

## Małe rozkurczowe ciśnienie tętnicze i zwiększone stężenie selektyny P – czynniki prognostyczne niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w okresie wczesnej starości u osób charakteryzujących się zdrowym starzeniem

### *Low diastolic blood pressure and elevated P-selectin levels are prognostic of adverse outcomes in healthy aging early-old adults*

Agnieszka Batko-Szwaczka<sup>1</sup>, Tomasz Francuz<sup>2</sup>, Agnieszka Kosowska<sup>2</sup>, Anna Cogieli<sup>1</sup>, Karolina Szuster-Kowolik<sup>1</sup>, Krzysztof Wilczyński<sup>1</sup>, Beata Hornik<sup>3</sup>, Magdalena Janusz-Jenczeń<sup>3</sup>, Iwona Włodarczyk<sup>3</sup>, Bartosz Wnuk<sup>4</sup>, Joanna Szoltysek<sup>4</sup>, Jacek Durmała<sup>4</sup>, Jan Duława<sup>5</sup>, Jan Szewieczek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Geriatrii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup> Zakład Pielęgniarstwa Internistycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Streszczenie

**Wstęp.** Starzenie się społeczeństw jest ogólnosiwiatowym zjawiskiem demograficznym, którego skala systematycznie narasta. W związku z tym, szczególnego znaczenia nabiera profilaktyka niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych starszego wieku, w tym niepełnosprawności – jedno z najbardziej aktualnych wyzwań zdrowia publicznego. Skuteczna profilaktyka wymaga rozwoju metod identyfikacji czynników predykcyjnych zwiększonego ryzyka zdrowotnego. **Materiał i metody.** Grupa badana składała się z 70 dobranych losowo mieszkańców województwa śląskiego w wieku 60-74 lat. Całościową ocenę geriatryczną uzupełniono o analizę według kryteriów fenotypowego zespołu kruchości i badania krwi. Dalsza obserwacja oparta o kontakt telefoniczny prowadzona była przez co najmniej 365 dni. Złożony punkt końcowy (ZPK) obejmował upadek, hospitalizację, instytucjonalizację i zgon. **Wyniki.** Średni wiek badanych wynosił 66,6 ± 3,9 lat. Dobry stan funkcjonalny wskazywał, że grupa spełnia kryteria zdrowego starzenia. Podczas rocznej obserwacji, ZPK doświadczyło 19 uczestników (27,1%). Charakteryzowało ich mniejsze rozkurczowe ciśnienie krwi (RCT), większe stężenie selektyny P oraz większa częstość dodatniego kryterium spowolnienia chodu, ocenianego według trzech różnych kryteriów fenotypowego zespołu kruchości. RCT i selektyna P były niezależnymi czynnikami rokowniczymi wystąpienia ZPK w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej. **Wnioski.** Małe rozkurczowe ciśnienie tętnicze i zwiększone stężenie selektyny P są czynnikami prognostycznymi zwiększonego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego upadki, hospitalizację, instytucjonalizację i zgon w okresie wczesnej starości osób spełniających kryteria zdrowego starzenia. *Geriatrics 2021; 15: 220-231. doi:10.53139/G.20211525*

**Słowa kluczowe:** całościowa ocena geriatryczna, zespół kruchości, zdrowe starzenie się, rozkurczowe ciśnienie tętnicze, selektyna P, MMP-1

## Abstract

**Background.** Societal aging – as a global demographic phenomenon – shows no indication of abating. As a result, the problem of age-associated disability is emerging as one of the major public health challenges facing society. It is important that methods of identifying older adults at risk of adverse outcomes are implemented early. Materials and methods. The study group consisted of 70 individuals randomized from community-dwelling 60-74-year-old adults. A comprehensive geriatric assessment was supplemented with frailty phenotype evaluation and blood

tests. Follow-up by phone call was made at least 365 days after initial examination. Composite endpoint (ZPK) included falls, hospitalization, institutionalization and death. **Results.** The mean age of the cohort was  $66.6 \pm 3.9$  years. Functional status was good. During one-year follow-up, 19 participants (27.1%) experienced ZPK. Study participants who experienced ZPK were characterized by lower diastolic blood pressure (RCT) and higher P-selectin, and higher prevalence of positive criterion of slowness as assessed by all used frailty phenotype criteria. RCT and P-selectin level were independent measures predicting one-year ZPK occurrence in multivariate logistic regression analysis. **Conclusion.** Low diastolic blood pressure and high P-selectin were markers of increased risk for one-year incidence of a composite endpoint consisting of falls, hospitalization, institutionalization and death in a healthy-aging community-dwelling early-old adult population. *Geriatrics 2021; 15: 220-231. doi:10.53139/G.20211525*

*Keywords: comprehensive geriatric assessment; frailty phenotype; community-dwelling older adults; healthy aging; adverse events; usual pace gait speed; diastolic blood pressure; P-selectin; MMP-1*

## Wprowadzenie

Pandemia COVID-19 dotknęła w szczególności sposób populację osób w starszym wieku [1]. Wydaje się, że nie wpłynęło to jednak istotnie na globalne zjawisko demograficzne, jakim jest starzenie się społeczeństw. W następstwie tego procesu, jednym z głównych wyzwań zdrowia publicznego stało się zapobieganie niekorzystnym zdarzeniom zdrowotnym, w tym ograniczanie skali niepełnosprawności starszego wieku i związanej z nią rosnącego zapotrzebowania na świadczenia opieki długoterminowej [2]. Profilaktyka wiąże się z potrzebą określenia ryzyka zagrożenia zdrowotnego starszych osób [3]. Potrzebny jest rozwój metod diagnostycznych, umożliwiających identyfikację osób, które mogą odnieść największą korzyść z wczesnych interwencji profilaktycznych [4]. Ryzyko niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych związane jest bardziej z wiekiem biologicznym niż z wiekiem chronologicznym, między którymi obserwuje się znaczne rozbieżności. Brakuje jednak powszechnie akceptowanej miary wieku biologicznego [5]. Zaproponowano szereg wskaźników starzenia biologicznego, w tym laboratoryjnych, takich, jak niestabilność genomu, skracanie telomerów, różne znamiona starości komórkowej, dysfunkcja mitochondriów, zaburzenia autofagii, zaburzenia proteostazy, wyczerpanie puli komórek macierzystych, a zwłaszcza metylacja DNA, będąca miarą zmian epigenetycznych [6]. Inną kategorię wskaźników zaawansowania procesów starzenia, a zarazem punktów końcowych w badaniach nad tymi procesami, stanowią związane z wiekiem niekorzystne zdarzenia, takie, jak upadki, hospitalizacja, instytucjonalizacja lub śmierć. Chociaż przeprowadzono wiele

badania w tym zakresie, zwłaszcza w odniesieniu do zespołu kruchości [7-10], stosunkowo niewiele wiadomo na temat prognostycznego znaczenia różnych wskaźników w okresie wczesnej starości, w kontekście zdrowego starzenia. Dotyczy to także cząsteczek adhezyjnych, metaloproteinaz macierzy i czynników neurotroficznych, których rola w procesach starzenia została już dobrze udokumentowana.

Przedstawiona praca stanowi kontynuację wcześniejszych publikacji [11,12], a jej celem jest identyfikacja wskaźników stanu czynnościowego oraz wybranych wskaźników laboratoryjnych, pozwalających określić zwiększone ryzyko niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w subpopulacji osób we wczesnej starości, charakteryzujących się dobrym stanem funkcjonalnym, wskazującym na zdrowe starzenie.

## Material i metody

Rekrutacja pacjentów, strategia randomizacji, proces rekrutacji i metody zostały szczegółowo opisane w naszych poprzednich publikacjach [11,12].

Obecna praca przedstawia analizę znaczenia prognostycznego wskaźników klinicznych, czynnościowych i laboratoryjnych (z uwzględnieniem wybranych cząsteczek adhezyjnych, metaloproteinaz macierzy i czynników neurotroficznych) dla wystąpienia złożonego punktu końcowego (ZPK), obejmującego upadki, hospitalizację, instytucjonalizację lub zgon, w rocznej obserwacji, w grupie kolejnych 70 badanych spośród 160 uczestników badania [11,12], zrandomizowanych z populacji 843 278 mieszkańców województwa śląskiego w wieku 60-74 lat.

Badania objęły całościową ocenę geriatryczną, uzupełnioną o wskaźnik wielochorobowości Charlson [13], ocenę zespołu kruchości i badania krwi, które opisano w naszych poprzednich pracach [11,12]. Zastosowano trzy metody oceny fenotypu kruchości: kryteria Fried i wsp. [14] (z kwestionariuszem *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* [15,16] do oceny aktywności fizycznej), kryteria Saum i wsp. [16] (ze zmodyfikowaną wersją Kwestionariusza Aktywności Fizycznej dla Osób Starszych [18]) oraz zmodyfikowane kryteria Saum i wsp., z wartościami odcięcia odpowiadającymi wartościom dolnego kwintyla wyników badanej grupy w zakresie siły uścisku ręki, prędkości chodu i aktywności fizycznej oraz  $\geq 5\%$  rocznej niezamierzonej utraty masy ciała. Wykonano także oznaczenia w surowicy następujących cząsteczek adhezyjnych, metaloproteinaz macierzy i czynników neurotroficznyc: cząsteczka 1 adhezji międzykomórkowej (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), cząsteczka 1 adhezji komórkowej naczyń (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), selektyna P, selektyna E, metaloproteinaza macierzy 1 (*matrix metalloproteinase 1*, MMP-1), metaloproteinaza macierzy 2 (*matrix metalloproteinase 2*, MMP-2), metaloproteinaza macierzy 9 (*matrix metalloproteinase 9*, MMP-9), neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) i neurotroficzny czynnik pochodzenia glicyjowego (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF). Do oznaczeń zastosowano testy Luminex. Do analiz użyto zestawów odczynników R&D Systems zgodnie z zaleceniami producenta. Wyniki odczytano przy użyciu systemów BioRad Bio-Plex 200 oraz analizowano w programie Bio-Plex Manager 6.2. Białko C-reaktywne (CRP) oznaczono ilościowo w próbkach surowicy stosując test immunoturbidymetryczny o wysokiej czułości ze wzmocnieniem lateksem.

Badania przeprowadzono w trybie ambulatoryjnym w Górnośląskim Centrum Medycznym im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Przez co najmniej 1 rok utrzymywano z badanymi lub ich opiekunami kontakt telefoniczny, w celu rejestracji zdarzeń objętych złożonym punktem końcowym (ZPK).

### Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej zastosowano program Statistica w wersji 13 (StatSoft Polska). W celu porównania grupy badanych, u których wystąpił

ZPK, z grupą badanych, u których w okresie 1 roku od badania nie wystąpiło żadne ze zdarzeń objętych ZPK, dla zmiennych ilościowych zastosowano test U Manna-Whitneya, natomiast dla zmiennych jakościowych – odpowiednio (w zależności od liczebności badanych podgrup): test chi-kwadrat, test V-kwadrat lub dokładny test Fishera. Metodą korelacji rang Spearmana analizowano zależności między wskaźnikami, dla których różnice między powyższymi grupami były statystycznie istotne. W celu wyznaczenia wartości tych wskaźników, pozwalających wyodrębnić badanych z większym ryzykiem wystąpienia ZPK (mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia 1 roku bez wystąpienia ZPK), zastosowano metodę Wilcozona-Gehana. Przy pomocy tej metody testowano kolejne wartości zmiennej, aby określić wartość podziału grupy tak, by różnicę między wyodrębnionymi podgrupami charakteryzowała najmniejsza wartość p. W celu określenia związku między wskaźnikami klinicznymi, antropometrycznymi, czynnościowymi i laboratoryjnymi, a prawdopodobieństwem wystąpienia ZPK, przeprowadzono dwuetapową analizę regresji logistycznej. W pierwszym etapie zastosowano jednoczynnikową analizę regresji logistycznej, wyznaczając do dalszej analizy zmienne, dla których wartość p była  $\leq 0,1$ . W drugim etapie, po wyeliminowaniu dwóch zmiennych ze względu na współliniowość, wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej objęła 6 zmiennych: wiek, zwykłą prędkość chodu, aktywność fizyczną (wg *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* [15,16]), rozkurczowe ciśnienie tętnicze oraz stężenie selektyny P i kortyzolu. Za istotne statystycznie uznano wartości  $p < 0,05$ .

### Aspekty bioetyczne

Projekt został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Decyzja KNW/0022/KB1/1/14).

### Wyniki

Średni wiek badanych wynosił  $66,6 \pm 3,9$  lat (średnia  $\pm$  SD). Średnia liczba chorób wynosiła  $3,64 \pm 1,98$ , a średnia liczba leków doustnych stosowanych przez uczestników badania wyniosła  $4,21 \pm 3,17$ . W porównaniu z badanymi, u których nie wystąpił ZPK, badani, którzy doświadczyli ZPK, mieli mniejsze rozkurczowe ciśnienie krwi (tabela I).

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanej grupy z podziałem na grupę badanych, u których w okresie 1 roku obserwacji wystąpił złożony punkt końcowy (upadek, hospitalizacja, instytucjonalizacja lub zgon) (grupa ZPK) oraz badanych, u których ZPK nie wystąpił (grupa NZPK). Podano wartości średnie i odchylenia standardowe (średnia  $\pm$  SD) dla zmiennych ilościowych oraz wartości procentowe dla zmiennych jakościowych

Table I. Cohort clinical characteristics organized by incidence of composite endpoint (fall, hospitalization institutionalization or death) within 1 year [met endpoint (ZPK), did not meet endpoint (NZPK)]. Mean values and standard deviations (mean  $\pm$  SD) for quantitative variables and percentages for categorical variables

Zmienna	Cała grupa n = 70	ZPK n = 19	NZPK n = 51	ZPK vs. NZPK Wartość P
Wiek	66,6 $\pm$ 3,9	67,9 $\pm$ 4	66,2 $\pm$ 3,7	0,128
Płeć, odsetek kobiet	47,1	57,9	43,1	0,275
Aktualny palacz papierosów, %	11,4	10,5	11,8	0,781
Wywiad palenia tytoniu, %	32,9	42,1	29,4	0,318
Regularne spożywanie alkoholu, %	54,3	42,1	58,8	0,215
Stosowanie leków psychotropowych, %	12,9	10,5	13,7	0,963
Choroba zwyrodnieniowa stawów, %	77,1	78,9	76,5	0,920
Nadciśnienie tętnicze, %	62,9	68,4	60,8	0,559
Choroba niedokrwienna serca, %	24,3	31,6	21,6	0,389
Cukrzyca, %	22,9	26,3	21,6	0,676
Depresja, %	17,1	15,8	17,6	0,863
Niewydolność serca, %	11,4	10,5	11,8	0,781
Osteoporoza, %	10,0	5,3	11,8	0,720
Choroba naczyń obwodowych, %	8,6	5,3	9,8	0,902
Nowotwór złośliwy, %	7,1	10,5	5,9	0,882
Przewlekła obturacyjna choroba płuc, %	4,3	0	5,9	0,677
Astma, %	4,3	0	5,9	0,677
Palenie, paczkolata	8,0 $\pm$ 16,5	8,6 $\pm$ 12,8	7,8 $\pm$ 17,8	0,574
Całkowita liczba chorób	3,64 $\pm$ 1,98	3,58 $\pm$ 1,61	3,67 $\pm$ 2,11	0,984
Index wielochorobowości Charlson	3,16 $\pm$ 1,28	3,32 $\pm$ 1,11	3,10 $\pm$ 1,35	0,241
Całkowita liczba leków doustnych	4,21 $\pm$ 3,17	4,95 $\pm$ 3,08	3,94 $\pm$ 3,19	0,218
Liczba wszystkich leków	4,73 $\pm$ 3,57	5,63 $\pm$ 3,68	4,39 $\pm$ 3,50	0,219
Masa ciała, kg	78,6 $\pm$ 15,1	76,3 $\pm$ 15,1	79,5 $\pm$ 15,1	0,383
Wzrost, m	1,67 $\pm$ 0,09	1,66 $\pm$ 0,08	1,68 $\pm$ 0,09	0,467
Wskaźnik Masy Ciała (BMI), kg/m <sup>2</sup>	28,0 $\pm$ 4,1	27,5 $\pm$ 3,9	28,2 $\pm$ 4,2	0,673
Całkowita zawartość tłuszczu, procent*	29,6 $\pm$ 8,3	29,4 $\pm$ 7,6	29,7 $\pm$ 8,6	0,835
Całkowita masa tłuszczu*, kg	23,3 $\pm$ 8,0	22,2 $\pm$ 6,6	23,7 $\pm$ 8,4	0,476
Masa ciała beztłuszczowa*, kg	54,2 $\pm$ 12,8	54,0 $\pm$ 13,7	54,2 $\pm$ 12,6	0,719
Całkowita zawartość wody*, kg	40,4 $\pm$ 9,7	39,4 $\pm$ 9,9	40,8 $\pm$ 9,7	0,517
Skurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg	142 $\pm$ 21	140 $\pm$ 23	143 $\pm$ 20	0,548
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze, mm Hg	85 $\pm$ 12	80 $\pm$ 10	87 $\pm$ 12	0,008
Ciśnienie tętna, mm Hg	57,0 $\pm$ 16,1	60,3 $\pm$ 20,2	55,8 $\pm$ 14,3	0,420
Średnie ciśnienie tętnicze, mm Hg	104,3 $\pm$ 13,2	99,6 $\pm$ 11,9	106,0 $\pm$ 13,3	0,078
Częstość rytmu serca na minutę	77 $\pm$ 11	76 $\pm$ 13	77 $\pm$ 10	0,781

\* Analiza objęła 66 badanych, 18 badanych u których wystąpił złożony punkt końcowy (ZPK) i 48 badanych, u których nie wystąpiło żadne ze zdarzeń objętych złożonym punktem końcowym (NZPK)

\* Analysis included 66 subjects, 18 subjects who met the endpoint (ZPK) and 48 subjects who did not (NZPK).

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych badanej grupy z podziałem na grupę badanych, u których w okresie 1 roku obserwacji wystąpił złożony punkt końcowy (upadek, hospitalizacja, instytucjonalizacja lub zgon) (grupa ZPK) oraz badanych, u których ZPK nie wystąpił (grupa NZPK). Podano wartości średnie i odchylenia standardowe (średnia  $\pm$  SD)

Table II. Cohort laboratory results organized by incidence of composite endpoint (fall, hospitalization institutionalization or death) within 1 year [met endpoint (ZPK), did not meet endpoint (NZPK)]. Mean values and standard deviations (mean  $\pm$  SD) for quantitative variables and percentages for categorical variables

Zmienna	Cała grupa n = 70	ZPK n = 19	NZPK n = 51	ZPK vs. NZPK Wartość P
Hemoglobina, g/dl	14,6 $\pm$ 1,2	14,5 $\pm$ 1,2	14,7 $\pm$ 1,1	0,479
Erytrocyty, T/l	4,76 $\pm$ 0,42	4,72 $\pm$ 0,42	4,78 $\pm$ 0,42	0,630
Leukocyty, G/l	6,65 $\pm$ 2,49	6,21 $\pm$ 1,35	6,81 $\pm$ 2,80	0,736
Białko całkowite, g/dl	7,44 $\pm$ 0,38	7,41 $\pm$ 0,33	7,45 $\pm$ 0,40	0,692
Albumina, mg/ml	44,0 $\pm$ 3,1	44,1 $\pm$ 3,1	43,9 $\pm$ 3,2	0,852
Kreatynina, mg/dl	0,90 $\pm$ 0,19	0,87 $\pm$ 0,16	0,91 $\pm$ 0,20	0,467
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	71,9 $\pm$ 13,4	70,6 $\pm$ 11,2	72,4 $\pm$ 14,2	0,879
Glukoza, mg/dl	105 $\pm$ 19	108 $\pm$ 22	104 $\pm$ 18	0,620
AIAT, IU/L	23,1 $\pm$ 11,3	22,7 $\pm$ 11,4	23,3 $\pm$ 11,3	0,797
Wapń, mg/dl	9,48 $\pm$ 0,37	9,52 $\pm$ 0,31	9,47 $\pm$ 0,38	0,697
25-OH-witamina D, ng/ml	30,8 $\pm$ 14,6	31,6 $\pm$ 17,3	30,4 $\pm$ 13,7	0,989
Kortyzol, ng/ml	12,7 $\pm$ 4,0	14,1 $\pm$ 3,5	12,2 $\pm$ 4,1	0,109
Białko C-reaktywne, mg/l	4,8 $\pm$ 31,1	14,7 $\pm$ 59,6	1,1 $\pm$ 0,8	0,792
ICAM-1, ng/ml	557 $\pm$ 407	581 $\pm$ 354	548 $\pm$ 427	0,492
VCAM-1, ng/ml	647 $\pm$ 259	632 $\pm$ 267	653 $\pm$ 258	0,736
Selektyna P, ng/ml	25,3 $\pm$ 7,2	28,7 $\pm$ 7,6	24,0 $\pm$ 6,7	0,035
Selektyna E, ng/ml	28,6 $\pm$ 11,2	31,1 $\pm$ 12,1	27,6 $\pm$ 10,8	0,245
MMP-1, ng/ml	1,39 $\pm$ 0,46	1,52 $\pm$ 0,36	1,35 $\pm$ 0,49	0,039
MMP-2, ng/ml	208 $\pm$ 42	200 $\pm$ 35	211 $\pm$ 44	0,501
MMP-9, ng/ml	48,7 $\pm$ 40,6	45,5 $\pm$ 23,9	49,9 $\pm$ 45,5	0,921
BDNF, ng/ml	2,14 $\pm$ 2,59	2,35 $\pm$ 2,22	2,07 $\pm$ 2,73	0,302
GDNF, pg/ml	24,5 $\pm$ 6,2	26,3 $\pm$ 5,1	23,8 $\pm$ 6,5	0,153

Skróty: ICAM-1 – cząsteczka 1 adhezji międzykomórkowej; VCAM-1 – cząsteczka 1 adhezji komórkowej naczyń; MMP-1 – metaloproteinaza macierzy 1; MMP-2 metaloproteinaza macierzy 2; MMP-9 – metaloproteinaza macierzy 9; BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; GDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia glistowego.

W porównaniu do grupy badanych, u których ZPK nie wystąpił, w grupie badanych, u których wystąpił złożony punkt końcowy obserwowano większe stężenie selektyny P oraz większe stężenie MMP-1 w surowicy (tabela II).

Stan funkcjonalny badanych był dobry, na co wskazują wyniki skali czynnościowych: Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (MMSE) – 29,2 $\pm$ 1,3 punktów i Skali Barthel Oceny Czynności Życia Codziennego – 99,4 $\pm$ 1,7 punktów oraz brak podstaw do rozpoznania zespołu kruchości u któregośkolwiek z badanych (tabela III). W porównaniu z badanymi, u których nie

wystąpił ZPK, grupę badanych, u których wystąpił ZPK charakteryzowała mniejsza zwykła prędkość chodu oraz większa częstość występowania dodatniego kryterium zespołu kruchości w tym zakresie (spowolnienie chodu) (tabela III).

W okresie rocznej obserwacji, 19 uczestników (27,1%; 95% przedział ufności (CI) = 16,7–37,6%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia objętego ZPK. 14 uczestników (20,0%; 95% CI = 10,6–29,4) było hospitalizowanych, a 7 uczestników (10%; 95% CI = 3,0–17,0) doświadczyło upadków. Nie zgłoszono żadnej instytucjonalizacji ani zgonu badanego.

Pacjenci, którzy doświadczyli ZPK, charakteryzowali się mniejszym rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (RCT) oraz większym stężeniem selektyny P i MMP-1 (tabela I i II), mniejszą zwykłą prędkością chodu (ZPCh) oraz większą częstością występowania dodatniego kryterium spowolnienia chodu (tabela III). Nie stwierdzono korelacji między RCT a selektyną P (współczynnik korelacji rang Spearmana  $R = -0,057$ ;  $P = 0,638$ ), RCT i MMP-1 ( $R = 0,074$ ;  $P = 0,544$ ), ZPCh

i P-selektyną ( $R = -0,174$ ;  $P = 0,149$ ) ani ZPCh i MMP-1 ( $R = -0,003$ ;  $P = 0,983$ ). Stwierdzono jednak korelację między RCT i ZPCh ( $R = 0,248$ ;  $P = 0,038$ ) oraz między P-selektyną a MMP-1 ( $R = 0,749$ ;  $P < 0,001$ ).

Zgodnie z wynikami testu Wilcozona-Gehana, większe prawdopodobieństwo wystąpienia ZPK w ciągu roku było związane z ZPCh mniejszą niż 1,2 m/s ( $P = 0,007$ ), RCT mniejszym niż 85 mmHg ( $P < 0,001$ ), stężeniem selektyny P w surowicy większym

Tabela III. Charakterystyka stanu czynnościowego badanej grupy z podziałem na grupę badanych, u których w okresie 1 roku obserwacji wystąpił złożony punkt końcowy (upadek, hospitalizacja, instytucjonalizacja lub zgon) (grupa ZPK) oraz badanych, u których ZPK nie wystąpił (grupa NZPK). Podano wartości średnie i odchylenia standardowe (średnia  $\pm$  SD) dla zmiennych ilościowych oraz wartości procentowe dla zmiennych jakościowych. *Pre-frail* – stan poprzedzający rozwój zespołu kruchości (spełnione 1-2 kryteriów zespołu kruchości)

Table III. Cohort functional characteristics organized by incidence of the composite endpoint (fall, hospitalization, institutionalization or death) within 1 year [met endpoint (ZPK), did not meet endpoint (NZPK)]. Mean values and standard deviations (mean  $\pm$  SD) for quantitative variables and percentages (95% Confidence interval) for categorical variables

Zmienna	Cała grupa n = 70	ZPK n = 19	NZPK n = 51	ZPK vs. NZPK Wartość P
Krótką Skala Oceny Stanu Umysłowego, punkty	29,2 $\pm$ 1,3	29,1 $\pm$ 1,4	29,3 $\pm$ 1,3	0,303
Geriatryczna Skala Oceny Depresji, punkty	3,29 $\pm$ 2,91	3,26 $\pm$ 3,35	3,29 $\pm$ 2,77	0,593
Skala Barthel, punkty	99,4 $\pm$ 1,7	99,5 $\pm$ 1,6	99,3 $\pm$ 1,7	0,733
Skala Oceny Złożonych Czynności Życia Codziennego (Lowton), punkty	26,7 $\pm$ 1,0	26,4 $\pm$ 1,6	26,8 $\pm$ 0,5	0,593
Tinetti POMA, punkty	27,3 $\pm$ 1,7	26,7 $\pm$ 2,7	27,5 $\pm$ 0,9	0,765
Test Wstań i Idź, s	8,71 $\pm$ 2,41	9,79 $\pm$ 3,29	8,31 $\pm$ 1,87	0,134
6-Minutowy Test Chodu, m	436 $\pm$ 83	427 $\pm$ 110	439 $\pm$ 72	0,530
Niezamierzony spadek masy ciała – spełnione kryterium zespołu kruchości Fried* (spadek masy ciała $\geq$ 4.54 kg), %	8,6	0	11,8	0,279
Niezamierzony spadek masy ciała – spełnione kryterium zespołu kruchości Saum** (utrata masy ciała $\geq$ 5 kg), %	7,1	0	9,8	0,371
Niezamierzony spadek masy ciała – spełnione zmodyfikowane kryterium Saum***, %	8,6	5,3	9,8	0,902
Siła uścisku ręki, kg	57,9 $\pm$ 29,3	55,9 $\pm$ 22,4	58,7 $\pm$ 31,6	0,911
Mała siła uścisku ręki – spełnione kryterium zespołu kruchości Fried*, %	4,3	0	5,9	0,676
Mała siła uścisku ręki – spełnione kryterium zespołu kruchości Saum**, %	4,3	0	5,9	0,676
Mała siła uścisku ręki – spełnione zmodyfikowane kryterium Saum***, %	14,3	5,3	17,6	0,351
Zwykła prędkość chodu m/s	1,24 $\pm$ 0,26	1,12 $\pm$ 0,32	1,29 $\pm$ 0,22	0,020
Spowolnienie chodu – spełnione kryterium zespołu kruchości Fried*, %	4,3	15,8	0	0,025
Spowolnienie chodu – spełnione kryterium zespołu kruchości Saum**, %	9,8	21,1	2,0	0,025

Spowolnienie chodu – spełnione zmodyfikowane kryterium Saum <sup>***</sup> , %	9,8	21,1	2,0	0,025
Mała wytrzymałość, wyczerpanie – spełnione kryterium Fried <sup>*</sup> , %	7,1	5,3	7,8	0,882
Aktywność fizyczna <sup>*</sup> , Kcal/tydzień	5558±7347	3305±2302	6398±8363	0,309
Aktywność fizyczna <sup>**</sup> , wynik	18,1±10,4	15,7±7,4	18,9±11,3	0,472
Mała aktywność fizyczna – spełnione kryterium Fried <sup>*</sup> , %	5,7	5,3	5,9	0,631
Mała aktywność fizyczna – Spełnione kryterium Saum <sup>**</sup> , %	22,9	31,6	19,6	0,292
Mała aktywność fizyczna – spełnione zmodyfikowane kryterium Saum <sup>***</sup> , %	15,7	21,1	13,7	0,704
Częstość <i>pre-frail</i> wg kryteriów Fried <sup>*</sup> , %	24,3	21,1	25,5	0,943
Częstość <i>pre-frail</i> wg kryteriów Saum <sup>**</sup> , %	41,4	47,4	39,2	0,541
Częstość <i>pre-frail</i> wg zmodyfikowanych kryteriów Saum <sup>***</sup> , %	41,4	42,1	41,2	0,945
Częstość zespołu kruchości wg kryteriów Fried <sup>*</sup> , %	0	0	0	1,000
Częstość zespołu kruchości wg kryteriów Saum <sup>**</sup> , %	0	0	0	1,000
Częstość zespołu kruchości wg zmodyfikowanych kryteriów Saum <sup>***</sup> , %	0	0	0	1,000

\* Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Fried i wsp. [14] przy użyciu kwestionariusza Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire [15,16] oceny aktywności fizycznej. \*\* Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Saum i wsp. [17] przy użyciu zmodyfikowanej wersji Kwestionariusza Aktywności Fizycznej dla Osób Starszych (PAQE) [18] oceny aktywności fizycznej. \*\*\* Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Saum i wsp. [17], z wartościami odcięcia opartymi o wartość dolnego kwintyla wyników w badanej grupie w odniesieniu do siły uścisku ręki, zwykłej prędkości chodu i aktywności fizycznej (zmodyfikowana wersja Kwestionariusza Aktywności Fizycznej dla Osób Starszych (PAQE) [18]) oraz  $\geq 5\%$  niezamierzonej utraty masy ciała w ciągu roku.

\*According to criteria proposed by Fried et al [14] using Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire [15,16] for physical activity assessment. \*\* According to criteria proposed by Saum et al [17] using a modified version of the Physical Activity Questionnaire for the Elderly (PAQE) [18] for physical activity assessment. \*\*\* According to modified Saum et al criteria [17] with cutoff values based on the lowest-quintile approach for weakness, slowness, physical activity (modified version of the Physical Activity Questionnaire for the Elderly (PAQE) [18] used for physical activity assessment) and  $\geq 5\%$  one-year unintentional weight loss in the cohort.

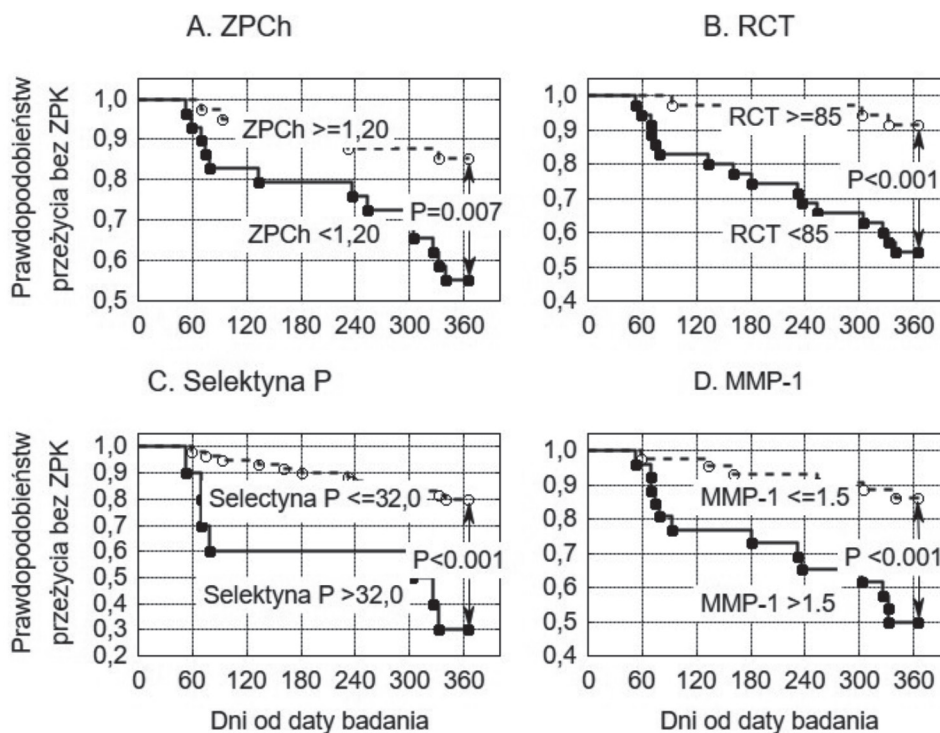
niż 32 ng/ml ( $P < 0,001$ ), i stężeniem MMP-1 większym niż 1,5 ng/ml ( $p < 0,001$ ) (rycina 1). Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że RCT (iloraz szans (OR) = 0,93, 95% CI = 0,88–0,98,  $P = 0,011$ ) i stężenie selektyny P (OR = 1,12, 95% CI = 1,02–1,23,  $P = 0,015$ ) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi wystąpienia ZPK w okresie rocznej obserwacji.

## Dyskusja

Pomimo wielochorobowości i polipragmazji, badana grupa spełniała kryteria zdrowego starzenia, na co wskazywał dobry stan funkcjonalny wszystkich badanych. Co prawda u 24,3% badanych stwierdzono stan poprzedzający rozwój zespołu kruchości (*pre-frail*), jednak żaden z badanych nie spełniał kryteriów rozpoznania zespołu kruchości. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zdrowe starzenie określane jest jako proces nabywania i utrzymywania sprawności funkcjonalnej, która umożliwia zacho-

wanie dobrostanu i realizację celów stanowiących dla starszej osoby wartość. [20]. Zgodnie z tą definicją, brak choroby nie jest wymogiem definicji zdrowego starzenia, pod warunkiem, że rozpoznane choroby są odpowiednio leczone, a sprawność funkcjonalna pozwala osobom starszym „być i realizować swoje cele” (np. zaspokajanie podstawowych potrzeb, uczenie się, podejmowanie decyzji, przemieszczanie się, budowanie i utrzymywanie relacji oraz wkład w społeczeństwo) [20].

Z punktu widzenia zdrowia publicznego istotne znaczenie ma identyfikacja osób, które z największym prawdopodobieństwem skorzystają z wczesnej profilaktyki [4,8]. W badanej grupie nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy fenotypowymi kryteriami zespołu kruchości (z wyjątkiem ZPCh), a ryzykiem wystąpienia zdarzeń objętych ZPK. Poza ZPCh, zależności takie stwierdzono dla RCT i dwóch laboratoryjnych biomarkerów: MMP-1 i selektyny P, z których



Rycina 1. Prawdopodobieństwo przeżycia bez ZPK u badanych podzielonych według wartości odcięcia: A. Zwykłej prędkości chodu (ZPCh), 1,2 m/s, B. Rozkurczowego ciśnienia krwi (RCT), 85 mm Hg, C. Stężenia selektyny P w surowicy 32 ng/ml i D. Stężenia metaloproteinazy macierzy 1 (MMP-1) w surowicy, 1,5 ng/ml. Złożony punkt końcowy (ZPK) obejmował następujące zdarzenia niepożądane: upadki, hospitalizację, instytucjonalizację i zgon

Figure 1. Probability of ZPK-free survival in subjects divided according to cut-off values: A. Usual pace gait speed (ZPCh) 1.2 m/s, B. Diastolic blood pressure (RCT), 85 mm Hg, C. P-selectin serum concentration 32 ng/ml and D. Matrix Metalloproteinase-1 serum concentration, 1.5 ng/ml (MMP-1). The composite endpoint (ZPK) included the following adverse events: falls, hospitalization, institutionalization and death

RCT i Selektyna P były niezależnymi predyktorami ZPK w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej. Stwierdzono ponadto słabą korelację między ZPCh a RCT oraz silną korelację między MMP-1, a selektyną P. Może to sugerować, że stężenia MMP-1 i selektyny P są wskaźnikami tego samego czynnika przyczynowego, który odpowiada za zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Zwiększone ryzyko ZPK w badanej grupie związane było z ZPCh mniejszą od 1,2 m/s. W wielu badaniach wykazano że spowolnienie chodu jest predyktorem niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w różnych kohortach starszych osób [9, 21, 22]. Również nasza

poprzednia analiza [12] wykazała, że spowolnienie jest wskaźnikiem niekorzystnego rokowania. Ostatnie badania umożliwiają zrozumienie patofizjologicznego związku między spowolnieniem chodu, a starzeniem się wielu narządów [23, 24]. W związku z prostą metodologią pomiaru prędkości chodu, wskaźnik ten został uznany za jeden z najbardziej przydatnych markerów starzenia się, służący określeniu optymalnej opieki w codziennej praktyce klinicznej [9]. Jednak różne kohorty starszych osób wymagają zróżnicowanych progów diagnostycznych testów, które optymalizowałyby czułość i swoistość przewidywania ryzyka zdarzeń niepożądanych. Nasze badanie sugeruje



wartość odcięcia 1,2 m/s zwykłej prędkości chodu dla osób w okresie wczesnej starości, charakteryzujących się zdrowym starzeniem. Liczebność badanej grupy była zbyt mała, aby zaproponować jednoznacznie tę wartość diagnostyczną. Niemniej jednak uzyskane wyniki wskazują, że wartość diagnostyczna zwykłej prędkości chodu u zdrowych osób w starszym wieku powinna być większa, niż wartości proponowane jako wskaźniki zespołu kruchości [9].

Małe RCT było kolejnym wskaźnikiem zwiększonego ryzyka ZPK w badanej grupie. Starzenie się naczyń wiąże się ze zwiększeniem sztywności tętnic, co prowadzi do wzrostu skurczowego ciśnienia krwi (SCT) i ciśnienia tętna oraz spadku RCT [25, 26]. Jednak badania nad związkiem między małym RCT, a niekorzystnymi zdarzeniami zdrowotnymi u osób starszych są sprzeczne. W dużych metaanalizach stwierdzono, że ryzyko śmiertelności sercowo-naczyniowej i ogólnej zwiększa się wraz ze wzrostem SCT i RCT. W badaniach tych nie stwierdzono, aby w którejkolwiek grupie wiekowej, łącznie z osiemdziesięciolatkami, istniał próg wartości ciśnienia tętniczego, na przykład 115/75 mm Hg (mierzone w gabinecie), a nawet 110/65 (pomiaru poza gabinetem), poniżej których znacząco zwiększa się ryzyko śmiertelności [27, 28]. Inne badania wykazały jednak zwiększoną śmiertelność u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego i małym RCT [29] oraz u starszych osób z zespołem kruchości [30]. Mężczyźni w wieku od 42 do 53 lat, u których SCT zwiększało się, a RCT ulegało zmniejszeniu, mieli zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, niezależnie od wartości bezwzględnych ciśnienia krwi lub innych czynników ryzyka. Wskazuje to, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta u osób z jednoczesnym wzrostem SCT i spadkiem RCT [31]. Małe ciśnienie krwi wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem upadków u starszych [32].

Według niektórych autorów, możliwa jest zależność typu krzywej J między RCT, a niekorzystnymi zdarzeniami zdrowotnymi (w tym śmiertelnością) u starszych osób [33]. Liczebność badanej grupy była jednak zbyt mała, aby zaproponować wartość diagnostyczną RCT jako wskaźnika prognostycznego zwiększonego ryzyka niekorzystnych zdarzeń u osób w starszym wieku, charakteryzujących się zdrowym starzeniem. Chociaż nasze badanie sugeruje przydatność małego RCT jako markera zwiększonego ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń zdrowotnych u osób starszych, obserwacji tej nie należy traktować

jako podstawy do podejmowania decyzji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w badanej grupie dwa wskaźniki biochemiczne: selektyna P i MMP-1 były markerami zwiększonego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego. Selektyna P należy do rodziny selektyn – cząsteczek adhezyjnych uczestniczących w reakcji zapalnej. Wytwarzana jest przez płytki krwi i komórki śródbłonna w odpowiedzi na zwiększone stężenia mediatorów stanu zapalnego. Interakcja pomiędzy selektyną P, a ligandem glikoproteinowym 1 tej selektyny inicjuje aktywację leukocytów, ich adhezję, rolowanie oraz wynaczynienie w ogniskach zapalnych [34]. Coraz większy jest zakres wiedzy na temat kluczowej roli, jaką selektyna P odgrywa w patogenezie miażdżycy i chorób układu krążenia [34], nowotworów złośliwych [35] i zakażeń, w tym Covid-19 [36]. Starzenie się i kruchość zwiększają ekspresję płytkowej selektyny P [37]. Stężenie selektyny P u osób w wieku 70 lat lub więcej z zespołem kruchości i sarkopenią było większe, niż w grupie kontrolnej bez sarkopenii i bez zespołu kruchości [38].

Większą ekspresję selektyny P w błonie płytek krwi stwierdzono u starszych pacjentów z zespołem kruchości, co poprzez zwiększenie aktywności płytek może prowadzić do większego ryzyka zakrzepicy i oporności na aspirynę w tej populacji [39]. W badanej przez nas grupie nie stwierdzono zespołu kruchości u żadnego z uczestników, a jednak selektyna P okazała się być niezależnym czynnikiem ryzyka ZPK. Sugeruje to potencjalne znaczenie tego wskaźnika jako predyktora niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych u zdrowo-starzejących się osób w okresie wczesnej starości. MMP-1 należy do rodziny endopeptydaz (kolagenaz) zawierających cynk, które odgrywają ważną rolę zarówno w fizjologicznej, jak i patologicznej przebudowie tkanki oraz uczestniczą w obrocie włókien kolagenowych w przestrzeni pozakomórkowej. MMP-1 uczestniczy również w rozszczepianiu szeregu substratów pozamacierzowych i cząsteczek powierzchniowych komórek, co sugeruje jej rolę w regulacji zachowania komórek [40]. MMP-1 odgrywa ważną rolę w różnorodnych procesach fizjologicznych (morfogeneza tkanek i gojenie ran) i patologicznych (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, rozedma płuc, nowotwory i choroby zwłóknieniowe [38], a także osteoporoza i choroby sercowo-naczyniowe [41]).

Zdrowi stulatkowie mają średnie stężenie MMP-1 porównywalne z młodszymi zdrowymi osobami

z grupy kontrolnej i mniejsze niż pacjenci w wieku 28-39 lat, z przebyłym zawałem serca, co wskazuje na możliwe znaczenie MMP-1 jako markera starzenia się układu sercowo-naczyniowego [42]. Związek między zwiększonym stężeniem MMP-1, a ryzykiem ZPK w badanej przez nas grupie jest trudny do wyjaśnienia. Biorąc jednak pod uwagę znaczenie tego enzymu w procesach starzenia się tkanek [42], można go uznać za marker przyspieszonego biologicznego starzenia się badanych, u których wystąpiły niekorzystne zdarzenia zdrowotne w ciągu rocznej obserwacji. Wydaje się, że także inne wskaźniki zwiększonego ryzyka niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych w badanej przez nas grupie można uznać za wskaźniki przyspieszonego starzenia biologicznego.

Głównym ograniczeniem tego badania była mała liczebność grupy. Związane to było z nieprzewidywanymi trudnościami w rekrutacji ochotników do badania, mimo że mieli oni możliwość wykonania badania zarówno w naszym centrum medycznym, jak i w miejscu swojego zamieszkania. Zagadnienie to zostało omówione w naszej poprzedniej publikacji [11], w której wskazaliśmy również, że badana przez nas grupa nie jest reprezentatywna dla ogólnej populacji starszych osób, a jedynie dla kohorty zdrowo-starzejących się osób w okresie wczesnej starości. Nasze obserwacje, wraz z obserwacjami innych autorów, potwierdzają przydatność prostych, tanich i dobrze znanych pomiarów, takich jak rozkurczowe ciśnienie krwi i zwykła prędkość chodu, w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych. Potencjalnym predyktorem takich zdarzeń okazała się selektyna P. Chociaż oznaczanie stężeń wskaźników biochemicznych, takich jak cząsteczki adhezyjne, ze względu na małą dostępność badań i wysoki koszt jest obecnie przydatne jedynie w badaniach naukowych, to test

ten może zostać wprowadzony do praktyki klinicznej w przyszłości. W obliczu szybkiego starzenia się społeczeństw, promocja zdrowego starzenia i opracowanie skutecznych programów profilaktyki niekorzystnych zdarzeń zdrowotnych jest konieczne, aby sprostać wyzwaniom stojącym przed systemami opieki medycznej i społecznej. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia najbardziej przydatnych metod identyfikacji osób, które mogą odnieść największe korzyści z wczesnych interwencji profilaktycznych.

## Wnioski

Małe rozkurczowe ciśnienie tętnicze i zwiększone stężenie selektyny P są czynnikami prognostycznymi zwiększonego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego upadki, hospitalizację, instytucjonalizację i zgon w okresie wczesnej starości osób spełniających kryteria zdrowego starzenia.

## Finansowanie

Projekt zrealizowany w ramach prac statutowych KNW-1-014/K/6/Z, KNW-1-055/K/7/Z i KNW-1-026/K/8/Z Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

## Konflikt interesów/Conflict of interest

Nie/none

## Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agnieszka Batko-Szwaczka  
Klinika Geriatrii, Górnośląskie Centrum Medyczne  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice  
☎ (+48 32) 359 82 39  
✉ abatko-szwaczka@sum.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Madrazo Cabo JM, Monter Valera NA, Hernández Sánchez EJ, Ruiz Sánchez M, Sánchez Machorro G, Kurezyn Díaz C. Demographic variables associated with Covid-19 mortality. *J Public Health Res.* 2020;9(4):1827.
2. Ogura S, Jakovljevic MM. Editorial: Global Population Aging – Health Care, Social and Economic Consequences. *Front Public Health.* 2018;6:335.
3. Puig J, Biarnes C, Pedraza S, et al. The Aging Imageomics Study: rationale, design and baseline characteristics of the study population. *Mech Ageing Dev.* 2020;189:111257.
4. Lee SJ, Kim CM. Individualizing Prevention for Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(2):229-34.
5. Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, et al. Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(11):115.
6. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, Salimi S, Sierra F, de Cabo R. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell.* 2020;19(2):e13080.
7. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther.* 2017;40:1-36.

8. Liotta G, Ussai S, Illario M, et al. Frailty as the Future Core Business of Public Health: Report of the Activities of the A3 Action Group of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP on AHA). *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2843.
9. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, et al. Predicting risk and outcomes for frail older adults: an umbrella review of frailty screening tools. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017;15:1154-208.
10. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394:1365–75.
11. Batko-Szwaczka A, Dudzińska-Griszek J, Hornik B, et al. Frailty Phenotype: Evidence of Both Physical and Mental Health Components in Community-Dwelling Early-Old Adults. *Clin Interv Aging*. 2020;15:141-50.
12. Batko-Szwaczka A, Wilczyński K, Hornik B, et al. Predicting Adverse Outcomes in Healthy Aging Community-Dwelling Early-Old Adults with the Timed Up and Go Test. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1263-70.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci*. 2001;56A:M146-M156.
15. Taylor HL, Jacobs DR Jr, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31:741-55.
16. Siscovick DS, Fried L, Mittelmark M, Rutan G, Bild D, O'Leary DH. Exercise intensity and subclinical cardiovascular disease in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:977-86.
17. Saum KU, Müller H, Stegmaier C, Hauer K, Raum E, Brenner H. Development and evaluation of a modification of the Fried frailty criteria using population-independent cutpoints. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2110-5.
18. Voorrips LE, Ravelli AC, Dongelmans PC, Deurenberg P, Van Staveren WA. A physical activity questionnaire for the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23:974-9.
19. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157:471-81.
20. World Health Organization. Ageing: Healthy ageing and functional ability. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ageing-healthy-ageing-and-functional-ability>. Accessed 2020-12-15.
21. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.
22. Jung HW, Jang IY, Lee CK, et al. Usual gait speed is associated with frailty status, institutionalization, and mortality in community-dwelling rural older adults: a longitudinal analysis of the Aging Study of Pyeongchang Rural Area. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1079-89.
23. Manini TM, Patel SM, Newman AB, et al. Identification of Sarcopenia Components That Discriminate Slow Walking Speed: A Pooled Data Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1419-28.
24. Blumen HM, Brown LL, Habeck C, et al. Gray matter volume covariance patterns associated with gait speed in older adults: a multi-cohort MRI study. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(2):446-60.
25. Battistoni A, Michielon A, Marino G, Savoia C. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. *High Blood Pressure. Cardiovasc Prev*. 2020;27(4):299-308.
26. Kotsis V, Stabouli S, Karafyllis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*. 2011;29(10):1847-53.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
28. Li Y, Thijs L, Zhang ZY, et al. International Database on Ambulatory and Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Opposing Age-Related Trends in Absolute and Relative Risk of Adverse Health Outcomes Associated With Out-of-Office Blood Pressure. *Hypertension*. 2019;74(6):1333-42.
29. Kim JK, Crimmins EM. Blood Pressure and Mortality: Joint Effect of Blood Pressure Measures. *J Clin Cardiol Cardiovasc Ther*. 2020;2(1):1009.
30. Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Age Ageing*. 2020;49(5):807-13.
31. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):673-80.
32. Klein D, Nagel G, Kleiner A, et al. Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr*. 2013;13:50.
33. Robles NR, Fici F, Grassi G. J-shaped curve for cardiovascular mortality: systolic or diastolic blood pressure? *J Nephrol*. 2019;32(3):347-53.
34. Lyngbakken MN, Myhre PL, Røsjo H, Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(1):33-60.
35. Borsig L. Selectins in cancer immunity. *Glycobiology*. 2018;28(9):648-55.
36. Campo G, Contoli M, Fogagnolo A, et al. Over time relationship between platelet reactivity, myocardial injury and mortality in patients with SARS-CoV-2-associated respiratory failure. *Platelets*. 2020 Dec3:1-8.

37. Hernández B, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Increased platelet function during frailty. *Exp Hematol.* 2019;77:12-25.e2.
38. Marzetti E, Picca A, Marini F, et al. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Exp Gerontol.* 2019;122:129-38.
39. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radic Biol Med.* 2020;149:64-71.
40. Pardo A, Selman M. MMP-1: the elder of the family. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(2):283-88.
41. Azevedo A, Prado AF, Feldman S, de Figueiredo FAT, Dos Santos MCG, Issa JPM. MMPs are Involved in Osteoporosis and are Correlated with Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 2018;24(16):1801-10.
42. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017;1864(11 Pt A):2015-25.
43. Vicent L, Martínez-Sellés H, Ariza-Solé A, Lucia A, Emanuele E, Bayés-Genís A, Fernández-Avilés F, Martínez-Sellés M. A panel of multibiomarkers of inflammation, fibrosis, and catabolism is normal in healthy centenarians but has high values in young patients with myocardial infarction. *Maturitas.* 2018;116:54-8.