



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ-ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ-ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

### Τίτλος

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Όνοματεπώνυμο Φοιτητή  
Ειδικότητα

ΠΟΡΤΟΚΑΛΛΙΔΟΥ ΜΑΡΙΝΑ  
Τ.Ε ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

Επιβλέποντες:

1. Συμβουλάκης Ερμανουήλ  
Επίκουρος Καθηγητής  
Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας,  
Κλινική Κοινωνικής και  
Οικογενειακής Ιατρικής, Ιατρική  
Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
2. Μπερτσιάς Γεώργιος, MDPH,  
Επίκουρος Καθηγητή  
Ρευματολογίας – Κλινικής  
Ανοσολογίας, Ιατρική  
Πανεπιστημίου  
Κρήτης, Ερευνητής, Εργαστήριο  
Αυτοανοσίας και Φλεγμονής,  
Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Χλουβεράκης Γρηγόρης, PhD.  
Αναπληρωτής Καθηγητής της  
Ιατρικής Σχολής του  
Πανεπιστημίου Κρήτης

Ηράκλειο, [Ιούνιος 2021]

© 2021  
Πορτοκαλίδου Μαρίνα  
ALL RIGHTS RESERVED

## *Ευχαριστίες*

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών « ΠΜΣ Δημόσια υγεία- Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας - Υπηρεσίες Υγείας» της Ιατρικής Σχολής για το ακαδημαϊκό έτος 2019-2020 .

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης Κ. Χρήστο Λιονή , Διευθυντού της Κλινικής Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής στην Ιατρική Σχολή και στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου , για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Επιβλέποντα Καθηγητή, Κ. Συμβουλάκη Εμμανουήλ Επίκουρος Καθηγητής Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Κλινική Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, για την καθοδήγηση , τη συμπαράσταση και την πολύτιμη βοήθειά του στην αποπεράτωση της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Κ. Μπερτσιά Γεώργιο, Καθηγητή Ρευματολογίας – Κλινικής Ανοσολογίας, Ιατρική Πανεπιστημίου Κρήτης, Ερευνητή, Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής Πανεπιστημίου Κρήτης , για τη συμβολή του στην ερευνητική διαδικασία.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Κ. Χλουβεράκη Γρηγόρη, PhD, Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης που με τίμησε με την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή.

Τέλος, θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για το διδακτικό έργο και τις πολύτιμες γνώσεις που προσέφεραν κατά τη διάρκεια των μαθημάτων.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Ευχαριστίες</i> .....	4
Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1 Ορισμοί.....	10
1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα .....	10
1.2 Ευθραυστότητα .....	11
1.3 Μέτρηση ευθραυστότητας.....	14
Κεφάλαιο 2 Παθογένεση ευθραυστότητας.....	17
2.1 Φλεγμονή και ευθραυστότητα.....	17
2.2 Η ευθραυστότητα ως συσσώρευση κλινικού ελλείμματος – Ο δείκτης ευθραυστότητας. 22	
2.2.1 Πώς δημιουργούνται τα ελλείμματα .....	25
2.3 Αλλαγές στους ιστούς και ευθραυστότητα.....	27
Κεφάλαιο 3 Συστηματική ανασκόπηση .....	31
3.1 Σκοπός της έρευνας.....	31
3.2 Μεθοδολογία .....	32
3.3 Αποτελέσματα .....	35
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση: Απαντήσεις στα ερευνητικά ερωτήματα με βάση τα αποτελέσματα 49	
4.1 Συχνότητα συνδρόμου ευθραυστότητας σε ασθενείς με ΡΑ.....	49
4.2 Συσχέτιση των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων με την εμφάνιση ευθραυστότητας σε ασθενείς με ΡΑ .....	51
4.2.1 Παράγοντες κινδύνου και εκτίμηση κατάγματος.....	52
4.2.2 Πρόληψη καταγμάτων.....	53
4.2.3 Ευθραυστότητα και κίνδυνος κατάγματος σε ΡΑ .....	54
4.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΡΑ .....	56
Συμπεράσματα.....	62
Βιβλιογραφία.....	62

## Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

**Τίτλος εργασίας:** ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Της: ΠΟΡΤΟΚΑΛΛΙΔΟΥ ΜΑΡΙΝΑ

**Επιβλέπων :** Συμβουλάκης Εμμανουήλ

Επίκουρος Καθηγητής Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Κλινική Κοινωνικής και Οικογενειακής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**Υπό τη επίβλεψη των:** 1.Μπερτσιάς Γεώργιος, MDPHd, Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας – Κλινικής Ανοσολογίας, Ιατρική Πανεπιστημίου Κρήτης, Ερευνητής, Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής, Πανεπιστημίου Κρήτης

2.Χλουβεράκης Γρηγόρης, PhD. Αναπληρωτής Καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης

**Ημερομηνία:** 27 Μαΐου 2021

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι η πιο κοινή φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Ως ρευματική πάθηση επηρεάζει άτομα σε οποιαδήποτε ηλικία και ως χρόνια πάθηση μπορεί να μειώσει το φυσιολογικό αποθεματικό και να αυξήσει την ευπάθεια. Επομένως, μπορεί να συσχετιστεί με το σύνδρομο ευθραυστότητας. Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να ερευνησει την σχέση ανάμεσα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το σύνδρομο ευθραυστότητας και να αναδείξει τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed, για μελέτες που δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία (2016-2020) στην Αγγλική γλώσσα. Η αναζήτηση των μελετών έγινε με τη χρήση λέξεων-κλειδιά όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, ευθραυστότητα / αδυναμία, λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής και η επιλογή μέσω των οδηγιών PRISMA. Οι παράγοντες οι οποίοι αξιολογήθηκαν είναι η μέτρηση συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου ‘αδυναμίας’ το είδος θεραπείας και οι συνυπάρχουσες συννοσηρότητες καθώς και κοινωνικο-δημογραφικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Ένα υπόδειγμα αναζήτησης διέπεται από λεπτομέρειες αναζήτησης (search details) όπως: ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields]). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο σύνδρομο ευθραυστότητας και την ρευματοειδή αρθρίτιδα οπότε και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μελλοντικές κλινικές μελέτες για τις επιδράσεις των φαρμάκων.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο ευθραυστότητας, ρευματοειδής αρθρίτιδα, λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής

## Abstract

**Title:** FRAILTY SYNDROME AND RHEUMATOID ARTHRITIS

**By:** PORTOKALLIDOU MARINA

**Supervisor:** Simvoulakis Emmanouil

**Assistant Professor of Primary Health Care, Social Clinic and Family Medicine, Medical School, University of Crete**

**Supervisors:** 1. George Bertsias, MDPH, Assistant Professor Rheumatology - Clinical Immunology, **Medical School, University of Crete** Researcher, Laboratory of Autoimmunity and Inflammation, University Of Crete

2. Chlouverakis Grigoris, PhD. Associate Professor of the Medical School of the University of Crete

**Date:** 27 May 2021

Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory disease of the joints. As a rheumatic disease it affects people of any age and as a chronic disease it can reduce the normal reserve and increase vulnerability. Therefore, it can be associated with frailty syndrome. The purpose of this review is to investigate the relationship between rheumatoid arthritis and frailty syndrome and to highlight the factors that affect it. For this reason, an online search was performed in the PubMed database, for studies published in the last five years (2016-2020) in English. The search for the studies was done using keywords such as rheumatoid arthritis, frailty / weakness, functionality, quality of life and the selection was elaborated through the PRISMA guidelines. The factors that were evaluated are the measurement of the incidence of the syndrome 'Weakness', the type of treatment and the coexisting comorbidity as well as the patients socio-demographic clinical characteristics . A search template will be governed by search details (search details) such as: ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields]). The results showed that there is a correlation between frailty syndrome and rheumatoid arthritis and so it should be taken into account in future clinical trials on the effects of drugs.

**Keywords:** frailty syndrome, rheumatoid arthritis, functionality, quality of life



## Εισαγωγή

Το προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε σημαντικά παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω της προόδου της ιατρικής. Ως εκ τούτου, ο αριθμός των ηλικιωμένων ενηλίκων έχει αυξηθεί και ο πληθυσμός των ατόμων άνω των 60 ετών εκτιμάται ότι θα διπλασιαστεί μέσα στα επόμενα 30 χρόνια. Ο κίνδυνος εμφάνισης χρόνιας νόσου με γνωστική και σωματική δυσλειτουργία αυξάνεται με τη γήρανση και αναμένεται να αποτελέσει την επόμενη μεγάλη πρόκληση στην ιατρική. Παρ' όλα αυτά, τα άτομα μπορεί να έχουν τις ίδιες χρονολογικές αλλά πολύ διαφορετικές βιολογικές ηλικίες, ανάλογα με γενετικούς, βιολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και φυσικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς καθοριστικούς παράγοντες. Στην προσπάθεια να προσδιοριστούν τα πιο ευάλωτα θέματα, η έννοια της ευθραυστότητας εισήχθη στις αρχές της δεκαετίας του 1950 και 1960 στη γηριατρική ιατρική, αλλά μόνο τα τελευταία χρόνια κέρδισε την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας. Στα προηγούμενα στάδια της έρευνας, ο όρος ευθραυστότητα χρησιμοποιήθηκε ως συνώνυμο της γήρανσης, της αναπηρίας ή της συννοσηρότητας, καθώς αυτές οι καταστάσεις συχνά επικαλύπτονται. Ωστόσο, οι έννοιες είναι διαφορετικές: η προχωρημένη ηλικία δεν υποδηλώνει απαραίτητα ευπάθεια, η αναπηρία σημαίνει απώλεια λειτουργίας και η συννοσηρότητα συνεπάγεται δύο ή περισσότερες ασθένειες.

Κατά γενικό κανόνα, η ευθραυστότητα υποδηλώνει μειωμένο φυσιολογικό απόθεμα και μειωμένη ικανότητα διατήρησης της ομοιόστασης ως συνέπεια των σχετιζόμενων με τον χρόνο, πολλαπλών, συσσωρευμένων ελλειμμάτων. Μια φυσιολογική πτώση της λειτουργίας των οργάνων συμβαίνει πάντοτε με τη γήρανση, αλλά αυτή η διαδικασία είναι παρεκκλίνουσα στην ευθραυστότητα και εμπλέκει πολλαπλά συστήματα, οδηγώντας στην απορρύθμιση της ομοιοστατικής ισορροπίας με ευπάθεια σε απόκριση σε δευτερεύοντα στρεσογόνα γεγονότα. Αυτό επιφέρει περαιτέρω μείωση του αποθεματικού, σε έναν φαύλο κύκλο. Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν γενετικούς και επιγενετικούς μηχανισμούς, μεταβολικό και περιβαλλοντικό στρες και οξείες ή χρόνιες ασθένειες. Κατά συνέπεια, τροποποιούνται πολλαπλές διεργασίες, με τον κύριο ρόλο του ανοσοποιητικού, μυοσκελετικού, ενδοκρινικού και νευρολογικού συστημάτων.

Η ευθραυστότητα οφείλεται στην εξασθενημένη λειτουργία αυτών των αλληλένδετων φυσιολογικών συστημάτων, μειώνοντας το αποθεματικό τους κάτω από το κατώφλι που απαιτείται για την αντιστάθμιση των αλλαγών. Παρά το ότι εξακολουθεί να

λείπει ένας τυπικός ορισμός της ευθραυστότητας, ο πιο περιεκτικός είναι αυτός που παρέχεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ): δηλαδή μια κλινικά αναγνωρίσιμη κατάσταση στην οποία η ικανότητα αντιμετώπισης των καθημερινών ή οξέων στρεσογόνων παραγόντων διακυβεύεται από την αυξημένη ευπάθεια που προκαλείται από την ηλικιακή μείωση του φυσιολογικού αποθέματος και λειτουργίας σε πολλά συστήματα οργάνων. Οι ευπαθείς ενήλικες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου και αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία, όπως πτώσεις, κατάγματα, αναπηρία, γνωστική μείωση και κακή ποιότητα ζωής, με αντίκτυπο στο ιατρικό κόστος και στους πόρους υγειονομικής περίθαλψης.

Ο επιπολασμός της ευθραυστότητας στον γενικό πληθυσμό ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 4% και 59%, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται και περίπου το 25% των ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω θεωρείται «εύθραυστο». Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει βρεθεί επίσης υψηλός επιπολασμός ευθραυστότητας σε επιλεγμένους πληθυσμούς με συγκεκριμένες ασθένειες ή χρόνιες παθήσεις, που δεν συνδέονται απαραίτητα με την ηλικία, όπως η κίρρωση, ο ιός HIV, η λοίμωξη, η νεφρική νόσος τελικού σταδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, η ευθραυστότητα δεν σχετίζεται πάντοτε με την ηλικία, καθώς οι χρόνιες παθήσεις μπορούν να προκαλέσουν ευπάθεια και να αυξήσουν τον κίνδυνο αρνητικών αποτελεσμάτων. Οι ρευματικές ασθένειες επηρεάζουν άτομα σε οποιαδήποτε ηλικία και η χρόνια πάθηση μπορεί να μειώσει το φυσιολογικό αποθεματικό και να αυξήσει την ευπάθεια. Σε αυτόν τον τομέα, οι μελέτες σχετικά με την ευθραυστότητα είναι περιορισμένες και η εφαρμογή αυτής της έννοιας θα μπορούσε να παράσχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συνολική κατάσταση της υγείας των ασθενών.

## **Κεφάλαιο 1 Ορισμοί**

### **1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι η πιο κοινή χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Η ΡΑ επηρεάζει περίπου το 1% του πληθυσμού σε όλο τον κόσμο. Η ασθένεια μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά η αιχμή της νόσου παρατηρείται μεταξύ 30 και 50 ετών (1, 2). Οι γυναίκες υποφέρουν τρεις φορές πιο συχνά από τους άνδρες. Σε περίπου 30% των περιπτώσεων, η ΡΑ εμφανίζεται μόνο μετά την ηλικία των 60 ετών - αυτό είναι πολύ σημαντικό, αφού καθώς αυξάνεται το

προσδόκιμο ζωής, ο αριθμός των ηλικιωμένων με νεοδιαγνωσμένη ΡΑ θα αυξηθεί επίσης (3). Σε αυτήν την ασθένεια, η αναπηρία είναι κοινή και σημαντική. Σε μια μεγάλη έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 35% των ασθενών με ΡΑ δεν μπόρεσαν να εργαστούν μετά από 10 χρόνια (4). Η μεγαλύτερη ηλικία, το θετικό οικογενειακό ιστορικό της ΡΑ και το γυναικείο φύλο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΡΑ, αν και οι διαφορές μεταξύ των φύλων είναι λιγότερο έντονες σε ηλικιωμένους ασθενείς (1). Η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχει σημαντικό και ποικίλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία των ασθενών (Υγεία σχετική με την ποιότητα ζωής - HRQoL) συμπεριλαμβανομένης τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής ευεξίας (5). Η μέτρηση της ποιότητας ζωής, όπως εξαρτάται από την κατάσταση της υγείας, βασίζεται σε μια υποκειμενική αξιολόγηση των ασθενών από τη σωματική, ψυχική και κοινωνική πλευρά. Παρέχει κάποια εικόνα για τη σοβαρότητα τυχόν συμπτωμάτων και παρενεργειών που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής ενός ασθενούς. Τα άτομα με ΡΑ συχνά αναφέρουν μείωση της HRQoL τους, η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί ως ο αντίκτυπος της νόσου στη σωματική, συναισθηματική και κοινωνική υγεία τους. Τα άτομα με ΡΑ έχουν HRQoL που δεν είναι τόσο καλή όσο τα άτομα με άλλες ρευματικές ασθένειες ή τους υγιείς συνομηλίκους τους. Μια χαμηλότερη εκτίμηση της ποιότητας ζωής μπορεί ακόμη και να επιμείνει όταν η ασθένεια ελέγχεται καλά. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΡΑ επηρεάζεται από κόπωση, πόνο, δυσκαμψία και διαταραχή της σωματικής λειτουργίας (6, 7). Ορισμένοι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες όπως η ηλικία, η απασχόληση, η οικονομική κατάσταση και οι συνήθειες του τρόπου ζωής επηρεάζουν επίσης την ποιότητα ζωής τους (8).

## 1.2 Ευθραυστότητα

Τα τελευταία χρόνια, η ευθραυστότητα, που συχνά χαρακτηρίζεται ως «βιολογικό σύνδρομο μειωμένου αποθεματικού και αντίστασης σε στρες, που οφείλεται σε αθροιστικές μειώσεις σε πολλά φυσιολογικά συστήματα και προκαλεί ευπάθεια σε δυσμενή αποτελέσματα» (8) έχει αναδειχθεί ως σημαντική περιοχή έρευνας στη ρευματολογία (8-12). Επηρεάζει την ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα και οδηγεί σε σημαντικά ιατρικά και δημόσια έξοδα, έτσι ώστε να θεωρείται πλέον ως μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τις υπηρεσίες υγείας (13-16). Η προ-ευθραυστότητα εμφανίζεται σε προγενέστερο στάδιο του φάσματος ευθραυστότητας και σχετίζεται με την μεταγενέστερη ανάπτυξη της ευθραυστότητας. Έτσι, η προ-ευθραυστότητα θα μπορούσε να είναι ένας καλύτερος στόχος του

ελέγχου και της εφαρμογής των πρώιμων παρεμβάσεων (17,18). Στη βιβλιογραφία, διάφορα κριτήρια έχουν επικυρωθεί για τον προσδιορισμό ατόμων με ευθραυστότητα, τα οποία αναφέρονται κυρίως σε δύο εννοιολογικά μοντέλα: το φαινότυπο Φυσικής Ευθραυστότητας (Physical Frailty / PF) που πρότεινε ο Fried (8) και την προσέγγιση σωρευτικού ελλείμματος που πρότεινε ο Rockwood (17-19).

Και τα δύο μοντέλα έχουν λάβει εμπειρική επικύρωση, ενώ οι Fried et al. πρότειναν ότι ενώ κάθε δυσλειτουργία από μόνη της μπορεί να είναι μικρή, ήταν το άθροισμα και οι διαδραστικές επιδράσεις που δημιούργησαν το σύνδρομο (8). Η ευθραυστότητα σε ενήλικες που ζουν στην κοινότητα, στη γηριατρική ιατρική (20) και όλο και περισσότερο σε άλλους κλάδους (21-23) χαρακτηρίστηκε ως φυσικός φαινότυπος βασισμένος σε πέντε φυσικά συστατικά: απώλεια βάρους, εξάντληση, αδυναμία, αργή ταχύτητα βάρδισης και χαμηλά επίπεδα σωματικής άσκησης (8). Οι άνθρωποι που δεν πληρούν κανένα από αυτά τα κριτήρια ταξινομούνται ως «ισχυροί», αυτοί που πληρούν ένα ή δύο κριτήρια ως προ-ευθραυστότητα και εκείνοι που πληρούν τρία ή περισσότερα κριτήρια ως με ευθραυστότητα. Αντίθετα, η ευθραυστότητα μπορεί επίσης να διαγνωστεί χρησιμοποιώντας μοντέλα μετρώντας ελλείματα σε πολλούς τομείς, όπως το Ευρετήριο Ευθραυστότητας (19,24). Οι Rockwood et al. ορίζουν την αδυναμία ως μια σύνθετη, πολυδιάστατη διαταραχή που σχετίζεται με συσσωρευμένα ελλείματα, που περιλαμβάνουν την απώλεια αποθεμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ενέργειας, της φυσικής ικανότητας, της γνώσης και της υγείας, αυξάνοντας την ευπάθεια του ατόμου σε δυσμενείς επιπτώσεις (25). Τα άτομα με λίγα ελλείματα θεωρούνται σχετικά σε καλή φυσική κατάσταση, ενώ τα άτομα με μεγαλύτερο αριθμό προβλημάτων υγείας θεωρούνται όλο και πιο «εύθραυστα» και συνεπώς πιο ευάλωτα σε δυσμενείς επιπτώσεις.

Ο επιπολασμός της ευθραυστότητας κυμαίνεται σε περισσότερο από πενταπλάσια διαφορά, από 4,9 έως 27,3% (26). Είναι ο χαμηλότερος στην Ταϊβάν (4,9%), την Ελβετία (5,8%), την Ιρλανδία (6,0%) και τις ΗΠΑ (6,9%) και ο υψηλότερος στις χώρες της Νότιας Ευρώπης, την Ισπανία (27,3%), την Ιταλία (23,0%), τη Γαλλία (15,0%) και την Ελλάδα (14,7%). Μια πανευρωπαϊκή μελέτη, η έρευνα για την υγεία, τη γήρανση και τη συνταξιοδότηση στην Ευρώπη (SHARE), η οποία περιελάμβανε περισσότερα από 85.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, ανέφερε μέσο επιπολασμό 17% (εύρος 5,8-27,3%) (27). Μια συστηματική ανασκόπηση του επιπολασμού της αδυναμίας σε έναν πληθυσμό της κοινότητας (28) ανέφερε ότι το εύρος ήταν 4,0%, σε άνδρες με ανεξάρτητη κινητικότητα άνω των 65 (29), έως 59,1%, σε ολλανδούς που ζουν στην κοινότητα ηλικίας άνω των 70ετών (30). Σύμφωνα με μια άλλη

ανασκόπηση, ο μέσος επιπολασμός της ευθραυστότητας των ηλικιωμένων στη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική είναι ακόμη υψηλότερος, 22-35% στους άνδρες και 30-48% στις γυναίκες (31). Στην Ιαπωνία, ο επιπολασμός της ευθραυστότητας σε ηλικιωμένους που κατοικούν στην κοινότητα ήταν 24,3% για τους άνδρες και 32,4% για τις γυναίκες και αυξήθηκε για την ηλικία > 80 ετών σε 45,3% για τους άνδρες και 50% για τις γυναίκες (32). Σε μια μελέτη 6 καναδικών μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σχεδόν το 33% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια ευθραυστότητας (33). Παρατηρήθηκε ότι η παραμονή στο νοσοκομείο και η θνησιμότητα 1 έτους ήταν σημαντικά υψηλότερη σε εκείνους που ήταν «εύθραυστοι» (32% έναντι 16% και 48% έναντι 25% αντίστοιχα) (33). Ο επιπολασμός της ευθραυστότητας σε άτομα άνω των 85 ετών ήταν 26,1%. Οι γυναίκες είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες από τους άνδρες να είναι «εύθραυστες» (28).

Στην Ιταλία, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός στις κοινοτικές μελέτες ήταν 15% για δέκα μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (Πίνακας 1). Έχει αποδειχθεί η στενή σχέση μεταξύ ευθραυστότητας και ψυχοκοινωνικών παραγόντων, υποδηλώνοντας την ανάγκη να λαμβάνονται ταυτόχρονα υπόψη φυσικά και ψυχοκοινωνικά στοιχεία της ανθρώπινης λειτουργίας (34). Όπως αναμενόταν, βρήκαμε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών λόγω σημαντικών διαφορών στα κριτήρια ένταξης. Αυτό έχει σημασία, δεδομένου ότι κανένας ενιαίος ορισμός της ευθραυστότητας δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτός και οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για τον προσδιορισμό του συνδρόμου, ο δείκτης ευθραυστότητας και ο φαινότυπος ευθραυστότητας, ενώ είναι συμπληρωματικοί, δεν είναι εναλλάξιμοι, δεδομένου ότι μετρούν διαφορετικές κατασκευές.

**Πίνακας 1. Μελέτες επιπολασμού της ευθραυστότητας (μορφοποιημένος από Salaffi, Farah & Di Carlo (35))**

Πηγή	Επιπολασμός ευθραυστότητας	Αριθμός συμμετεχόντων	Ηλικία συμμετεχόντων
Ble et al.	6,5	827	$\geq 65$
Gallucci et al.	16,3	668	$\geq 70$
Billotta et al.	38,0	302	$\geq 65$
Solfrizzi et al.	7,6	2581	65-84
Forti et al.	7,2	766	$\geq 65$
Roppollo et al.	12,7	267	$\geq 65$

Veronese et al.	10,0	1754	≥65
Santos Eggiman et al.	23,0	833	≥65
Liotta et al.	21,5	1331	≥65
Mulasso et al.	14,0	210	≥65

### 1.3 Μέτρηση ευθραυστότητας

Έχουν δημιουργηθεί αρκετές μετρήσεις ευθραυστότητας για κλινικούς και ερευνητικούς σκοπούς (36, 37). Ο Πίνακας 2 απεικονίζει τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία (38), με τον φαινότυπο ευθραυστότητας του Fried και τον δείκτη ευθραυστότητας των συσσωρευμένων ελλειμμάτων να χρησιμοποιούνται πιο συχνά. Ο φαινότυπος ευθραυστότητας του Fried είναι επίσης γνωστός ως δείκτης καρδιαγγειακής μελέτης υγείας (CHS), από τη μελέτη που τον χρησιμοποίησε αρχικά (39) και περιλαμβάνει τα φυσικά χαρακτηριστικά ή τον «φαινότυπο», ορίζοντας την ευθραυστότητα ως παρουσία τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα: (i) απώλεια βάρους: δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\leq 18,5$  ή αυτοαναφερόμενη ακούσια απώλεια βάρους  $\geq 4,5$  kg το προηγούμενο έτος, (ii) εξάντληση: αυτοαναφερόμενη, (iii) βραδύτητα: περπάτημα 4 m σε 6,13 sec ή περισσότερο για ύψος  $\leq 159$  cm ή σε 5,25 s ή περισσότερο για ύψος  $> 159$  cm, (iv) αδυναμία: αντοχή στη λαβή (μετριέται με δυναμόμετρο)  $\leq 17$  kg για  $\Delta\text{ΜΣ} \leq 23$  kg / m<sup>2</sup>,  $\leq 17,3$  kg για  $\Delta\text{ΜΣ} 23,1$  έως 26 kg / m<sup>2</sup>,  $\leq 18$  kg για  $\Delta\text{ΜΣ} 26,1-29$  kg / m<sup>2</sup>, ή  $\leq 21$  kg για  $\Delta\text{ΜΣ} > 29$  kg / m<sup>2</sup>, (v) χαμηλή σωματική δραστηριότητα: μετράται με το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας (40). Τα άτομα θεωρούνται «προ-εύθραυστα» όταν πληρούνται μόνο ένα ή δύο κριτήρια, ενώ τα άτομα θεωρούνται ότι δεν είναι «εύθραυστα» ή ανθεκτικά ελλείψει οποιουδήποτε από τους προαναφερθέντες παράγοντες. Ο δείκτης Fried είναι προγνωστικός για τα ανεπιθύμητα κλινικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας (41,42). Ωστόσο, η εκτεταμένη κλινική εφαρμογή της περιορίζεται από τη συμπερίληψη μετρήσεων που δεν χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πρακτική και τον αποκλεισμό ψυχοκοινωνικών συστατικών ή γνωστικής εξασθένησης. Ωστόσο, ο φαινότυπος ευθραυστότητας του Fried έχει εφαρμοστεί και επικυρωθεί ευρέως (43-45).

**Πίνακας 2. Οι διαφορετικές κλίμακες μέτρησης της ευθραυστότητας (μορφοποιημένος από Salaffi, Farah & Di Carlo (35))**

Δείκτης	Χώρα προέλευσης	Ορισμός ευθραυστότητας	Χρόνος αξιολόγησης της ευθραυστότητας (σε λεπτά)
Fried's Frailty Phenotype	ΗΠΑ	Ευθραυστότητα $\geq 3$ , προ-ευθραυστότητα 1-2, εύρωστος = 0	<10
FI-CD	Καναδάς	Συνεχής βαθμολογία, όριο ευθραυστότητας > 0,25	=30
Gill Frailty Measure	ΗΠΑ	Μέτρια ευθραυστότητα εάν γρήγορο βάδισμα > 10 δευτερόλεπτα ή δεν μπορεί να σηκωθεί από την καρέκλα. Μεγάλος βαθμός ευθραυστότητας εάν πληροί και τα δύο κριτήρια	<10
Frailty/Vigor Assessment	ΗΠΑ	Βαθμολογία: 0-9 χαρακτηριστικά ευθραυστότητας. 0-4 χαρακτηριστικά σθεναρότητας Ευθραυστότητα: $\leq 1$ σθένος και $\geq 4$ χαρακτηριστικά ευθραυστότητας. Σθένος: $\geq 3$ σθένος	<20

		και $\geq 2$ χαρακτηριστικά ευθραυστότητας. Μεταβατικό: ούτε ευθραυστότητα ούτε σθένος.	
CSHA-CFS	Καναδάς	Ήπια ευθραυστότητα: 6 Σοβαρή ευθραυστότητα: 7	<20
Brief Frailty Instrument	Καναδάς	Εύρος βαθμολογίας δείκτη 0–5 (υψηλή βαθμολογία = υψηλός κίνδυνος): 4 κατηγορίες - 0, 1, 2, $\geq 3$	<20
Vulnerable Elders Survey	Ιαπωνία	Ευθραυστότητα εάν βαθμολογία $\geq 3$	<15
FRAIL	ΗΠΑ	Ευθραυστότητα $\geq 3$ , προ- ευθραυστότητα 1- 2, εύρωστος = 0	<10

Καθώς τα προβλήματα συσσωρεύονται με την πάροδο του χρόνου, αργά ή γρήγορα, η ευθραυστότητα μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα των ελλειμμάτων, οδηγώντας σε αυξημένη ευπάθεια. Ο δείκτης ευθραυστότητας (FI) των αθροιστικών ελλειμμάτων (FI-CD) αναπτύχθηκε από τους Rockwood, Molginer και Mitnitski (46) ως μέρος μιας πενταετούς προοπτικής μελέτης κοόρτης ( $n = 10263$ ) που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους στον Καναδά (μέση ηλικία 82 έτη). Ενενήντα δύο βασικές μεταβλητές συμπτωμάτων (π.χ. χαμηλή διάθεση), σημείων (με βάση τη φυσική εξέταση), μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών, καταστάσεων ασθένειας και μειονεκτημάτων και η παρουσία ή η απουσία κάθε μεταβλητής ορίζεται ως ποσοστό του συνόλου (π.χ., 15 ελλείμματα που υπάρχουν από 92 μεταβλητές δίνουν δείκτη ευθραυστότητας  $15/92 = 0,16$ ). Έχει αποδειχθεί ότι ο κατάλογος των μεταβλητών μπορεί να μειωθεί



σε 30, χωρίς να λείπει η προγνωστική εγκυρότητα (47). Η ακριβής λίστα για συμπερίληψη στο FI-CD δεν έχει ιδιαίτερη σημασία. Στην πραγματικότητα, έχει καθοριστεί μια διαδικασία για τη δημιουργία ενός αθροιστικού δείκτη ευθραυστότητας (48) και μπορούν να επιλεγούν μεταβλητές εάν πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: (i) συσχέτιση με την κατάσταση της υγείας, (ii) αύξηση του επιπολασμού με την ηλικία, (iii) μη κορεσμός πολύ νωρίς, (iv) αντανάκλαση μιας σειράς φυσιολογικών συστημάτων, (v) εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σειριακά στα ίδια άτομα, τα αντικείμενα πρέπει να είναι τα ίδια. Αντίθετα, όταν εξετάζουμε την ευθραυστότητα διαφορετικών ομάδων ανθρώπων, μπορούν να συγκριθούν διαφορετικοί δείκτες, καθώς παρόλο που τα στοιχεία μπορεί να διαφέρουν, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια.

Το FI-CD έχει υψηλή προγνωστική αξία για τα ανεπιθύμητα κλινικά αποτελέσματα (49) και φαίνεται ότι η συνολική βαθμολογία του, παρά ο τύπος του υγειονομικού ελλείμματος, μπορεί να προβλέψει καλύτερα τις ανεπιθύμητες ενέργειες (50). Πιστεύεται ότι ένα ανώτερο όριο ορίζεται στα 0,67, πέραν του οποίου η πιθανότητα επιβίωσης είναι ελάχιστη (51). Το FI-CD έχει επίσης εφαρμοστεί στη μελέτη «Έρευνα για την υγεία, τη γήρανση και τη συνταξιοδότηση» (SHARE) στην Ευρώπη, όπου ονομάζεται SHARE-FI (52). Αυτό το συνεχές FI επιτρέπει μεγαλύτερη ικανότητα διάκρισης μεταξύ διαφορετικών βαθμών ευθραυστότητας, σε σύγκριση με τον φαινότυπο Fried (53). Ο κύριος περιορισμός είναι η χρονοβόρα διαδικασία για τον υπολογισμό του δείκτη. Ωστόσο, αυτές οι δύο κλίμακες ευθραυστότητας δείχνουν σημαντική επικάλυψη στον προσδιορισμό της ευθραυστότητας και στην ικανότητα πρόβλεψης της αναπηρίας και της θνησιμότητας (54).

## Κεφάλαιο 2 Παθογένεση ευθραυστότητας

### 2.1 Φλεγμονή και ευθραυστότητα

Η αιτιολογία της ευθραυστότητας παραμένει ελάχιστα κατανοητή, αλλά είναι πιθανό ότι πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση και επηρεάζονται περισσότερο συστήματα, οδηγώντας στην απώλεια της ομοιόστασης και σε έναν φαύλο κύκλο με περαιτέρω μείωση του φυσιολογικού αποθεματικού. Το γενετικό υπόβαθρο που μπορεί να επηρεάσει την αδυναμία έχει μελετηθεί και τα γονίδια που βρέθηκαν να σχετίζονται με την ευθραυστότητα σχετίζονται με φλεγμονή, μυϊκή λειτουργία, μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων, λειτουργία άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-

επινεφριδίων, απόπτωση και ομοιόσταση, όπως γονίδια που κωδικοποιούν συνθετάση μεθειονίνης, ινωδεκτίνη ή μεταγραφικούς παράγοντες (55). Παρόλο που η γενετική φαίνεται να έχει αντίκτυπο στην ευθραυστότητα, οι επίκτητοι και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν πιθανώς τη μεγαλύτερη συμβολή, επίσης μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων (56). Σε αυτές τις βάσεις, εμφανίζεται μια πολυ-συστημική δυσρύθμιση και τροποποιούνται πολλαπλοί βιολογικοί μηχανισμοί.

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει βασικό ρόλο σε αυτό το πλαίσιο και οι ασθενείς που επηρεάζονται από ρευματικές ασθένειες ενδέχεται να έχουν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για ευθραυστότητα. Έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια φλεγμονή συμβάλλει στην ανάπτυξη ευθραυστότητας, άμεσα και έμμεσα μέσω άλλων διαδικασιών. Έχει βρεθεί άμεση σχέση μεταξύ ευθραυστότητας και αυξημένου συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (57, 58). Επιπλέον, η ευθραυστότητα συσχετίζεται με έναν προληπτικό φαινότυπο T-λεμφοκυττάρων, καθώς έχει αποδειχθεί αυξημένος αριθμός συστάδων διαφοροποίησης (CD) 8 + / CD283 T κυττάρων και CC υποδοχέων χημειοκινών τύπου 5 (CCR5) + T κύτταρα (59, 60). Η ανάλυση της έκφρασης γονιδίων μονοκυττάρων έδειξε περαιτέρω την αύξηση της ρύθμισης αρκετών γονιδίων φλεγμονώδους οδού που ανταποκρίνονται στο στρες σε «εύθραυστα» άτομα (61), ενώ αρκετά προληπτικά μόρια συνδέονται με ευθραυστότητα. Αυξημένη συγκέντρωση ιντερλευκίνης στον ορό (IL)-6 παρατηρήθηκε σε «εύθραυστους» ηλικιωμένες (57, 61, 62) και υψηλότερα επίπεδα IL-6 παρήχθησαν από περιφερειακά κύτταρα αίματος (PBMCs) από «εύθραυστα» άτομα όταν διεγείρονται από λιποπολυσακχαρίτη (LPS), σε σύγκριση με μη «εύθραυστους» ενήλικες PBMCs που διεγείρονται από LPS (63). Σε ποντίκια με ανεπάρκεια IL-10 με χαρακτηριστικά που μιμούνται την ανθρώπινη ευθραυστότητα, όπως η μυϊκή ευθραυστότητα, η IL-6 ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου C57BL / 6J ίδιας ηλικίας και φύλου (64). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α και ο συνδετήρας CXC χημοκίνη-10, ένας ισχυρός προληπτικός μεσολαβητής, αυξάνονται επίσης σε «εύθραυστους» ηλικιωμένους ενήλικες (61, 63, 65). Τα αυξημένα επίπεδα νεοπτερίνης, ενός δείκτη για την ανοσολογική ενεργοποίηση που προκαλείται από μονοκύτταρα και μακροφάγους, σχετίζονται με ευθραυστότητα σε ηλικιωμένους ενήλικες που ζουν στην κοινότητα ανεξάρτητα από τα επίπεδα IL-6, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ανοσολογική ενεργοποίηση παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση. Ο υποκείμενος παράγοντας που διεγείρει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να είναι μια αυτοάνοση διαδικασία, όπως συμβαίνει σε ρευματικές ασθένειες, ή κακοήθεια ή επίμονη λοίμωξη (66). Στην

πραγματικότητα, οι θετικοί τίτλοι αντι-CMV ανοσοσφαιρίνης G έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με ευθραυστότητα (67, 68).

Το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα που σχετίζεται με την ευθραυστότητα μπορεί να λειτουργεί επαρκώς σε ηρεμία αλλά δεν ανταποκρίνεται κατάλληλα σε ένα συμβάν στρες. Τα στοιχεία δείχνουν ότι, σε εύθραυστο επίπεδο, μια ανώμαλη, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης απόκριση επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την αφαίρεση του αρχικού φλεγμονώδους ερεθίσματος και είναι εξαιρετικά ανταποκρινόμενη σε περαιτέρω ερεθίσματα. Στην πραγματικότητα, τα οξέα επεισόδια ασθένειας ή η επιδείνωση των χρόνιων παθήσεων μπορεί να επιταχύνουν την ανάπτυξη ευθραυστότητας ή να επιδεινώσουν την κλινική παρουσίασή της και τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα (69).

Οι αλλαγές που σχετίζονται με την ευθραυστότητα επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό με τη γήρανση, όπου μια χρόνια, αποστειρωμένη, συστηματική, χαμηλού βαθμού φλεγμονή, που αναφέρεται επίσης ως «φλεγμονή πυροδότησης», συμβαίνει και οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προληπτικών μεσολαβητών (αν και εντός των φυσιολογικών ορίων) σε σύγκριση με νεότερα άτομα. Γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτό το φαινόμενο. Τα γηρασμένα ανοσοκύτταρα μπορούν να αποκτήσουν έναν προωθητικό φαινότυπο, τα νουκλεϊκά οξέα που έχουν τοποθετηθεί σε λάθος θέση μπορούν να συσσωρευτούν και να πυροδοτήσουν μια ανοσοαπόκριση, τα αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα μπορούν να απελευθερωθούν, οι λοιμώξεις ή η δυσβίωση του εντέρου μπορούν να προωθήσουν και να ρυθμίσουν τη φλεγμονώδη κατάσταση. Κατά τη διάρκεια της ζωής, οι χρόνιες ασθένειες, η σωματική δραστηριότητα, οι στρεσογόνοι παράγοντες, οι λοιμώξεις και η διατροφή μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο σε αυτήν τη διαδικασία, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη διαφορετικών φαινοτύπων. Η φλεγμονή μπορεί να θεωρηθεί ως συνέπεια μιας αλλαγμένης ανοσολογικής λειτουργίας με μια μη ρυθμιζόμενη ανοσοαπόκριση, παρόμοια με το σύνδρομο ευθραυστότητας και παρόλο που τα αποδεικτικά στοιχεία είναι λιγοστά, θα ήταν ενδιαφέρον να συλλάβουμε την ευθραυστότητα ως ασθένεια που σχετίζεται με τη φλεγμονή (70). Από αυτή την άποψη, οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που καθοδηγούν την ομοιοστατική ευθραυστότητα χαρακτηρίζονται επί του παρόντος ελάχιστοι. Σε απόκριση σε μια ποικιλία στρες (τραύμα, λοίμωξη, καρκίνος), οι ιστοί διενεργούν τη διαδικασία επούλωσης με χρονολογικά αλληλεπικαλυπτόμενες φάσεις οξείας φλεγμονής, επίλυση φλεγμονής, πολλαπλασιασμού και αναδιαμόρφωσης, κατά τη διάρκεια των οποίων τα μακροφάγα παίζουν καθοριστικό ρόλο (71, 72). Τα μακροφάγα

παρουσιάζουν τέτοιες λειτουργίες εκμεταλλευόμενα διαφορετικά προγράμματα ενεργοποίησης, αλλάζοντας τον φαινότυπο τους από M1- (κλασικά ενεργοποιημένα μακροφάγα) σε M2- (εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα) πολωμένης ενεργοποίησης. Ενώ τα M1 πολωμένα μακροφάγα είναι απαραίτητα για την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης μετά από τραυματισμό, απελευθερώνοντας αρκετούς μεσολαβητές φλεγμονής (π.χ. IL-6, παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF) - $\alpha$ , IL-1 και νιτρικό οξείδιο), η αργή μετάβαση σε φαινότυπο M2 παρέχει αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα (TGF) - $\beta$  και IL-10), φαγοκυττάρωση αποπτωτικών ουδετερόφιλων και απομάκρυνση κατεστραμμένων κυττάρων, προωθώντας έτσι την επίλυση της φλεγμονής και την αποκατάσταση της ομοιόστασης του ιστού. Η διαταραχή αυτού του δυναμικού επαναπρογραμματισμού των λειτουργιών των μακροφάγων μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της ανάλυσης της φλεγμονής, με αποτέλεσμα τελικά τον σχηματισμό δυσλειτουργικού ινώδους ιστού (73). Οι μοριακοί καθοριστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ισορροπία πόλωσης των μακροφάγων M1 και M2 περιλαμβάνουν μέλη του υποδοχέα ενεργοποιημένου πολλαπλασιαστική υπεροξειδίου (PPAR), του παράγοντα τύπου Krüppel (KLF), παράγοντες ρύθμισης IFN (IRF), του μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής (STAT), του πυρήνα-ενισχυτή ελαφριάς αλυσίδας-ενισχυτής ενεργοποιημένων κυττάρων B (NF- $\kappa$ B) και τις ομάδες παράγοντα υποξίας (HIF) (74). Ειδικότερα, ενώ η ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B συμβαίνει προσωρινά κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής ανοσοαπόκρισης, ενεργοποιείται χρόνια στους προσβεβλημένους ιστούς αυτοάνοσων ασθενειών, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, διαβήτης τύπου 1, σκλήρυνση κατά πλάκας, φλεγμονώδης ασθένεια του εντέρου (75).

Περαιτέρω, η συσσώρευση της υπομονάδας p50 NF- $\kappa$ B έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του μεταγραφικώς αδρανούς ομοδιμερούς p50 NF- $\kappa$ B, ενός βασικού ρυθμιστή των εμπρηστικών αντιδράσεων που οδηγούνται από M2 και του αναστολέα της πόλωσης του μακροφάγου M1 που ελέγχει την ανάλυση της φλεγμονώδους απόκρισης. Αντίστοιχα, τα ποντίκια με ικανό p50 εμφανίζουν επιδείνωση της κίνησης που προκαλείται από τον M1 και την ομοιοστατική δυσλειτουργία (76). Σε συμφωνία, η έλλειψη p50 NF- $\kappa$ B σε αυτοδιεγερτικά παλμικά μη διεγερμένα δενδριτικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των CD8 (+) T λεμφοκυττάρων και την επαγωγή της αυτοανοσίας (77). Πιο πρόσφατα, ο ομοιοστατικός ρόλος του ειδικού μυελοειδούς p50 NF- $\kappa$ B ενισχύθηκε από την παρατήρηση ότι η συσσώρευσή του προάγει την επέκταση των κυττάρων καταστολής που προέρχονται από μυελοειδή

(MDSC) (78), έναν υποτύπο μυελοειδούς κυττάρου κυρίως ωφέλιμου κατά την αποκατάσταση της ομοιόστασης μετά την ενεργοποίηση (79). Επιπλέον, οι επιγενετικές τροποποιήσεις με τη συμμετοχή των miRNAs, της μεθυλίωσης της ιστόνης και της ακετυλίωσης έχουν προκύψει ως ρυθμιστές της μόλυνσης (80-82). Από αυτή την άποψη, η μείωση των επιπέδων νικοκλεοτιδίων νικοτιναμιδίου νικοτιναμίδης (NAD), ως συνέπεια της εξαρτώμενης από την ηλικία μείωσης του ενζύμου φωσφοριβοσυλτρανσφεράσης νικοτιναμίδης (NAMPT), αντιπροσωπεύει σημαντικό παράγοντα ευθραυστότητας στους ηλικιωμένους (83, 84). Αυτό το συμβάν απειλεί τις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις που ενορχηστρώνονται από το NAD + (85), καθώς και από την εξαρτώμενη από το NAD δραστηριότητα της αποακετυλάσης SIRT1, ενός κύριου ρυθμιστή της μεταγραφής γονιδίων που ενεργεί μέσω τροποποίησης πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη χρωματίνη (86), υποδηλώνοντας ότι η απώλεια που σχετίζεται με την ηλικία. Η δραστηριότητα NAMPT / NAD + / SIRT1 είναι πιθανό να υπονομεύσει την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών, μεταβολικών και αντιφλεγμονωδών οδών (87, 88)

Είναι ενδιαφέρον ότι, ενώ η αποτελεσματικότητα του συστήματος NAMPT / NAD + / SIRT1 ελέγχεται από μια ισορροπημένη διατροφική παροχή τρυπτοφάνης και βιταμίνης B3, η οποία παρέχει την κύρια και σωτήρια οδό για τη σύνθεση του NAD, αντίστοιχα (89), η συσσώρευση p50 NF-kB προωθείται από τη μακροχρόνια έκθεση σε προϊόντα που προέρχονται από βακτηρίδια, συμπεριλαμβανομένου του LSP, υποδηλώνοντας ότι η δυσρύθμισή του μπορεί να μεταβάλει την ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ της ανοσοαπόκρισης και της ανοσολογικής ανοχής σε θέσεις που εκτίθενται σε παθογόνους μικροοργανισμούς και την κοινή χλωρίδα, όπως η εντερική οδός (90). Είναι αξιοσημείωτο ότι ο ορισμός της πλαστικότητας των μυελοειδών κυττάρων στην παθολογία αναδιαμορφώθηκε πρόσφατα από την έννοια της εκπαιδευμένης ανοσίας, συμπεριλαμβανομένης μιας σειράς επιγενετικών και μεταβολικών συμβάντων που προωθούν τον λειτουργικό επαναπρογραμματισμό των μυελοειδών κυττάρων και των μυελοειδών προγόνων, σε απάντηση στη δευτερογενή διέγερση με παθογόνα, Toll αγωνιστές και κυτοκίνες υποδοχέων (91). Σύμφωνα με αυτήν την έννοια, τα έμφυτα ανοσοκύτταρα διατηρούν μια «μνήμη» προηγούμενων μικροβιακών και / ή τραυματικών συναντήσεων, η οποία επηρεάζει επακόλουθες ανοσοαποκρίσεις για την αναπαραγωγή παρόμοιων μοτίβων ενεργοποίησης και αναστολής, υπονομεύοντας ενδεχομένως την ικανότητα άμεσης ενεργοποίησης ομοιοστατικών μηχανισμών.

Επομένως, τα γεγονότα της ζωής και το περιβάλλον μπορούν να οδηγήσουν σε αλλοίωση της αποτελεσματικότητας των ομοιοστατικών συστημάτων, τα οποία

ενδέχεται να προδιαθέτουν σε μια κατάσταση «ομοιοστατικής ευθραυστότητας» που συνδέεται με φλεγμονώδεις, αυτοάνοσες και μεταβολικές διαταραχές.

## 2.2 Η ευθραυστότητα ως συσσώρευση κλινικού ελλείμματος – Ο δείκτης ευθραυστότητας

Η ισχυρή αιτιολόγηση του γιατί η ευθραυστότητα μπορεί να θεωρηθεί ως συσσώρευση ελλείμματος έχει να κάνει με τα παρακάτω. Καθώς οι άνθρωποι γερνούν, είναι πιο πιθανό να πεθάνουν. Αλλά δεν έχουν όλοι τον ίδιο κίνδυνο να πεθάνουν. Τι αντιπροσωπεύει τη σχέση μεταξύ ηλικίας και θανάτου; Καθώς οι άνθρωποι γερνούν, είναι πιο πιθανό να έχουν προβλήματα υγείας. Όσο περισσότερα προβλήματα παρουσιάζουν τα άτομα, τόσο πιθανότερο είναι να πεθάνουν. Δεν έχουν τα άτομα στην ίδια ηλικία τα ίδια προβλήματα υγείας και αυτή η μεταβλητότητα στον αριθμό των προβλημάτων υγείας που παρουσιάζονται σε κάθε άτομο οφείλεται στη μεταβλητή πιθανότητα θανάτου ηλικιωμένων ενηλίκων της ίδιας ηλικίας.

Υπάρχουν εύλογες ενδείξεις για αυτήν την άποψη ότι η συσσώρευση μεταβλητού ελλείμματος σχετίζεται με μεταβλητότητα στον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων στην υγεία (92). Για την ερμηνεία των στοιχείων πρέπει να αναθεωρηθούν μερικά μεθοδολογικά σημεία. Πρώτον, η έννοια «προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζουν οι άνθρωποι» έχει λειτουργήσει ως «ελλείμματα υγείας». Ένα έλλειμμα υγείας μπορεί να είναι οποιοδήποτε σύμπτωμα, σημάδι, εργαστηριακή μέτρηση, ασθένεια ή αναπηρία. Σε αντίθεση με τα ιδιαίτερα καθορισμένα στοιχεία που αποτελούν τον φαινότυπο ευθραυστότητας, αυτό που υπολογίζεται ως έλλειμμα υγείας δεν προσδιορίζεται καθόλου. Στην πραγματικότητα, τα μόνα κριτήρια είναι ότι κάθε υποψήφιο έλλειμμα υγείας για ένταξη σε δείκτη ευθραυστότητας θα πρέπει να αυξηθεί με την ηλικία, να έχει επικράτηση τουλάχιστον 1%, να έχει <5% ελλιπή δεδομένα, να σχετίζεται με δυσμενή έκβαση και να καλύπτει διάφορα συστήματα οργάνων.

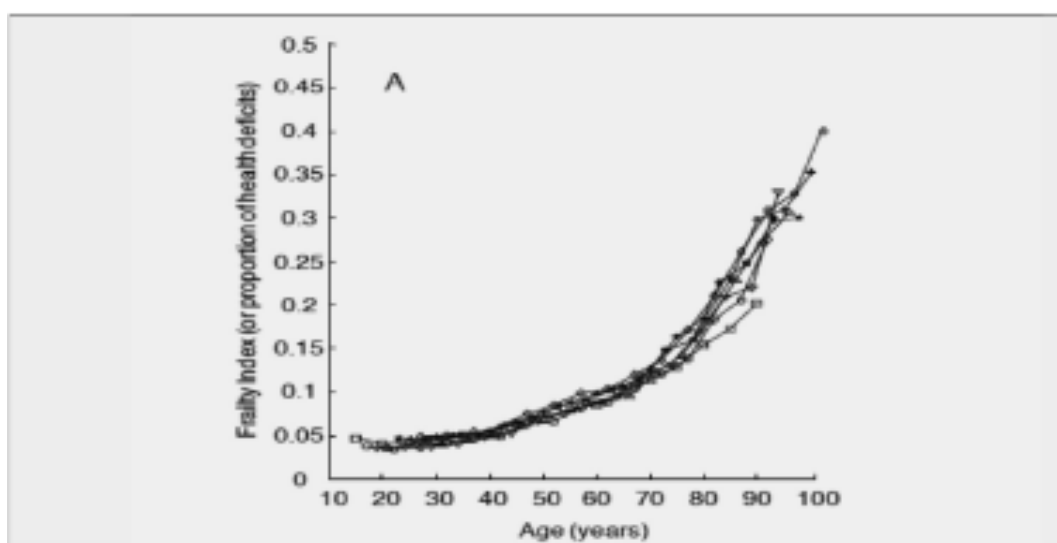
Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη αρκετά μειονεκτήματα έτσι ώστε να καλύπτονται όλα τα σχετικά σωματικά συστήματα, καθώς και ο αντίκτυπός τους στη λειτουργία του σώματος. Τα ελλείμματα υγείας ποιοτικά πρέπει να καλύπτουν κάτι περισσότερο από τις συννοσηρότητες. Καθώς προσδιορίζουν τον αντίκτυπο στη λειτουργία, θα πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία όπως μέτρα κινητικότητας, δύναμης, σωματικής άσκησης και στάσης υγείας. Ποσοτικά, μπορούν να ληφθούν υπόψη μόνο 20 στοιχεία, αλλά γενικά, υπάρχουν πιο ισχυρές εκτιμήσεις όταν ο

δείκτης ευθραυστότητας περιλαμβάνει 50 ή περισσότερα πιθανά ελλείμματα υγείας. Μετά από περίπου 70 τέτοια ελλείμματα, φαίνεται να υπάρχει μικρό κέρδος στην ακρίβεια. Όταν υπάρχουν πολλά ελλείμματα που πληρούν αυτά τα κριτήρια, μπορούν να ληφθούν τυχαία δείγματα με μικρή επίδραση στη συνολική ταξινόμηση κινδύνου (93), αν και όσο περισσότερα στοιχεία επιλέγονται, τόσο στενότερα τα όρια εμπιστοσύνης (94). Λόγω των φιλελεύθερων κριτηρίων για συμπερίληψη ως έλλειμμα, πολλά κλινικά και πληθυσμιακά σύνολα δεδομένων έχουν αρκετές πληροφορίες σε αυτά για τη συσσώρευση ελλείμματος για να μελετηθούν χρησιμοποιώντας υπάρχοντα δεδομένα. Ομοίως, μια τυπική Περιεκτική Γηριατρική Αξιολόγηση παρέχει αρκετές πληροφορίες για να λειτουργήσει και να βαθμολογηθεί η ευθραυστότητα - ακόμα και χωρίς μέτρα απόδοσης, ή τα ακριβή στοιχεία που χρησιμοποιούνται στον φαινότυπο ευθραυστότητας ή παρόμοιους λειτουργικούς ορισμούς που απαιτούνται (95). Και στις δύο ρυθμίσεις, τα ελλείμματα μπορούν να μετρηθούν σε έναν δείκτη ευθραυστότητας.

Ένας δείκτης ευθραυστότητας είναι το μέτρο με το οποίο υπολογίζεται ο κίνδυνος δυσμενών επιπτώσεων στην υγεία. Ένας δείκτης ευθραυστότητας μετρά τα ελλείμματα και τυποποιεί τον αριθμό ελλειμμάτων για ένα άτομο σε σχέση με τον συνολικό αριθμό ελλειμμάτων που εξετάστηκαν. Εν ολίγοις, η βαθμολογία του δείκτη ευθραυστότητας για κάθε άτομο είναι ο λόγος των ελλειμμάτων που υπάρχουν σε αυτό το άτομο προς τον αριθμό των ελλειμμάτων που μετρήθηκαν. Σκεφτείτε, για παράδειγμα, ότι ένα σύνολο δεδομένων έρευνας για την υγεία έχει 50 μεταβλητές που κάθε μία πληροί τα κριτήρια για να θεωρηθεί έλλειμμα υγείας. Κάποιος που δεν είχε κανένα από αυτά θα είχε βαθμολογία δείκτη ευθραυστότητας  $0/50 = 0$ . Αυτό αναφέρεται επίσης ως «μηδενική κατάσταση» ευθραυστότητας και έχει ιδιαίτερη σημασία. Κάποιος με 35 προβλήματα υγείας θα έχει βαθμολογία δείκτη ευθραυστότητας  $35/50 = 0,70$ . Όπως αποδεικνύεται, αυτό, και όχι 1,0, είναι η πιθανή μέγιστη βαθμολογία δείκτη ευθραυστότητας.

Σε όλο τον κόσμο, σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων και χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεταβλητές και διαφορετικούς αριθμούς των ίδιων μεταβλητών για τον υπολογισμό ενός δείκτη ευθραυστότητας, οι κάτοικοι της κοινότητας συσσωρεύουν ελλείμματα με περίπου τον ίδιο ρυθμό - περίπου 3% ετησίως, σε κλίμακα καταγραφής (96). Η ελλειμματική συσσώρευση στη θεωρία ξεκινά πριν από τη γέννηση. Εμπειρικά, μπορεί να αποδειχθεί από την ηλικία περίπου των 15 ετών και μετά (Σχήμα 1). Το Σχήμα 1, το οποίο αναφέρει δείκτη ευθραυστότητας 40 στοιχείων, δείχνει την κατανομή του σε 7 διαδοχικά κύματα μελέτης κοόρτης. Αρκετά

χαρακτηριστικά είναι αξιοσημείωτα. Πρώτον, η κατανομή είναι σχεδόν η ίδια κάθε χρόνο, με την αξιοσημείωτη εξαίρεση από ελαφρώς λιγότερους ανθρώπους κάθε χρόνο που δεν έχουν κάποιο πρόβλημα υγείας. Στη συνέχεια, παρόλο που η κοόρτη έχει ηλικία 14 ετών, το ανώτατο όριο του δείκτη ευθραυστότητας για το 99% του πληθυσμού δεν υπερβαίνει τα 0,67 (97). Αυτό συμβαίνει επειδή, κατά μέσο όρο, ο κίνδυνος θανάτου συνδέεται στενά με την αξία του δείκτη ευθραυστότητας. Το γεγονός ότι η μέγιστη τιμή είναι πολύ μικρότερη από 1,0 αντικατοπτρίζει την κοινή λογική κλινική παρατήρηση ότι ένα άτομο μπορεί να είναι τόσο άρρωστο όσο μπορεί χωρίς να έχει κάθε γνωστή ασθένεια.



**Σχήμα 1.** Μέση τιμή του δείκτη ευπάθειας σε κάθε κύκλο μελέτης ως συνάρτηση της ηλικίας (n = 14.127, σταθμισμένος πληθυσμός) (Πηγή: Rockwood et al., 2011 (92))

Παρόλο που τα ελλείμματα υγείας πρέπει να καλύπτουν και τις δύο βλάβες σε μια σειρά συστημάτων του σώματος και κάποια στοιχεία ότι αυτά τα ελλείμματα έχουν επιπτώσεις, ορισμένοι σχολιαστές επιμένουν ότι κανένας ορισμός της ευθραυστότητας δεν πρέπει να περιλαμβάνει αναφορά στην αναπηρία (98,99). Όπως και με άλλες ομάδες (100-109), αυτό δεν είναι μια σύμβαση η οποία προσυπογράφεται από την επιστημονική κοινότητα στο σύνολό της. Μεταξύ άλλων λόγων, η μεγάλη πλειοψηφία των ηλικιωμένων ενηλίκων έχει κάποιο βαθμό αναπηρίας, ειδικά όταν το κριτήριο της «σωματικής δραστηριότητας» του φαινοτύπου ευθραυστότητας λειτουργεί ως εξασθένιση στις δουλειές των νοικοκυριών, κούρεμα του γκαζόν ή κηπουρική (110). Ο αποκλεισμός της αναπηρίας από την αξιολόγηση της ευθραυστότητας υπονομεύει επίσης τη στρατηγική της



σταδιακής ευθραυστότητας, η οποία είναι απαραίτητη για τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Δεδομένου ότι τα άτομα με μεγαλύτερο βαθμό ευθραυστότητας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων από εκείνα με μικρότερο βαθμό ευθραυστότητας και ότι η έννοια της ευθραυστότητας εννοείται εν μέρει για να εξηγήσει γιατί μερικοί άνθρωποι του ίδιου στη στοχαστική φύση της συσσώρευσης ελλείμματος, καθώς και στα μεταβλητά περιβάλλοντα στα οποία μπορεί να βρεθούν οι ηλικιωμένοι ενήλικες. Επιπλέον, ακόμη και συστήματα χωρίς πλεονασμό και ικανότητα ανακατασκευής - μια καμπύλη ραδιενεργού αποσύνθεσης απεικονίζει ένα ακραίο παράδειγμα (111) - θα δείχνει μεταβλητή επιβίωση.

### 2.2.1 Πώς δημιουργούνται τα ελλείμματα

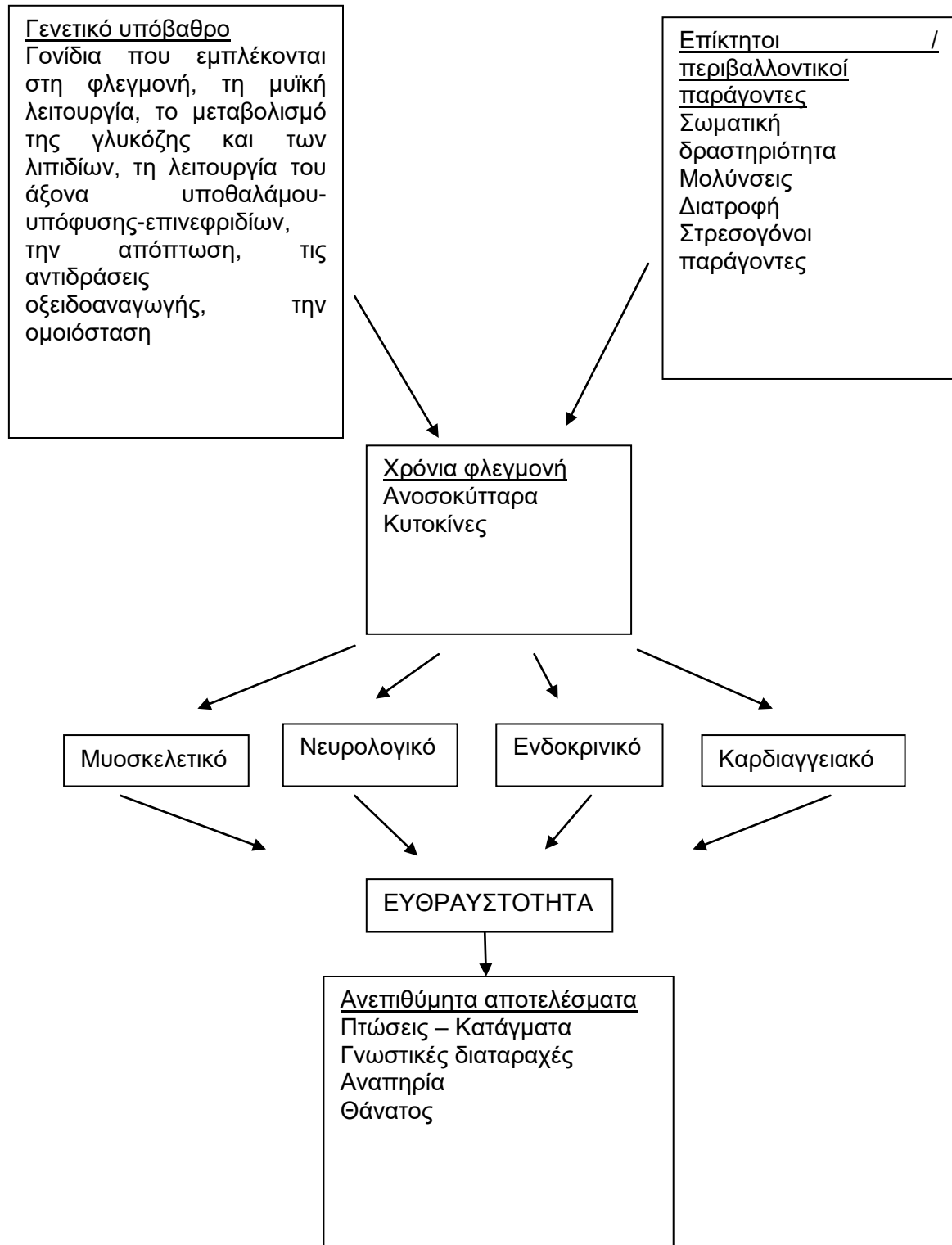
Η ευθραυστότητα συμβαίνει με τη γήρανση, μια στοχαστική δυναμική διαδικασία συσσώρευσης ελλείμματος. Μια τυπική άποψη της γήρανσης είναι ότι τα ελλείμματα εμφανίζονται πρώτα (112) σε υποκυτταρικά επίπεδα και τελικά επηρεάζουν τους ιστούς, τα όργανα και την ολοκληρωμένη δράση των οργάνων - δηλαδή τη λειτουργία του σώματος - ειδικά υπό συνθήκες στρες. Υπάρχουν διάφορα παραδείγματα, συμπεριλαμβανομένων πολλών που αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ βασικών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, όπως η νόσος του Alzheimer και ο σακχαρώδης διαβήτης, που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και σχετίζονται με τη μακροζωία σε ζώα χαμηλότερης τάξης (113). Σε αυτό το πλαίσιο, μπορεί να είναι δελεαστικό να δούμε τη συσσώρευση ελλείμματος απλώς ως θέμα κλίμακας. Πράγματι, πρόσφατη εργασία σε ζώα έδειξε ότι η συσσώρευση ελλειμμάτων σε άλλα συστήματα (όπως αλλαγές στο χειρισμό νατρίου ή επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα) σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα μυοκύτταρα και με μειωμένη κινητικότητα (114). Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι η κλίμακα ποικίλλει μεταξύ των στοιχείων που θεωρούνται ελλείμματα υγείας σε δείκτη ευθραυστότητας. Μερικά μπορεί να αντικατοπτρίζουν σχετικά ειδικές διεργασίες που έχουν διαταραχθεί (π.χ. χαμηλή οστική πυκνότητα) ενώ άλλες είναι πολύ λιγότερο συγκεκριμένες (π.χ. «καρδιακή νόσος»). Ακόμα άλλοι ενσωματώνονται σε μεγάλο αριθμό συστημάτων οργάνων, όπως μειωμένη κινητικότητα. Αυτές οι τελευταίες ονομάστηκαν «μεταβλητές κλινικής κατάστασης» (115). Ο όρος επιλέχθηκε να είναι ακριβώς ανάλογος με μια μεταβλητή κατάσταση σε ένα φυσικό σύστημα, όπως η θερμοκρασία, η οποία αντανakλά τον μέσο όρο των κινητικών ενεργειών των ατόμων που απαρτίζουν αυτό το σύστημα. Η σχέση μεταξύ υποκυτταρικού ελλείμματος και

των μεταβλητών κατάστασης πρέπει να κατανοηθεί καλύτερα, έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια πιο ποσοτική και λιγότερο μεταφορική γλώσσα.

Μια άλλη συνέπεια της διαφοράς κλίμακας μεταξύ υποκυτταρικών ελλειμμάτων και του τρόπου με τον οποίο μπορεί να επηρεαστεί η λειτουργία είναι ότι είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ των επιπέδων ελλειμμάτων. Σε οποιοδήποτε επίπεδο, η παρουσία ενός ελλείμματος αντικατοπτρίζει ότι η ικανότητα αντίστασης ή επιδιόρθωσης της προσβολής που προκάλεσε το έλλειμμα έχει υπερκεραστεί. Όπως έχουμε δει, στους ανθρώπους, η συσσώρευση μακροσκοπικού ελλείμματος συνδέεται στενά με θνησιμότητα σε επίπεδο ομάδας, όπου η σχέση μεταξύ του μέσου δείκτη ευθραυστότητας και του κινδύνου θανάτου αυξάνεται εκθετικά με τυπικά πολύ υψηλή εφαρμογή, δηλωμένη, για παράδειγμα, με  $r^2 > 0,95$ . Παρόλα αυτά, σε ατομικό επίπεδο, τα αποτελέσματα ενός δεδομένου επιπέδου ευθραυστότητας κυμαίνονται από βελτίωση έως σταθερότητα έως επιδείνωση έως θάνατο. Αυτές οι πιθανότητες εμφανίζονται με μεγάλη κανονικότητα, που περιγράφονται ως αλλαγή του δείκτη ευθραυστότητας που αντιστοιχεί σε μια κατανομή Poisson (116). Αν και ο κίνδυνος θνησιμότητας, για παράδειγμα, αυξάνεται με την ηλικία, ακόμη και οι άνθρωποι που είναι σε πολύ καλή φυσική κατάσταση μπορούν ξαφνικά να πεθάνουν ή να καταστούν καταστροφικά ανάπηροι, αλλά ο κίνδυνος και των δύο είναι πολύ χαμηλότερος από ένα πολύ «εύθραυστο» άτομο, το οποίο ωστόσο μπορεί ξαφνικά να υποκύψει χωρίς προηγουμένως να παρουσιάσει επιδείνωση της υγείας του. Αυτές οι πιθανότητες επηρεάζονται, με τη σειρά τους, συστηματικά από άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικών (όπως η κοινωνική ευπάθεια) (117-119) ή η χώρα στην οποία ζει ένα άτομο. Για παράδειγμα, στον Καναδά, η καμπύλη θνησιμότητας του δείκτη ευθραυστότητας είναι κυρτή στη γραμμή βάσης (120) ενώ στην Κίνα, είναι κοίλη στη γραμμή βάσης (121). Η συστηματική μεταβλητότητα στον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων σε σχέση με τον αριθμό των ελλειμμάτων ποικίλλει επίσης σε σχέση με παράγοντες που είναι πιο εγγενείς για το άτομο, όπως το επίπεδο άσκησης ή εκπαίδευσης (122,123). Αυτό που φαίνεται να αντικατοπτρίζει αυτή η μεταβλητή ανοχή είναι το πώς τα ελλείμματα επηρεάζουν την εγγενή ικανότητα επισκευής, η οποία συνήθως ορίζεται ως «φυσιολογικό απόθεμα» ή «φυσιολογικός πλεονασμός» και το οποίο ίσως μπορεί να μετρηθεί χωριστά (124). Δεδομένων των μεταβλητών συνθηκών ζωής, μπορεί να αναμένεται ότι ορισμένα άτομα είναι διατεθειμένα να συσσωρεύσουν ελλείμματα σε υψηλότερα ποσοστά από ό, τι άλλα, αλλά κατά μέσο όρο, η τάση για συσσώρευση ελλείμματος είναι μεταβλητή και πιθανώς μεταβλητή και ποικίλλει σε όλη τη διάρκεια ζωής (125).

### **2.3 Αλλαγές στους ιστούς και ευθραυστότητα**

Η φλεγμονή μπορεί να συμβάλει στην ευθραυστότητα άμεσα ή έμμεσα μέσω των επιζήμιων επιδράσεων της σε άλλα συστήματα οργάνων (Σχήμα 2). Για παράδειγμα να οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας, απώλεια δύναμης, μειωμένη σωματική δραστηριότητα, αναιμία, κλινικές και καρδιαγγειακές παθήσεις και κακή διατροφή (126-130). Το μυοσκελετικό σύστημα παίζει βασικό ρόλο στην ευθραυστότητα, καθώς η σαρκοπενία σχετίζεται κυρίως με τη σωματική αδράνεια και οδηγεί σε αναπηρία, ευθραυστότητα και επιβραδυνόμενη απόδοση της κίνησης. Η σαρκοπενία είναι η μείωση της μάζας των σκελετικών μυών με μειωμένη δύναμη ή λειτουργία. Προκαλείται από μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία των κινητικών νευρώνων και των μυών, της κακής διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, των ενδοκρινικών αλλαγών ή της χρόνιας φλεγμονής (131,132).



**Σχήμα 2.** Οι προτεινόμενες παθογενετικές οδοί που οδηγούν σε ανάπτυξη ευθραυστότητας περιλαμβάνουν γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που μεσολαβούνται σε μεγάλο βαθμό από χρόνια φλεγμονή και οδηγούν σε δυσμενή αποτελέσματα.

Το ενδοκρινικό σύστημα εμπλέκεται επίσης στην ευθραυστότητα, ιδιαίτερα στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (133). Οι ορμόνες του φύλου, τα γλυκοκορτικοειδή, η αυξητική ορμόνη (GH) και ο αυξητικός παράγοντας-ινσουλίνης-1 (IGF-1) είναι κρίσιμες για τον μεταβολισμό των μυών και τον τροφισμό. Στην πραγματικότητα, τα ανδρογόνα και, σε μικρότερο βαθμό, τα οιστρογόνα, ενεργοποιούν την κατάντη σηματοδότηση με μεταγραφή μυϊκών πρωτεϊνών, μείωση της αποδόμησης πρωτεϊνών και πολλαπλασιασμό μυοκυττάρων, είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της αύξησης της έκφρασης των υποδοχέων IGF-1 σε μυϊκά κύτταρα.

Η ορμόνη γλυκοκορτικοειδούς έχει καταβολικές επιδράσεις στους μυς, ενεργοποιώντας την αποικοδόμηση των συζευγμένων πρωτεϊνών συμπικιτίνης. Η αυξητική ορμόνη είναι ο κύριος υποκινητής της ανάπτυξης του σώματος στα παιδιά και ασκεί αναβολικά αποτελέσματα σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων στα μυοκύτταρα, την αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, την αναστολή της πρωτεϊνικής αποδόμησης και την επαγωγή της γλυκονεογένεσης. Ο IGF-1, που παράγεται στο ήπαρ σε απόκριση στην κυκλοφορούσα GH, είναι ο κύριος μεσολαβητής αυτών των επιδράσεων. Η βιταμίνη D είναι ένας άλλος παράγοντας που εμπλέκεται στον τροφικό σκελετικό μυ και τα χαμηλότερα επίπεδα σχετίζονται με χαμηλότερη μυϊκή δύναμη, κακή μυϊκή λειτουργία και αυξημένη μυϊκή απώλεια (134). Μια λεπτή ισορροπία αυτών των ορμονικών παραγόντων καθορίζει τον μυϊκό τροφισμό και τη δύναμη.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση των οιστρογόνων στις γυναίκες και της τεστοστερόνης σε ηλικιωμένους άνδρες οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης. Τα επίπεδα κυκλοφορίας των προδρόμων ορμονών του φύλου δεϋδροεπιανδροστερόνη θειική (135) και του IGF-1 (136) είναι σημαντικά χαμηλότερα σε «εύθραυστους» ηλικιωμένους ενήλικες. Τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν μυϊκή ατροφία προάγοντας μυοϊνική αποδόμηση και αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών. Υψηλότερα επίπεδα βραδινής κορτιζόλης, μέσης κορτιζόλης 24 ωρών και αμβλείας ημερήσιας παραλλαγής κορτιζόλης έχουν επίσης συσχετιστεί με το σύνδρομο ευθραυστότητας στους ηλικιωμένους (137). Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σχετίζεται επίσης ανεξάρτητα με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, καθώς τα στεροειδή παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της βιταμίνης D, λόγω της αυξημένης νεφρικής μεταγραφής και της έκφρασης της βιταμίνης D-24-υδροξυλάσης, η οποία αποικοδομεί τους ενεργούς μεταβολίτες όπως 25 (OH) D και 1,25 (OH) D (138). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με την ευθραυστότητα, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους άνδρες (139). Η βιταμίνη D είναι ένας πολύ γνωστός κεντρικός

ρυθμιστής της ομοιόστασης των οστών, καθορίζοντας την ισορροπία ασβεστίου-φωσφόρου. Επιπλέον, η βιταμίνη D ασκεί πολλά εξωσκελετικά αποτελέσματα, τα οποία περιλαμβάνουν τροφικό μυϊκό ιστό, βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων και ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, με χαμηλά επίπεδα που σχετίζονται με την αυτοάνοση παθολογία (140). Στην πραγματικότητα, η βιταμίνη D ασκεί αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μειώνοντας την πρόσληψη μονοκυττάρων / μακροφάγων, αναστέλλοντας την προφλεγμονώδη κυτοκίνη / έκφραση χημειοκινών και ενισχύοντας την ανοχή των δενδριτικών κυττάρων (141), παίζοντας έτσι ανοσορρυθμιστικό ρόλο και διατηρώντας ανοσολογική ομοιόσταση. Όχι μόνο σχεδόν όλα τα ανοσοκύτταρα παρουσιάζουν υποδοχέα βιταμίνης D και μπορούν να διαμορφωθούν από αυτήν την ορμόνη, αλλά είναι επίσης τοπικοί παραγωγοί βιταμίνης D με συγκεκριμένα σήματα (142). Επομένως, μια ανεπάρκεια αυτής της ορμόνης μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει χρόνιες φλεγμονές χαμηλού βαθμού, ενισχύοντας έτσι τη διαδικασία που οδηγεί σε ευθραυστότητα.

Το νευρολογικό σύστημα υφίσταται δομικές και λειτουργικές αλλαγές με τη γήρανση, που περιλαμβάνουν τόσο νευρώνες όσο και μικρογλοιακά κύτταρα. Τα μικρογλοιακά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν από τραυματισμό και φλεγμονή, με αποτέλεσμα έναν υπεραπόκριτο φαινότυπο που προκαλεί νευρική βλάβη σε απάντηση σε μικρά ερεθίσματα. Τα «εύθραυστα» ηλικιωμένα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ή γνωστικής εξασθένησης μακροπρόθεσμα, με ταχύτερη μείωση που σχετίζεται με την αύξηση της ευθραυστότητας. Έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος, και οι αδύναμοι ασθενείς με παραλήρημα έχουν σημαντική μειωμένη επιβίωση σε σύγκριση με άτομα που δεν παρουσιάζουν αδράνεια με παραλήρημα (143-145). Επιπλέον, η ευθραυστότητα σχετίζεται επίσης με την κατάθλιψη. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι κάθε κατάσταση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και επικράτησης της άλλης και μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της άλλης (146). Η ευθραυστότητα επηρεάζει αρνητικά την πορεία της κατάθλιψης (147) και η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων σχετίζεται με την υψηλότερη θνησιμότητα (148).

Παρά τις αυξανόμενες ενδείξεις σχετικά με την πολυπαραγοντική αιτιολογία της ευθραυστότητας, απαιτούνται περαιτέρω κλινικές και μηχανιστικές μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της σύνθετης παθοφυσιολογίας αυτού του συνδρόμου.

## Κεφάλαιο 3 Συστηματική ανασκόπηση

### 3.1 Σκοπός της έρευνας

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, όπως είδαμε, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια που επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις με πολυαρθρική και συμμετρική αρθρίτιδα, αλλά μπορεί να έχει εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως σωματικά συμπτώματα και εμπλοκή πνευμόνων, δέρματος, ματιών ή καρδιάς.

Η κλινική διαχείριση συνδυάζει το μέτρο της δραστηριότητας της νόσου με σύνθετους δείκτες, μια στρατηγική θεραπείας-στόχου και τη χρήση συμβατικών, βιολογικών και στοχευμένων συνθετικών DMARDs (149-151). Η χρήση γλυκοκορτικοειδών, η οποία μπορεί να προδιαθέσει σε ευθραυστότητα, συνιστάται μόνο βραχυπρόθεσμα, προκειμένου να μειωθεί ταχέως η φλεγμονή και συνιστάται η μείωση της ταχύτητας όσο το δυνατόν κλινικά, με στόχο τη διακοπή εντός μερικών μηνών. Διαφορετικά, η δοσολογία θα πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο και οι λόγοι για τη συνέχιση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά, σύμφωνα με την αναλογία κινδύνου-οφέλους του ασθενούς (152). Η επίδραση της χρόνιας θεραπείας με στεροειδή μπορεί να είναι επιζήμια για τα οστά (153) και το μυ (154) και ως εκ τούτου μπορεί να οδηγήσει σε ευθραυστότητα, αλλά η εστιασμένη έρευνα είναι δύσκολο να εκτελεστεί και αυτή τη στιγμή λείπει. Από τις λίγες διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την ευθραυστότητα και την PA, όπως περιγράφονται παρακάτω, η δραστηριότητα της νόσου φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας που εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ευθραυστότητας. Σε αυτή την προοπτική, τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί να είναι ωφέλιμα όταν διατηρούνται για καλύτερο έλεγχο της νόσου. Τα DMARDs, τόσο συνθετικά όσο και βιολογικά, είναι απαραίτητα για την εξοικονόμηση στεροειδών και πρέπει να εισαχθούν νωρίς μετά τη διάγνωση της PA. Ωστόσο, η ανοσοκαταστολή μπορεί να αυξήσει την καρκινοπάθεια του ασθενούς (155), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νοσηλεία και σε περαιτέρω κίνδυνο ευθραυστότητας. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με PA μειώνεται, με διπλή αύξηση της θνησιμότητας και μειωμένη διάρκεια ζωής 7 έως 10 έτη (156). Παρά τις προόδους που σημειώθηκαν στη θεραπεία και τη διαχείριση της PA τις τελευταίες δεκαετίες, το ποσοστό θνησιμότητας φαίνεται να παραμένει υψηλότερο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (157), αν και έχει αποδειχθεί βελτίωση στη θνησιμότητα 5 ετών από την εισαγωγή βιολογικών DMARDs στην κλινική πρακτική (157).

Σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της συσχέτισης της παρουσίας ευθραυστότητας / αδυναμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μέσω βιβλιογραφικής αναζήτησης σε διεθνή βάση δεδομένων. Ειδικότερα, τα ερευνητικά ερωτήματα που προέκυψαν ήταν:

1. Ποιά είναι η συχνότητα του συνδρόμου ευθραυστότητας στους ασθενείς με ΡΑ;
2. Ποιά η συσχέτιση των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων, του είδους θεραπείας και των δημογραφικών στοιχείων (φύλο, ηλικία) με την εμφάνιση ευθραυστότητας/αδυναμίας στους ασθενείς με ΡΑ;
3. Ποιοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΡΑ, ανάλογα με τον επιπολασμό του συνδρόμου ευθραυστότητας/αδυναμίας;

### 3.2 Μεθοδολογία

Η επιλεγμένη μέθοδος είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεδομένου ότι είναι ένα σημαντικό εργαλείο για μια αντικειμενική προσέγγιση στο υπό εξέταση θέμα, τη σύνθεση και την κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών, με σημαντική συμβολή στην αποσαφήνιση των ζητημάτων και στην αναζήτηση νέων ερευνητικών κατευθύνσεων (159).

Αφού καθοριστεί το πεδίο της έρευνας, το επόμενο βήμα είναι να αναπτυχθεί μια στρατηγική αναζήτησης για τον προσδιορισμό της σχετικής βιβλιογραφίας. Αυτό περιλαμβάνει την επιλογή όρων αναζήτησης και κατάλληλων βάσεων δεδομένων και την απόφαση σχετικά με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να ληφθούν ορισμένες σημαντικές αποφάσεις που είναι κρίσιμες και τελικά θα καθορίσουν την ποιότητα και την αυστηρότητα της κριτικής.

Οι όροι αναζήτησης μπορεί να είναι λέξεις ή φράσεις που χρησιμοποιούνται για πρόσβαση σε κατάλληλα άρθρα, βιβλία και αναφορές. Αυτοί οι όροι πρέπει να βασίζονται σε λέξεις και έννοιες που σχετίζονται άμεσα με το ερευνητικό ερώτημα. Ανάλογα με το σκοπό της αξιολόγησης και την ερευνητική ερώτηση, αυτοί οι όροι αναζήτησης μπορεί να είναι ευρείς ή στενοί.

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε σε συστηματική αναζήτηση πρωτότυπων μελετών και άρθρων ανασκόπησης για τη διερεύνηση του συσχετισμού μεταξύ του συνδρόμου ευθραυστότητας και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. πραγματοποιήθηκε διαδικτυακή αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed, για



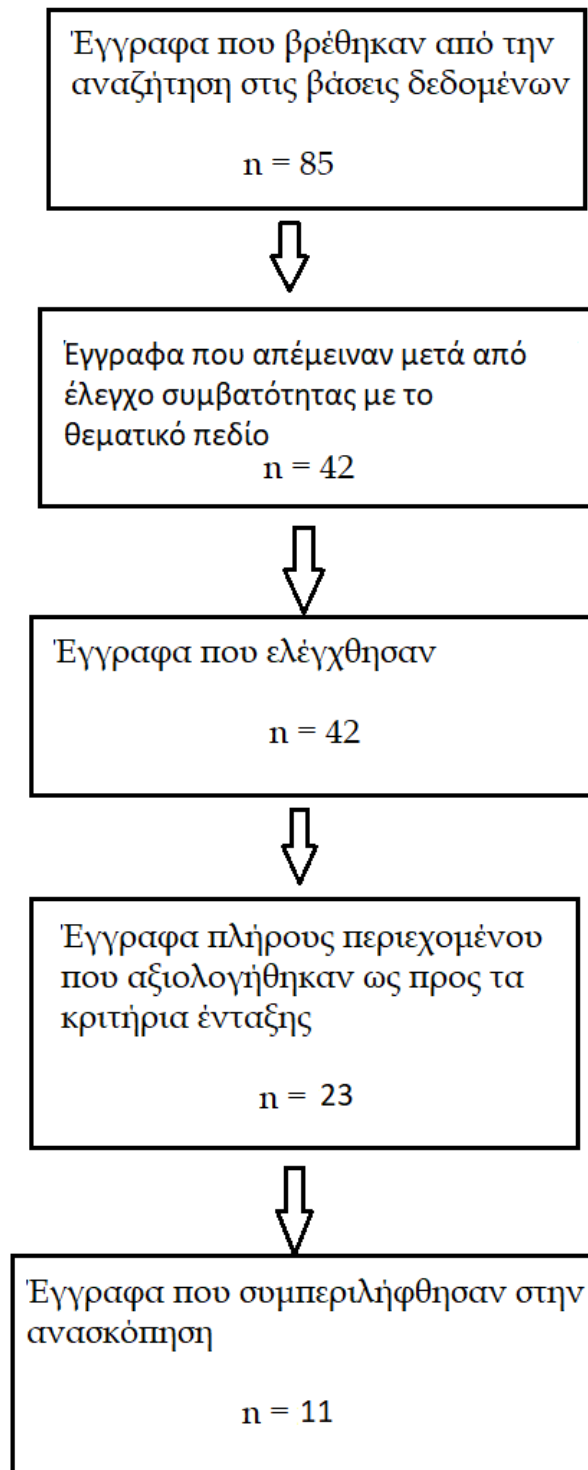
μελέτες που δημοσιεύτηκαν την τελευταία πενταετία, δηλαδή από τον Ιανουάριο του 2016 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2020 στην Αγγλική γλώσσα.

Η επιλεξιμότητα της κάθε αναφοράς έγινε με βάση τον τίτλο, το abstract και το πλήρες περιεχόμενο των άρθρων που σταχυολογήθηκαν και λήφθηκαν υπ' όψιν προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής, όπως αρτιότητα μεθοδολογίας, εμπειρία και συνάφεια του συγγραφέα υπευθύνου αλληλογραφίας και δείκτης απήχησης του περιοδικού. Οι κατευθύνσεις PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) λήφθηκαν επίσης υπ' όψιν. Οι παράγοντες οι οποίοι αξιολογήθηκαν είναι η μέτρηση συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου ευθραυστότητας, το είδος θεραπείας και οι συνυπάρχουσες συννοσηρότητες καθώς και κοινωνικο-δημογραφικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ένα υπόδειγμα αναζήτησης διέπονταν από λεπτομέρειες αναζήτησης (search details) όπως: ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND ("frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields])

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: rheumatoid arthritis, frailty, functionality, quality of life.

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα.



**Διάγραμμα 1. Αποτελέσματα αναζήτησης PRISMA**

### 3.3 Αποτελέσματα

Μια συνοπτική κατάσταση των αποτελεσμάτων από τις μελέτες που αναλύθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση φαίνεται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 3 Στοιχεία μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση**

Μελέτη	Συμμετέχοντες	Μετρήσεις	Αποτελέσματα
Torii et al. (160)	388 γυναίκες με RA	Αξιολόγηση μυϊκής μάζας, δύναμης, ταχύτητας βάδισης και πτώσεις και κατάγματα το προηγούμενο έτος	Ο επιπολασμός της σαρκοπενίας ήταν 37,1% (14,7%, σοβαρή σαρκοπενία, 22,4%, σαρκοπενία), με το 49,0% να ταξινομείται ως χαμηλής μυϊκής μάζας. Η συχνότητα εμφάνισης πτώσεων, καταγμάτων και χαμηλότερης οστικής πυκνότητας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με παρά χωρίς σαρκοπενία. Η ηλικία, η διάρκεια της RA, το στάδιο του Steinbrocker, η υψηλή βαθμολογία στη σύντομη μορφή του Mini-Nutritional Assessment και η χρήση αντι-ρευματικών φαρμάκων που

			τροποποιούν τη βιολογική νόσο (bDMARDs) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με τη σαρκοπενία.
Katz (161)		Ανασκόπηση μελετών	Η σοβαρή κόπωση είναι συχνή μεταξύ ατόμων με RA και έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής (QOL). Οι παράγοντες που σχετίζονται με την RA (π.χ. φλεγμονή, πόνος) σχετίζονται με μεγαλύτερη κόπωση, αλλά άλλοι παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η διαταραχή του ύπνου και η κατάθλιψη, εξηγούν την πλειονότητα των διαφορών στην κόπωση. Τα φάρμακα που στοχεύουν την RA έχουν μικρή επίδραση στην κόπωση. Αντίθετα, οι πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις φαίνεται να αντιμετωπίζουν μη ειδικούς παράγοντες RA όπως φυσική αδράνεια

			ή χρήση γνωστικών συμπεριφορικών προσεγγίσεων. Δεν έχουν γίνει συστάσεις για εργαλεία για τη μέτρηση της κόπωσης στην PA, με αποτέλεσμα πιθανή δυσκολία στη σύγκριση μελετών.
Summers et al. (162)	106 ασθενείς με PA: 40 ασθενείς με PA με θεραπεία κατά του TNF για > 2 χρόνια με DAS28 <3,2 (tRA), 32 ασθενείς με συμβατικά αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν την ασθένεια με DAS28 > 3.2 (aRA) και 34 υγείς μάρτυρες (C) με τις ομάδες να αντιστοιχούν στην ηλικία και τον δείκτη μάζας σώματος	Σωματική δραστηριότητα	Ο ημερήσιος αριθμός βημάτων ήταν 72% υψηλότερος στην ομάδα tRA και 40% υψηλότερος στην ομάδα C σε σύγκριση με την ομάδα aRA (p <0,01). Ο καθιστικός χρόνος (ως ποσοστό του χρόνου φθοράς) ήταν 10% λιγότερο στην tRA από την aRA (p = 0,03), ενώ ο χαμηλός χρόνος δραστηριότητας ήταν 18% υψηλότερος (p = 0,014). Και οι δύο ομάδες RA είχαν 40% χαμηλότερο χρόνο MVPA από το C (p = 0,001). Μόνο οι μισές από τις δύο ομάδες PA ολοκλήρωσαν τις τρέχουσες οδηγίες του ΠΟΥ για την PA σε σύγκριση με το

			82% των ελέγχων.
Salaffi et al. (163)	210 ασθενείς με PA και 100 άτομα ελέγχου	Αξιολόγηση με το εργαλείο SHARE-FI	Σύμφωνα με τα κριτήρια SHARE-FI, 35 ασθενείς με PA (16,6%) κατηγοριοποιήθηκαν ως «ευθραστοί», 68 (32,4%) ως «προ-εύθραστοί», και 107 (51%) ως «μη εύθραστοί», ενώ 8 άτομα ελέγχου χαρακτηρίστηκαν ως «εύθραστα», (8%), 17 ως «προ-εύθραστα» (17%), και 75 ως «μη εύθραστα» (75%) (chi-squared 12.8; P = 0,0016). Τα αποτελέσματα από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψαν ότι η ηλικία (λόγος αποδόσεων [OR] = 1,12, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] = 1,07-1,17, P <0,0001], συννοσηρότητες (OR = 1,51, 95% CI = 1,01-2,27, P = 0,0446) και η υψηλή δραστηριότητα της νόσου (OR = 1,10, 95% CI = 1,04-1,16, P = 0,0006) ανεξάρτητα συσχετίστηκαν με την

			ευθραυστότητα της PA.
Haider et al. (164)	100 ασθενείς με PA	Αξιολόγηση με εργαλεία SHARE-FI και CDAI. Εκτίμηση διάρκειας νόσου, έντασης πόνου και επαγγελματική κατάσταση	Πενήντα πέντε τοις εκατό ήταν εύρωστοι, 30% «προ-εύθραυστοι» και 15% ήταν «εύθραυστοι». Ογδόντα εννέα από τα «προ-εύθραυστα» / «εύθραυστα» άτομα υπέφεραν από εξάντληση. Σε σύγκριση με τα εύρωστα άτομα, τα «προ-εύθραυστα» / «εύθραυστα» άτομα είχαν σημαντικά υψηλότερη μέση βαθμολογία στη δραστηριότητα της νόσου [4,0 (Q25 – Q75: 0–10) έναντι 11 (Q25 – Q75: 6–18)] και ένταση πόνου [3.0 ( Q25 – Q75: 2.0–4.0) έναντι 4.0 (Q25 – Q75: 2.8–6.3)] και υψηλότερο ποσοστό ανεργίας [31% έναντι 53%]. Στην πολυμεταβλητή ανάλυση, υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου ( $\beta = 0,444$ , $p < 0,001$ ), ανεργία ( $\beta = 0,243$ , $p = 0,005$ ), υψηλότερη ένταση πόνου ( $\beta = 0,166$ , $p$

			= 0,060) και μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου (σε = 0,181; p = 0,020) συσχετίστηκαν με υψηλότερη βαθμολογία ευθραυστότητας.
Tada et al. (165)	95 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη CHIKARA	Αξιολόγηση ευθραυστότητας, φυσικής δραστηριότητας, μυϊκής δύναμης	Οι επιπολασμοί της «ευθραυστότητας», της «προ-ευθραυστότητας» και του φυσιολογικού ήταν 18,9%, 38,9% και 42,2%, αντίστοιχα. Η βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου ήταν 28 βαθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων, μεταλλοπρωτεϊνάση - 3 και το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας ήταν υψηλότερα στην ομάδα ασθενών. Σε ύφεση, το 66,6% ήταν φυσιολογικό και το 6,7% είχαν ευθραυστότητα, αλλά με μέτρια και υψηλή δραστηριότητα ασθένειας, το 13,3% ήταν φυσιολογικό και το 46,7% είχαν ευθραυστότητα. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση, παράγοντες



		<p>που σχετίζονται θετικά με την ευθραυστότητα ήταν η ηλικία, το σύνδρομο της ατμομηχανής, η βαθμολογία δραστηριότητας της νόσου 28 βαθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων, η μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας 3, η χρήση αντιρευματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη βιολογική ασθένεια ή τα στοχευμένα αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη συνθετική ασθένεια, η κατηγορία Steinbrocker και το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας και η βαθμολογία των μυών των ποδιών και η δύναμη της λαβής σχετίζονται αρνητικά. Η μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας 3 ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας στην πολυμεταβλητή λογιστική ανάλυση. Σε ασθενείς ηλικίας &gt; 60 ετών, αυτή η τάση ήταν</p>
--	--	---

			παρόμοια.
Andrews et al. (166)	124 ασθενείς με PA	Αξιολόγηση ΔΜΣ, κόπωσης, ταχύτητας βάδισης και φυσικής δραστηριότητας.	Μεταξύ των ενηλίκων με PA, η αρχική κατάσταση ευθραυστότητας προέβλεπε σημαντικές αυξήσεις ή επιδείνωση, στο HAQ (β: 0,4; 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,1-0,8; P <0,01) αλλά όχι βαθμολογίες RADAΙ (β: 0,5; διάστημα εμπιστοσύνης 95%: - 0,4 έως 1,5, P> 0,05) μεταξύ βασικής γραμμής και παρακολούθησης σε πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα. Η κόπωση συνέβαλε σημαντικά σε αυτό το αποτέλεσμα.
Salaffi et al. (167)	219 ασθενείς με PA	Αξιολόγηση με το εργαλείο CRAF	79 (36,1%) αναγνωρίστηκαν ως «μη εύθραυστοι» (CRAF ≤0,12), 63 (28,8%) ως «χαμηλά εύθραυστοι» (0,12<CRAF≤0,24), 34 (15,5%) ως «ήπια εύθραυστοί» (0,24<CRAF≤0,36) και 43 (19,6%) ως «σοβαρά

			εύθραυστοι». Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ CRAF και SHARE-FI ( $p<0,0001$ ). Οι μεταβλητές που σχετίζονται με την ευθραυστότητα στην πολυπαραγοντική ανάλυση είναι η προχωρημένη ηλικία και η υψηλή δραστηριότητα της νόσου ( $p<0,0001$ ).
Wysham et al. (168)	138 ασθενείς με PA	Αξιολόγηση της ευθραυστότητας και της πυκνότητας οστού	Η μέση ηλικία και η διάρκεια της νόσου ήταν $58,0 \pm 10,8$ και $19 \pm 10,9$ έτη, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων κατηγοριοποιήθηκε ως «προ-εύθραυστοι» (70%) ή «εύθραυστοι» (10%). Οι γυναίκες είχαν υψηλότερα ποσοστά ευθραυστότητας από τους άντρες. Σε ολόκληρη την κοόρτη, τόσο η προ-ευθραυστότητα όσο και η ευθραυστότητα είχαν ανεξάρτητες αρνητικές συσχετίσεις με το BMD ( $\beta = -0,074$ και $-0,092$ αντίστοιχα, $p < 0,05$ ). Σε αναλύσεις σχετικά με το φύλο, η

			ευθραυστότητα δεν είχε σημαντική συσχέτιση με τη BMD στις γυναίκες, αλλά είχε μια ισχυρή ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση στους άνδρες ( $\beta = .20.247, p = 0.001$ ).
Li et al. (169)	2923 ασθενείς με PA	Αξιολόγηση ευθραυστότητας	Κατά τη μέση παρακολούθηση 3,7 ετών, αναφέρθηκαν 125 (4,3%) περιστατικά κατάγματος. Το FI ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με κάταγμα σε σύγκριση με τους μάρτυρες (0,24 έναντι 0,20, $p = 0,02$ ). Το FI βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στα πλήρως ρυθμισμένα μοντέλα, με HR 1,04 (95% CI: 1,02-1,06, $p < 0,001$ ) και 1,58 (95% CI: 1,32-1,89, $p < 0,001$ ) για αύξηση ανά 0,01 και ανά SD στο FI αντίστοιχα.
Bak et al. (170)	106 ασθενείς με PA. Ομάδα 1 –	Αξιολόγηση ευθραυστότητας	Το σύνδρομο ευθραυστότητας

	<p>εύρωστοι ασθενείς, Ομάδα 2 – ασθενείς με ευθραυστότητα</p>		<p>εντοπίστηκε στο 34,9% των ασθενών με αναγνωρισμένη / διαγνωσμένη ΡΑ. Στις γυναίκες, ήταν 36,14% και στους άνδρες, ήταν 25,92%. Η μέση τιμή TFI ήταν <math>4,11 \pm 2,05</math>. στον τομέα φυσικής κατάστασης ήταν <math>3,39 \pm 1,66</math>. στον ψυχικό τομέα ήταν <math>0,41 \pm 0,55</math> και στον κοινωνικό τομέα ήταν <math>0,31 \pm 0,48</math>. Οι εύρωστοι ασθενείς αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής τους που σχετίζεται με τον ύπνο ως χειρότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς με αναγνωρισμένο σύνδρομο ευθραυστότητας. Το σύνδρομο ευθραυστότητας δεν έχει σημαντική επίδραση στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με διάγνωση ΡΑ.</p>
--	---	--	--

MVPA: moderate-to-vigorous physical activity (ήπια προς έντονη φυσική δραστηριότητα), SHARE-FI: Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, CDAI: Clinical Disease Activity Index, CHIKARA: Correlation research of sarcopenia, skeletal muscle and disease activity in rheumatoid arthritis, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HAQ: Health Assessment Questionnaire, RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index, CRAF: Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty, BMD: bone mass density (πυκνότητα οστού), FI: Frailty Index





Η PA μπορεί να παρουσιάσει χαρακτηριστικά ευθραυστότητας, όπως σαρκοπενία (160), κόπωση (161) και χαμηλή σωματική δραστηριότητα, ειδικά όταν η ασθένεια δεν ελέγχεται καλά (162). Η ευθραυστότητα σε ασθενείς που πάσχουν από PA έχει αξιολογηθεί σε πρόσφατες μελέτες. Το 2019 μια ομάδα 210 ασθενών με PA συγκρίθηκε με έναν υγιή πληθυσμό ελέγχου και, σύμφωνα με τα κριτήρια SHARE-FI, η ευθραυστότητα ήταν πιο συχνή στον πληθυσμό PA (16,6% έναντι 8% μεταξύ των μαρτύρων). Η ηλικία, οι συννοσηρότητες και η δραστηριότητα των ασθενειών συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ευθραυστότητα (163). Σε μια ομάδα 100 ασθενών κάτω των 65 ετών με PA, ο επιπολασμός ήταν 15% για την ευθραυστότητα και 30% για την προ-ευθραυστότητα που μετρήθηκε με τη βαθμολογία SHARE-FI. Η ανεργία, η υψηλότερη ένταση πόνου, η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και η υψηλότερη δραστηριότητα της νόσου συσχετίστηκαν με υψηλότερη βαθμολογία ευθραυστότητας (164). Η ευθραυστότητα φαίνεται να σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου και σε μια ανάλυση από τον Tada και τους συνεργάτες του, όπου ο επιπολασμός των «εύθραυστων», «προ-εύθραυστων» και φυσιολογικών ατόμων ήταν 18,9%, 38,9% και 42,2%, αντίστοιχα. Στην υποομάδα των ασθενών σε ύφεση (δηλαδή με βαθμολογία δραστηριότητας νόσου 28 χαμηλότερη από 2,6) 6,7% είχαν ευθραυστότητα, ενώ σε ασθενείς με μέτρια και υψηλή δραστηριότητα νόσου (βαθμολογία δραστηριότητας νόσου  $28 > 3,2$ ) το 46,7% ήταν «εύθραυστο» (165).

Σε μια ομάδα 124 περιπτώσεων PA, η αρχική ευθραυστότητα που καθορίστηκε με το μοντέλο φαινότυπου Fried προέβλεπε σημαντική επιδείνωση της φυσικής λειτουργίας που αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας, ακόμη και όταν ελέγχεται για τις επιπτώσεις της σοβαρότητας της νόσου, της διάρκειας της νόσου και της χρήσης φαρμάκων. Οι τάσεις ήταν αμετάβλητες όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν σε συμμετέχοντες ηλικίας κάτω των 65 ετών, υποδηλώνοντας ότι η ηλικία δεν είναι ο μόνος εμπλεκόμενος παράγοντας (166). Ο Salaffi και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν και επικύρωσαν πρόσφατα έναν αθροιστικό δείκτη ευθραυστότητας για ασθενείς με PA, αξιολογώντας τη διατροφική κατάσταση, την αδυναμία, τις πτώσεις, τη συννοσηρότητα, την πολυφαρμακευτική δραστηριότητα, την κοινωνική δραστηριότητα, τον πόνο, την κόπωση, τη σωματική λειτουργία και την κατάθλιψη. Η προχωρημένη ηλικία και η υψηλή δραστηριότητα των ασθενειών συσχετίστηκαν σημαντικά με την ευθραυστότητα, ενώ το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η διάρκεια της νόσου και η ακτινογραφική βλάβη δεν σχετίζονται με την ευθραυστότητα στην ομάδα που αναλύθηκε (167, 35).



Αντίθετα, σε μελέτη 138 ατόμων από την Wysham και τους συνεργάτες της βρέθηκε ότι οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερα ποσοστά ευθραυστότητας από τους άντρες (168). Ωστόσο, δεν υπήρχε σχέση ανάμεσα στην ευθραυστότητα και τη χαμηλή πυκνότητα του οστού στις γυναίκες σε αντίθεση με τους άντρες όπου βρέθηκε, όμως, ισχυρή αρνητική συσχέτιση (168). Εξάλλου, η ευθραυστότητα είναι υπεύθυνη και για αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος σε ασθενείς με ΡΑ, όπως έδειξε μελέτη σε μεγάλο αριθμό ατόμων (169). Πάντως, η ευθραυστότητα δεν επηρεάζει την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΡΑ (170).

## **Κεφάλαιο 4 Συζήτηση: Απαντήσεις στα ερευνητικά ερωτήματα με βάση τα αποτελέσματα**

### **4.1 Συχνότητα συνδρόμου ευθραυστότητας σε ασθενείς με ΡΑ**

Παρόλο που ο επιπολασμός της ευθραυστότητας αυξάνεται σταδιακά με την ηλικία (28), έχει αποδειχθεί ότι οι ηλικιωμένοι μπορεί να έχουν δυναμική μετάβαση της ευθραυστότητάς τους με την πάροδο του χρόνου, με το 25% και το 3% μεταξύ των ασθενών με προ-ευθραυστότητα και ασθενών με ευθραυστότητα να βελτιώνονται σε μια ισχυρή κατάσταση (171). Επομένως, η ευθραυστότητα δεν είναι στατική κατάσταση, ορισμένα μειονεκτήματα μπορούν να αντιστραφούν και προτιμάται η έγκαιρη παρέμβαση. Σε διαχρονικές μελέτες με βάση τον πληθυσμό, ένα εύρος 8,3% -17,9% των ηλικιωμένων ενηλίκων βελτίωσε αυθόρμητα την ευθραυστότητά του στα επόμενα χρόνια (172-174). Οι κακοί προγνωστικοί παράγοντες βελτίωσης ήταν η μεγαλύτερη ηλικία, η κακή αντοχή στη χειρολαβή, η απώλεια βάρους, η κακή σωματική δραστηριότητα, η νοσηλεία, ο προηγούμενος καρκίνος ή εγκεφαλικό επεισόδιο, η πνευμονική νόσος, η χαμηλότερη γνωστική λειτουργία, ο διαβήτης, η οστεοαρθρίτιδα, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και τα υψηλά επίπεδα IL-6. Το γυναικείο φύλο, ο γάμος και η υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση ήταν προστατευτικοί παράγοντες.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει πρότυπο φροντίδας για την ευθραυστότητα. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν τις παρεμβάσεις και τις στρατηγικές για την αντιστροφή ή την ελαχιστοποίηση της ευθραυστότητας ποικίλλουν στις μελέτες. Ωστόσο, επί του παρόντος λείπει το υψηλό επίπεδο αποδείξεων. Οι παρεμβάσεις για το σύνδρομο ευθραυστότητας πρέπει να αποσκοπούν στην πρόληψη, καθυστέρηση, αντιστροφή ή μείωση της σοβαρότητας της ευθραυστότητας και πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των

αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία σε εκείνους των οποίων η ευθραυστότητα δεν είναι αναστρέψιμη.

Μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων που εμπλέκονται στην ευθραυστότητα, η μυϊκή δύναμη είναι αυτή που θα μπορούσε να βελτιωθεί με την προπόνηση. Στην πραγματικότητα, η άσκηση είναι η παρέμβαση που έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε κάποιο όφελος στην ευθραυστότητα (175). Η άσκηση έχει φυσιολογικές επιπτώσεις σε πολλά συστήματα, ιδιαίτερα μυοσκελετικά, ενδοκρινικά και ανοσοποιητικά συστήματα. Ωστόσο, τα στοιχεία για την επίτευξη καλής έκβασης με την άσκηση είναι χαμηλά ή πολύ χαμηλά. Επιπλέον, το βέλτιστο πρόγραμμα για σωματική δραστηριότητα δεν είναι γνωστό, με μελέτες που δείχνουν διαφορές στη συχνότητα, την ένταση, τον τύπο και τη διάρκεια της άσκησης (176).

Μια άλλη πτυχή της ευθραυστότητας που μπορεί να υποστεί παρέμβαση είναι η διατροφή. Η διόρθωση των διατροφικών ελλείψεων, συμπεριλαμβανομένων των μικροθρεπτικών συστατικών, βελτιώνει τη φυσική απόδοση αλλά όχι το σωματικό βάρος. Σε μια μετα-ανάλυση τα στοιχεία αναφέρθηκαν ως βεβαιότητα μέτριου επιπέδου, αλλά η μελέτη είχε αρκετές προκαταλήψεις (177). Μια φαρμακολογική προσέγγιση έχει αξιολογηθεί σε μερικές μελέτες. Καθώς εμφανίζεται μείωση των ορμονών του φύλου με τη γήρανση (178) και τα χαμηλά επίπεδα σχετίζονται με την ευθραυστότητα (87), ενώ τα συμπληρώματα διατροφής βελτιώνουν την απόδοση των οργάνων που εμπλέκονται σε ευθραυστότητα όπως οι μυς και τα οστά (179-181). Η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών με τεστοστερόνη (σε άνδρες) ή οιστρογόνα (σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) έχει επίσης αξιολογηθεί. Επέτυχε κάποια επίδραση στην ευθραυστότητα (182), ιδιαίτερα στη μυϊκή δύναμη, αλλά η θεραπεία επιβαρύνθηκε με σημαντικές συστηματικές παρενέργειες, κυρίως καρδιαγγειακές για την τεστοστερόνη (183), ογκογόνες για τα συμπληρώματα οιστρογόνων (184). Η βιταμίνη D έχει ένα ευνοϊκό φαρμακολογικό και ασφαλές προφίλ, αλλά η κλινική χρησιμότητά της ενάντια στην ευθραυστότητα πρέπει να διερευνηθεί καλύτερα. Η χρήση στατινών, που είναι γνωστό ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση (185), δεν είχε καμία σχέση με τη μείωση της συχνότητας ευθραυστότητας (186).

Μια ολοκληρωμένη παρέμβαση πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία, όπου οι άνθρωποι ελέγχθηκαν για ευθραυστότητα στην πρωτοβάθμια φροντίδα. Τα άτομα που ταυτοποιήθηκαν ως προ-«εύθραυστα» ή «εύθραυστα» παραπέμφθηκαν σε ένα ομαδικό κοινοτικό πρόγραμμα που περιελάμβανε σωματική δραστηριότητα, διατροφή και κοινωνική συμμετοχή, με ουσιαστικές λειτουργικές βελτιώσεις στον πληθυσμό σε μια δεκαετή περίοδο (187).

## 4.2 Συσχέτιση των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων με την εμφάνιση ευθραυστότητας σε ασθενείς με ΡΑ

Η εμπλοκή των οστών στην ΡΑ είναι μία από τις κύριες εξωαρθρικές επιπλοκές της ΡΑ: τοπική καταστροφή των οστών (διαβρώσεις των οστών), εντοπισμένη περι-αρθρική απώλεια οστού και γενικευμένη οστική απώλεια. Η διάβρωση των οστών είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης περι-φλεγμονώδους οστεοκλαστικής απορρόφησης των οστών σε συνδυασμό με τον κατασταλμένο σχηματισμό των οστών και σπάνια επουλώνονται. Η διάβρωση των οστών στην ΡΑ προβλέπει μελλοντική καταστροφή των οστών και γενικευμένη οστική απώλεια (188). Η υποβάθμιση των οστών μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα της αρθρίτιδας, αλλά σε ασθενείς με ACPAs, μπορεί να υπάρχει ήδη πριν από την κλινική ΡΑ και συνεπώς πριν από τα κλινικά συμπτώματα της αρθρίτιδας (189). Η περιαρθρική απώλεια οστού που συμβαίνει ήδη πριν η ΡΑ γίνει κλινική και προτού εντοπιστεί η διάβρωση των οστών σε συμβατικές ακτινογραφίες χεριών και ποδιών προβλέπει μελλοντική τοπική καταστροφή των οστών και γενικευμένη οστική απώλεια (190).

Η γενικευμένη απώλεια οστού βρίσκεται σε ΡΑ, ήδη νωρίς στη διαδικασία της νόσου. Σχετίζεται με τον γενικό κίνδυνο λόγω ιστορικού (όπως ηλικία, γυναικείο φύλο και δείκτη μάζας σώματος) και με ειδικούς για ΡΑ παράγοντες, όπως συστηματική φλεγμονή, δραστηριότητα και διάρκεια της νόσου, ακινησία και επίδραση της θεραπείας της ΡΑ.

Στην ΡΑ, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος των σπονδύλων, του ισχίου και των μη σπονδυλικών, μη ισχιακών καταγμάτων (191-193). Ο κίνδυνος κατάγματος διπλασιάζεται σε σύγκριση με τους υγιείς ελέγχους που αντιστοιχούν στην ηλικία και τα κατάγματα αποτελούν σημαντικό συστατικό των συννοσηρότητας στην ΡΑ. Ο κίνδυνος σπονδυλικών καταγμάτων μπορεί να αυξηθεί νωρίς στη διαδικασία της νόσου. Η αιτιολογία του αυξημένου κινδύνου κατάγματος στη ΡΑ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τον γενικό κίνδυνο λόγω ιστορικού (παράγοντες κλινικού κινδύνου, χαμηλή BMD) πάνω από ειδικούς παράγοντες κινδύνου ΡΑ, οι οποίοι σχετίζονται με τη δραστηριότητα της νόσου, τη θετικότητα του ρευματοειδούς παράγοντα, τη διάρκεια της νόσου, τους λειτουργικούς περιορισμούς, σαρκοπενία, κίνδυνος πτώσης, η χρήση αντι-ρευματικών φαρμάκων που τροποποιούν τη νόσο

(DMARDs) και βιολογικών, και η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή (GC) (194,195).

Η νοσηρότητα μπορεί να είναι ακόμη πιο ακυρωτική σε ασθενείς με PA με ενεργό νόσο ή ήδη προϋπάρχοντα λειτουργικό περιορισμό. Επιπλέον, οι ασθενείς με PA με πρόσφατο κάταγμα έχουν αύξηση της δραστηριότητας της νόσου και η πρόωρη θνησιμότητα αυξάνεται μετά από κάταγμα ισχίου.

#### 4.2.1 Παράγοντες κινδύνου και εκτίμηση κατάγματος

*Ευρήματα περιπτώσεων:* Λαμβανομένου υπόψη του αυξημένου κινδύνου κατάγματος, ασθενείς με PA ηλικίας άνω των 50 ετών, νεότεροι ασθενείς με επίμονη ενεργή νόσο και ασθενείς με PA με θεραπεία γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο κατάγματος και να αξιολογούνται για τον κίνδυνο κατάγματος.

*Αξιολόγηση κινδύνου:* Διάφορα εργαλεία είναι διαθέσιμα για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος σε PA. Η γενική αξιολόγηση κλινικού κινδύνου περιλαμβάνει την αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύλο, το χαμηλό σωματικό βάρος, το προσωπικό και οικογενειακό ιστορικό καταγμάτων, τον κίνδυνο πτώσης και τον τρόπο ζωής (κάπνισμα, υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται σε μεταβλητό βαθμό στους αλγορίθμους κινδύνου κατάγματος όπως FPAX, Garvan και QFPActure. Ωστόσο, η αξία αυτών των αλγορίθμων για θεραπευτικές αποφάσεις σε PA είναι ασαφής. Το FPAX έχει επικυρωθεί σε πολλές χώρες, αλλά έχει αποδειχθεί ότι υπερεκτιμά τον κίνδυνο κατάγματος σε PA (196), ίσως λόγω της ανταγωνιστικής αυξημένης θνησιμότητας σε ασθενείς με PA και σε χρήστες γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν πρέπει να χρησιμοποιούνται σταθερά ή εξαρτώμενα από την ηλικία κατώτατα όρια κατάγματος όταν χρησιμοποιούνται FPAX (196). Σε σύγκριση με τα κατώτατα όρια που εξαρτώνται από την ηλικία, η χρήση σταθερών κατωφλίων θα υποδιαγνώσει / υποαντιμετωπίσει νεότερους ασθενείς και υπερεκτιμήσει / υπεραντιμετώπιση ηλικιωμένους ασθενείς (196).

Η απορροφησιομετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA) είναι η μέθοδος επιλογής για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στη σπονδυλική στήλη και το ισχίο. Η απεικόνιση των σπονδύλων ενδείκνυται καθώς ο επιπολασμός των σπονδυλικών καταγμάτων είναι υψηλός σε PA και τα περισσότερα από αυτά δεν συνοδεύονται από τα σημεία και τα συμπτώματα ενός οξέος κατάγματος. Πράγματι, οι ασθενείς με PA λαμβάνουν GC και αναλγητικά λόγω επώδυνων αρθρώσεων, κάτι που μπορεί να

εξηγήσει τον υψηλό αριθμό των λεγόμενων ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων. Ωστόσο, η παρουσία, ο αριθμός και η σοβαρότητα των σπονδυλικών καταγμάτων συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (190). Ένα επικρατέστερο μη τραυματικό σπονδυλικό κάταγμα είναι επομένως μια ένδειξη για περαιτέρω πρόληψη κατάγματος, ανεξάρτητα από τη BMD. Η απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης πραγματοποιείται με ακτινογραφία και μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας DXA με πολύ χαμηλότερη έκθεση σε ακτινοβολία και υψηλή αρνητική προγνωστική τιμή για την ανίχνευση σπονδυλικών καταγμάτων στην ακτινογραφία. Επομένως, είναι η προτιμώμενη τεχνική για τη διάγνωση υποκλινικών σπονδυλικών καταγμάτων και μπορεί να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με την πυκνομετρία των οστών σε ασθενείς με PA.

#### 4.2.2 Πρόληψη καταγμάτων

Σε έναν ασθενή με PA που έχει αναγνωριστεί σε υψηλό κίνδυνο κατάγματος, η παροχή συμβουλών ξεκινά με συμβουλές σχετικά με τον τρόπο ζωής (διακοπή του καπνίσματος, περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ), πρόληψη πτώσης, επαρκή συνολική πρόσληψη ασβεστίου (1000-1200 mg / ημέρα συνολικά) και συμπληρωμάτων βιταμίνης D (800 IU / ημέρα). Η συνταγογράφηση ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου, για τη μείωση της οστικής απώλειας που προκαλείται από τη φλεγμονή και η ελαχιστοποίηση της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας με GC είναι βασικά μέτρα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν GCs, πρέπει να εφαρμόζονται οδηγίες για την πρόληψη της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης (GIO) (197). Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT) με μείωση κατάγματος ως πρωτογενές τελικό σημείο σε ασθενείς με PA. Σε ασθενείς με GCs, που περιελάμβαναν ασθενείς με PA, οι RCT έδειξαν ότι τα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολεδρονάτη) αυξάνουν την BMD, αλλά καμία μελέτη δεν περιελάμβανε την πρόληψη κατάγματος ως κύριο τελικό σημείο. Σε μια μελέτη άμεσης σύγκρισης, το οστεο-αναβολικό φάρμακο τεριπαρατίδης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων σε σύγκριση με το αλενδρονάτη σε χρήστες GC (198), κάτι που συμβαδίζει με την τεράστια μείωση του σχηματισμού οστών με GCs. Τα διφωσφονικά (αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη και ζολεδρονάτη) και το denosumab έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο κατάγματος σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και ισχίων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Αν και αυτό το αποτέλεσμα δεν επιτεύχθηκε σε ασθενείς που επιλέχθηκαν βάσει της διάγνωσης PA. Το denosumab και το zoledronate έχει επίσης αποδειχθεί ότι

αναστέλλουν την εξέλιξη των οστικών διαβρώσεων σε ασθενείς που έλαβαν MTX με PA (199).

Η χρήση βιολογικών συσχετίζεται με μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και σε αύξηση (δείκτες) σχηματισμού οστού, με αποτέλεσμα θετικά αποτελέσματα στη BMD στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο στις περισσότερες, αλλά όχι σε όλες, τις μελέτες. Ωστόσο, μέχρι σήμερα κανένα στοιχείο δεν δείχνει ότι τα DMARDs ή τα βιολογικά είναι επαρκή για την πρόληψη κατάγματος σε PA (200).

#### **4.2.3 Ευθραυστότητα και κίνδυνος κατάγματος σε PA**

Οι ασθενείς με PA διατρέχουν υψηλό κίνδυνο απώλειας σκελετικών οστών και αυξημένο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, λόγω πολλαπλών παραγόντων, όπως χρόνια φλεγμονή, χρήση γλυκοκορτικοειδών και μειωμένη κινητικότητα (201).

Με βάση τα δεδομένα από ασθενείς με PA, η πρόσφατη μελέτη των Li et al. (202) βρήκε ότι οι συμμετέχοντες που έπασχαν από ένα οστεοπορωτικό κάταγμα ήταν σημαντικά πιο «εύθραυστοι» από την ομάδα ελέγχου. Παρατηρήσαν επίσης ότι η υψηλότερη κατάσταση ευθραυστότητας σχετίζεται σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και νοσηλείας. Τα αποτελέσματα από αναλύσεις υποομάδων και ευαισθησίας επιβεβαίωσαν την ευρωστία των κύριων ευρημάτων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, οι ασθενείς με PA έχουν υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος. Έτσι, σε σύγκριση με τα δεδομένα από την Παγκόσμια Διαμήκη Μελέτη της Οστεοπόρωσης σε συμμετέχοντες που είχαν μέση ηλικία 69 ετών και δεν είχαν διάγνωση PA (203, 204) η μελέτη των Li et al. (202) αποκάλυψε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης κατάγματος (4,3%,  $n = 125$ ) στους ασθενείς με PA ( $p = 0,001$ ). Τα αποτελέσματά τους επιβεβαίωσαν για την έννοια της ευθραυστότητας σε ασθενείς με PA ότι όσο υψηλότερη είναι ο δείκτης ευθραυστότητας ενός συμμετέχοντα, που υποδεικνύεται ως πιο «εύθραυστος», τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος για δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Έτσι, τα μέτρα ευθραυστότητας συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων και νοσηλείας. Η ευθραυστότητα, όπως είδαμε, είναι μια κατάσταση υγείας επιδεινούμενη με τη γήρανση. Ωστόσο, η παρουσία χρόνιων παθήσεων όπως η PA μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία ευθραυστότητας. Στη μελέτη των Li et al. (202), αφού υπολογίστηκε η επίδραση της χρονολογικής ηλικίας, η κατάσταση ευθραυστότητας θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως εκτιμητής της πραγματικής βιολογικής ηλικίας (205) για τον ποσοτικό προσδιορισμό του κινδύνου κατάγματος

στη ΡΑ. Ακόμα κι αν κάθε μεμονωμένο έλλειμμα μπορεί να μην συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, η ελλιπής συσσώρευση θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο βαθμό ευθραυστότητας που αύξησε την ευπάθεια κάποιου σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα (206). Η αξιολόγηση της κατάστασης ευθραυστότητας, όταν είναι εφικτό και κατάλληλο, θα μπορούσε να διακρίνει καλύτερα εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος μεταξύ των ατόμων με ΡΑ ανεξάρτητα από τη χρονολογική τους ηλικία, η οποία θα μπορούσε επομένως να βοηθήσει στην αξιολόγηση του κινδύνου, στη διαχείριση του κινδύνου και στη λήψη αποφάσεων ειδικά στην πρωτογενή και ρυθμίσεις κοινότητας.

Αν και τα στοιχεία παραμένουν ασαφή στη βιβλιογραφία, υπάρχει κάποια ερευνητική εργασία που διερευνά την ευθραυστότητα και τον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ΡΑ. Για παράδειγμα, δεδομένα από μια μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ (n = 124) έδειξαν ότι η μέτρηση ευθραυστότητας συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένη φυσική λειτουργία σε συμμετέχοντες με ΡΑ (207). Μια άλλη συνεχιζόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία περιελάμβανε 95 συμμετέχοντες με ΡΑ και ανέφερε ότι η ευθραυστότητα σχετίζεται σημαντικά με την αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και τη μειωμένη σωματική λειτουργία (208). Υπήρξε μια ισπανική μελέτη που ανέφερε ότι ο επιπολασμός της ευθραυστότητας σε ασθενείς με ΡΑ ήταν απροσδόκητα υψηλός (23%). Ωστόσο, δεν αξιολόγησαν εάν η ευθραυστότητα σχετίζεται με τον κίνδυνο δυσμενών αποτελεσμάτων (209). Δυστυχώς, κανένας από αυτούς δεν διερεύνησε τη σχέση μεταξύ ευθραυστότητας και οστεοπορωτικού κινδύνου κατάγματος. Αν και υπήρχαν ομοιότητες μεταξύ των συμμετεχόντων με ΡΑ και των γενικών πληθυσμών με οστεοπόρωση σχετικά με τον κίνδυνο κατάγματος, η ίδια η ΡΑ ήταν ένας πολύ γνωστός παράγοντας κινδύνου για αυξημένα οστεοπορωτικά κατάγματα, κυρίως λόγω της δραστηριότητας της νόσου και της χρήσης γλυκοκορτικοειδών (210). Το FPAX (FPActure Risk Assessment Tool), μια δημοφιλής πρόβλεψη κινδύνου για τον εντός 10 ετών απόλυτο κίνδυνο κατάγματος ισχίου και κύριου οστεοπορωτικού κατάγματος (MOF), έχει ενσωματώσει ΡΑ στον αλγόριθμο υπολογισμού του. Παρ' όλα αυτά, δέχτηκε κριτική για τον αλγόριθμο επειδή δεν έλαβε υπόψη τη δόση των γλυκοκορτικοειδών, τη δραστηριότητα ή τη διάρκεια της νόσου, ή σχετική ακινησία, γεγονός που περιορίζει έτσι την προβλεπόμενη ακρίβεια (211). Για παράδειγμα, το FPAX έχει αναφερθεί ότι υπερεκτιμά τον κίνδυνο μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος και κατάγματος ισχίου σε ασθενείς με ΡΑ στο Ηνωμένο Βασίλειο (211). Μία μελέτη συνέκρινε τις προγνωστικές δυνάμεις μεταξύ του FPAX και της ευθραυστότητας για τον κίνδυνο

κατάγματος MOF και ισχίου σε γυναίκες ηλικίας  $\geq 65$  ετών και σε κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων (204). Ανέφεραν ότι το FPAX και η ευθραυστότητα ήταν συγκρίσιμα στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος. Παρόλο που μόνο το 12% των συμμετεχόντων ανέφεραν ότι είχαν PA, τα ευρήματά τους μπορεί να παρέχουν κάποια εικόνα για τη βελτίωση της πρόβλεψης κινδύνου κατάγματος σε PA (204). Το πώς θα εφαρμοστεί περαιτέρω η έννοια της ευθραυστότητας για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος σε PA και πώς θα χρησιμοποιηθεί η ευθραυστότητα για την ενίσχυση της προγνωστικής ακρίβειας των εργαλείων πρόβλεψης, συμπεριλαμβανομένου του FPAX, παραμένει μια αξιολογική και ενδιαφέρουσα προσπάθεια στην έρευνα για την υγεία, επειδή τέτοιες έρευνες θα προωθούσαν την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος, τη διαχείριση ασθενών και την παροχή υγειονομικής περίθαλψης.

### **4.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με PA**

Οι Mello et al. (212) πραγματοποίησαν μια βιβλιογραφική ανασκόπηση προκειμένου να αναγνωρίσουν τους κοινωνικο-δημογραφικούς, ψυχο-συμπεριφορικούς, υγειονομικούς, διατροφικούς και τρόπου ζωής παράγοντες που σχετίζονται με την ευθραυστότητα στους ηλικιωμένους. Από τις 35 μελέτες που ανέλυσαν, οι δημογραφικοί παράγοντες αξιολογήθηκαν από 33 και οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες από 30. Η πιο συχνά αξιολογούμενη δημογραφική μεταβλητή ήταν η ηλικία ( $n = 31$ ) και η πιο κοινή κοινωνικοοικονομική αξία ήταν το σχολικό ή εκπαιδευτικό επίπεδο ( $n = 27$ ). Γενικά, η ηλικία, η μαύρη φυλή / χρώμα και το γυναικείο φύλο έδειξαν θετική συσχέτιση με την ευθραυστότητα, ενώ υπήρχε αντίστροφη σχέση μεταξύ ευθραυστότητας και σχολικής εκπαίδευσης και εισοδήματος.

#### *Ασθένειες, συνθήκες υγείας και ευθραυστότητα*

Οι κύριες ασθένειες που αξιολογήθηκαν από τις μελέτες ήταν καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) ( $n = 17$ ), σακχαρώδης διαβήτης ( $n = 17$ ), συστηματική αρτηριακή υπέρταση (SAH) ( $n = 14$ ), πνευμονικές παθήσεις ( $n = 10$ ), αρθρίτιδα ( $n = 11$ ), καρκίνος ( $n = 8$ ) και εγκεφαλικό επεισόδιο ( $n = 7$ ). Δεκατέσσερις μελέτες περιελάμβαναν επίσης συννοσηρότητες / ασθένειες ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Η ευθραυστότητα έδειξε θετική συσχέτιση ειδικά με καρδιαγγειακές διαταραχές και



αριθμό συννοσηρότητας / ασθενειών. Όπως είχε προβλεφθεί, καμία ασθένεια δεν έδειξε αντίστροφη σχέση με την ευθραυστότητα ή θεωρήθηκε ότι έχει προστατευτική δράση.

Δεκαέξι μελέτες διερεύνησαν τη λειτουργική κατάσταση, που μετρήθηκε κυρίως από δραστηριότητες καθημερινής ζωής (ADL) και οργανικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής (IADL), και η διάγνωση της λειτουργικής ανικανότητας έδειξε θετική συσχέτιση με την ευθραυστότητα σε εννέα από αυτές. Οκτώ μελέτες ανέλυσαν την αυτο-βαθμολογημένη υγεία και διαπίστωσαν μια θετική σχέση μεταξύ της κακής αυτοαξιολόγησης της υγείας και της ευθραυστότητας.

#### *Ψυχο-συμπεριφορικοί παράγοντες και ευθραυστότητα*

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα εκτιμήθηκαν σε 17 μελέτες και η γνωστική λειτουργία δοκιμάστηκε στις 15. Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας ήταν η Mini Mental State Examination (MMSE) 15 και οι ηλικιωμένοι που είχαν δοκιμαστεί υψηλότερα θεωρήθηκαν ότι είχαν την καλύτερη γνωστική λειτουργία. Βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της γνωστικής λειτουργίας και της ευθραυστότητας, ενώ τα καταθλιπτικά συμπτώματα έδειξαν θετική συσχέτιση με το σύνδρομο.

#### *Διατροφική κατάσταση, τρόπος ζωής και ευθραυστότητα*

Η πιο ευρέως αξιολογημένη διατροφική μεταβλητή ήταν ο ΔΜΣ (n = 13). Οι παράγοντες του τρόπου ζωής αναλύθηκαν λιγότερο στα επιλεγμένα άρθρα και περιελάμβαναν το κάπνισμα (n = 10), την κατανάλωση αλκοόλ (n = 6) και τη σωματική δραστηριότητα (n = 2). Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ευθραυστότητας σε δύο μελέτες και παρατηρήθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ αλκοόλ και ευθραυστότητας σε τρεις μελέτες. Οι περισσότερες από τις μελέτες διαπίστωσαν θετική σχέση μεταξύ ευθραυστότητας και ΔΜΣ και δύο μελέτες έδειξαν ότι τα λιποβαρή ηλικιωμένα άτομα σύμφωνα με τον ΔΜΣ είχαν θετική σχέση με την ευθραυστότητα.

Συμπερασματικά, οι κύριοι κοινωνικο-δημογραφικοί, ψυχο-συμπεριφοριστικοί, σχετικοί με την υγεία, διατροφικοί και τρόπου ζωής παράγοντες που σχετίζονται θετικά με την ευθραυστότητα ήταν: ηλικία, γυναικείο φύλο, μαύρη φυλή / χρώμα, καρδιαγγειακές παθήσεις, αριθμός συννοσηρότητας / ασθενειών, λειτουργική ανικανότητα, φτώχη αυτοεκτίμησης υγείας, καταθλιπτικά συμπτώματα, ΔΜΣ και κάπνισμα. Αντίστροφα συσχετιζόμενοι παράγοντες ήταν το σχολείο, το εισόδημα, η γνωστική λειτουργία και η χρήση αλκοόλ (212).

Αν και οι επιλεγμένες μελέτες είχαν διαφορετικό σχεδιασμό, μεγέθη δειγμάτων και τοποθεσίες, έδειξαν ομοιογένεια στις σχέσεις μεταξύ των δημογραφικών και κοινωνικοοικονομικών μεταβλητών και της ευθραυστότητας. Μια διαχρονική μελέτη 5.317 Βορειοαμερικανών άνω των 65 ετών έδειξε ότι ο επιπολασμός της ευθραυστότητας ήταν υψηλότερος στα ηλικιωμένα άτομα, γυναίκες, μαύρους και άτομα με χαμηλό εισόδημα (39). Αυτή η σχέση βρέθηκε επίσης σε μια διαχρονική μελέτη Γάλλων ηλικιωμένων και σε μελέτες διατομής Αμερικανών και Ισπανών ηλικιωμένων (213, 214). Σε πιο προχωρημένες ηλικίες υπάρχει αύξηση των ηλικιωμένων που είναι προ-«εύθραυστοι» και «εύθραυστοι», γεγονός που υποδηλώνει ότι η ευθραυστότητα είναι μια προοδευτική κατάσταση. Το φαινόμενο εμφανίζεται πιο σημαντικά μετά από τα 80 χρόνια. Μια υπόθεση για αυτήν τη σχέση μεταξύ της αυξανόμενης ηλικίας και της ευθραυστότητας έγκειται στο κυτταρικό οξειδωτικό στρες που συσσωρεύεται με την πάροδο των ετών, διαμορφωμένο από εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, οδηγώντας σε βλάβη του DNA. Τέτοιες βλάβες προκαλούν αλλοιώσεις σε κυτταρικό και συστηματικό επίπεδο, με απορρύθμιση στις διαδικασίες φλεγμονής, απόπτωσης, νέκρωσης και πολλαπλασιασμού που έχουν ως αποτέλεσμα διάφορες δυσμενείς καταστάσεις που αυξάνονται με την πάροδο των ετών, όπως απώλεια μυϊκής μάζας (σαρκοπενία), διαβήτης, καρκίνο και ευθραυστότητα (215-217). Ο υψηλότερος επιπολασμός της ευθραυστότητας στις γυναίκες μπορεί να εξηγηθεί από τη μεγαλύτερη φυσιολογική απώλεια μυϊκής μάζας στις γυναίκες κατά τη γήρανση, εκτός από το ότι είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη σαρκοπενίας, εγγενούς κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου ευθραυστότητας. Άλλες υποθέσεις περιελάμβαναν τις γυναίκες μεγαλύτερες μακροζωία και το γεγονός ότι παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό χρόνιων ασθενειών από τους άνδρες (218).

Η φυλή είναι ένας ισχυρός παράγοντας προετοιμασίας για την κατάσταση της υγείας, καθώς οι μαύροι βρίσκονται σε μειονεκτική θέση σε σχέση με τους λευκούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μαύρη φυλή / χρώμα είναι ένας σημαντικός δείκτης χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και σχετίζεται με ανεπαρκή υγεία και υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας (219, 220), συμβάλλοντας έμμεσα και άμεσα στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Επιπλέον, ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι η φυλή είναι δείκτης γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την εμφάνιση ευθραυστότητας (221).

Το εισόδημα και το επίπεδο εκπαίδευσης δεν δρουν άμεσα στην παθοφυσιολογία της ευθραυστότητας, αλλά παρεμβαίνουν στον τρόπο ζωής και την ποιότητα ζωής του ατόμου και συνεπώς σε παράγοντες που ποικίλλουν ανάλογα με την

κοινωνικοοικονομική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένου του φύλου και της ηλικίας, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την ευθραυστότητα της διαδικασίας (221).

Όσον αφορά τις ασθένειες που σχετίζονται με την ευθραυστότητα, οι καρδιαγγειακές διαταραχές και η παρουσία δύο ή περισσότερων συννοσηροτήτων σχετίζονται με την εμφάνιση αυτού του συνδρόμου στους ηλικιωμένους. Σε μια εγκάρσια μελέτη 1.008 ηλικιωμένων Μεξικανών, αυτοαναφερόμενες χρόνιες ασθένειες όπως καρδιαγγειακές διαταραχές, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και αρθρίτιδα συσχετίστηκαν με ευθραυστότητα (222). Μια μελέτη διατομής και μια διαμήκης μελέτη σε Βορειοαμερικανούς, αλλά με διάγνωση με κλινική εξέταση, έδειξαν μια ισοδύναμη σχέση (39, 223).

Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι καρδιαγγειακές διαταραχές και ορισμένες συννοσηρότητες σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό καταβολισμό και άλλες παθοφυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες μπορούν να συμβάλουν στις κλινικές εκδηλώσεις της ευθραυστότητας (39, 223).

Παρατηρήθηκε επίσης άμεση συσχέτιση μεταξύ λειτουργικής ανικανότητας και ευθραυστότητας. Πρόσφατες μελέτες διατομής σε άτομα από την Κίνα και την Ισπανία έδειξαν ότι ένα μεγάλο μέρος των «εύθραυστων» ηλικιωμένων δείχνουν λειτουργική ανικανότητα (214, 224).

Μια διαχρονική μελέτη σε ένα ισχυρό δείγμα 5.317 ηλικιωμένων έδειξε επίσης αυτή τη σχέση (39). Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η ευθραυστότητα μπορεί να είναι πρόδρομος της λειτουργικής ανικανότητας. Ωστόσο, δεν μπορούμε να παραβλέψουμε την πιθανότητα αντίστροφης αιτιότητας μεταξύ λειτουργικής ικανότητας και ευθραυστότητας.

Στον τομέα των ψυχο-συμπεριφορικών μεταβλητών, η μειωμένη γνωστική λειτουργία και η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετίζονται με την ευθραυστότητα. Μελέτες με διαφορετικά δείγματα (Αμερικανοί, Μεξικανοί και Γάλλοι ηλικιωμένοι) έδειξαν αυξημένο επιπολασμό της ευθραυστότητας σε ηλικιωμένους που υποβλήθηκαν σε διαφορετικά ερωτηματολόγια με κλίμακες κατάθλιψης ή γνωστικής λειτουργίας και που παρουσίαζαν καταθλιπτικά συμπτώματα ή γνωστική εξασθένηση σύμφωνα με τις δοκιμές (39, 214). Οι ηλικιωμένοι με γνωστική εξασθένηση πιθανώς αντιμετωπίζουν μεγαλύτερη δυσκολία στο φαγητό, την άσκηση και το περπάτημα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και μειωμένη κινητική λειτουργία και να ευνοήσει την έναρξη και την εξέλιξη του συνδρόμου. Όσον αφορά τα καταθλιπτικά συμπτώματα, η βιβλιογραφία δείχνει ότι η σχέση με την

ευθραυστότητα είναι βιολογικά εύλογη, καθώς τα καταθλιπτικά άτομα παρουσιάζουν συνήθως απώλεια βάρους, περιορισμένη δραστηριότητα και απομόνωση, προδιαθέτοντας έτσι σε προοδευτική απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης, καταστάσεις που επιταχύνουν την καθιέρωση του συνδρόμου.

Όσον αφορά τις διατροφικές μεταβλητές και τον τρόπο ζωής, τα λιποβαρή ηλικιωμένα άτομα σύμφωνα με τον ΔΜΣ και εκείνα με υψηλότερο ποσοστό υπέρβαρου σύμφωνα με τον ΔΜΣ έδειξαν υψηλότερο επιπολασμό της ευθραυστότητας. Σε μια μελέτη ηλικιωμένων Μεξικανών, οι Masel et al. (222) διαπίστωσαν ότι το λιπαρό βάρος σχετίζεται με την ευθραυστότητα. Ωστόσο, αν και οι Woods et al. (225) βρήκαν την ίδια σχέση, έδειξαν ότι η ευθραυστότητα μπορεί επίσης να σχετίζεται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. Η συσχέτιση μεταξύ ευθραυστότητας και λίπους μπορεί να σχετίζεται με την κοινή απώλεια μυϊκής μάζας σε άτομα με ακούσια απώλεια βάρους (226).

Εν τω μεταξύ, η σχέση μεταξύ της ευθραυστότητας και του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το υπερβολικό βάρος μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών, οι οποίες προκαλούν συστηματικές αλλαγές, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν την έναρξη της ευθραυστότητας (5). Ακόμα, άλλοι συγγραφείς υποθέτουν ότι το ακραίο βάρος στους ηλικιωμένους σχετίζεται με την απώλεια μυϊκής μάζας στα χέρια και τα πόδια και ότι το φαινόμενο της «σαρκοπενικής παχυσαρκίας», που αναφέρεται στην αύξηση βάρους ταυτόχρονα με την απώλεια μυϊκής μάζας, οδηγεί σε δυσκολία στην κινητικότητα, μειωμένη δύναμη και συνεπώς σωματική αδράνεια, ένα από τα στοιχεία του κύκλου ευθραυστότητας (227, 228).

Όσον αφορά τις μελέτες που έδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της ευθραυστότητας (213, 225) και μια θετική σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του συνδρόμου (213, 225), οι συγγραφείς δεν αναφέρουν τις πιθανές εξηγήσεις για τέτοια ευρήματα. Οι Woods et al. (225) απλώς αναφέρουν ότι όταν διαστρωματοποιείται η μεταβλητή σε δόσεις ανά εβδομάδα, οι ηλικιωμένοι με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ είχαν 13 έως 31% χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης συνδρόμου ευθραυστότητας, ακόμη και μετά την προσαρμογή για χρόνιες ασθένειες που έχουν συσχετιστεί με μέτρια χρήση αλκοόλ.

Έχει προταθεί προσοχή κατά την ανάλυση τέτοιων συσχετισμών, ειδικά εκείνων που σχετίζονται με την κατανάλωση αλκοόλ, καθώς δεν διεξήγαγαν όλες οι μελέτες αναλύσεις παλινδρόμησης ή προσαρμοσμένες για δυνητικούς συγγέοντες κατά την πολλαπλή ανάλυση τέτοιων μεταβλητών.

Δεδομένου ότι 9 από τις 35 μελέτες (26%) περιελάμβαναν μόνο γυναίκες, έγινε σύγκριση των παραγόντων που σχετίζονται με την ευθραυστότητα και στα δύο φύλα και σε μελέτες μόνο με τις γυναίκες, δείχνοντας ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των σχετικών παραγόντων, γεγονός που υποδηλώνει ότι το φύλο του ηλικιωμένου δεν έχουν αποφασιστικό βάρος στην εμφάνιση του συνδρόμου.

Είναι σημαντικό ότι οι μελέτες διέφεραν τόσο στο σχεδιασμό τους, όσο και στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των ανεξάρτητων μεταβλητών. Οι περισσότεροι υιοθέτησαν έναν σχεδιασμό διατομής, ο οποίος δεν επιτρέπει τη δημιουργία σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών και του αποτελέσματος. Επιπλέον, 18 μελέτες πραγματοποίησαν διμερείς αναλύσεις και συνολικά 16 δεν προσαρμόστηκαν για πιθανούς συγχυτές. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, αυτοί οι περιορισμοί φαίνεται ότι δεν επηρέασαν τους συσχετισμούς, λαμβάνοντας υπόψη τη συνοχή μεταξύ των αποτελεσμάτων.

Όσον αφορά την εκτίμηση του κινδύνου προκατάληψης, ένα ερώτημα που έδωσε ιδιαίτερη προσοχή ήταν η επάρκεια της διαγνωστικής αξιολόγησης της ευθραυστότητας. Όπως αναφέρθηκε, η επιλογή του κριτηρίου που υιοθετήθηκε από τους Fried et al. (39) (μεταξύ διαφόρων υφιστάμενων κριτηρίων) για την αξιολόγηση της ευθραυστότητας αυτής της αναθεώρησης οφείλεται στην έλλειψη συναίνεσης ή ενός χρυσού προτύπου για τον εντοπισμό του συνδρόμου και στο γεγονός ότι ο ορισμός του Fried χρησιμοποιείται ευρέως σε άλλες βραζιλιάνικες και διεθνείς επιστημονικές μελέτες.

Εστιάζοντας σε αυτό το σημείο, οι Mello et al. (212) βρήκαν ότι μόνο το 36% των μελετών αξιολόγησε την ευθραυστότητα συνολικά ως Fried et al. (39) ενώ προτάθηκε και ότι το 74% πραγματοποίησε κάποια τροποποίηση των πέντε στοιχείων. Οι αλλαγές στα προτεινόμενα κριτήρια μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα άλλων μελετών. Έτσι, τα μέσα πρότειναν την αξιολόγηση κάποιου στοιχείου, όπως για παράδειγμα το ερωτηματολόγιο που πρότεινε οι Fried et al. (39) για την εκτίμηση του χαμηλού επιπέδου σωματικής δραστηριότητας, που μπορεί να περιέχει στοιχεία που δεν συμφωνούν με την τοπική πραγματικότητα της μελέτης, η οποία πιθανώς θα οδηγούσε τους συγγραφείς να προσαρμόσουν το ερωτηματολόγιο για να λάβουν μια πιο επαρκή και αληθινή απάντηση. Επιπλέον, άλλοι συγγραφείς υιοθέτησαν άλλα κριτήρια και επικύρωσαν τέτοιες αλλαγές σε σχέση με την πρόταση των Fried et al. (39), ενώ άλλοι δεν πραγματοποίησαν διαδικασία επικύρωσης ή απέτυχαν να το

αναφέρουν. Συνεπώς, συνιστάται κοινή λογική κατά την ανάλυση άρθρων για σύγκριση με δεδομένα άλλων συγγραφέων.

## **Συμπεράσματα**

Οι ρευματικές ασθένειες επηρεάζουν τους ασθενείς σε οποιαδήποτε ηλικία και συχνά οδηγούν σε προοδευτική μείωση της σωματικής ικανότητας, αυξημένη ευπάθεια σε ανεπιθύμητες ενέργειες και, ως εκ τούτου, σε ευθραυστότητα. Επιπλέον, οι τρέχουσες ιατρικές θεραπείες επιτρέπουν μεγαλύτερη επιβίωση, αυξάνοντας πιθανώς την επίπτωση και τον επιπολασμό της ευθραυστότητας σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Αρκετές δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με την ευθραυστότητα σε ρευματικούς ασθενείς και αρκετές συστηματικές κριτικές έδωσαν πληροφορίες για την αλληλεπικάλυψη μεταξύ ευθραυστότητας και μυοσκελετικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων προτεινόμενων παθογόνων μηχανισμών και προτεινόμενων παρεμβάσεων για την πρόληψη ή βελτίωση της ευθραυστότητας. Ο συνολικός επιπολασμός και η γνώση παραγόντων που επηρεάζουν την ευθραυστότητα στις ρευματικές παθήσεις, ωστόσο, αναφέρονται με σημαντική ασυνέπεια μεταξύ των μελετών και δεν έχουν συντεθεί αποτελεσματικά μέσω προηγούμενων αφηγηματικών ανασκοπήσεων. Η ανάγκη να αναπτυχθούν μέτρα ευθραυστότητας και να συμπεριληφθούν ασθενείς με ευθραυστότητα και PA σε μελλοντικές κλινικές μελέτες για τις επιδράσεις των φαρμάκων αναγνωρίζεται πλέον και θα πρέπει να διευκολύνει σημαντικά την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών βάσει στοιχείων. Υπάρχουν ακόμα αναπάντητα ερωτήματα. Συγκεκριμένα, η επιλογή των στοιχείων που πρέπει να συμπεριληφθούν στον ορισμό της ευθραυστότητας εξακολουθεί να αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα με σημαντικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα, αν και ορισμένοι συγγραφείς έχουν συμπεριλάβει την αναπηρία και τη λειτουργική παρακμή ως συστατικό της ευθραυστότητας, άλλοι θεωρούν την αναπηρία και τη λειτουργική παρακμή ως αποτέλεσμα.

## **Βιβλιογραφία**

1. Firestein GS, Kelley WN. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell J. Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. p. 1035–86.

2. Bathon J, Tehlirian C. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, et al., editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. New York: Springer; 2008. p. 114–21.
3. Yazici Y, Paget S. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2000;26:517–26.
4. Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):321–8.
5. Malm K, Bergman S, Andersson ML, Bremander A, Larsson I. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: a phenomenographic study. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117713647. <https://doi.org/10.1177/2050312117713647>.
6. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, et al. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status and social impact on patients. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:818–21.
7. Gerhold K, Richter A, Schneider M, et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology*. 2015;54:1858–66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev194>.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–M56
9. Andrews JS, Trupin L, Yelin EH, Hough CL, Covinsky KE, Katz PP. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a US observational cohort study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1031–1039
10. Haider S, Grabovac I, Berner C, et al. Frailty in seropositive rheumatoid arthritis patients of working age: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37(4):585-592
11. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Di Donato E, Carotti M. Prevalence of frailty and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1823-1830
12. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American geriatrics society/national institute on aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991–1001

13. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QMortality risk prediction algorithm to estimate short term risk of death and assess frailty: cohort study. *BMJ*. 2017 20;358:j4208
14. Auyeung TW, Lee JS, Kwok T et al. Physical frailty predicts future cognitive decline: A four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Health Aging* 2011;15:690–694
15. Mitnitski A, Fallah N, Rockwood MR et al. Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: A comparison of three frailty measures. *J Nutr Health Aging* 2011;15:863–867
16. Hastings SN, Purser JL, Johnson KS et al. Frailty predicts some but not all adverse outcomes in older adults discharged from the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1651–1657
17. Wick JY. Understanding frailty in the geriatric population. *Consult Pharm*. 2011;26(9):634–45
18. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older communitydwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675–681
19. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2012;42(4):333–340
20. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752–762
21. Muscedere J, Waters B, Varambally A, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017;43:1105–1122
22. O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso Á, et al. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2018; 54(3):226–238.
23. Partridge JSL, Harari D, Dhesei JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing* 2012;41:142–147), *Biogerontology* 2010;11:547–563
24. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:24
25. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 17–2614



26. Choi J, Ahn A, Kim S, Won CW. Global prevalence of physical frailty by Fried's criteria in community-dwelling elderly with national population based surveys. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(7):548–50
27. Michel JP, Cruz-Jentoft AJ, Cederholm T. Frailty, exercise and nutrition. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(3):375–87
28. 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):1487–1492
29. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(8):1216– 1223
30. Metzeltin SF, Daniels R, van Rossum, et al. The psychometric properties of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC PublicHealth* 2010;10:176
31. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(12):1399–406
32. Shinkai S, Yoshida H, Taniguchi Y, et al. Public health approach to preventing frailty in the community and its effect on healthy aging in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 Suppl 1:87–97
33. Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA*. 2006;296(8):974-984
34. Mulasso A, Roppolo M, Giannotta F, Rabaglietti E. Associations of frailty and psychosocial factors with autonomy in daily activities: a cross-sectional study in Italian community-dwelling older adults. *Clin Interv Aging*. 2016,11;11:37-45
35. Salaffi F, Farah S, Di Carlo, M. Frailty syndrome in musculoskeletal disorders: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed* 2020; 91, 2: 274-296
36. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Internal Med* (2016) 31:3–10.
37. 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 Geriatrics* (2013) 13:64–.

38. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue Q-L, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* (2016) 26:53–61.
39. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2001) 56(3):M146–56.
40. Craig CL, Marshall AL, Sjøstrøm M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* (2003) 35(8):1381–95.
41. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam T-T, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatrics Soc* (2007) 55(8):1216–23.
42. Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, Bruce ML, Mackenzie TA, Bartels SJ, et al. Mortality Risk Along the Frailty Spectrum: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2004. *J Am Geriatrics Soc* (2018) 66(3):496–502.
43. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatrics Soc* (2009) 57(9):1532–9.
44. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* (2016) 70(7):716–21.
45. 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–e.
46. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* (2011) 1:323–36.
47. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatrics Soc* (2010) 58(4):681–7.
48. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatrics* (2008) 8:24–.

49. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatrics Soc* (2013) 61(9):1537–51.
50. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2007) 62(7):722–7.
51. Rockwood K, Mitnitski A. Limits to deficit accumulation in elderly people. *Mech Ageing Dev* (2006) 127(5):494–6.
52. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatrics* (2010) 10:57–.
53. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatrics Soc* (2008) 56(5):898–903.
54. 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 Geriatrics Soc* (2012) 60(8):1478–86.
55. Vipa J, Tarazona-Santabalbina FJ, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Borrás C, Olaso-Gonzalez G, et al. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. *Mol Aspects Med* (2016) 50:88–108.
56. Booth LN, Brunet A. The Aging Epigenome. *Mol Cell* (2016) 62(5):728–44.
57. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatrics Soc* (2007) 55(6):864–71.
58. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Huang Y, Yeh S-H, Fried LP. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women’s Health and Aging Studies I. *Exp Gerontol* (2009) 44(8):511–6.
59. Semba RD, Margolick JB, Leng S, Walston J, Ricks MO, Fried LP. T cell subsets and mortality in older community-dwelling women. *Exp Gerontol* (2005) 40(1-2):81–7.
60. De Fanis U, Wang GC, Fedarko NS, Walston JD, Casolaro V, Leng SX. T-lymphocytes expressing CC chemokine receptor-5 are increased in frail older adults. *J Am Geriatrics Soc* (2008) 56(5):904–8.

61. Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* (2009) 46(3):319–24.
62. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatrics Soc* (2002) 50(7):1268–71.
63. Hubbard RE, O’Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* (2009) 13(9B):3103–9.
64. Leng SX, Yang H, Walston JD. Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging Clin Exp Res* (2004) 16(3):249–52.
65. Walston J, Fedarko N, Yang H, Leng S, Beamer B, Espinoza S, et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2008) 63(4):391–8.
66. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev* (2012) 133(6):456–66.
67. Leng SX, Tian X, Matteini A, Li H, Hughes J, Jain A, et al. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age Ageing* (2011) 40(4):475–81.
68. Schmaltz HN, Fried LP, Xue Q-L, Walston J, Leng SX, Semba RD. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community-dwelling older women. *J Am Geriatrics Soc* (2005) 53(5):747–54.
69. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* (2013) 381(9868):752–62.
70. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol* (2013) 229(2):176–85.
71. Novak ML, Koh TJ. Phenotypic Transitions of Macrophages Orchestrate Tissue Repair. *Am J Pathol* (2013) 183(5):1352–63.

72. Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* (2015) 72(21):4111–26.
73. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* (2012) 122(3):787–95.
74. Pai S, Thomas R. Immune deficiency or hyperactivity-Nf-kb illuminates autoimmunity. *J Autoimmun* (2008) 31(3):245–51.
75. Porta C, Rimoldi M, Raes G, Brys L, Ghezzi P, Di Liberto D, et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor kB. *Proc Natl Acad Sci* (2009) 106(35):14978.
76. Dissanayake D, Hall H, Berg-Brown N, Elford AR, Hamilton SR, Murakami K, et al. Nuclear factor-kB1 controls the functional maturation of dendritic cells and prevents the activation of autoreactive T cells. *Nat Med* (2011) 17(12):1663–7.
77. Porta C, Consonni FM, Morlacchi S, Sangaletti S, Bleve A, Totaro MG, et al. Tumor-derived prostaglandin E2 promotes p50 NF-kB-dependent differentiation of monocytic MDSC. *Cancer Res* (2020) 80(13):2874–88.
78. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* (2009) 9(3):162–74.
79. Ostuni R, Piccolo V, Barozzi I, Polletti S, Termanini A, Bonifacio S, et al. Latent Enhancers Activated by Stimulation in Differentiated Cells. *Cell* (2013) 152(1):157–71.
80. Quinn SR, O’Neill LA. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol* (2011) 23(7):421–5.
81. Takeuchi O, Akira S. Epigenetic control of macrophage polarization. *Eur J Immunol* (2011) 41(9):2490–3.
82. 69. Gomes Ana P, Price Nathan L, Ling Alvin JY, Moslehi Javid J, Montgomery MK, Rajman L, et al. Declining NAD<sup>+</sup> Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging. *Cell* (2013) 155(7):1624–38.
83. Yoshino J, Mills Kathryn F, Yoon Myeong J, Imai S-i. Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD<sup>+</sup> Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. *Cell Metab* (2011) 14(4):528–36.
84. Imai S-I, Guarente L. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* (2014) 24(8):464–71.

85. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. AMPK/Snf1 signaling regulates histone acetylation: Impact on gene expression and epigenetic functions. *Cell Signal* (2016) 28(8):887–95.
86. Ghosh D, Levault KR, Brewer GJ. Relative importance of redox buffers GSH and NAD(P)H in age-related neurodegeneration and Alzheimer disease-like mouse neurons. *Aging Cell* (2014) 13(4):631–40.
87. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* (2011) 10(3):319–29.
88. Burgos ES, Vetticatt MJ, Schramm VL. Recycling Nicotinamide. The Transition-State Structure of Human Nicotinamide Phosphoribosyltransferase. *J Am Chem Soc* (2013) 135(9):3485–93.
89. Ramakrishnan SK, Zhang H, Ma X, Jung I, Schwartz AJ, Triner D, et al. Intestinal non-canonical NFκB signaling shapes the local and systemic immune response. *Nat Commun* (2019) 10(1):660.
90. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science* (2016) 352(6284):aaf1098
91. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatrics Soc* (2008) 56(2):279–84
92. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to deficit accumulation and geriatric medicine in relation to frailty. *Clinics in Geriatric Medicine* 2011;27:17-26.
93. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):975-9.
94. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):738-43.
95. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17:465-471.
96. Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, et al. Relative Fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53: 2184-2189.
97. Rockwood K, Mitnitski A. Limits to deficit accumulation in elderly people. *Mech Ageing Dev* 2006;127:494-6.

98. Abellan van Kan G, Rolland Y, Houles M, Gillette-Guyonnet S, Soto M, Vellas B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2010;26:275-286.
99. 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
100. Gu D, Dupre ME, Sautter J, Zhu H, Liu Y, Yi Z. Frailty and mortality among Chinese at advanced ages. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2009 Mar;64(2):279-89.
101. Hastings SN, Purser JL, Johnson KS, Sloane RJ, Whitson HE. Frailty predicts some but not all adverse outcomes in older adults discharged from the emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1651-7.
102. Kulminski, AM., Yashin, AI., Ukraintseva SV, et al. 2006. Accumulation of health disorders as a systemic measure of aging: findings from the NLTC data. *Mech. Ageing Dev.* 127(11):840-848.
103. Yang Y, Lee LC. Dynamics and heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the U.S. older adult population. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010;65B(2):246-55.
104. Woo J, Tang NL, Suen E, Leung JC, Leung PC. Telomeres and frailty. *Mech Ageing Dev.* 2008 Nov;129(11):642-8.
105. Armstrong JJ, Stolee P, Hirdes JP, Poss JW. Examining three frailty conceptualizations in their ability to predict negative outcomes for home-care clients. *Age Ageing.* 2010;39(6):755-8
106. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc.* 2010 Jun;11(5):344-55.
107. Pol RA, van Leeuwen BL, Visser L, Izaks GJ, van den Dungen JJ, Tielliu IF, Zeebregts CJ. Standardised frailty indicator as predictor for postoperative delirium after vascular surgery: a prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Dec;42(6):824-30.
108. Steverink N, Slaets JPJ, Schuurmans H, Lis van M: Measuring Frailty. Development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *Gerontologist* 2001, 41:236-237.
109. Martin FC, Brighton P: Frailty: different tools for different purposes? *Age Ageing* 2008, 37(2):129-131.
110. Eckel SP, Bandeen-Roche K, Chaves PH, Fried LP, Louis TA. Surrogate screening models for the low physical activity criterion of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23(3):209-16.
111. Gavrillov LA and Gavrillova NS. Models of systems failure in Aging. In P Michael Conn (ed): *Handbook of Models for Human Aging*, Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006, pp45-68.
112. Kirkwood TB. Frailty only occurs with ageing, a stochastic dynamic process of deFicit accumulation. *Cell* 2005;120:437-447.

113. Gerozissis K, 2010. The Brain-insulin connection, metabolic diseases and related pathologies. In Craft S, Christen Y. (Eds.), *Diabetes, Insulin and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp.21-42.
114. Parks RJ, Fares E, Macdonald JK, et al., A procedure for creating a frailty index based on deficit accumulation in aging mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Oct 21 [Epub ahead of print].
115. Rockwood K, MacKnight C. Fitness, frailty and the mathematics of deficit accumulation. *Rev Clin Gerontol*. 2007;17:1-12.
116. Mitnitski A, Bao L, Rockwood K. Going from bad to worse: a stochastic model of transitions in deficit accumulation, in relation to mortality. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(5):490-3.
117. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K. Social vulnerability, frailty and mortality in elderly people. *PLoS One*. 2008;3(5):e2232.
118. Lang IA, Hubbard RE, Andrew MK, et al., Neighborhood deprivation, individual socioeconomic status, and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(10):1776-80.
119. Woo J, Goggins W, Sham A, Ho SC. Social determinants of frailty. *Gerontology*. 2005;51(6):402-8.
120. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Improvement and decline in health status from late middle age: modeling age-related changes in deficit accumulation. *Exp Gerontol*. 2007 Nov;42(11):1109-15.
121. Shi J, Song X, Yu P, Tang Z, Mitnitski A, Fang X, Rockwood K. Analysis of frailty and survival from late middle age in the Beijing Longitudinal Study of Aging. *BMC Geriatr*. 2011 Apr20;11:17.
122. Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Impact of exercise in community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2009;4(7):e6174.
123. Fallah N, Mitnitski A, Searle SD, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. Transitions in frailty status in older adults in relation to mobility: a multistate modeling approach employing a deficit count. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(3):524-9.
124. Rockwood K, Rockwood MR, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):318-23
125. Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative Fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ*. 2011;183(8):E487-94.
126. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatrics Soc* (2008) 56(2):279-84.
127. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2002) 57(5):M326-M32.



128. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* (2006) 119(6):526.e9–.e5.26E17.
129. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging* (2016) 11:319–26.
130. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* (2018) 15(9):505–22.
131. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res* (2017) 29(1):11–7.
132. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging* (2018) 13:913–27.
133. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2018) 6(9):743–52.
134. Martín AI, Priego T, López-Calderón A. Hormones and Muscle Atrophy. In: J Xiao, editor. *Muscle Atrophy*. Singapore: Springer Singapore (2018). p. 207–33.
135. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* (2009) 38(4):401–6.
136. Chew J, Tay L, Lim JP, Leung BP, Yeo A, Yew S, et al. Serum Myostatin and IGF-1 as Gender-Specific Biomarkers of Frailty and Low Muscle Mass in Community-Dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging* (2019) 23(10):979–86.
137. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2008) 63(2):190–5.
138. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96(12):3838–45.
139. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O’Connell MDL, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing* (2013) 42(3):352–9.
140. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia Bulimia Obes* (2017) 22(1):27–41.
141. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D. and inflammatory diseases. *J Inflammation Res* (2014) 7:69–87
142. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2020) 24(7):4048–52.

143. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology* (2011) 77(3):227–34.
144. Wang C, Ji X, Wu X, Tang Z, Zhang X, Guan S, et al. Frailty in Relation to the Risk of Alzheimer’s Disease, Dementia, and Death in Older Chinese Adults: A Seven-Year Prospective Study. *J Nutr Health Aging* (2017) 21(6):648–54.
145. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatrics Soc* (2010) 58(2):248–55.
146. 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 Res Rev* (2017) 36:78–87.
147. Collard RM, Arts MHL, Schene AH, Naarding P, Oude Voshaar RC, Comijs HC. The impact of frailty on depressive disorder in later life: Findings from the Netherlands Study of depression in older persons. *Eur Psychiatry* (2017) 43:66–72.
148. Chang H-Y, Fang H-L, Ting T-T, Liang J, Chuang S-Y, Hsu C-C, et al. The Co-Occurrence Of Frailty (Accumulation Of Functional Deficits) And Depressive Symptoms, And Its Effect On Mortality In Older Adults: A Longitudinal Study. *Clin Interv Aging* (2019) 14:1671–80.
149. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London England) (2016) 388(10055):2023–38.
150. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* (2014) 73(7):1316–22.
151. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London England) (2001) 358(9285):903–11.
152. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* (2020) 79(6):685–99.
153. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocrine Rev* (2018) 39(5):519–48.
154. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. In: J-C Wang, C Harris, editors. *Glucocorticoid Signaling: From Molecules to Mice to Man*. New York, NY: Springer New York (2015)
155. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of

- patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London England) (2015) 386(9990):258–65.
156. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* (1994) 37(4):481–94.
157. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* (2010) 12(5):379–85.
158. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* (2017) 76(6):1057–63.
159. Πατελάρου, Ε., Μπροκαλάκη, Η. (2010). Μεθοδολογία της Συστηματικής Ανασκόπησης και Μετα-ανάλυσης. *Hellenic journal of nursing*, 49(2)
160. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (2019) 29(4):589–95.
161. Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19(5):25.
162. Summers G, Booth A, Brooke-Wavell K, Barami T, Clemes S. Physical activity and sedentary behavior in women with rheumatoid arthritis: a comparison of patients with low and high disease activity and healthy controls. *Rheumatol Res Rev* (2019) 11:133–42.
163. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Di Donato E, Carotti M. Prevalence of frailty and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Clin Rheumatol* (2019) 38(7):1823–30.
164. Haider S, Grabovac I, Berner C, Lamprecht T, Fenzl K-H, Erlacher L, et al. Frailty in seropositive rheumatoid arthritis patients of working age: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* (2019) 37(4):585–92.
165. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Correlation between frailty and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Data from the CHIKARA study. *Geriatr Gerontol Int* (2019) 19(12):1220–5.
166. Andrews JS, Trupin L, Wysham KD, Hough CL, Yelin EH, Katz PP. The Impact of Frailty on Changes in Physical Function and Disease Activity

- Among Adults With Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* (2019) 1(6):366–72.
167. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Carotti M. The Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF): development and validation of a multidimensional frailty screening tool in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2020) 38(3):488–99.
168. Wysham KD, Shoback DM, Andrews JS, Katz PP. Sex differences in frailty and its association with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Bone Rep*. 2020;12:100284.
169. Li, G, Chen, M, Li, X, Cesta, A, Lau, A, Thabane, L, Adachi, JD, Tian, J, Bombardier, C. Frailty and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: Data from the Ontario Best Practices Research Initiative, *Bone*, 2019, 127:129-134
170. Bąk, E., Młynarska, A., Marcisz, C. *et al.* Factors that affect the assessment of the quality of life of rheumatoid arthritis patients depending on the prevalence of frailty syndrome. *Health Qual Life Outcomes* **18**, 216 (2020).
171. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* (2019) 50:81–8.
172. Lanziotti Azevedo da Silva S, Campos Cavalcanti Maciel Á, de Sousa Máximo Pereira L, Domingues Dias JM, Guimaryes de Assis M, Corrêa Dias R. Transition Patterns of Frailty Syndrome in Community-Dwelling Elderly Individuals: A Longitudinal Study. *J Frailty Aging* (2015) 4(2):50–5.
173. Lee JSW, Auyeung T-W, Leung J, Kwok T, Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *J Am Med Dir Assoc* (2014) 15(4):281–6.
174. Pollack LR, Litwack-Harrison S, Cawthon PM, Ensrud K, Lane NE, Barrett-Connor E, et al. Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatrics Soc* (2017) 65(11):2473–9.
175. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res* (2011) 2011:569194–
176. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet (London England)* (2019) 394(10206):1376–86.
177. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Effectiveness of the interventions in preventing the progression

- of pre- frailty and frailty in older adults: a systematic review protocol. *JBI Database Syst Rev Implement Rep* (2016) 14(1):4–19.
178. Carson JA, Manolagas SC. Effects of sex steroids on bones and muscles: Similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone* (2015) 80:67–78.
179. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men With Low Bioavailable Testosterone Levels. *J Gerontol: Ser A* (2001) 56(5):M266–M72.
180. Köhn FM. Testosterone and body functions. *Aging Male* (2006) 9(4):183–8.
181. Meeuwssen IB, Samson MM, Verhaar HJ. Evaluation of the applicability of HRT as a preservative of muscle strength in women. *Maturitas* (2000) 36(1):49–61.
182. Saad F, Röhrig G, von Haehling S, Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology* (2017) 63(2):144–56.
183. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New Engl J Med* (2010) 363(2):109–22.
184. Writing Group for the Women’s Health Initiative I. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal WomenPrincipal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* (2002) 288(3):321–33.
185. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm design* (2012) 18 (11):1519–30.
186. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* (2008) 63(4):369–75.
187. Shinkai S, Yoshida H, Taniguchi Y, Murayama H, Nishi M, Amano H, et al. Public health approach to preventing frailty in the community and its effect on healthy aging in Japan. *Geriatr Gerontol Int* (2016) 16 Suppl 1:87–97.
188. Góler-Yóksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al (2009) Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:330–336
189. Schett G, Firestein GS (2010) Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:787–789
190. Haugeberg G, Green MJ, Quinn MA et al (2006) Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:736–740

191. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW et al (2006) Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:3104–3112
192. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM (2010) Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases—a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 37:2247–2250
193. Amin S, Gabriel SE, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup> (2013) Are young women and men with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A population-based study. *J Rheumatol* 40:1669–1676
194. Ochi K, Inoue E, Furuya T, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S (2015) Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 26:961–968
195. Klop C, de Vries F, Bijlsma JW, Leufkens HG, Welsing PM (2016) Predicting the 10-year risk of hip and major osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis and in the general population: an independent validation and update of UK FRAX without bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 75:2095–2100
196. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al (2012) A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 23:2257–2276
197. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR (2009) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346–3355
198. Vis M, Góler-Yóksel M, Lems WF (2012) Can bone loss be prevented in RA? *Osteoporos Int* 24:2541–2553
199. Manara M, Sinigaglia L (2015) Bone and TNF in rheumatoid arthritis: clinical implications. *RMD Open* 1(Suppl 1):e000065.
200. Mullen, M.B., K.G. Saag, Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis, *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 29 (2015) 614–627.
201. Li, G., Chen, M., Li, X et al. Frailty and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: Data from the Ontario Biologics Research Initiative. *Bone* 127 (2019) 129–134
202. Li, G., L. Thabane, G. Ioannidis, C. Kennedy, A. Papaioannou, J.D. Adachi, Comparison between frailty index of deficit accumulation and phenotypic model to predict risk of falls: data from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW) Hamilton cohort, *PLoS One* 10 (2015) e0120144.

203. Li, G., L. Thabane, A. Papaioannou, J.D. Adachi, Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures, *Bone* 77 (2015) 107–114.
204. Mitnitski, A., X. Song, K. Rockwood, Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation, *Biogerontology* 14 (2013) 709–717.
205. Rockwood, K., A. Mitnitski, How might deficit accumulation give rise to frailty? *J. Frailty Aging* 1 (2012) 8–12.
206. Andrews, J.S., L. Trupin, E.H. Yelin, C.L. Hough, K.E. Covinsky, P.P. Katz, Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a US observational cohort study, *Clin. Rheumatol.* 36 (2017) 1031–1039.
207. Tada, M., Y. Yamada, K. Mandai, N. Hidaka, Scientific abstracts-relationship of frailty and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: data from the CHIKARA study, *Ann. Rheum. Dis.* (2018) 303–304.
208. Barile-Fabris, L.A., M. Perez-Cristobal, R.J. Merlos-Lopez, D. Xibille-Friedman, Frailty syndrome in patients with rheumatoid arthritis, *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 54 (Suppl. 2) (2016) S210–S215.
209. van Staa, T.P., P. Geusens, J.W. Bijlsma, H.G. Leufkens, C. Cooper, Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 54 (2006) 3104–3112.
210. Hoes, J.N., I.E. Bultink, W.F. Lems, Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients, *Expert. Opin. Pharmacother.* 16 (2015) 559–571.
211. Klop, C., F. de Vries, J.W. Bijlsma, H.G. Leufkens, P.M. Welsing, Predicting the 10- year risk of hip and major osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis and in the general population: an independent validation and update of UK FRAX without bone mineral density, *Ann. Rheum. Dis.* 75 (2016) 2095–2100.
212. Mello, A., Engstrom, E. M., & Alves, L. C. (2014). Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cadernos de saude publica*, 30(6), 1143–1168.
213. Michelon E, Blaum C, Semba RD, Xue QL, Ricks MO, Fried LP. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:600-7.
214. Alcalá MVC, Puime AO, Santos MTS, Barral AG, Montalvo JIG, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria* 2010; 42:520-7.
215. Mulero J, Zafrilla P, Martínez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:756-60.
216. Karahalil B, Bohr VA, Wilson diabetes mellitus. Impact of DNA polymorphisms in key DNA base excision repair proteins on cancer risk. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31:981-1005.
217. Cutler RG. Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 621:1-28.

218. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gínero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7:687-707.
219. Fiorio NM, Flor LS, Padilha M, Castro DS, Molina MCB. Mortalidade por raça/cor: evidências de desigualdades sociais em Vitória (ES), Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2011; 14:522-30.
220. Batista LE. Masculinidade, raça/cor e saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* 2005; 10:71-80.
221. Hirsch C, Anderson ML, Newman A, Kop W, Jackson S, Gottdiener J, et al. The association of race with frailty: The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 2006; 16:545-53.
222. Masel MC, Graham JE, Reistetter TA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and health related quality of life in older Mexican Americans. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:70.
223. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Willem JK, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M158-66.
224. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50:S43-7.
225. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1321-30.
226. Chemin SS, Mura JDP. Tratado de alimentano, nutrino e dietoterapia. São Paulo: Roca; 2007.
227. Roubenoff R. Sarcopenic obesity. Does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904:553-7.
228. Jenkins KR. Obesity's effects on the onset of functional impairment among older adults. *Gerontologist* 2004; 44:206-16.