanasi E, Yannakoulia M, Kosmidis M-H, Anastasiou CA, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G et al. Adherence to Mediterranean Diet and Frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(4):315-322.e2.
99. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Rizzoli R, Vaona A et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower incidence of frailty: A longitudinal cohort study. *Clin Nutr* 2018; 37(5):1492–7.
100. Chan R, Leung J, Woo J. 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* 2016; 17(4):336–42.
101. Chatzianagnostou K, Del Turco S, Pingitore A, Sabatino L, Vassalle C. The Mediterranean Lifestyle as a Non-Pharmacological and Natural Antioxidant for Healthy Aging. *Antioxidants (Basel)* 2015; 4(4):719–36.
102. Limongi F, Noale M, Gesmundo A, Crepaldi G, Maggi S. Adherence to the Mediterranean Diet and All-Cause Mortality Risk in an Elderly Italian Population: Data from the ILSA Study. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(5):505–13.
103. Das A, Cumming RG, Naganathan V, Ribeiro RV, Le Couteur DG, Handelsman DJ et al. The association between antioxidant intake, dietary pattern and depressive symptoms in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Eur J Nutr* 2021; 60(1):443–54.
104. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Jivraj S, Sekiguchi K, Walters K. Fruit and Vegetable Consumption and Frailty: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(8):1010–7.
105. Talegawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, Chen P, Milaneschi Y, Tanaka T et al. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *The Journal of Nutrition* 2012; 142(12):2161–6.
106. Lo Y-L, Hsieh Y-T, Hsu L-L, Chuang S-Y, Chang H-Y, Hsu C-C et al. Dietary Pattern Associated with Frailty: Results from Nutrition and Health Survey in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(9):2009–15.
107. Perälä M-M, Bonsdorff M von, Männistö S, Salonen MK, Simonen M, Kanerva N et al. A healthy Nordic diet and physical performance in old age: findings from the longitudinal Helsinki Birth Cohort Study. *Br J Nutr* 2016; 115(5):878–86.
108. Galbete C, Toledo E, Toledo JB, Bes-Rastrollo M, Buil-Cosiales P, Marti A et al. Mediterranean diet and cognitive function: the SUN project. *J Nutr Health Aging* 2015; 19(3):305–12.
109. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julián B, Sanchez-Tainta A, Corella D et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(6):544–52.
110. Yarla NS, Polito A, Peluso I. Effects of Olive Oil on TNF- $\alpha$  and IL-6 in Humans: Implication in Obesity and Frailty. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018; 18(1):63–74.
111. Lopez-Garcia E, Hagan KA, Fung TT, Hu FB, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and risk of frailty syndrome among women with type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018; 107(5):763–71.
112. Lee JSW, Auyeung T-W, Leung J, Kwok T, Leung P-C, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging* 2011; 15(10):857–62.

113. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(8):747–62.
114. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; 385(9984):2255–63.
115. Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *CIA* 2017; 12:873–96.
116. Jadczyk AD, Luscombe-Marsh N, Taylor P, Barnard R, Makwana N, Visvanathan R. The EXPRESS Study: Exercise and Protein Effectiveness Supplementation Study supporting autonomy in community dwelling frail older people-study protocol for a randomized controlled pilot and feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2018; 4(1):8.
117. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2019; 10(suppl\_2):S105-S119.
118. Soedamah-Muthu SS, Verberne LDM, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2012; 60(5):1131–7.
119. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin L-Q. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(9):1027–31.
120. Lana A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dairy Consumption and Risk of Frailty in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(9):1852–60.
121. Rahi B, Pellay H, Chuy V, Helmer C, Samieri C, Féart C. Dairy Product Intake and Long-Term Risk for Frailty among French Elderly Community Dwellers. *Nutrients* 2021; 13(7):2151.
122. Pellay H, Marmonier C, Samieri C, Feart C. Socio-Demographic Characteristics, Dietary, and Nutritional Intakes of French Elderly Community Dwellers According to Their Dairy Product Consumption: Data from the Three-City Cohort. *Nutrients* 2020; 12(11):3418.
123. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(1):3–9.
124. León-Muñoz LM, García-Esquinas E, López-García E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med* 2015; 13(1):11.
125. Laclaustra M, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Graciani A, Garcia-Esquinas E et al. Prospective association between added sugars and frailty in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018; 107(5):772–9.
126. Jayanama K, Theou O, Godin J, Cahill L, Rockwood K. Association of fatty acid consumption with frailty and mortality among middle-aged and older adults. *Nutrition* 2020; 70:110610.
127. Buhl SF, Beck AM, Christensen B, Caserotti P. Effects of high-protein diet combined with exercise to counteract frailty in pre-frail and frail community-dwelling older adults: study protocol for a three-arm randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1):637.

128. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; 4(1):32–8.
129. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16):1640–5.
130. Barzilay JI, Stein PK. Association of the metabolic syndrome with age-related, nonatherosclerotic, chronic medical conditions. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9(5):327–35.
131. Dominguez LJ, Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1):5–11.
132. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BWJH. Telomere length as a marker of cellular aging is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12):4607–15.
133. García-Calzón S, Gea A, Razquin C, Corella D, Lamuela-Raventós RM, Martínez JA et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. *Int J Obes* 2014; 38(2):177–82.
134. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(7):635–41.
135. Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Laclaustra M, Rodríguez-Artalejo F et al. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study. *Age Ageing* 2017; 46(5):807–12.
136. Abbatecola AM, Paolisso G. Is there a relationship between insulin resistance and frailty syndrome? *Curr Pharm Des* 2008; 14(4):405–10.
137. Akbaraly TN, Kivimaki M, Ancelin M-L, Barberger-Gateau P, Mura T, Tzourio C et al. Metabolic syndrome, its components, and mortality in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11):E327-32.
138. Hoogendijk EO, Huisman M, van Ballegooijen AJ. The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Exp Gerontol* 2017; 91:5–8.
139. Kane AE, Gregson E, Theou O, Rockwood K, Howlett SE. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. *Geroscience* 2017; 39(2):221–9.
140. Liaw F-Y, Kao T-W, Wu L-W, Wang C-C, Yang H-F, Peng T-C et al. Components of Metabolic Syndrome and the Risk of Disability among the Elderly Population. *Sci Rep* 2016; 6(1):22750.
141. Buchmann N, Spira D, König M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Frailty and the Metabolic Syndrome - Results of the Berlin Aging Study II (BASE-II). *J Frailty Aging* 2019; 8(4):169–75.
142. Buchmann N, Nikolov J, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R et al. Identifying Sarcopenia in Metabolic Syndrome: Data from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(2):265–72.
143. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagi T et al. Handgrip strength is associated with metabolic syndrome among middle-aged and elderly community-dwelling persons. *Clinical and Experimental Hypertension* 2016; 38(2):245–51.

144. Lopez-Lopez JP, Cohen DD, Ney-Salazar D, Martinez D, Otero J, Gomez-Arbelaez D et al. The prediction of Metabolic Syndrome alterations is improved by combining waist circumference and handgrip strength measurements compared to either alone. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1):68.
145. Merchant RA, Chan YH, Lim JY, Morley JE. Prevalence of Metabolic Syndrome and Association with Grip Strength in Older Adults: Findings from the HOPE Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13:2677–86.
146. Sundell J. Resistance Training Is an Effective Tool against Metabolic and Frailty Syndromes. *Adv Prev Med* 2011; 2011:984683.
147. Gallardo-Alfaro L, Del Biliboni MM, Mateos D, Ugarriza L, Tur JA. Leisure-Time Physical Activity and Metabolic Syndrome in Older Adults. *IJERPH* 2019; 16(18):3358.
148. Joseph MS, Tincopa MA, Walden P, Jackson E, Conte ML, Rubenfire M. The Impact Of Structured Exercise Programs On Metabolic Syndrome And Its Components: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12:2395–404.
149. Cerletti P, Keidel D, Imboden M, Schindler C, Probst-Hensch N. The modifying role of physical activity in the cross-sectional and longitudinal association of health-related quality of life with physiological functioning-based latent classes and metabolic syndrome. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18(1):345.
150. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48(12):2460–9.
151. Cavalieri M, Ropele S, Petrovic K, Pluta-Fuerst A, Homayoon N, Enzinger C et al. Metabolic syndrome, brain magnetic resonance imaging, and cognition. *Diabetes Care* 2010; 33(12):2489–95.
152. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJH, Kok A, Yaffe K et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007; 30(10):2655–60.
153. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala E-L, Haapala I et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(1):29–34.
154. Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiology of Aging* 2011; 32(11):1932–41.
155. Abbatecola AM, Paolisso G, Lamponi M, Bandinelli S, Lauretani F, Launer L et al. Insulin resistance and executive dysfunction in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(10):1713–8.
156. van Oijen M, Okereke OI, Kang JH, Pollak MN, Hu FB, Hankinson SE et al. Fasting insulin levels and cognitive decline in older women without diabetes. *Neuroepidemiology* 2008; 30(3):174–9.
157. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology* 2005; 4(8):487–99.
158. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003; 60(10):1394–9.
159. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(9):726–34.

160. Panza F, Seripa D, Solfrizzi V, Tortelli R, Greco A, Pilotto A et al. Targeting Cognitive Frailty: Clinical and Neurobiological Roadmap for a Single Complex Phenotype. *JAD* 2015; 47(4):793–813.
161. Xu L, Zhang J, Shen S, Hong X, Zeng X, Yang Y et al. Association Between Body Composition and Frailty in Elder Inpatients. *CIA* 2020; 15:313–20.
162. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing* 2017; 46(3):413–20.
163. Khor EQ, Lim JP, Tay L, Yeo A, Yew S, Ding YY et al. Obesity Definitions in Sarcopenic Obesity: Differences in Prevalence, Agreement and Association with Muscle Function. *J Frailty Aging* 2020; 9(1):37–43.
164. Yeo A, Chong M, Tay L, Yew SP, Tan C, Ismail N et al. Trends and predictors of 2-year activity participation in community dwelling older adults. *Innovation in Aging* 2017; 1(suppl\_1):905–6.
165. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Research Reviews* 2017; 35:200–21.
166. Lim JP, Leung BP, Ding YY, Tay L, Ismail NH, Yeo A et al. Monocyte chemoattractant protein-1: a proinflammatory cytokine elevated in sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging* 2015; 10:605–9.
167. Kong HH, Won CW, Kim W. Effect of sarcopenic obesity on deterioration of physical function in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2020; 89:104065.
168. Colleluori G, Villareal DT. Aging, obesity, sarcopenia and the effect of diet and exercise intervention. *Exp Gerontol* 2021; 155:111561.
169. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med* 2017; 376(20):1943–55.
170. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47(10):2015–28.
171. Sardella A, Catalano A, Lenzo V, Bellone F, Corica F, Quattropiani MC et al. Association between cognitive reserve dimensions and frailty among older adults: A structured narrative review. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20(11):1005–23.
172. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271(13):1004–10.
173. Whalley LJ, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 2000; 55(10):1455–9.
174. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2003; 25(5):625–33.
175. Xu W, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Li J-Q et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 2016; 53(5):3113–23.
176. Dekhtyar S, Wang H-X, Fratiglioni L, Herlitz A. Childhood school performance, education and occupational complexity: a life-course study of dementia in the Kungsholmen Project. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45(4):1207–15.
177. Buchman AS, Schneider JA, Leurgans S, Bennett DA. Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2008; 71(7):499–504.

178. Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Tsutsumimoto K, Harada K et al. Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. *J Nutr Health Aging* 2016; 20(7):729–35.
179. Huang C-Y, Hwang A-C, Liu L-K, Lee W-J, Chen L-Y, Peng L-N et al. Association of Dynapenia, Sarcopenia, and Cognitive Impairment Among Community-Dwelling Older Taiwanese. *Rejuvenation Res* 2016; 19(1):71–8.
180. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, James BD, Leurgans SE, Arnold SE et al. Loneliness and the rate of motor decline in old age: the Rush Memory and Aging Project, a community-based cohort study. *BMC Geriatr* 2010; 10(1):77.
181. Semba RD, Tian Q, Carlson MC, Xue Q-L, Ferrucci L. Motoric cognitive risk syndrome: Integration of two early harbingers of dementia in older adults. *Ageing Research Reviews* 2020; 58:101022.
182. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W et al. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(9):1083–90.
183. Macuco CRM, Batistoni SST, Lopes A, Cachioni M, da Silva Falcão DV, Neri AL et al. Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *Int. Psychogeriatr.* 2012; 24(11):1725–31.
184. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment--a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Research Reviews* 2013; 12(4):840–51.
185. Lipardo DS, Aseron AMC, Kwan MM, Tsang WW. Effect of Exercise and Cognitive Training on Falls and Fall-Related Factors in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2017; 98(10):2079–96.
186. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L et al. Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *JAD* 2018; 62(3):993–1012.
187. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Research Reviews* 2015; 20:1–10.
188. Canevelli M, Cesari M. Cognitive frailty: What is still missing? *J Nutr Health Aging* 2015; 19(3):273–5.
189. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ et al. Neuropsychological Profile of "Cognitive Frailty" Subjects in MAPT Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3(3):151–9.
190. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y et al. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(7):518–24.
191. Roppolo M, Mulasso A, Rabaglietti E. Cognitive Frailty in Italian Community-Dwelling Older Adults: Prevalence Rate and Its Association with Disability. *J Nutr Health Aging* 2017; 21(6):631–6.
192. Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A et al. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(1):89.e1-89.e8.
193. Montero-Odasso MM, Barnes B, Speechley M, Muir Hunter SW, Doherty TJ, Duque G et al. Disentangling Cognitive-Frailty: Results From the Gait and Brain Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(11):1476–82.

194. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng T-P. Cognitive Frailty and Adverse Health Outcomes: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(3):252–8.
195. Bu Z, Huang A, Xue M, Li Q, Bai Y, Xu G. Cognitive frailty as a predictor of adverse outcomes among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2021; 11(1):e01926.
196. Scherder E, Scherder R, Verburgh L, Königs M, Blom M, Kramer AF et al. Executive functions of sedentary elderly may benefit from walking: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22(8):782–91.
197. Dunsky A, Abu-Rukun M, Tsuk S, Dwolatzky T, Carasso R, Netz Y. The effects of a resistance vs. an aerobic single session on attention and executive functioning in adults. *PLoS One* 2017; 12(4):e0176092.
198. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, Wells RE, Papp KV, Donovan NJ et al. Effect of tai chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(1):25–39.
199. Langlois F, Vu TTM, Chassé K, Dupuis G, Kergoat M-J, Bherer L. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 2013; 68(3):400–4.
200. Bossers WJR, van der Woude LHV, Boersma F, Hortobágyi T, Scherder EJA, van Heuvelen MJG. A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(11):1106–16.
201. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *CIA* 2015; 10:1947–58.
202. Roeck EE de, van der Vorst A, Engelborghs S, Zijlstra G, Dierckx E. Exploring Cognitive Frailty: Prevalence and Associations with Other Frailty Domains in Older People with Different Degrees of Cognitive Impairment. *Gerontology* 2020; 66(1):55–64.
203. Rivan N, Shahar S, Rajab NF, Singh D, Din NC, Mahadzir H et al. Incidence and predictors of cognitive frailty among older adults: A community-based longitudinal study. *IJERPH* 2020; 17(5):1547.
204. Integrated Care for Older People: Guidelines on Community-Level Interventions to Manage Declines in Intrinsic Capacity. World Health Organization; 2017.
205. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. *Endocrine Reviews* 2015; 36(3):245–71.
206. Beilharz JE, Maniam J, Morris MJ. Diet-Induced Cognitive Deficits: The Role of Fat and Sugar, Potential Mechanisms and Nutritional Interventions. *Nutrients* 2015; 7(8):6719–38.
207. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, Borson S, Carpenter BD, del Campo N et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(9):731–9.
208. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *JAD* 2015; 43(3):739–55.
209. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S et al. Alzheimer's disease. *The Lancet* 2016; 388(10043):505–17.

210. Morley JE. White matter lesions (leukoaraiosis): a major cause of falls. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(6):441–3.
211. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal* 2015; 169(4):448–56.
212. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 2015; 14(4):388–405.
213. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Corella D, Castañer O, Lamuela-Raventos R-M et al. Long-Term Immunomodulatory Effects of a Mediterranean Diet in Adults at High Risk of Cardiovascular Disease in the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition* 2016; 146(9):1684–93.
214. Martínez-Vicente M. Autophagy in neurodegenerative diseases: From pathogenic dysfunction to therapeutic modulation. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2015; 40:115–26.
215. Kim YC, Guan K-L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest* 2015; 125(1):25–32.
216. Mattson MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Research Reviews* 2015; 20:37–45.
217. Dominguez LJ, Barbagallo M. Dietary Approaches and Supplements in the Prevention of Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Curr Pharm Des* 2016; 22(6):688–700.
218. Klimova B, Novotny M, Schlegel P, Valis M. The Effect of Mediterranean Diet on Cognitive Functions in the Elderly Population. *Nutrients* 2021; 13(6):2067.
219. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *JAD* 2014; 39(2):271–82.
220. La Rubia Ortí JE de, García-Pardo MP, Drehmer E, Sancho Cantus D, Julián Rochina M, Aguilar MA et al. Improvement of Main Cognitive Functions in Patients with Alzheimer's Disease after Treatment with Coconut Oil Enriched Mediterranean Diet: A Pilot Study. *JAD* 2018; 65(2):577–87.
221. Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Exp Gerontol* 2017; 91:39–50.
222. Mazza E, Fava A, Ferro Y, Rotundo S, Romeo S, Bosco D et al. Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly. *J Transl Med* 2018; 16(1):10.
223. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *IJMS* 2019; 20(19):4716.
224. Critselis E, Panagiotakos D. Adherence to the Mediterranean diet and healthy ageing: Current evidence, biological pathways, and future directions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020; 60(13):2148–57.
225. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(12):1318–25.

226. Daimiel L, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Schröder H, Vioque J et al. Physical fitness and physical activity association with cognitive function and quality of life: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-Plus trial. *Scientific reports* 2020; 10(1):3472.
227. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(3):263–70.
228. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11(9):1015–22.
229. Bauer JM, Morley JE. The relevance of healthy diets for the prevention of frailty and cognitive impairment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21(1):1–3.
230. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(2):304–13.
231. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK, Ashe MC, Ploeg J, Atkinson E et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing* 2017; (46):383–92.
232. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England journal of medicine* 2003; 348(26):2599–608.
233. Zaslavsky O, Zelber-Sagi S, Shikany JM, Orchard T, Wallace R, Snetselaar L et al. Anatomy of the Mediterranean Diet and Mortality Among Older Women with Frailty. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics* 2018; 37(3-4):269–81.
234. Akbaraly T, Sabia S, Hagger-Johnson G, Tabak AG, Shipley MJ, Jokela M et al. Does overall diet in midlife predict future aging phenotypes? A cohort study. *The American Journal of Medicine* 2013; 126(5):411-419.e3.
235. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PHM et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330(7498):991.
236. Kelaiditi E, Jennings A, Steves CJ, Skinner J, Cassidy A, MacGregor AJ et al. Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women. *Osteoporos Int* 2016; 27(11):3251–60.
237. Huang R-Y, Yang K-C, Chang H-H, Lee L-T, Lu C-W, Huang K-C. The Association between Total Protein and Vegetable Protein Intake and Low Muscle Mass among the Community-Dwelling Elderly Population in Northern Taiwan. *Nutrients* 2016; 8(6):373.
238. Borg S ter, Groot LCPGM de, Mijnaerends DM, Vries JHM de, Verlaan S, Meijboom S et al. Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status Between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults-Results From the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(5):393–401.
239. Verlaan S, Aspray TJ, Bauer JM, Cederholm T, Hemsworth J, Hill TR et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr* 2017; 36(1):267–74.
240. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330(25):1769–75.

241. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Venneria E, O'Connor JM, Maiani G et al. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 Suppl 2(2):S58-62.
242. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020; 69(7):1218–28.
243. Zbeida M, Goldsmith R, Shimony T, Vardi H, Naggan L, Shahar DR. Mediterranean diet and functional indicators among older adults in non-Mediterranean and Mediterranean countries. *J Nutr Health Aging* 2014; 18(4):411–8.
244. Fougère B, Mazzuco S, Spagnolo P, Guyonnet S, Vellas B, Cesari M et al. Association between the Mediterranean-style Dietary Pattern Score and Physical Performance: Results from TRELONG Study. *J Nutr Health Aging* 2016; 20(4):415–9.
245. Kim H, Kwon O. Higher Diet Quality is Associated with Lower Odds of Low Hand Grip Strength in the Korean Elderly Population. *Nutrients* 2019; 11(7):1487.
246. Mendes J, Afonso C, Borges N, Santos A, Moreira P, Padrão P et al. Adherence to a Mediterranean Dietary Pattern and Functional Parameters: A Cross-Sectional Study in an Older Population. *J Nutr Health Aging* 2020; 24(2):138–46.
247. Milaneschi Y, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, Dominguez LJ et al. Mediterranean diet and mobility decline in older persons. *Exp Gerontol* 2011; 46(4):303–8.
248. Shahar DR, Houston DK, Hue TF, Lee J-S, Sahyoun NR, Tylavsky FA et al. Adherence to mediterranean diet and decline in walking speed over 8 years in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(10):1881–8.
249. Chan R, Leung J, Woo J. Dietary Patterns and Risk of Frailty in Chinese Community-Dwelling Older People in Hong Kong: A Prospective Cohort Study. *Nutrients* 2015; 7(8):7070–84.
250. Isanejad M, Sirola J, Mursu J, Rikkonen T, Kröger H, Tuppurainen M et al. Association of the Baltic Sea and Mediterranean diets with indices of sarcopenia in elderly women, OSPTRE-FPS study. *Eur J Nutr* 2018; 57(4):1435–48.
251. Ortolá R, García-Esquinas E, García-Varela G, Struijk EA, Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Influence of Changes in Diet Quality on Unhealthy Aging: The Seniors-ENRICA Cohort. *The American Journal of Medicine* 2019; 132(9):1091-1102.e9.
252. Huang CH, Okada K, Matsushita E, Uno C, Satake S, Martins BA et al. Dietary patterns and intrinsic capacity among community-dwelling older adults: a 3-year prospective cohort study. *Eur J Nutr* 2021; 60(6):3303–13.
253. Campbell E, Petermann-Rocha F, Welsh P, Celis-Morales C, Pell JP, Ho FK et al. The effect of exercise on quality of life and activities of daily life in frail older adults: A systematic review of randomised control trials. *Exp Gerontol* 2021; 147:111287.
254. Fiatarone MA. High-Intensity Strength Training in Nonagenarians. *JAMA* 1990; 263(22):3029–34.
255. Liberman K, Forti LN, Beyer I, Bautmans I. The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: a systematic review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(1):30–53.

256. Bautmans I, Salimans L, Njemini R, Beyer I, Lieten S, Liberman K. The effects of exercise interventions on the inflammatory profile of older adults: A systematic review of the recent literature. *Exp Gerontol* 2021; 146:111236.
257. Lopez P, Izquierdo M, Radaelli R, Sbruzzi G, Grazioli R, Pinto RS et al. Effectiveness of Multimodal Training on Functional Capacity in Frail Older People: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Aging and Physical Activity* 2018; 26(3):407–18.
258. Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, Rech A, Grazioli R, Izquierdo M et al. Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30(8):889–99.
259. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Ota N, Shimotoyodome A et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PLoS One* 2015; 10(2):e0116256.
260. Coelho-Júnior HJ, Gonçalves IdO, Sampaio RAC, Sampaio PYS, Lusa Cadore E, Calvani R et al. Effects of Combined Resistance and Power Training on Cognitive Function in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *IJERPH* 2020; 17(10):3435.
261. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(6):566–76.
262. Oliveira Gonçalves I de, Bandeira AN, Coelho-Júnior HJ, Da Silva Aguiar S, Minucci Camargo S, Yukio Asano R et al. Multicomponent Exercise on Physical Function, Cognition and Hemodynamic Parameters of Community-Dwelling Older Adults: A Quasi-Experimental Study. *IJERPH* 2019; 16(12):2184.
263. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Izquierdo M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Research Reviews* 2017; 37:117–34.
264. Rossi PG, Carnavale BF, Farche ACS, Ansai JH, Andrade LP de, Takahashi ACdM. Effects of physical exercise on the cognition of older adults with frailty syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2021; 93:104322.
265. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Cabo H, Tsaparas K et al. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(5):426–33.
266. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Gil SM, Virgala J, Iturburu M, Antón I et al. Effects of Multicomponent Exercise on Frailty in Long-Term Nursing Homes: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(6):1145–51.
267. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Lucia A, Galbete A et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2019; 179(1):28–36.
268. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Cadore EL et al. Changes in muscle power after usual care or early structured exercise intervention in acutely hospitalized older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11(4):997–1006.
269. Izquierdo M. Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo. *Nutr Hosp* 2019; 36(Spec No2):50–6.

270. Gené Huguet L, Navarro González M, Kostov B, Ortega Carmona M, Colungo Francia C, Carpallo Nieto M et al. Pre Frail 80: Multifactorial Intervention to Prevent Progression of Pre-Frailty to Frailty in the Elderly. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(10):1266–74.
271. Romera-Liebana L, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M et al. Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73(12):1688-1674.
272. Rivas-Ruiz F, Machón M, Mateo-Abad M, Contreras-Fernández E, Güell C, Baro-Rodríguez L et al. Tackling frailty at primary care: evaluation of the effectiveness of a multicomponent intervention through a randomised controlled trial: study protocol. *BMJ Open* 2020; 10(2):e034591.
273. Fairhall N, Sherrington C, Kurrle SE, Lord SR, Lockwood K, Howard K et al. Economic evaluation of a multifactorial, interdisciplinary intervention versus usual care to reduce frailty in frail older people. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(1):41–8.
274. Fairhall N, Sherrington C, Cameron ID, Kurrle SE, Lord SR, Lockwood K et al. A multifactorial intervention for frail older people is more than twice as effective among those who are compliant: complier average causal effect analysis of a randomised trial. *J Physiother* 2017; 63(1):40–4.
275. Seino S, Nishi M, Murayama H, Narita M, Yokoyama Y, Nofuji Y et al. Effects of a multifactorial intervention comprising resistance exercise, nutritional and psychosocial programs on frailty and functional health in community-dwelling older adults: A randomized, controlled, cross-over trial. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17(11):2034–45.
276. Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF et al. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *The Gerontologist* 1999; 39(4):473–82.
277. Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *American Journal of Epidemiology* 1994; 139(12):1197–209.
278. Beck A. BDI-II, Beck depression inventory: manual. Second edition. San Antonio Tex., Boston: Psychological Corp. Harcourt Brace; 1996. Available from: URL: <http://worldcatlibraries.org/wcpa/oclc/36075838>.
279. Jesús Sanz Fernández, María Eugenia Navarro, Carmelo Vázquez Valverde. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y modificación de conducta* 2003; 29(124):239–88.
280. Buch A, Keinan-Boker L, Berner Y, Carmeli E, Goldsmith R, Stern N. Estimated frailty prevalence among Israeli elderly - results from a cross sectional national survey. *Isr J Health Policy Res* 2018; 7(1):18.
281. Theou O, Brothers TD, Rockwood MR, Haardt D, Mitnitski A, Rockwood K. Exploring the relationship between national economic indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans. *Age Ageing* 2013; 42(5):614–9.
282. Castell M-V, Sánchez M, Julián R, Queipo R, Martín S, Otero Á. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care. *BMC Fam Pract* 2013; 14:86.
283. Abizanda Soler P, López-Torres Hidalgo J, Romero Rizos L, López Jiménez M, Sánchez Jurado PM, Atienzar Núñez P et al. Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46(2):81–8.

284. 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. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; 55(3):625–31.
285. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010; 11(5):547–63.
286. Lin F, Roiland R, Chen D-GD, Qiu C. Linking cognition and frailty in middle and old age: metabolic syndrome matters. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(1):64–71.
287. Viscogliosi G. The Metabolic Syndrome: A Risk Factor for the Frailty Syndrome? *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(4):364–6.
288. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia - newly emerging and high impact complications of diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(9):1465–73.
289. Ferri-Guerra J, Aparicio-Ugarriza R, Salguero D, Baskaran D, Mohammed YN, Florez H et al. The Association of Frailty with Hospitalizations and Mortality among Community Dwelling Older Adults with Diabetes. *J Frailty Aging* 2020; 9(2):94–100.
290. Tepper S, Alter Sivashensky A, Rivkah Shahar D, Geva D, Cukierman-Yaffe T. The Association between Mediterranean Diet and the Risk of Falls and Physical Function Indices in Older Type 2 Diabetic People Varies by Age. *Nutrients* 2018; 10(6):767.
291. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):264.
292. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8(3):e018195.
293. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, Theou O, Howlett SE, Hubbard RE. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2017; 89:30–40.
294. McClure R, Villani A. Greater adherence to a Mediterranean Diet is associated with better gait speed in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Nutrition ESPEN* 2019; 32:33–9.
295. Yuan L, Chang M, Wang J. Abdominal obesity, body mass index and the risk of frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2021; 50(4):1118–28.
296. Lee H-J, Son Y-J. Associated Factors and Health Outcomes of Health Literacy and Physical Frailty Among Older Adults: A Systematic Review. *Res Gerontol Nurs* 2021:1–14.
297. Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Aloisi G, Brandi V, Ciutan M et al. Heart failure, frailty, and pre-frailty: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol* 2020; 316:161–71.
298. Davis MR, Lee CS, Corcoran A, Gupta N, Uchmanowicz I, Denfeld QE. Gender differences in the prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021; 333:133–40.
299. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ et al. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(23):e008251.

300. Zhang Y, Yuan M, Gong M, Tse G, Li G, Liu T. Frailty and Clinical Outcomes in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(11):1003-1008.e1.
301. Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, Gravina EM, Vetrano DL, Bernabei R et al. Frailty and atrial fibrillation: A systematic review. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 56:33–8.
302. Chu W, Chang S-F, Ho H-Y, Lin H-C. The Relationship Between Depression and Frailty in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of 84,351 Older Adults. *J Nurs Scholarsh* 2019; 51(5):547–59.
303. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26(6):1091–101.
304. Wang S, Yang T, Qiang W, Shen A, Zhao Z, Yang H et al. The prevalence of frailty among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021.
305. Ezzatvar Y, Ramírez-Vélez R, Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Izquierdo M et al. Physical Function and All-Cause Mortality in Older Adults Diagnosed With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76(8):1447–53.
306. Pazan F, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, Cruz-Jentoft AJ, Denkinger M et al. Current evidence on the impact of medication optimization or pharmacological interventions on frailty or aspects of frailty: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(1):1–12.
307. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(7):1432–44.
308. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2019; 10(1):9–36.
309. Niederstrasser NG, Rogers NT, Bandelow S. Determinants of frailty development and progression using a multidimensional frailty index: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *PLoS One* 2019; 14(10):e0223799.
310. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Smoking as a predictor of frailty: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015; 15(1):131.
311. Gellert C, Schöttker B, Müller H, Holleczer B, Brenner H. Impact of smoking and quitting on cardiovascular outcomes and risk advancement periods among older adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(8):649–58.
312. Gajic-Veljanoski O, Papaioannou A, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, Wong AKO et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):4.
313. Bartosch P, Malmgren L, Kristensson J, McGuigan FE, Akesson KE. In community-dwelling women frailty is associated with imminent risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2021; 32(9):1735–44.
314. Tembo MC, Holloway-Kew KL, Mohebbi M, Sui SX, Hosking SM, Brennan-Olsen SL et al. The association between a fracture risk tool and frailty: Geelong Osteoporosis Study. *BMC Geriatr* 2020; 20(1):196.
315. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, Levine MAH, Adachi JD. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1):46.

316. Li G, Papaioannou A, Thabane L, Levine MAH, Ioannidis G, Wong AKO et al. Modifying the Phenotypic Frailty Model in Predicting Risk of Major Osteoporotic Fracture in the Elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(5):414–9.
317. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. *Nutrients* 2020; 12(11).
318. Osuka Y, Kojima N, Yoshida Y, Kim M, Won CW, Suzuki T et al. Exercise and/or Dietary Varieties and Incidence of Frailty in Community-Dwelling Older Women: A 2-Year Cohort Study. *J Nutr Health Aging* 2019; 23(5):425–30.
319. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66(4):783–8.
320. Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, Huang Y, Tinker L, Woods N et al. Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(6):1063–71.
321. Kobayashi S, Suga H, Sasaki S. Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2017; 16(1):29.
322. Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F, Peroni G, Repaci E, Allieri F et al. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. *Biomed Res Int* 2015; 2015:524948.
323. Silva R, Pizato N, da Mata F, Figueiredo A, Ito M, Pereira MG. Mediterranean Diet and Musculoskeletal-Functional Outcomes in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(6):655–63.
324. Hoffman R, Gerber M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: a critical appraisal. *Nutrition Reviews* 2013; 71(9):573–84.
325. Bertuccioli A, Ninfa P. The Mediterranean Diet in the era of globalization: The need to support knowledge of healthy dietary factors in the new socio-economical framework. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* 2014; 7(1):75–86.
326. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292(12):1440–6.
327. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, La Torre R de et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(11):1195–203.
328. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(11):1299–313.
329. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34(1):14–9.
330. Peng P-S, Kao T-W, Chang P-K, Chen W-L, Peng P-J, Wu L-W. Association between HOMA-IR and Frailty among U.S. Middle-aged and Elderly Population. *Sci Rep* 2019; 9(1):4238.

331. García-Esquinas E, Guallar-Castillón P, Carnicero JA, Buño A, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L et al. Serum uric acid concentrations and risk of frailty in older adults. *Exp Gerontol* 2016; 82:160–5.
332. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, Ramirez-Marrero FA, Brodowicz GR, Bartlett S et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(9):1024–8.
333. Sala D, Zorzano A. Differential control of muscle mass in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72(20):3803–17.
334. Martinis M de, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80(3):219–27.
335. Li F, Li Y, Duan Y, Hu C-AA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017; 33:73–82.
336. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Venneria E, O'Connor JM, Maiani G et al. Age-related oxidative stress and antioxidant parameters in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 Suppl 2(2):S58-62.
337. Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Serra-Majem L, Lairon D, Estruch R, Trichopoulou A. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutrition Reviews* 2009; 67 Suppl 1:S111-6.
338. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 92(5):1189–96.

## 12. ANEXOS

## ANEXO 1. Cuestionario de 17 ítems de adhesión a la dieta mediterránea hipocalórica.

Cuestionario de 17 ítems de adhesión a la Dieta Mediterránea Hipocalórica	
Foods and frequency of consumption	Criterio para 1 punto*
1. ¿Usa usted el aceite de olive virgen extra como principal grasa para cocinar?	Sí
2. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (Las guarniciones o acompañamientos = ½ punto; 1 porción =200g)	≥ 2
3. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	≥ 3
4. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas, jamón o embutidos consume a la semana? (1 porción = 100-150g)	≤ 1
5. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume a la semana? (1 porción = 12g)	< 1
6. ¿Cuántas bebidas azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter, zumos de frutas con azúcar añadido) consume a la semana?	< 1
7. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 porción = 150g)	≥ 3
8. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (1 porción = 100-150g, o 4 – 5 piezas de pescado o 200g de mariscos)	≥ 3
9. ¿Cuántas veces consume repostería tal como galletas, flanes dulces o pasteles a la semana?	< 3
10. ¿Cuántas veces consume frutos secos <sup>†</sup> a la semana? (1 porción = 30g)	≥ 3
11. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo= 1 pieza o ración de 100 – 150g.)	Sí
12. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	≥ 2
13. ¿Añade usted azúcar a las bebidas (café, té)?	No
14. ¿Cuántas raciones de pan blanco consume al día? (1 porción = 75 g)	≤ 1
15. ¿Cuántas raciones de cereales y alimentos integrales (pan, arroz, pasta) consume a la semana?	≥ 5
16. ¿Cuántas raciones de pan, arroz y/o pasta refinados consume a la semana?	< 3
17. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? ( 1 vaso=100ml)	Hombre: 2-3 vasos/día Mujer:1-2 vasos/día

\*0 puntos si el criterio no se cumple

<sup>†</sup>Incluyendo cacahuetes



### ANEXO 3. Cuestionario RAPA de actividad física (RAPID ASSESSMENT OF PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE).

¿Cuál es su nivel de actividad física ? (marque su respuesta para cada pregunta)

RAPA 1	¿Lo describe a usted con exactitud?
1. Nunca o casi nunca hago actividades físicas:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Hago algunas actividades físicas <b>ligeras</b> y/o <b>moderadas</b> , pero no cada semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Hago algunas actividades físicas <b>ligeras</b> cada semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. Hago actividades físicas <b>moderadas</b> cada semana, pero <b>menos de 150 minutos semanales</b> :	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. Hago actividades físicas <b>vigorosas</b> cada semana, pero <b>menos de 75 minutos semanales</b> :	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6. Hago 150 minutos o más de actividades físicas <b>moderadas</b> cada semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7. Hago 75 minutos o más de actividades físicas <b>vigorosas</b> cada semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

NIVEL DE RAPA 1:  Nivel 1 y 2 (si contesta afirmativamente a las preguntas 1, 2 o 3)  
 (anotar el nivel **MÁS ALTO**)  Nivel 3 (si contesta afirmativamente a las preguntas 4 o 5)  
 Nivel 4 (si contesta afirmativamente a las preguntas 6 o 7)

RAPA 2

1. Hago actividades para aumentar la <b>fuerza</b> muscular, como levantamiento de pesas, dos o más veces por semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Hago actividades para mejorar el <b>equilibrio</b> , como yoga, tai chi, pilates o ejercicios con fitball/bosu, tres o más veces por semana:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

#### CLASIFICACIÓN FINAL EN BASE AL ESTADO Y ACTIVIDAD FÍSICA

Grupo de edad:  < 65  65 - 69  70 - 75      Sexo:  Hombre  Mujer

NIVEL DE TEST DE LA SILLA: Nivel 1   
 (MARCAR el que aparezca) Nivel 2   
 Nivel 3

Poco activo

CLASIFICACIÓN FINAL: Moderadamente activo  
 Activo

## ANEXO 4. Preguntas de sedentarismo de NHS (*NURSES HEALTH STUDY*).

NHS. Por favor, señale con una X el tiempo por término medio al día que pasa en las siguientes actividades en el último año entre las siguientes opciones.

Distinga y conteste un día ENTRE SEMANA y de FIN DE SEMANA.

### 1. Ver televisión-video:

Entre semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

Fin de semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

### 2. Sentado ante la pantalla del ordenador:

Entre semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

Fin de semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

### 3. Sentado en los desplazamientos que realiza al trabajo o al ocio (como conductor o como pasajero en coche, metro, autobús, ...):

Entre semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

Fin de semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

### 4. Estar sentado en total:

Entre semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

Fin de semana:

<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 hora	<input type="checkbox"/> 4 horas	<input type="checkbox"/> 7 horas
<input type="checkbox"/> <30 minutos	<input type="checkbox"/> 2 horas	<input type="checkbox"/> 5 horas	<input type="checkbox"/> 8 horas
<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> 3 horas	<input type="checkbox"/> 6 horas	<input type="checkbox"/> 9 horas o más

### Sedentarismo según NHS:

¿Es muy sedentario (7 o más horas sentado al día)?  Sí  No

**ANEXO 5. Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)**

**INSTRUCCIONES:** Este cuestionario consiste en 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos y a continuación señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor el modo en el que se ha sentido DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS SEMANAS, INCLUYENDO EL DÍA DE HOY. Si dentro del mismo grupo hay más de una afirmación que considere igualmente aplicable a su caso, señálela también.

**1. Tristeza:**

- No me siento triste habitualmente
- Me siento triste gran parte del tiempo
- Me siento triste continuamente
- Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo

**2. Pesimismo:**

- No estoy desanimado sobre mi futuro
- Me siento más desanimado sobre mi futuro que antes
- No espero que las cosas mejoren
- Siento que mi futuro es desesperanzador y que las cosas sólo empeorarán

**3. Sentimientos de fracaso:**

- No me siento fracasado
- He fracasado más de lo que debería
- Cuando miro atrás, veo fracaso tras fracaso
- Me siento una persona totalmente fracasada

**4. Pérdida de placer:**

- Disfruto de las cosas que me gustan tanto como antes
- No disfruto de las cosas tanto como antes
- Obtengo muy poco placer de las cosas con las que antes disfrutaba
- No obtengo ningún placer de las cosas con las que antes disfrutaba

**5. Sentimientos de culpa:**

- No me siento especialmente culpable
- Me siento culpable por muchas cosas que he hecho o debería haber hecho
- Me siento culpable la mayor parte del tiempo
- Me siento culpable constantemente

**6. Sentimientos de castigo:**

- No siento que esté siendo castigado
- Siento que puedo ser castigado
- Espero ser castigado
- Siento que estoy siendo castigado

**7. Insatisfacción con uno mismo:**

- Siento lo mismo que antes sobre mí mismo
- He perdido confianza en mí mismo
- Estoy decepcionado conmigo mismo
- No me gusta

**8. Autocríticas:**

- No me critico o me culpo más que antes
- Soy más crítico conmigo mismo de lo que solía ser
- Critico todos mis defectos
- Me culpo por todo lo malo que sucede

**9. Pensamientos o deseos de suicidio:**

- No tengo ningún pensamiento de suicidio
- Tengo pensamientos de suicidio, pero no los llevaría a cabo
- Me gustaría suicidarme
- Me suicidaría si tuviese la oportunidad

**10. Llanto:**

- No lloro más de lo que solía hacerlo
- Lloro más de lo que solía hacerlo
- Lloro por cualquier cosa
- Tengo ganas de llorar continuamente, pero no puedo

**11. Agitación:**

- No estoy más inquieto o agitado que de costumbre
- Me siento más inquieto o agitado que de costumbre
- Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta estar quieto
- Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar continuamente moviéndome o haciendo algo

**12. Pérdida de interés:**

- No he perdido el interés por otras personas o actividades
- Estoy menos interesado que antes por otras personas o actividades
- He perdido la mayor parte de mi interés por los demás o por las cosas
- Me resulta difícil interesarme por algo

**13. Indecisión:**

- Tomo decisiones más o menos como siempre
- Tomar decisiones me resulta más difícil que de costumbre
- Tengo mucha más dificultad en tomar decisiones que de costumbre
- Tengo problemas para tomar cualquier decisión

**14. Inutilidad:**

- No me siento inútil
- No me considero tan valioso y útil como solía ser
- Me siento inútil en comparación con otras personas
- Me siento completamente inútil

## 15. Pérdida de energía:

- Tengo tanta energía como siempre
- Tengo menos energía de la que solía tener
- No tengo suficiente energía para hacer muchas cosas
- No tengo suficiente energía para hacer nada

## 16. Cambios en el patrón de sueño:

- No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño
- Duermo algo más o algo menos de lo habitual
- Duermo mucho más o mucho menos de lo habitual
- Duermo la mayor parte del día o me despierto 1 o 2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

## 17. Irritabilidad:

- No estoy más irritable de lo habitual
- Estoy más irritable de lo habitual
- Estoy mucho más irritable de lo habitual
- Estoy irritable continuamente

## 18. Cambios en el apetito:

- No he experimentado ningún cambio en mi apetito
- Mi apetito es algo menor o algo mayor de lo habitual
- Mi apetito es mucho menor o mucho mayor de lo habitual
- He perdido completamente el apetito o tengo ganas de comer continuamente

## 19. Dificultades de concentración:

- Puedo concentrarme tan bien como siempre
- No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- Me cuesta mantenerme concentrado en algo durante mucho tiempo
- No puedo concentrarme en nada

## 20. Cansancio o fatiga:

- No estoy más cansado o fatigado que de costumbre
- Me canso o fatigo más fácilmente que de costumbre
- Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer muchas cosas que antes solía hacer
- Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayoría de las cosas que antes solía hacer

## 21. Pérdida de interés en el sexo:

- No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
- Estoy menos interesado por el sexo de lo que solía estar
- Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora
- He perdido completamente el interés por el sexo

PUNTUACIÓN TOTAL:

### 13. MATERIAL COMPLEMENTARIO.

**Tabla 34. Distribución de los criterios de fragilidad según categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea**

	Adherencia a la dieta Mediterránea				p
	Baja	Baja-media	Media-alta	Alta	
Puntuación [DietMed (0 a 17)]	0-6	7-8	9-10	11-17	
<b>N</b>	1648	1846	1766	1582	
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física</b>	100 (6.1)	98 (5.3)	75 (4.2)	60 (3.8)	0.010
<b>Agotamiento &amp; Baja funcionalidad</b>	145 (8.8)	159 (8.6)	122 (6.9)	102 (6.4)	0.019
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad</b>	180 (10.9)	202 (10.9)	158 (8.9)	106 (6.7)	<0.001

Los resultados se expresan como N (%)

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 35. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis univariado

Puntuación [DietMed (0 a 17)]	Adherencia a la dieta Mediterránea OR crudo (95% CI; p) para Criterios de Fragilidad				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	0-6	7-8	9-10	11-17		
<b>N</b>	1648	1846	1766	1582		
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física</b>	ref	0.868 (0.651-1.156; 0.333)	0.687 (0.505-0.934; 0.016)	0.610 (0.440-0.847; 0.003)	0.005	0.001
<b>Agotamiento &amp; Baja funcionalidad</b>	ref	0.977 (0.772-1.236; 0.846)	0.769 (0.599-0.988; 0.040)	0.714 (0.549-0.930; 0.012)	0.004	0.003
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad</b>	ref	1.002 (0.810-1.240; 0.985)	0.801 (0.640-1.004; 0.054)	0.586 (0.456-0.753; <0.001)	0.008	<0.001

DietMed: dieta Mediterránea hipocalórica.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 36. Relación entre categorías de adherencia a la Dieta Mediterránea y criterios de fragilidad. Análisis multivariante

Puntuación [DietMed (0 a 17)]	Adherencia a la dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) para Criterios de Fragilidad				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	0-6	7-8	9-10	11-17		
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física<sup>1</sup></b>	ref	0.605 (0.350-1.048; 0.073)	0.362 (0.185-0.708; 0.003)	0.593 (0.313-1.123; 0.109)	0.118	0.046
<b>Agotamiento &amp; baja funcionalidad<sup>2</sup></b>	ref	0.781 (0.527-1,156; 0.216)	0.390 (0.239-0.638; <0.001)	0.607 (0.375-0.984; 0.043)	0.139	0.005
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad<sup>3</sup></b>	ref	1.038 (0.763-1.411; 0.813)	0.693 (0.490-0.980; 0.038)	0.825 (0.572-1.189; 0.302)	0.062	0.095

DietMed: dieta Mediterránea hipocalórica.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor). Interacción género\* puntuación de adherencia a dieta mediterránea (0-6, 7-8, 9-10, 11-17).

<sup>1</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6494

<sup>2</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue significativo en la 3ª categoría de DietMed (p=0.002). N=6494

<sup>3</sup>El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue significativo en la 1ª categoría de DietMed (p=0.013). N=6505

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 37. Adherencia a Dieta Mediterránea en varones

	Adherencia a dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) por criterios de fragilidad. Estratificado por género.				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P de tendencia
	976	936	843	662		
<b>N</b>	976	936	843	662		
<b>Puntuación [DietMed (0 a 17)]</b>	<b>0-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>	<b>11-17</b>		
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física N=3341</b>	ref	0.603 (0.343-1.058; 0.078)	0.353 (0.178-0.699; 0.003)	0.618 (0.320-1.195; 0.153)	0.113	0.066
<b>Agotamiento &amp; baja funcionalidad N=3341</b>	ref	0.828 (0.555-1.235; 0.355)	0.408 (0.247-0.672; <0.001)	0.669 (0.408-1.097; 0.111)	0.124	0.017
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad. N=3341</b>	ref	1.053 (0.771-1.438; 0.747)	0.705 (0.496-1.002; 0.051)	0.836 (0.576-1.214; 0.346)	0.075	0.117

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

**Tabla 38. Adherencia a Dieta Mediterránea en mujeres**

	Adherencia a dieta Mediterránea OR ajustado (95% CI; p) por criterios de fragilidad. Estratificado por género.				R <sup>2</sup> de Nagelkerke	P tendencia
N	601	852	883	882		
Puntuación [DietMed (0 a 17)]	<b>0-6</b>	<b>7-8</b>	<b>9-10</b>	<b>11-17</b>		
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física N=3153</b>	ref	0.856 (0.586-1.250; 0.420)	0.767 (0.519-1.135; 0.185)	0.538 (0.351-0.826; 0.005)	0.083	0.004
<b>Agotamiento &amp; baja funcionalidad N=3153</b>	ref	0.941 (0.671-1.321; 0.727)	0.978 (0.695-1.377; 0.900)	0.725 (0.503-1.045; 0.085)	0.128	0.113
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad N=3164</b>	ref	1.002 (0.714-1.404; 0.993)	1.082 (0.771-1.518; 0.649)	0.527 (0.357-0.779; 0.001)	0.083	0.003

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 39. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuación como variable continua) y criterios de fragilidad

Adherencia a dieta Mediterránea (puntuación como variable continua)					
	OR crudo	95%CI; p	OR ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke (crudo/ajustado)
<b>Agotamiento &amp; Bajo nivel de actividad física</b> N=6842/N=6494	0.925	0.887-0.964; <b>&lt;0.001</b>	0.899*	0.824-0.982; <b>0.018</b>	0.006/0.117
<b>Agotamiento &amp; Baja funcionalidad</b> N=6842/N=6494	0.950	0.919-0.982; <b>0.003</b>	0.923*	0.866-0.984; <b>0.014</b>	0.003/0.136
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad</b> N=6842/N=6505	0.922	0.894-0.951; <b>&lt;0.001</b>	0.951**	0.907-0.997; <b>0.037</b>	0.008/0.059

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6494. \*\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia DietMed fue no significativo. N=6505.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 40. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuación como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad

Adherencia a dieta Mediterránea (puntuación como variable categórica: $\geq 9$ vs $\leq 8$ )					
	OR crudo	95%CI; p	OR ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke (crudo/ajustado)
Agotamiento (Depresión de Beck) N=6842/N=6494	0.833	0.731-0.950; <b>0.006</b>	0.688*	0.539-0.879; <b>0.003</b>	0.002/0.152
Baja actividad física (quintil más bajo $\leq 671.33$ METS.min/semana) N=6842/N=6505	0.715	0.635-0.806; <b>&lt;0.001</b>	0.719**	0.593-0.872; <b>0.001</b>	0.007/0.059
Baja funcionalidad (Prueba de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) N=6842/N=6505	0.803	0.727-0.886; <b>&lt;0.001</b>	0.834**	0.721-0.965; <b>0.015</b>	0.004/0.081
Agotamiento & Baja actividad física N=6842/N=6494	0.699	0.559-0.875; <b>0.002</b>	0.577*	0.359-0.927; <b>0.023</b>	0.005/0.114
Agotamiento & Baja funcionalidad N=6842/N=6494	0.752	0.629-0.900; <b>0.002</b>	0.541****	0.382-0.767; <b>0.001</b>	0.003/0.137
Baja actividad física & Baja funcionalidad N=6842/N=6505	0.697	0.592-0.822; <b>&lt;0.001</b>	0.736**	0.573-0.947; <b>0.017</b>	0.006/0.056
<sup>a</sup> Prefragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=6642/6304	0.760	0.690-0.837; <b>&lt;0.001</b>	0.766***	0.664-0.885; <b>&lt;0.001</b>	0.006/0.088
<sup>b</sup> Fragilidad N=6842/N=6494	0.688	0.517-0.917; <b>0.011</b>	0.406****	0.215-0.767; <b>0.005</b>	0.004/0.116
Prefragilidad y fragilidad (vs sin criterios de fragilidad) N=6842/ N=6494	0.750	0.682-0.825; <b>&lt;0.001</b>	0.754*	0.654-0.871; <b>&lt;0.001</b>	0.007/0.097

DietMed, dieta Mediterránea hipocalórica; MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos,  $\geq 5$  fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor). <sup>a</sup>Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional). <sup>b</sup>Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia MedDiet fue no significativo. N=6494. \*\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia MedDiet fue no significativo. N=6505. \*\*\* El término de interacción género\* puntuación de adherencia MedDiet fue no significativo. N=6304. \*\*\*\*El término de interacción género\* puntuación de adherencia MedDiet fue significativo (p=0.049). N=6494.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 41. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable continua) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción

Adherencia a Dieta Mediterránea (Puntuación como variable continua)			
	OR Ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke
Agotamiento (prueba depresión de Beck) (n=6494)	0.948	0.922-0.975; <0.001	0.152
Baja actividad física (quintil más bajo ≤671.33 METS. min/semana) (n=6505)	0.914	0.892-0.937; <0.001	0.064
Baja funcionalidad (Prueba de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) (n=6505)	0.972	0.953- 0.992; 0.007	0.081
Agotamiento & Baja actividad física (n=6494)	0.906	0.865-0.950; <0.001	0.117
Agotamiento & Baja funcionalidad (n=6494)	0.942	0.907-0.978; 0.002	0.135
Baja actividad física & Baja funcionalidad (n=6505)	0.933	0.902-0.965; <0.001	0.059
<sup>a</sup> Prefragilidad (vs sin criterios de fragilidad) (n=6304)	0.942	0.923-0.961; <0.001	0.090
<sup>b</sup> Fragilidad (n=6494)	0.916	0.863-0.972; 0.004	0.116
Prefragilidad y fragilidad (vs sin criterios de fragilidad) (n=6494)	0.939	0.921-0.958; <0.001	0.100

MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor). <sup>a</sup>Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional). <sup>b</sup>Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 42. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción

Adherencia a dieta Mediterránea hipocalórica (Puntuación como variable categórica: $\geq 9$ vs $\leq 8$ )			
	OR Ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke
Agotamiento (prueba depresión de Beck) (n=6494)	0.791	0.684-0.914; <b>0.001</b>	0.151
Baja actividad física (quintil más bajo $\leq 671.33$ METS. min/semana) (n=6505)	0.706	0.622-0.802; <b>&lt;0.001</b>	0.059
Baja funcionalidad (Prueba de la silla: nivel 1 vs niveles 2 y 3) (n=6505)	0.867	0.779-0.964; <b>0.009</b>	0.081
Agotamiento & Baja actividad física (n=6494)	0.671	0.527-0.854; <b>0.001</b>	0.114
Agotamiento & Baja funcionalidad (n=6494)	0.756	0.622-0.918; <b>0.005</b>	0.135
Baja actividad física & Baja funcionalidad (n=6505)	0.762	0.641-0.907; <b>0.002</b>	0.056
<sup>a</sup> Prefragilidad (vs ningún criterio de fragilidad) (n=6304)	0.771	0.694-0.856; <b>&lt;0.001</b>	0.088
<sup>b</sup> Fragilidad (n=6494)	0.697	0.514-0.945; <b>0.020</b>	0.114
Prefragilidad y fragilidad (vs ningún criterio de fragilidad) (n=6494)	0.762	0.687-0.845; <b>&lt;0.001</b>	0.097

MET, trabajo metabólico equivalente.

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos,  $\geq 5$  fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor). <sup>a</sup>Prefragilidad si cumplían con uno de los criterios estudiados (agotamiento, bajo nivel de actividad física o funcional) o la combinación de dos (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional). <sup>b</sup>Fragilidad si cumplían los criterios estudiados (agotamiento + bajo nivel de actividad física + baja capacidad funcional).

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Tabla 43. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (puntuada como variable categórica centrada en el valor de la mediana  $\geq 9$  vs  $\leq 8$ ) y los criterios combinados de fragilidad agotamiento + baja funcionalidad y la situación de fragilidad estratificada por género

Adherencia a la dieta Mediterránea (puntuación como variable categórica: $\geq 9$ vs $\leq 8$ )					
VARONES N=3520 -crudo-; N=3341 -ajustado-					
	OR Crudo	95%CI; p	OR Ajustado	95%CI; p	R <sup>2</sup> Nagelkerke (crudo/ajustado)
Agotamiento & Baja funcionalidad	0.531	0.381-0.739; <b>&lt;0.001</b>	0.561	0.393-0.800; <b>0.001</b>	0.013/0.121
Agotamiento & Baja actividad física & Baja funcionalidad (Fragilidad)	0.368	0.198-0.685; <b>0.002</b>	0.404	0.211-0.773; <b>0.006</b>	0.021/0.132
MUJERES N=3322 -crudo-; N=3153 -ajustado-					
Agotamiento & Baja funcionalidad	0.769	0.617-0.959; <b>0.020</b>	0.885	0.697-1.124; 0.316	0.003/0.123
Agotamiento & Baja actividad física & Baja funcionalidad (Fragilidad)	0.734	0.524-1.028; 0.072	0.844	0.591-1.207; 0.354	0.003/0.092

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos,  $\geq 5$  fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

MATERIAL COMPLEMENTARIO

**Tabla 44. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable continua) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción**

<b>Adherencia a Dieta Mediterránea hipocalórica (Puntuación como variable continua)</b>			
	<b>OR Ajustado</b>	<b>95%CI; p</b>	<b>R<sup>2</sup> Nagelkerke</b>
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física (n=6494)</b>	0.906	0.865-0.950; <0.001	0.117
<b>Agotamiento &amp; Baja funcionalidad (n=6494)</b>	0.942	0.907-0.978; <b>0.002</b>	0.135
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad (n=6505)</b>	0.933	0.902-0.965; <0.001	0.059

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, ≥5 fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

MATERIAL COMPLEMENTARIO

**Tabla 45. Relación entre adherencia a Dieta Mediterránea (como variable categórica centrada en el valor de la mediana) y criterios de fragilidad. Ajuste sin términos de interacción**

<b>Adherencia a dieta Mediterránea hipocalórica (Puntuación como variable categórica: <math>\geq 9</math> vs <math>\leq 8</math>)</b>			
	<b>OR Ajustado</b>	<b>95%CI; p</b>	<b>R<sup>2</sup> Nagelkerke</b>
<b>Agotamiento &amp; Baja actividad física (n=6494)</b>	0.671	0.527-0.854; 0.001	0.114
<b>Agotamiento &amp; Baja funcionalidad (n=6494)</b>	0.756	0.622-0.918; 0.005	0.135
<b>Baja actividad física &amp; Baja funcionalidad (n=6505)</b>	0.762	0.641-0.907; 0.002	0.056

Ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel educativo (estudios primarios o menos, escuela secundaria, universidad o más nivel), consumo de tabaco (actual, pasado, no consumo), estado civil (casado/a, soltero/a, divorciado/a, viudo/a), polifarmacia (<5 fármacos prescritos,  $\geq 5$  fármacos prescritos), ingesta energética, enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, cardiopatía, arteriopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular, fractura, depresión, historia de tumor).

**Tabla 46. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a Dieta Mediterránea (CATEGÓRICA)**

<b>DietMed en 4 categorías de adherencia (baja -0-6 puntos-; media-baja -7-8 puntos-; media-alta -9-10 puntos-; alta -11-17 puntos-)</b>				
		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Fragilidad</b>	Adherencia DietMed (media-alta vs baja)	0,290	0,116-0,725	0,008
	Adherencia DietMed (alta vs baja)	0,479	0,201-1,142	0,097
	IMC	1,119	1,073-1,166	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,514	0,304-0,869	0,013
	Cardiopatía/vasculopatía	2,126	1,124-4,022	0,020
	Depresión	1,919	1,400-2,632	<0,001
	Historia de cáncer	1,617	1,038-2,519	0,033
	Polifarmacia	2,021	1,426-2,866	<0,001
<b>Prefragilidad</b>	Adherencia DietMed (media-alta vs baja)	0,854	0,702-1,038	0,113
	Adherencia DietMed (alta vs baja)	0,705	0,571-0,872	0,001
	Edad	0,984	0,973-0,995	0,006
	IMC	1,103	1,086-1,121	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,867	0,755-0,997	0,045
	Tabaquismo (exfumador vs fumador activo)	0,656	0,555-0,775	<0,001
	Tabaquismo (nunca fumó vs fumador activo)	0,686	0,574-0,818	<0,001
	Fracturas osteoporóticas	1,582	1,024-2,436	0,037
	Depresión	1,506	1,316-1,724	<0,001
	Nefropatía	0,793	0,633-0,992	0,043
	Polifarmacia	1,572	1,401-1,764	<0,001

DietMed: Dieta mediterránea; IMC: índice de masa muscular. Variables de ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel de escolarización (escuela primaria o menos, escuela secundaria, universidad o más), tabaquismo (fumador activo, exfumador, nunca fumó), estado civil (casado, soltero, divorciado, viudo), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, >5 fármacos prescritos), ingesta de energía, comorbilidad (diabetes, HTA, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca/vasculopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular/fracturas, depresión, historia de cáncer) y el término de interacción género\*adherencia a la DietMed (4 categorías, 2 categorías o puntuación como variable cuantitativa discreta).

**Tabla 47. Variables asociadas a prefragilidad o fragilidad tras ajustar por adherencia a Dieta Mediterránea (CATEGÓRICA)**

<b>DietMed en 2 categorías de adherencia (<math>\geq 9</math> vs <math>\leq 8</math> puntos)</b>				
		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Fragilidad</b>	Adherencia DietMed ( $\geq 9$ vs $\leq 8$ puntos)	0,406	0,215-0,767	0,005
	Género (mujer vs hombre)	1,601	1,011-2,534	0,045
	IMC	1,120	1,074-1,168	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,510	0,301-0,862	0,012
	Cardiopatía/vasculopatía	2,129	1,127-4,022	0,020
	Depresión	1,888	1,377-2,588	<0,001
	Historia de cáncer	1,616	1,038-2,515	0,034
	Polifarmacia	2,019	1,425-2,862	<0,001
<b>Prefragilidad</b>	Adherencia DietMed ( $\geq 9$ vs $\leq 8$ puntos)	0,766	0,664-0,885	<0,001
	Edad	0,984	0,972-0,995	0,004
	IMC	1,104	1,087-1,121	<0,001
	Escolarización (universidad o superior vs estudios primarios)	0,860	0,749-0,988	0,033
	Tabaquismo (exfumador vs fumador activo)	0,652	0,551-0,770	<0,001
	Tabaquismo (nunca fumó vs fumador activo)	0,684	0,573-0,816	<0,001
	Fracturas osteoporóticas	1,557	1,012-2,396	0,044
	Depresión	1,498	1,309-1,714	<0,001
	Polifarmacia	1,570	1,400-1,761	<0,001

DietMed: Dieta mediterránea; IMC: índice de masa muscular. Variables de ajuste: centro (cuartiles de reclutamiento), edad, género, IMC, nivel de escolarización (escuela primaria o menos, escuela secundaria, universidad o más), tabaquismo (fumador activo, exfumador, nunca fumó), estado civil (casado, soltero, divorciado, viudo), polifarmacia (<5 fármacos prescritos, >5 fármacos prescritos), ingesta de energía, comorbilidad (diabetes, HTA, hipercolesterolemia, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca/vasculopatía, enfermedad renal, enfermedad osteomuscular/fracturas, depresión, historia de cáncer) y el término de interacción género\*adherencia a la DietMed (4 categorías, 2 categorías o puntuación como variable cuantitativa discreta).

**Tabla 48. Prevalencias de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad. Comparación 1º y 2º año frente a basal. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS. min/semana)**

	Basal	1 año	2 años	p* 1 año	p* 2 años
<b>Fragilidad -n (%)</b> -	129 (2.7)	97 (2.0)	129 (2.7)	<b>0.019</b>	1.000
<b>Prefragilidad-n (%)</b> -	2374 (48.9)	2001 (41.2)	2002 (41.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Agotamiento-n (%)</b> -	739 (15.2)	504 (10.4)	544 (11.2)	<0.001	<0.001
<b>Baja actividad física -n (%)</b> -	907 (19.7)	969 (20.0)	955 (19.7)	0.065	0.162
<b>Baja funcionalidad-n (%)</b> -	1728 (35.6)	1322 (27.2)	1371 (28.2)	<0.001	<0.001

La condición de **agotamiento** fue valorada por el test de depresión de Beck. La interpretación se basó en cualquiera de las siguientes respuestas a 2 secciones tomadas del cuestionario acerca de falta de energía y sensación de fatiga: “no tengo suficiente energía para hacer muchas cosas o no tengo energía para hacer nada”, o “me encuentro demasiado cansado o agotado para hacer muchas de las cosas que solía hacer o estoy demasiado cansado o agotado para hacer la mayor parte de cosas que solía hacer”, respectivamente. La actividad física fue medida mediante el cuestionario reducido de actividad física Minnesota-REGICOR que registra el tipo de actividad, la frecuencia y duración. La condición de **baja actividad física** incluía el quintil más bajo de nuestra muestra en METS/semana (tomando como referencia el quintil más bajo de la muestra basal o el quintil más bajo en el año 1º o 2º). La **capacidad funcional** fue valorada por la prueba de la silla en 30 segundos, con resultados categorizados en 3 niveles según el número de repeticiones en las que el sujeto se levanta de una silla en un periodo de 30 segundos, estratificado por género y edad. Se consideró una función baja cuando solo se alcanzó el nivel 1. Los pacientes fueron considerados **prefrágiles** si solo cumplían con uno de los criterios estudiados de fragilidad (agotamiento, baja actividad física o baja capacidad funcional) o la combinación de 2 (agotamiento + baja actividad física; agotamiento + baja capacidad funcional; baja actividad física + baja capacidad funcional). Se consideró como **frágil** al paciente con agotamiento + baja actividad física + baja capacidad funcional. \*valores de p (desde la basal en cada caso): prueba de McNemar.

**Tabla 49. Progresión y regresión de fragilidad, prefragilidad y criterios de fragilidad en años 1º y 2º (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS.min/semana)**

	<b>Incidencia acumulada 1º año -n (%)</b>	<b>Incidencia acumulada 2º año-n (%)</b>
<b>Progresión de fragilidad</b>	90 (1.6)	104 (2.2)
<b>Regresión de fragilidad</b>	134 (80.7)	104 (80.6)
<b>Progresión de prefragilidad</b>	716 (25.7)	625 (26.6)
<b>Regresión de prefragilidad</b>	1174 (41.7)	984 (41.4)
<b>Progresión de baja actividad física</b>	399 (8.6)	590 (14.9)
<b>Regresión de baja actividad física</b>	789 (70.1)	542 (59.8)

**Tabla 50. Factores asociados con progresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Progresión de fragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS.min/semana)		1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	Edad basal	1.091	1.037-1.147	<b>0,001</b>	1.039	0.998-1.082	0.062
	Género (mujer vs varón)	5071	2.774-9.270	<b>&lt;0,001</b>	2.629	1.720-4.017	<b>&lt;0,001</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	1.105	1.036-1.178	<b>0,002</b>	1.143	1.083-1.205	<b>&lt;0,001</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	1.128	1.062-1.198	<b>&lt;0,001</b>	1.140	1.086-1.197	<b>&lt;0,001</b>
	Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.216	1.041-1.422	<b>0,014</b>	1.076	0.960-1.207	0.210
	Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.958	0.877-1.046	0.335	0.953	0.885-1.025	0.195
	Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.767	0.480-1.227	0.269	0.742	0.501-1.100	0.137
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.842	0.778-0.912	<b>&lt;0,001</b>	0.856	0.802-0.915	<b>&lt;0,001</b>
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.525	0.299-0.921	<b>0.025</b>	0.412	0.266-0.637	<b>&lt;0,001</b>
	Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.896	0.832-0.964	<b>0.003</b>	0.912	0.858-0.969	<b>0.003</b>
	Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	0.999-1.000	0.036	0.999	0.999-1.000	0.003
	Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	0.999-1.000	0.653	1.000	1.000-1.000	0.966
	Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.001	0.446	1.000	1.000-1.001	0.014

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d en mujeres fueron incluidos.  
 IMC: Índice de Masa Corporal.

**Tabla 51. Factores asociados con progresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana). (I)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Progresión de fragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS.min/semana)	1 año desde el inicio			2 años desde el inicio			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
<sup>a</sup> Diabetes basal	1.070	0.650-1.763	0.789	1.320	0.881-1.977	0.178	
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	1.682	0.949-2.981	0.075	1.451	0.915-2.301	0.113	
Historia de depresión	3.837	2.402-6.130	<b>&lt;0,001</b>	3.718	2.511-5.505	<b>&lt;0,001</b>	
<sup>b</sup> HTA basal	0.896	0.489-1.641	0.721	1.377	0.766-2.475	0.285	
Historia de neoplasia	2.107	1.070-4.146	<b>0.031</b>	2.043	1.151-3.628	<b>0.015</b>	
Historia de enfermedad pulmonar	1.307	0.472-3.617	0.606	1.877	0.900-3.913	0.093	
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	3.070	0.942-10.005	0.063	2.015	0.624-6.511	0.241	
Cardiopatía o vasculopatía	2.772	1.098-7.000	<b>0.031</b>	1.839	0.736-4.594	0.192	
Nefropatía	0.664	0.208-2.122	0.490	2.517	1.414-4.480	<b>0.002</b>	
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	3.064	1.849-5.076	<b>&lt;0,001</b>	3.201	2.094-4.892	<b>&lt;0,001</b>	
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	3.037	1.821-5.065	<b>&lt;0,001</b>	4.837	2.960-7.905	<b>&lt;0,001</b>	
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años	0.992	0.874-1.126	0.901	1.122	1.023-1.231	<b>0.015</b>	
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	0.840	0.484-1.460	0.537	0.801	0.505-1.271	0.346	
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.835	0.452-1.545	0.566	0.760	0.450-1.282	0.303	
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.411	0.202-0.837	<b>0.014</b>	0.597	0.343-1.039	0.068	
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	0.857	0.455-1.612	0.631	0.650	0.377-1.119	0.120	
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.218	0.597-2.484	0.588	1.242	0.685-2.252	0.475	
Estado civil casado vs soltero	1.409	0.340-5.843	0.637	1.196	0.434-3.297	0.730	
Estado civil divorciado vs soltero	4.413	0.993-19.602	0.051	2.255	0.733-6.935	0.156	
Estado civil Viudo vs soltero	2.296	0.499-10.569	0.286	1.164	0.361-3.750	0.799	

MET: tasa metabólica equivalente. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

**Tabla 52. Factores asociados con regresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Regresión de fragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS.min/semana)		1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	Edad basal	1.051	0.960-1.150	0.281	0.967	0.885-1.058	0.467
	Género (mujer vs varón)	1.342	0.520-3.463	0.543	0.617	0.212-1.794	0.375
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	0.912	0.806-1.033	0.147	0.983	0.872-1.109	0.786
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	0.861	0.764-0.970	<b>0.014</b>	0.926	0.831-1.032	0.165
	Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.711	0.539-0.938	<b>0.016</b>	0.787	0.633-0.979	<b>0.032</b>
	Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.944	0.801-1.113	0.493	0.964	0.818-1.137	0.665
	Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.598	0.248-1.444	0.253	0.598	0.248-1.444	0.253
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	1.011	0.869-1.176	0.887	1.083	0.939-1.249	0.274
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.753	0.233-2.429	0.635	1.537	0.568-4.160	0.397
	Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	1.046	0.918-1.192	0.499	1.076	0.956-1.210	0.225
	Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	0.999-1.001	0.743	1.000	0.999-1.001	0.839
	Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	0.999-1.000	0.234	1.000	0.999-1.001	0.684
	Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	0.999-1.001	0.606	1.000	0.999-1.001	0.917

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d en mujeres fueron incluidos.  
IMC: Índice de Masa Corporal.

**Tabla 53. Factores asociados con regresión de fragilidad (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana). (I)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Regresión de fragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS.min/semana)		1 año desde el inicio			2 años desde el inicio		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	<sup>a</sup> Diabetes basal	1.356	0.549-3.349	0.509	0.734	0.305-1.764	0.489
	<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	0.817	0.297-2.249	0.695	0.617	0.212-1.794	0.375
	Historia de depresión	0.651	0.271-1.563	0.337	0.651	0.271-1.563	0.337
	<sup>b</sup> HTA basal	0.944	0.247-3.602	0.933	1.444	0.423-4.927	0.557
	Historia de neoplasia	1.099	0.336-3.590	0.876	0.576	0.199-1.664	0.308
	Historia de enfermedad pulmonar	0.449	0.104-1.935	0.283	0.449	0.104-1.935	0.283
	<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	-	-	-	0.713	0.071-7.157	0.774
	Cardiopatía o vasculopatía	0.342	0.054-2.163	0.254	0.144	0.023-0.912	<b>0.040</b>
	Nefropatía	1.500	0.314-7.175	0.612	0.186	0.058-0.593	<b>0.005</b>
	<sup>d</sup> Polifarmacia basal	1.604	0.635-4.053	0.318	0.589	0.203-1.710	0.330
	<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	1.604	0.635-4.053	0.318	0.321	0.090-1-152	0.081
	Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	1.110	0.932-1.322	0.244	0.965	0.318-1.121	0.640
	Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	1.124	0.375-3.375	0.834	1.300	0.438-3.857	0.636
	Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.216	0.049-0.957	<b>0.044</b>	0.750	0.140-4.031	0.737
	Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.692	0.163-2.937	0.618	2.333	0.537-10.140	0.258
	Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	1.154	0.285-4.679	0.841	1.167	0.371-4.116	0.811
	Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.692	0.352-8.134	0.511	0.813	0.205-3.231	0.769
	Estado civil casado vs soltero	1.510	0.369-6.173	0.566	2.633	0.703-9.868	0.151
	Estado civil divorciado vs soltero	0.556	0.080-3.858	0.552	1.500	0.203-11.0,88	0.691
	Estado civil Viudo vs soltero	2.167	0.299-15.705	0.444	1.375	0.262-7.220	0.707

MET: tasa metabólica equivalente. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos

**Tabla 54. Factores asociados con progresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Progresión de prefragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS. Min /semana)		1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	Edad basal	0.991	0.973-1.010	0.371	0.998	0.979-1.012	0.823
	Género (mujer vs varón)	1.112	0.924-1.339	0.260	1.290	1.074-1.550	<b>0.006</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	1.085	1.055-1.117	<b>&lt;0.001</b>	1.080	1.050-1.110	<b>&lt;0.001</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	1.092	1,063-1.121	<b>&lt;0.001</b>	1.083	1.056-1.112	<b>&lt;0.001</b>
	Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.089	1.021-1.161	<b>0.009</b>	1.074	1.014-1.137	<b>0.015</b>
	Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.964	0.932-0.998	<b>0.039</b>	0.955	0.923-0.988	<b>0.009</b>
	Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.896	0.745-1.079	0.248	0.828	0.690-0.995	<b>0.044</b>
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.920	0.890-0.952	<b>&lt;0.001</b>	0.893	0.865-0.923	<b>&lt;0.001</b>
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.733	0.557-0.964	<b>0.026</b>	0.553	0.426-0.717	<b>&lt;0.001</b>
	Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	0.963	0.935-0.992	<b>0.012</b>	0.946	0.919-0.974	<b>&lt;0.001</b>
	Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	1.000-1.000	0.003	1.000	1.000-1.000	0.011
	Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.059	1.000	1.000-1.000	0.810
	Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.276	1.000	1.000-1.000	0.012

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d en mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

**Tabla 55. Factores asociados con progresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS.min/semana). (I)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Progresión de prefragilidad (quintil $\leq$ 1118.9 METS. Min /semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
<sup>a</sup> Diabetes basal	1.480	1.220-1.809	<0.001	1.338	1.095-1.633	0.004	
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	1.120	0.914-1.372	0.274	1.095	0.897-1.338	0.373	
Historia de depresión	1.377	1.076-1.761	0.011	1.479	1.162-1.883	0.001	
<sup>b</sup> HTA basal	1.013	0.794-1.293	0.917	0.960	0.756-1.219	0.737	
Historia de neoplasia	0.998	0.688-1.447	0.992	1.195	0.839-1.704	0.324	
Historia de enfermedad pulmonar	0.941	0.570-1.553	0.813	1.949	1.255-3.028	0.003	
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	0.693	0.260-1.845	0.463	1.231	0.533-2.846	0.627	
Cardiopatía o vasculopatía	1.474	0.831-2.616	0.185	1.516	0.860-2.670	0.150	
Nefropatía	1.139	0.784-1.654	0.494	1.323	0.924-1.895	0.127	
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	1.591	1.317-1.992	<0,001	1.542	1.279-1.858	<0.001	
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	1.690	1.401-2.038	<0,001	1.542	1.283-1.855	<0.001	
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	1.038	0.982-1.097	0.186	1.042	0.994-1.093	0.089	
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	0.967	0.779-1.200	0.759	0.942	0.761-1.167	0.587	
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	0.804	0.633-1.022	0.074	0.833	0.659-1.053	0.126	
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	0.792	0.578-1.086	0.148	0.686	0.504-0.932	0.016	
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	0.962	0.703-1.317	0.810	0.869	0.641-1.178	0.365	
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	1.148	0.831-1.587	0.401	1.052	0.756-1.464	0.764	
Estado civil casado vs soltero	0.883	0.573-1.360	0.573	0.724	0.480-1.092	0.124	
Estado civil divorciado vs soltero	1.390	0.813-2.376	0.229	1.203	0.718-2.015	0.483	
Estado civil Viudo vs soltero	0.955	0.575-1.585	0.858	0.646	0.394-1.060	0.084	

MET: tasa metabólica equivalente. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

**Tabla 56. Factores asociados con regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Regresión prefragilidad (quintil $\leq 1118.9$ METS. min/semana)		1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	Edad basal	1.008	0.991-1.025	0.381	1.004	0.987-1.021	0.685
	Género (mujer vs varón)	0.975	0.829-1.146	0.759	0.801	0.681-0.942	<b>0.007</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) basal	0.967	0.945-0.990	<b>0.004</b>	0.938	0.917-0.960	<b>&lt;0.001</b>
	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a 1 y 2 años	0.945	0.924-0.966	<b>&lt;0.001</b>	0.927	0.907-0.947	<b>&lt;0.001</b>
	Cambio de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.871	0.828-0.917	<b>&lt;0.001</b>	0.913	0.872-0.955	<b>&lt;0.001</b>
	Adherencia a DietMed basal (puntuación 17 puntos -continuo-)	0.996	0.965-1.027	0.791	1.006	0.975-1.037	0.711
	Adherencia a DietMed basal (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	0.981	0.834-1.154	0.816	0.945	0.803-1.111	0.493
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos -continuo-)	1.121	1.089-1.155	<b>&lt;0.001</b>	1.068	1.038-1.100	<b>&lt;0.001</b>
	Adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación $\geq 9$ vs $\leq 8$ )	1.537	1.214-1.946	<b>&lt;0.001</b>	1.471	1.174-1.843	<b>0.001</b>
	Cambio en la adherencia a DietMed a 1 y 2 años (puntuación 17 puntos - continuo-)	1.095	1.067-1.123	<b>&lt;0.001</b>	1.048	1.022-1.075	<b>&lt;0.001</b>
	Ingesta energética basal (kcal/día) basal	1.000	1.000-1.000	0.555	1.000	1.000-1.000	0.027
	Ingesta energética (kcal/día) a 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.759	1.000	1.000-1.000	0.127
	Cambio en ingesta energética (kcal/día) at 1 y 2 años	1.000	1.000-1.000	0.440	1.000	1.000-1.000	0.255

MET: tasa metabólica equivalente. Ingesta energética: solo valores  $<4000$  or  $>800$  kcal/d en varones y  $<3500$  or  $>500$  kcal/d en mujeres fueron incluidos. IMC: Índice de Masa Corporal.

**Tabla 57. Factores asociados con regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS.min/semana). (I)**

ANÁLISIS UNIVARIADO							
Regresión prefragilidad (quintil $\leq$ 1118.9 METS. min/semana)	1 año desde la inclusión			2 años desde la inclusión			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
<sup>a</sup> Diabetes basal	0.757	0.637-0.901	<b>0.002</b>	0.760	0.639-0.904	<b>0.002</b>	
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia	0.957	0.802-1.142	0.623	1.037	0.869-1.238	0.687	
Historia de depresión	0.765	0.631-0.929	<b>0.007</b>	0.779	0.642-0.945	<b>0.011</b>	
<sup>b</sup> HTA basal	0.973	0.778-1.216	0.809	0.814	0.652-1.017	0.070	
Historia de neoplasia	0.950	0.701-1.286	0.739	1.146	0.848-1.549	0.375	
Historia de enfermedad pulmonar	1.063	0.730-1.548	0.751	1.037	0.712-1.509	0.852	
<sup>c</sup> Osteoporosis/fracturas	1.129	0.613-2.081	0.696	0.906	0.489-1.679	0.754	
Cardiopatía o vasculopatía	1.023	0.641-1.634	0.923	1.057	0.663-1.686	0.816	
Nefropatía	1.180	0.834-1.669	0.349	1.263	0.894-1.786	0.186	
<sup>d</sup> Polifarmacia basal	0.686	0.583-0.807	<b>&lt;0.001</b>	0.756	0.643-0.890	<b>&lt;0.001</b>	
<sup>d</sup> Polifarmacia a 1 y 2 años	0.690	0.587-0.812	<b>&lt;0.001</b>	0.691	0.587-0.813	<b>&lt;0.001</b>	
Cambio en el número de fármacos prescritos a 1 y 2 años.	0.983	0.942-1.025	0.413	0.980	0.942-1.018	0.298	
Máximo nivel educativo alcanzado: secundaria vs estudios primarios o inferior	1.077	0.891-1.301	0.444	1.000	0.828-1.209	0.997	
Máximo nivel educativo alcanzado: Universidad o superior vs estudios primarios o inferior	1.157	0.935-1.432	0.179	1.130	0.913-1.398	0.260	
Estatus de fumador: exfumador vs fumador basal	1.064	0.830-1.364	0.623	1.037	0.820-1.327	0.773	
Estatus de fumador: No fumador vs fumador basal	1.060	0.829-1.356	0.643	0.835	0.653-1.067	0.149	
Estatus de fumador: fumador vs no fumador	0.769	0.592-0.998	<b>0.048</b>	1.667	0.825-1.380	0.622	
Estado civil casado vs soltero	1.395	0.940-2.070	0.098	1.189	0.806-1.755	0.382	
Estado civil divorciado vs soltero	1.032	0.642-1.657	0.898	1.039	0.652-1.657	0.871	
Estado civil Viudo vs soltero	1.305	0.824-2.065	0.256	1.239	0.787-1.951	0.354	

MET: tasa metabólica equivalente. <sup>a</sup>En la aleatorización (diabetes mellitus prevalente). <sup>b</sup>Previo a la aleatorización. <sup>c</sup>Historia de fracturas osteoporóticas. <sup>d</sup>Al menos 5 fármacos.

**Tabla 58. Modelo explicativo de progresión a fragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.824	0.737-0.922	<b>0.001</b>	0.872	0.795-0.957	<b>0.004</b>
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	0.861	0.778-0.952	<b>0.004</b>	0.892	0.822-0.967	<b>0.006</b>
<b>Edad</b>	1.096	1.031-1.165	<b>0.003</b>	1.044	0.994-1.096	0.087
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	3.905	1.957-7.790	<b>&lt;0.001</b>	2.544	1.523-4.252	<b>&lt;0.001</b>
<b>IMC basal</b>	1.098	1.025-1.175	<b>0.007</b>	1.136	1.073-1.203	<b>&lt;0.001</b>
<b>Antecedentes de cardiopatía/vasculopatía</b>	3.051	1.125-8.274	<b>0.028</b>			
<b>Antecedentes de nefropatía</b>				2.045	1.109-3.768	<b>0.022</b>
<b>Antecedentes de depresión</b>	2.079	1.244-3.475	<b>0.005</b>	2.481	1.610-3.822	<b>&lt;0.001</b>
<b>Polimedicación basal (<math>\geq 5</math> fármacos)</b>	2.095	1.203-3.648	<b>0.009</b>	2.265	1.401-3.662	<b>0.001</b>
<b>Exfumador vs fumador actual</b>	0.436	0.203-0.935	<b>0.033</b>	0.599	0.327-1.097	0.097
<b>Nunca fumó vs fumador actual</b>	0.461	0.221-0.961	<b>0.039</b>	0.372	0.196-0.707	<b>0.003</b>

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo). Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

**Tabla 59. Modelo explicativo de regresión de fragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS.min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.807	0.570-1.143	0.227	1.196	0.871-1.642	0.268
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	1.030	0.795-1.336	0.822	1.093	0.879-1.358	0.426
<b>Edad</b>	1.006	0.871-1.161	0.983	1.004	0.858-1.175	0.963
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	1.564	0.270-9.059	0.618	0.683	0.945-4.914	0.705
<b>IMC basal</b>	0.919	0.781-1.081	0.306	0.912	0.752-1.105	0.345
<b>Cambio en el IMC</b>	0.582	0.389-0.872	<b>0.009</b>	0.762	0.550-1.057	0.104
<b>Antecedentes de nefropatía</b>				0.139	0.028-0.694	<b>0.016</b>
<b>Exfumador vs fumador actual</b>				12.328	1.142-133.089	<b>0.039</b>

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq$  5 fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

**Tabla 60. Modelo explicativo de progresión a prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq 1118.9$  METS.min/semana)**

ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
	1 año			2 años		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	0.924	0.883-0.967	<b>0.001</b>	0.891	0.852-0.932	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	0.937	0.899-0.977	<b>0.002</b>	0.907	0.871-0.944	<b>&lt;0.001</b>
<b>Edad</b>	0.986	0.965-1.008	0.206	0.996	0.975-1.017	0.693
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	1.028	0.814-1.298	0.816	1.267	1.007-1.595	<b>0.044</b>
<b>IMC basal</b>	1.084	1.053-1.116	<b>&lt;0.001</b>	1.575	1.044-1.107	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diabetes</b>	1.364	1.096-1.698	<b>0.005</b>	1.248	1.002-1.555	<b>0.048</b>
<b>Historia de enfermedad pulmonar</b>				1.856	1.171-2.942	<b>0.009</b>
<b>Polifarmacia basal (<math>\geq 5</math> fármacos)</b>	1.397	1.127-1.732	<b>0.002</b>	1.352	1.091-1.675	<b>0.006</b>
<b>Exfumador vs fumador actual</b>				0.700	0.506-0.967	<b>0.030</b>

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedicación ( $\geq 5$  fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.

**Tabla 61. Modelo explicativo de regresión de prefragilidad. (Nivel de actividad en quintil más bajo  $\leq$  1118.9 METS.min/semana)**

<b>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</b>						
	<b>1 año</b>			<b>2 años</b>		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Adherencia basal a DietMed (17 ptos)</b>	1.061	1.019-1.105	<b>0.004</b>	1.037	0.996-1.080	0.075
<b>Cambio en adherencia a DietMed (17 ptos)</b>	1.098	1.059-1.139	<b>&lt;0.001</b>	1.039	1.004-1.077	<b>0.031</b>
<b>Edad</b>	1.011	0.991-1.031	0.278	1.009	0.989-1.029	0.372
<b>Género (mujer vs hombre)</b>	1.086	0.882-1.338	0.437	0.880	0.715-1.082	0.225
<b>IMC basal</b>	0.964	0.941-0.988	<b>0.004</b>	0.939	0.917-0.963	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cambio en el IMC</b>	0.927	0.875-0.983	<b>0.012</b>	0.935	0.889-0.984	<b>0.009</b>
<b>Diabetes</b>				0.970	0.655-0.952	<b>0.013</b>
<b>Polifarmacia basal (<math>\geq</math> 5 fármacos)</b>	0.710	0.590-0.855	<b>&lt;0.001</b>			

Variables incluidas en modelo: Cuartiles de reclutamiento por nodos, grupo de intervención durante el estudio; adherencia basal a la dieta mediterránea (cuestionario de 17 puntos); cambio en la adherencia a la dieta mediterránea (1 y 2 años); edad; género; IMC basal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); cambio en el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) a 1 y 2 años; antecedentes de diabetes HTA, hipercolesterolemia, enfisema, fractura osteoporótica, cardiopatía/vasculopatía, nefropatía, depresión, cáncer o de diabetes; polimedición ( $\geq$  5 fármacos en el momento del reclutamiento); grado de escolarización (estudios primarios o menos, estudios secundarios, universidad o más); consumo de tabaco (fumador, exfumador, nunca fumador); estado civil (soltero, casado, separado/divorciado, viudo).

Las variables que no se muestran en la tabla no resultaron estadísticamente significativas en el análisis multivariante.