

**Universidad de Oviedo**

**Centro Internacional de Postgrado**

**Máster Universitario en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos**

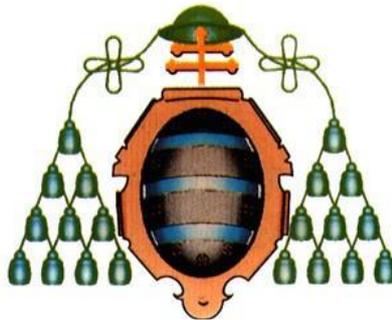
# **Niveles de leptina e insulina y riesgo de fragilidad en mayores de 60 años**

**Ana Valdés Bécares**

**15 de mayo de 2015**

**Trabajo Fin De Máster**





**Universidad de Oviedo**

**Centro Internacional de Postgrado**

**Máster Universitario en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos**

# **Niveles de leptina e insulina y riesgo de fragilidad en mayores de 60 años**

**Trabajo Fin De Máster**

Ana Valdés Bécares

**Autora**

Alberto Lana Pérez

**Tutor**

## **AGRADECIMIENTOS**

---

En primer lugar, como no podría ser de otra manera, a Alberto Lana Pérez, por haber aceptado la tutorización de este trabajo y por su esfuerzo y dedicación, pero sobre todo, por sus ánimos y confianza depositada en mí en todo momento.

En segundo lugar, a Fernando Rodríguez Artalejo, a Esther López García y al resto de investigadores del proyecto ENRICA, sin cuyo trabajo previo no hubiera sido posible la realización de esta investigación.

En último lugar y no por ello menos importante, a mi familia, en especial a mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional.

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Envejecimiento poblacional .....	1
1.2 Fragilidad .....	3
1.2.1 Definición .....	3
1.2.2 Prevalencia y repercusión .....	4
1.2.3 Factores de riesgo.....	6
1.3 Leptina e insulina.....	7
1.4 Justificación .....	10
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	11
2.1 Hipótesis .....	11
2.2 Objetivos .....	11
3. SUJETOS Y MÉTODOS .....	12
3.1 Diseño del estudio .....	12
3.2 Participantes.....	13
3.3 Variables del estudio .....	14
3.3.1 Leptina e insulina.....	14
3.3.2 Fragilidad.....	14
3.3.3 Variables potencialmente confusoras .....	15
3.4 Análisis de datos.....	17
4. RESULTADOS.....	19
4.1 Descripción de la muestra .....	19
4.2 Niveles plasmáticos de leptina e insulina.....	21
4.3 Incidencia de fragilidad .....	22

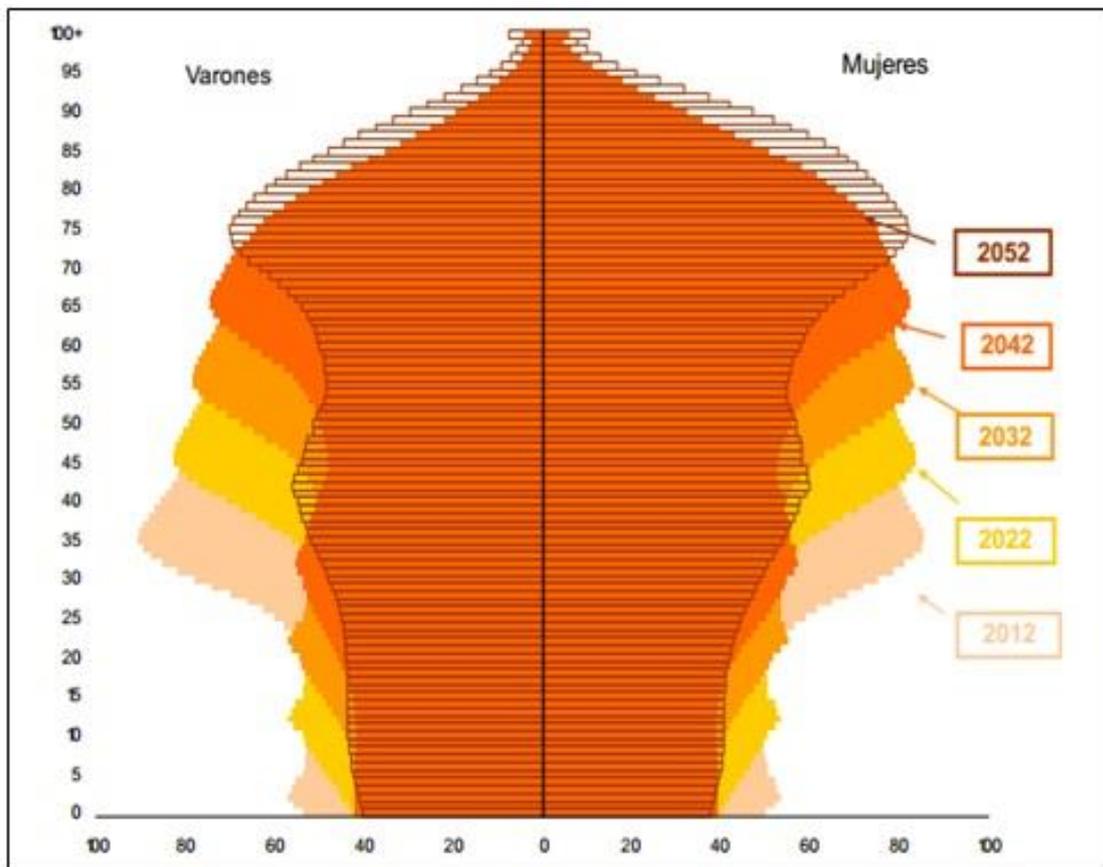
4.4 Asociación entre los niveles de leptina e insulina y fragilidad .....	24
5. DISCUSIÓN .....	31
6. CONCLUSIONES .....	38
7. REFERENCIAS .....	39

### 1.1 Envejecimiento poblacional

Desde hace varias décadas, los avances y mejoras sanitarias y sociales han llevado a un aumento significativo de la esperanza de vida, con el consiguiente envejecimiento de la población<sup>1</sup>. Desde una perspectiva global, éste es un hecho demográfico muy positivo, pues es un indicador innegable de la mejora en las condiciones de vida. Sin embargo, el desafío social y sanitario que representa no debe escapar al interés de los gobiernos de los países y de sus ciudadanos.

Según los últimos datos y estimaciones de la División de Estadística de las Naciones Unidas publicados por el Instituto Nacional de Estadística, el porcentaje de adultos mayores de 65 años a nivel mundial en el 2010 era de un 7,6%, mientras que en 2050 será más del doble (16,6%)<sup>2</sup>. Esto significa que en 2050 en torno a 2.000 millones de habitantes tendrán más de 65 años, de los cuales 400 millones serán mayores de 80 años<sup>3</sup>. De esta manera, y como señalamos previamente, esta es ya una situación con importantes repercusiones socioeconómicas que debe obligar a realizar grandes cambios en la planificación y prestación de servicios sanitarios<sup>1,3</sup>.

En España, el envejecimiento demográfico es todavía más acusado, no ya cuando se compara con los países económicamente más desfavorecidos, sino también con respecto al resto de países de su entorno. Además, se estima que esta evolución se mantendrá en los próximos años (**figura 1**). España lleva varias décadas siendo uno de los países con mayor esperanza de vida a nivel mundial<sup>1</sup> y su población anciana se ha multiplicado por ocho desde 1900<sup>1</sup>, con un porcentaje de mayores de 65 años en 2014 de 17,7%<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Pirámide de población de España. Proyección de población a largo plazo: 2012-2052. Porcentaje de población en el eje de abscisas y grupos de edad en ordenadas (Tomada de Instituto Nacional de Estadística<sup>2</sup>).

Cuando hablamos del envejecimiento de las personas y no del envejecimiento demográfico o poblacional, se utilizan tres términos de forma indiferente para definir a las personas mayores físicamente vulnerables que requieren de cuidados específicos: dependencia, comorbilidad y fragilidad. Estas expresiones están muy relacionadas entre sí; sin embargo, se tratan de entidades clínicas diferentes, y cada una de ellas precisa unas estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas especializadas<sup>5,6</sup>.

La dependencia, término muy utilizado en España durante los últimos años, se puede definir como la dificultad o imposibilidad para llevar a cabo aquellas actividades básicas para una vida independiente. Aproximadamente el 5% de los adultos mayores de 65 años son totalmente dependientes y el 20-30% de los mayores de 70 presentan algún grado de dependencia<sup>5</sup>.

Por otra parte, la comorbilidad indica la presencia simultánea de dos o más enfermedades diagnosticadas en un individuo. Con la edad, se produce un notable incremento de esta entidad y, con ello, además de aumentar el riesgo de dependencia y mortalidad, también se produce un mayor gasto y utilización de los servicios sanitarios<sup>5</sup>. Mención aparte merece el concepto de fragilidad, pues es la variable dependiente de esta investigación.

## **1.2 Fragilidad**

### *1.2.1 Definición*

Con el paso de los años, la población general experimenta una disminución gradual de la reserva fisiológica<sup>3</sup>. Este declive se ve acentuado en un síndrome geriátrico clínicamente relevante, conocido como fragilidad, en el cual se produce un trastorno de múltiples sistemas fisiológicos inter-relacionados<sup>3,7</sup>. En la fragilidad, debido a un fallo en los mecanismos homeostáticos, se desarrolla un estado de mayor vulnerabilidad ante estresores internos y/o externos, como pueden ser temperaturas extremas, patologías agudas o exacerbaciones de una enfermedad crónica<sup>3,5,7</sup>. Fried et al<sup>8</sup> operacionalizaron la definición de adulto mayor frágil que goza de un mayor consenso entre clínicos e investigadores de todo el mundo. Según los llamados criterios de Fried, la fragilidad está basada en las siguientes cinco características:

- Pérdida de peso involuntaria: toda pérdida superior a 4,5 kilogramos o de un 5% o más del peso corporal del individuo en el último año.
- Debilidad: medida por la fuerza de agarre y ajustada por sexo e índice de masa corporal (IMC). Se consideran débiles los individuos que se encuentren por debajo del percentil 20 en la cohorte seleccionada al inicio del estudio.
- Velocidad de marcha lenta: los adultos que se encuentren en el quintil inferior de la población a estudio, en función del sexo y altura. Esta prueba consiste en calcular el tiempo que emplean los individuos estudiados en caminar 4,6 metros.

- Agotamiento: presencia prácticamente constante de agotamiento, durante 3-4 días a la semana, estimado en base a dos preguntas de la escala de depresión del centro de EE.UU. para estudios epidemiológicos (CES-D scale)<sup>9</sup>.
- Bajo nivel de actividad física: los adultos presentes en el quintil inferior de la muestra en relación a las kilocalorías gastadas a la semana que refieran los propios encuestados. Como ejemplo a la actividad física realizada en este colectivo de población, en la cohorte del “*Cardiovascular Health Study*” (CHS), el percentil 20 en hombres se situaba en 383 kilocalorías por semana y 270 en las mujeres.

La presencia de tres o más de estas variables constituye el criterio para clasificar a un individuo como frágil, mientras que aquellos adultos que presenten una o dos características son categorizados como pre-frágiles<sup>8</sup>.

Aunque más adelante se comentarán con mayor profundidad los factores de riesgo que convierten al adulto mayor en un adulto frágil, se puede afirmar que este proceso está relacionado tanto con factores genéticos como ambientales, así como con mecanismos epigenéticos, que intervienen en la regulación de la expresión genética, y cuyo papel en el desarrollo de la fragilidad podría ser importante, aunque todavía esté poco estudiado<sup>3</sup>. En general, el cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmune y los músculos esqueléticos son los órganos más estudiados en la fragilidad, ya que se cree que son los sistemas que más influyen en este proceso<sup>3</sup>.

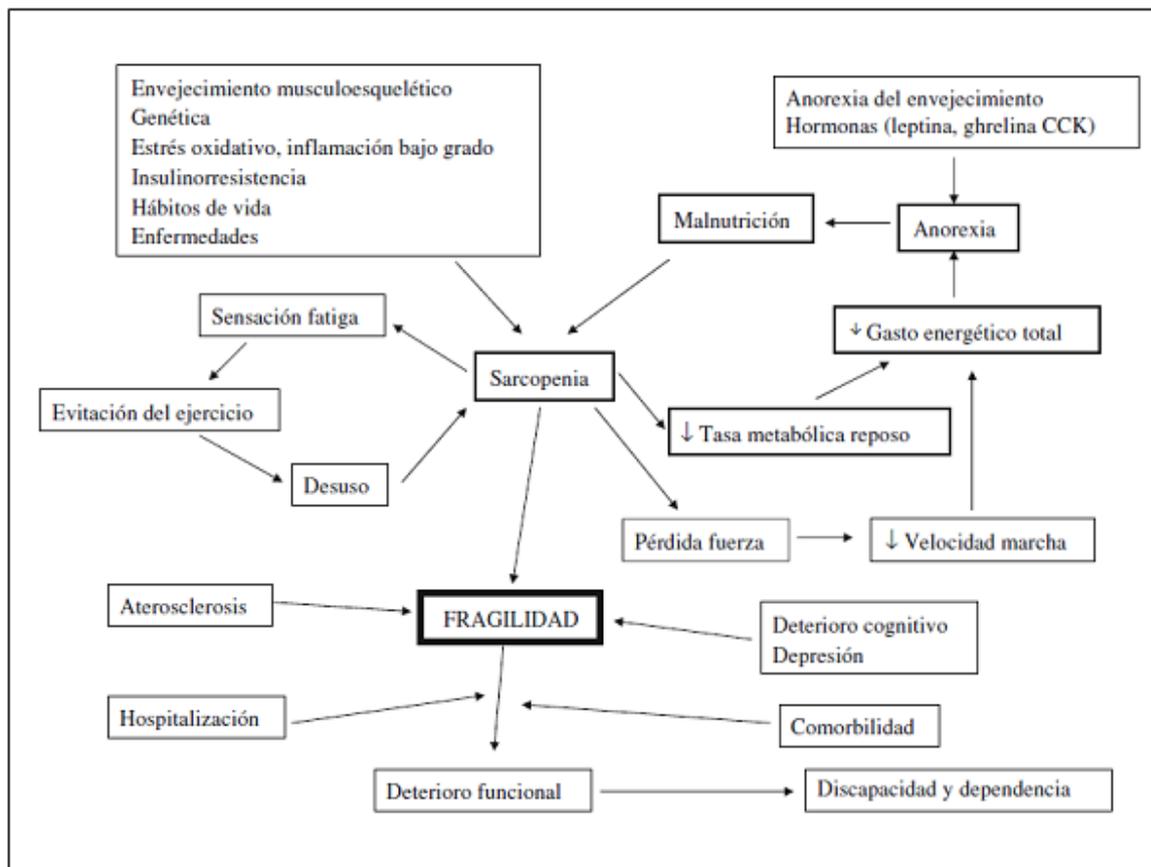
### *1.2.2 Prevalencia y repercusión*

En la actualidad, la fragilidad no se trata de un diagnóstico clínico habitual, y no suele registrarse en las historias clínicas. No obstante, se calcula que este síndrome afecta a un 10% de la población mayor de 60 años, situándose este porcentaje en el 25% entre aquellas personas de más de 80 años<sup>10</sup>.

García-García et al<sup>11</sup> seleccionaron una muestra de 2.488 individuos mayores de 65 años residentes en Toledo (España) para estudiar en ellos la presencia de fragilidad. Según los criterios de Fried citados, un 41,8% de la muestra fue clasificada como pre-frágil y un 8,4% como frágil. Además, en los adultos de más de 84 años, se alcanzó un porcentaje de fragilidad del 27,3%. Asimismo, en una investigación llevada a cabo en Madrid en mayores de 65 años, la prevalencia de fragilidad fue del 10,3%, siendo este porcentaje superior en las mujeres<sup>6</sup>.

Una vez que una persona es diagnosticada como frágil, es más probable que su estado de fragilidad avance y empeore a que se produzca una mejoría. Además, esta patología se asocia con una disminución de la calidad de vida, así como con un mayor riesgo de hospitalización y de efectos adversos para la salud, como pérdida de la movilidad, caídas, dependencia, demencia, e incluso muerte<sup>3,7,10</sup>. En un estudio llevado a cabo en individuos hospitalizados de más de 60 años, prácticamente un tercio de los pacientes presentaban fragilidad. Además, estos individuos tenían mayor riesgo de mortalidad y precisaban más días de ingreso hospitalario, lo que naturalmente se traduce en un incremento del coste sanitario<sup>12</sup>. Por tanto, así entendida, la fragilidad tendría un interesante valor pronóstico, al poder ser utilizada como un indicador temprano de dependencia y mortalidad de la población.

La **figura 2** que aparece a continuación muestra un esquema general del proceso de la fragilidad, en apariencia complejo por su multitud de relaciones, en el que la sarcopenia y el deterioro funcional son aspectos centrales.



**Figura 2.** Ciclo de la fragilidad. Tomada de Abizanda P<sup>13</sup> y modificada según Fried et al<sup>8</sup>.

### 1.2.3 Factores de riesgo

En los últimos años ha emergido un gran número de investigaciones que tratan de encontrar las causas de este síndrome. En términos generales, la fragilidad se ha asociado con múltiples factores sociodemográficos, como el bajo nivel socioeconómico, la edad avanzada, ser mujer, y otras de tipo clínico, como el deterioro cognitivo, las patologías crónicas asociadas, la depresión o el hábito tabáquico, entre otras<sup>10,11,14,15</sup>. Más recientemente, diversos estudios se han acercado a la relación entre la dieta y la fragilidad, primero estudiando la implicación de determinados patrones dietéticos, como la dieta mediterránea y otros mundialmente considerados saludables<sup>7,16,17</sup>, y después mediante el estudio de nutrientes concretos, como las proteínas y las vitaminas<sup>18,19</sup>. En términos generales, se ha demostrado que la calidad de la alimentación está inversamente relacionada con la incidencia de fragilidad. Además, también se estableció una relación entre una

nutrición adecuada con un menor riesgo de presentar bajos niveles de actividad física y velocidad de la marcha lenta<sup>7,16</sup>.

Aunque se conocen ya bastantes asociaciones, indagar en las causas de la fragilidad continúa siendo necesario. Determinados biomarcadores han sido también estudiados como posibles precursores o al menos marcadores precoces de fragilidad. En un estudio desarrollado sobre la cohorte del CHS, se estudiaron aquellos componentes del síndrome metabólico que podrían asociarse a la fragilidad, y sus autores concluyeron que los niveles de proteína C reactiva estaban directamente relacionados con la incidencia de fragilidad<sup>20</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la fragilidad está asociada con niveles elevados de interleucina-6 y factor alfa de necrosis tumoral, mientras que la actividad de las esterasas se ve disminuida en este colectivo de pacientes<sup>21</sup>.

### **1.3 Leptina e insulina**

La leptina es una hormona peptídica producida principalmente por el tejido adiposo. Este péptido es secretado al torrente sanguíneo y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para así poder unirse a sus receptores<sup>22,23</sup>. A medida que se incrementan los depósitos de grasa, se ve aumentada también la síntesis de leptina y, por consiguiente, su concentración en sangre<sup>24</sup>. Esta hormona tiene una función clave en la regulación del balance energético, el peso corporal, el metabolismo y la función endocrina, fundamentalmente a través de cambios en el apetito<sup>22</sup>. Cuando las concentraciones de esta hormona son altas, disminuye la sensación de hambre y aumenta el gasto energético<sup>23</sup>. Las concentraciones de leptina suelen estar aumentadas en las mujeres y durante las primeras horas de la mañana. Asimismo, unos niveles altos de factor de necrosis tumoral o interleucina 1, también favorecen la secreción de la leptina<sup>24</sup>. Por otra parte, cuando los niveles de leptina son bajos se producen los efectos contrarios: aumenta la sensación de hambre y disminuye el gasto energético<sup>25</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Sánchez et al<sup>26</sup> en 61 adultos mayores, se obtuvieron niveles de leptina significativamente mayores en los participantes con obesidad que en aquellos con normopeso. No obstante, estos autores sugieren que unas altas concentraciones de leptina pueden relacionarse con resistencia a los efectos de esta hormona y/o disminución de sus receptores. Asimismo, en una investigación desarrollada por Scarpace et al<sup>27</sup> en ratas, se demostró que tanto los niveles de leptina como el tejido adiposo aumentaban con la edad. Además, con el paso de los años, la regulación de la leptina a nivel hipotalámico sufría daños, por lo que se originaba una resistencia a esta hormona, que puede ser debida a la edad, al aumento del tejido adiposo, o a ambos. De la misma manera, Moller et al<sup>28</sup> demostraron que la relación entre los niveles de leptina y el tejido adiposo en los participantes jóvenes era clara; sin embargo, en los individuos mayores no se apreciaba esa relación.

Por otra parte, un 27% de los adultos mayores frágiles se ven afectados por una pérdida de peso de forma involuntaria<sup>29</sup>. Hubbard et al<sup>30</sup> sugieren que, debido especialmente a la presencia de caquexia en estos individuos, los niveles de leptina son menores. Sin embargo, otros estudios indican una mayor prevalencia de obesidad en ancianos que en adultos, así como una redistribución de la grasa corporal con un incremento de la obesidad abdominovisceral. Este tipo de obesidad está relacionado con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II, lo que a su vez incrementa el apetito<sup>26</sup>.

Los niveles plasmáticos de leptina se encuentran estrechamente relacionados con la insulina. Diversos estudios han demostrado esta relación: a medida que los niveles de insulina se incrementan, la concentración de leptina también se ve aumentada. Por tanto, la concentración de insulina contribuye a la variación de los niveles de leptina. Asimismo, la leptina puede ser un factor desencadenante de la resistencia a la insulina<sup>31-33</sup>.

La insulina es una hormona polipeptídica producida y secretada en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas, cuya función principal es favorecer la entrada de la glucosa al interior de

la célula, disminuyendo la glucemia. Asimismo, esta hormona tiene una función fundamentalmente anabólica, estimulando la glucogenogénesis, lipogénesis y proteinogénesis; e inhibiendo la gluconeogénesis hepática, la lipólisis y la degradación de proteínas musculares<sup>34</sup>.

Al igual que ocurre con la leptina, la insulina se modifica en función de la cantidad de tejido adiposo, siendo los adipocitos uno de los tipos de células con mayor sensibilidad a la insulina. Por tanto, la concentración de esta hormona se ve aumentada cuando existe un balance energético positivo<sup>35</sup>.

Con el paso de los años se produce un incremento en los niveles de glucosa y un descenso en la sensibilidad a la insulina<sup>36,37</sup>. La disminución de la sensibilidad a esta hormona implica una situación de resistencia a los efectos de la insulina sobre la captación, metabolismo o almacenamiento de la glucosa<sup>35</sup>. En un estudio llevado a cabo sobre la cohorte del CHS demostraron que la resistencia a la insulina está asociada con un riesgo incrementado de desarrollar fragilidad. Sin embargo, sus autores no fueron capaces de esclarecer el motivo por el cual se produce esta relación. Puede ser debido a que la resistencia a la insulina se relaciona con alteraciones en el metabolismo muscular: degradación y/o disminución en la producción de proteínas musculares, y este deterioro de la calidad de los músculos puede favorecer el desarrollo de fragilidad<sup>20</sup>. Asimismo, se demostró que la obesidad abdominal en adultos frágiles constituye el principal factor de riesgo de resistencia a la insulina<sup>36</sup>.

#### **1.4 Justificación**

En resumen, el acelerado envejecimiento poblacional de los países económicamente más desarrollados hace necesarios nuevos planteamientos para la asistencia socio sanitaria. La fragilidad se trata de un síndrome muy relevante, con capacidad para predecir dependencia, hospitalización y mortalidad y que actualmente se encuentra en aumento. Las causas de la fragilidad no están suficientemente claras, pero diversos estudios apuntan a las hormonas como posibles factores relacionados con el desarrollo de este síndrome, especialmente aquellas que tienen relación con el apetito y el peso, dos aspectos centrales en la fragilidad.

### 2.1 Hipótesis

Existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fragilidad en una cohorte de adultos mayores de 60 años en función de los niveles plasmáticos de leptina e insulina.

### 2.2 Objetivos

- Objetivo principal: explorar la asociación entre los niveles plasmáticos de leptina e insulina y la incidencia de fragilidad en adultos españoles mayores de 60 años no institucionalizados.
- Objetivos secundarios:
  - Determinar los niveles plasmáticos de leptina e insulina en la muestra e identificar diferencias en función del sexo.
  - Establecer la incidencia de fragilidad en la cohorte seleccionada.
  - Identificar los criterios de fragilidad que más contribuyen a su diagnóstico.

#### 3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes ambispectivas utilizando datos tomados por el estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA)<sup>38</sup>. El ENRICA fue inicialmente concebido como un estudio transversal, que en 2008 estableció una cohorte de 11.991 personas mayores de 18 años no institucionalizadas representativas de la población española. Posteriormente, este estudio se complementó con varios seguimientos de grupos específicos de personas. El seguimiento utilizado en este trabajo, fue el realizado hasta 2012 sobre las personas mayores de 60 años.

En el momento basal (2008), la recogida de datos para el ENRICA se ejecutó en tres etapas: al inicio del estudio se realizó una entrevista telefónica a todos los individuos participantes, en la cual se les interrogó acerca de variables sociodemográficas, del estado de salud percibido, calidad de vida y morbilidad, entre otras. Posteriormente se realizaron dos visitas al domicilio de los participantes. En la primera visita se obtuvieron muestras de sangre y de orina, y en la segunda se realizó una antropometría, una medición de la presión arterial y una historia dietética completa. Asimismo, en esta última etapa, se recogió información relacionada con las limitaciones funcionales en los individuos de  $\geq 60$  años. En 2012 se realizó una nueva recogida de datos en los mayores de 60 años, que incluyó prácticamente las mismas mediciones que en 2008 excepto la recogida de muestras de sangre y orina para su análisis.

Tanto las enfermeras que recogieron las muestras biológicas en el momento basal, como todo el personal encargado del resto de actividades incluidas en la recogida de datos, fueron formados específicamente en relación a los procedimientos del estudio. Además, los encargados de realizar la última fase de la recogida de datos debían superar un proceso de certificación.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz de Madrid y el Hospital Clínic de Barcelona. Todos los participantes del ENRICA dieron su consentimiento por teléfono y por escrito.

### **3.2 Participantes**

En 2008, para seleccionar a los individuos participantes y que además fueran representativos de la población española, se realizó un muestreo estratificado por conglomerados. En primer lugar, la muestra se dividió por provincias y según el número de habitantes por municipio. Posteriormente, se seleccionaron los conglomerados de forma aleatoria en dos fases: municipios y secciones del censo. Para elegir los hogares se utilizó la guía de teléfonos fijos y se marcaron números telefónicos al azar, eligiéndose a una persona por hogar. La selección de los participantes de los hogares se realizó en base a la distribución de la población en España, según sexo y edad (18-29, 30-44, 45-64 y  $\geq 65$  años). Si en el hogar había más de una persona del grupo necesario, la selección se realizaba de forma aleatoria.

El número de personas a las que se les ofreció participar en el estudio fue de 22.387, de las cuales 12.985 respondieron al primer cuestionario telefónico, es decir, un 58%. De ellos, 11.191 proporcionaron sus muestras biológicas y aceptaron participar en el examen físico así como en la encuesta alimentaria, lo que constituye un porcentaje de respuesta final del 51%. En el año 2012, únicamente las 2.614 personas que tenían una edad de 60 ó más años fueron nuevamente contactadas para la segunda recogida de datos. El 3,6% de los individuos había fallecido, por lo que el número de participantes en el 2012 se redujo a 2.519, que fueron los incluidos en el presente trabajo.

### **3.3 Variables del estudio**

#### *3.3.1 Leptina e insulina*

En la primera visita realizada al domicilio de los participantes, el personal de enfermería se encargó de obtener una muestra sanguínea en ayuno de 12 horas de cada individuo. Estas muestras fueron analizadas con los controles de calidad pertinentes en el Centro de Diagnóstico Biológico del Hospital Clínic de Barcelona. La determinación de la leptina se llevó a cabo mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (técnica ELISA) y los niveles de insulina se midieron mediante ensayo inmunoradiométrico.

#### *3.3.2 Fragilidad*

Para la definición de fragilidad se realizó una ligera modificación de la propuesta por Fried et al<sup>8</sup>. Para asignar el criterio de agotamiento, los participantes debían responder afirmativamente al menos a una de las dos preguntas del CES-D scale<sup>9</sup>: “siento que todo lo que hago es un esfuerzo” y “no tengo ganas de hacer nada”, con una frecuencia mayor de 3-4 días/semana. Por otra parte, para calcular la debilidad se realizaron dos mediciones de la fuerza de agarre con la mano dominante, utilizando un dinamómetro Jamar, seleccionándose como resultado final el valor más alto de los dos intentos. Se consideraron débiles los individuos del quintil más bajo de la muestra, ajustado por sexo e IMC. El nivel de actividad física se estableció en base a las horas dedicadas a caminar por semana, considerándose un nivel de actividad física baja aquel  $\leq 2,5$  horas/semana en hombres o  $\leq 2$  horas/semana en mujeres. La velocidad de la marcha lenta se valoró mediante el tiempo empleado en caminar 3 metros, atribuyéndole este criterio a los individuos del quintil más bajo de la muestra, según sexo y altura. Por último, para valorar la pérdida de peso se consideró toda pérdida involuntaria de  $\geq 4,5$  kg en el último año.

### 3.3.3 Variables potencialmente confusoras

Determinadas variables pueden funcionar como confusoras en la relación estudiada, por lo que se recogió información sobre diversas características de los participantes:

- a) Sociodemográficas: edad, sexo, convivencia de los participantes (solos o acompañados) y nivel de estudios (primarios, secundarios y universitarios).
- b) Antropométricas: se tuvo en cuenta el peso, talla y perímetro de la cintura de todos los individuos. El peso se midió utilizando básculas electrónicas (modelo Seca 841; precisión, 0,1 kg) y la talla con estadiómetros extensibles portátiles (modelo Ka We 44 444Seca). La medición de la cintura se realizó con una cinta métrica inelástica flexible con hebilla, directamente sobre la piel, en la zona intermedia entre el punto inferior de la última costilla y la cresta ilíaca, con el encuestado de pie con los pies juntos y los brazos relajados a cada lado, con la palma de la mano hacia dentro. Un perímetro de cintura  $\geq 80$  cm en el caso de las mujeres y  $\geq 94$  cm en los hombres fue considerado criterio de sobrepeso abdominal, y  $> 88$  y  $> 102$  criterio de obesidad respectivamente. Por otra parte, el IMC se estableció dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. De esta manera, se consideraron con sobrepeso corporal a todos aquellos individuos con un IMC  $\geq 25$  y obesos aquellos con IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- c) Dietéticas: para obtener información sobre la dieta de los participantes se utilizó una historia dietética informatizada (HD-ENRICA), en la cual se recogieron datos acerca de la dieta llevada a cabo en el último año, preguntando a los encuestados sobre los alimentos que consumieron en una semana estándar. Con los datos registrados en la HD-ENRICA, se calcularon las kilocalorías consumidas al día de todos los participantes, considerando como valores perdidos aquellos fuera del rango de  $< 800$  y  $> 5.000$  kilocalorías en hombres y  $< 500$  y  $> 4.000$  kilocalorías en mujeres. Por otra parte, la calidad de la dieta se midió en base al cuestionario elaborado

por Trichopoulou et al<sup>39</sup>, que valora la adherencia a la dieta Mediterránea mediante 9 ítems, con un puntuación mínima de 0 (mínima adherencia) y una puntuación máxima de 9 (máxima adherencia).

- d) Conductas relacionadas con la salud: en relación al consumo de alcohol, se calcularon los gramos diarios consumidos de etanol que refirieron los propios participantes en la historia dietética; mientras que para el consumo de tabaco se establecieron tres categorías: individuos fumadores, ex fumadores y no fumadores. Asimismo, se les preguntó a los participantes sobre su hábito tabáquico, ya fuera actual o pasado. Por último, el nivel de actividad física se calculó en base a los equivalentes metabólicos (METs) por semana en actividades recreativas, que incluyen andar, bicicleta y ejercicio físico (correr, fútbol, aeróbic, natación, tenis, gimnasia, etc.).
- e) Estado de salud: para evaluar la autonomía en las actividades instrumentales de la vida diaria se utilizó el test de Lawton y Brody<sup>40</sup>. Esta escala consta de 8 ítems para las mujeres y 5 para los hombres, con unas puntuaciones respectivas de 0 a 8 y de 0 a 5, considerándose a aquellos individuos con una puntuación de 0 totalmente dependientes.

Finalmente, se identificaron seis grupos de enfermedades crónicas relevantes para nuestra investigación: enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, depresión, patología ósea, dentro de la cual se incluye fractura de cadera, artritis reumatoide y artrosis; y patología neurodegenerativa, que engloba Alzheimer, demencia y parkinson. Además, se diferenciaron a aquellos individuos hipertensos de los normotensos.

### 3.4 Análisis de datos

De los 2.519 individuos participantes que pudieron ser seguidos hasta 2012, se desecharon a 55 que presentaban el criterio de fragilidad al inicio del estudio y a 553 por no poder valorar en ellos la presencia de este síndrome debido a falta de datos, bien al comienzo del estudio o durante el seguimiento. De estos 1.911 participantes libres de fragilidad, 283 eran diabéticos, por lo que fueron excluidos del estudio, ya que, lógicamente, tanto la diabetes como su tratamiento tienen repercusiones importantes sobre los niveles de insulina y leptina y se ha asociado con un mayor riesgo de fragilidad. Además, se eliminaron a 49 participantes que no tenían información relacionada con alguna de las variables confusoras anteriormente mencionadas. Por tanto, los análisis se llevaron a cabo en 1.579 individuos.

Los niveles de leptina e insulina fueron divididos en terciles, obteniendo así variables cualitativas de tres categorías. Para evaluar el efecto de estas dos hormonas sobre el riesgo de padecer fragilidad se estimaron odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para ello, se utilizaron dos modelos diferentes de regresión logística, uno de ellos ajustado únicamente por la edad y otro ajustado también por el resto de las variables potencialmente confusoras ya descritas. Estos modelos ajustados por todas las variables también incluyeron los niveles de leptina o insulina, según fuera necesario, ya que ambas hormonas están muy relacionadas; es decir, cuando la variable dependiente era la leptina, se incluyó la insulina como confusora en el análisis y viceversa. Para poder observar el efecto dosis-respuesta y calcular el p-valor de tendencia, también se realizaron regresiones lineales múltiples utilizando los mismos modelos con la leptina y la insulina como variables cuantitativas continuas.

Finalmente se realizaron varios análisis complementarios. Dado que los niveles hormonales son muy diferentes en cada sexo, todos los análisis realizados para explorar la asociación entre los niveles de leptina e insulina y el riesgo de fragilidad se llevaron a cabo de forma separada en función del sexo. Asimismo, como los niveles hormonales dependen del porcentaje de masa grasa,

de la dieta y de la presencia de enfermedades crónica, se repitieron los principales análisis excluyendo de la muestra las personas que tenían normopeso, una buena adherencia a la dieta mediterránea y que estaban sanas.

Todos los análisis fueron llevados a cabo con el software estadístico STATA v.11 (StataCorp., 2009).

Sólo aquellos p-valores  $<0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

### 4.1 Descripción de la muestra

Como se puede observar en la **tabla 1**, la muestra estuvo constituida por 1.579 individuos, con una distribución por sexos equilibrada y que rondaban los 70 años de edad. Globalmente considerados, aproximadamente la mitad de los participantes carecían de estudios o sólo habían finalizado los estudios primarios y presentaban frecuentemente hipertensión y patologías óseas.

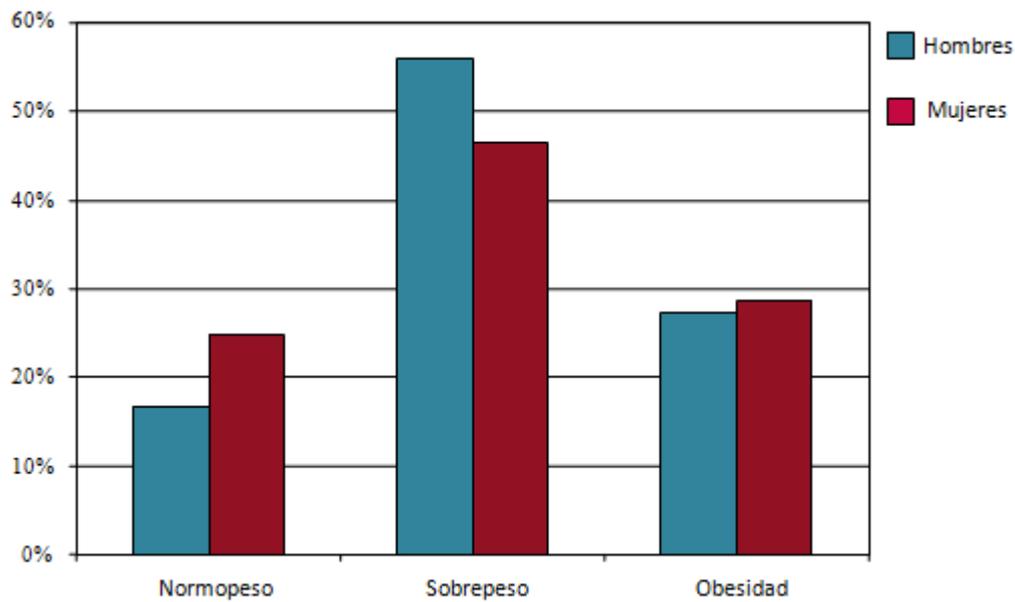
Se apreciaron diferencias notables entre sexos. En términos generales, y con respecto al género femenino, los hombres alcanzaron un mayor nivel académico, vivían con menor frecuencia solos y refirieron un mayor consumo de tabaco y alcohol. Asimismo, los hombres realizaban más actividad física, consumían más kilocalorías por día (Kcal/d) y tenían una mejor adherencia a la dieta mediterránea. Con respecto a las variables relacionadas con el peso corporal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC en función del sexo. No obstante, al estudiar esta variable de forma cualitativa sí se aprecian diferencias: el 21,0% de la muestra total tenía un peso adecuado, siendo este porcentaje significativamente menor en los hombres que en las mujeres (16,7% vs. 24,8%;  $p < 0,001$ ) (**figura 3**). Por otra parte, el perímetro de la cintura fue significativamente mayor en los hombres (101,4 cm) que en las mujeres (91,8 cm). Sin embargo, como los rangos de normalidad varían en función del sexo, es preferible utilizar esta variable en su forma cualitativa. De esta manera, el 20,9% de los hombres tenía un perímetro de cintura  $< 94$  cm y el 13,2% de las mujeres tenía una cintura  $< 80$  cm, lo que constituye los criterios de normalidad establecidos (**figura 4**). Para finalizar con la descripción de la muestra, nos referiremos a la comparación según sexo de las variables relacionadas con el estado de salud. Como muestra la **tabla 1**, las enfermedades respiratorias y óseas, así como la depresión, afectaban con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres; mientras que éstos últimos padecían más

frecuentemente hipertensión. Por último, la prevalencia de dependientes fue significativamente mayor en las mujeres.

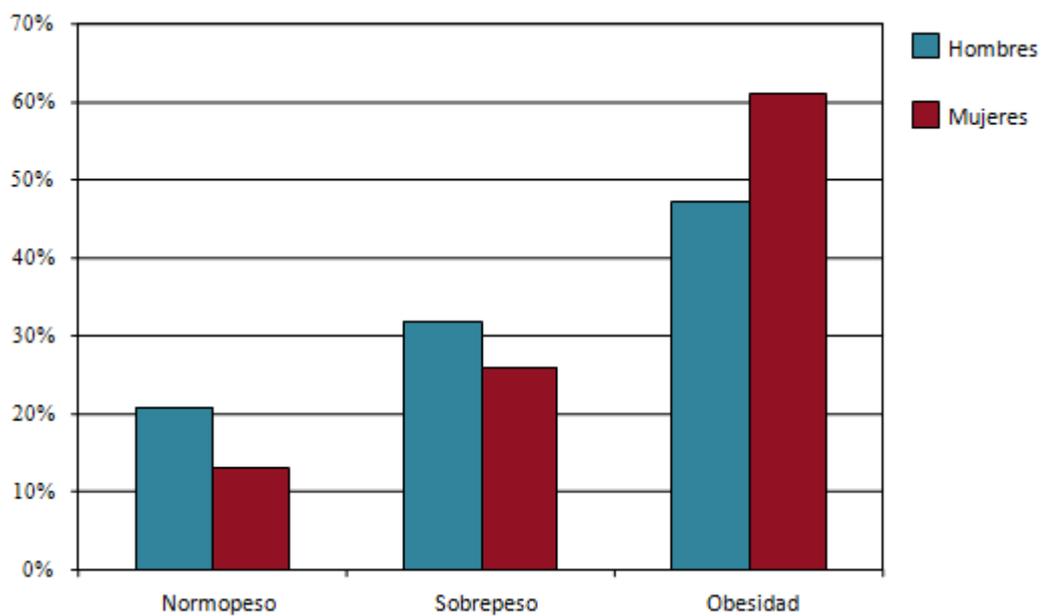
**Tabla 1.** Descripción de la muestra total y en función del sexo de los participantes.

	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>P-valor</b>
<b>Participantes, n (%)</b>	1.579	736 (46,6)	843 (53,4)	
<b>Edad, años</b>	68,4 (6,4)	68,2 (6,6)	68,6 (6,2)	0,21
<b>Estudios, %</b>				
Primarios	51,5	42,9	59,0	<0,001
Secundarios	26,5	29,1	24,1	0,02
Universitarios	22,0	28,0	16,9	<0,001
<b>Vive solo, %</b>	16,0	6,9	23,8	<0,001
<b>Consumo tabaco, %</b>	11,3	16,6	6,6	<0,001
<b>Consumo alcohol, g/d</b>	10,3 (17,3)	17,3 (20,7)	4,3 (10,4)	<0,001
<b>Actividad física, METs/sem</b>	22,1 (15,2)	25,5 (17,1)	19,1 (12,6)	<0,001
<b>Energía, Kcal/d</b>	2,035 (559)	2,281 (540)	1,820 (482)	<0,001
<b>Índice Trichopoulou, puntos</b>	4,5 (1,6)	4,7 (1,5)	4,4 (1,6)	<0,001
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	28,1 (4,1)	28,2 (3,5)	28,1 (4,6)	0,68
<b>Cintura, cm</b>	96,3 (11,7)	101,4 (10,0)	91,8 (11,3)	<0,001
<b>Morbilidad crónica, %</b>				
Cardiovascular	4,6	4,5	4,6	0,89
Hipertensión	62,4	67,9	57,5	<0,001
Respiratoria	7,4	6,0	8,7	0,04
Cáncer	1,7	2,2	1,3	0,18
Ósea	47,5	31,0	61,9	<0,001
Depresión	7,6	2,5	12,1	<0,001
Neurológica	0,5	0,5	0,5	0,89
<b>Dependientes, %</b>	10,2	8,2	12,0	0,01

\*Para las variables continuas se muestra la media (desviación estándar).



**Figura 3.** Distribución de la muestra según IMC y género.



**Figura 4.** Distribución de la muestra según perímetro de la cintura y género.

#### 4.2 Niveles plasmáticos de leptina e insulina

El nivel plasmático medio de leptina en el total de la muestra fue de 23,4 ng/dl (de=20,0). En los hombres esta cifra fue de 12,1 ng/dl (de=9,8) y en las mujeres 33,3 ng/dl (de=21,4), siendo esta diferencia entre los dos sexos estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Con respecto a la insulina,

el nivel medio total fue de 9,1 mU/l (de=6.0). En este caso no se detectaron diferencias entre sexos: hombres = 9,2 mU/l (de=5,5) y mujeres = 9,1 mU/l (de=6,3).

Para realizar los principales análisis, como ya se comentó anteriormente, estas dos hormonas fueron consideradas como variables cualitativas de tres categorías, utilizando los terciles de las distribuciones para realizar esta categorización (**tabla 2**).

**Tabla 2.** Distribución en terciles de los niveles de leptina e insulina en la muestra.

	<b>1<sup>er</sup> tercil</b>	<b>2<sup>o</sup> tercil</b>	<b>3<sup>er</sup> tercil</b>
<b>Leptina</b>			
Participantes, n (%)	532 (33,7)	520 (33,0)	527 (33,3)
Media, ng/dl (de)	6,2 (3,1)	19,0 (4,5)	45,1 (19,6)
Rango, ng/dl	1,00-11,6	11,7-27,6	27,9-110,5
<b>Insulina</b>			
Participantes, n (%)	524 (33,2)	525 (33,2)	530 (33,6)
Media, mU/l (de)	4,3 (1,1)	7,7 (1,1)	15,2 (6,4)
Rango, mU/l	0,5-5,9	6,0-9,9	10,0-109,4

### 4.3 Incidencia de fragilidad

Al finalizar el seguimiento, 97 de los participantes (6,1%) fueron clasificados como frágiles. Los criterios de fragilidad que más contribuyeron al diagnóstico del síndrome fueron, por orden de importancia: debilidad (88,7%), agotamiento (76,3%), bajo nivel de actividad física (69,1%), velocidad de marcha lenta (59,6%) y pérdida de peso involuntaria (37,5%).

La incidencia de fragilidad fue significativamente superior en las mujeres que en los hombres (8,4% vs 3,5%;  $p < 0,001$ ). En la **tabla 3** se muestra la relación del criterio de fragilidad con el resto de variables confusoras estudiadas. La media de edad de los individuos clasificados como frágiles fue significativamente superior que la de los no frágiles (73,9 vs 68,1;  $p < 0,001$ ). Asimismo, los participantes con un menor nivel de estudios así como aquellos que refirieron vivir solos,

desarrollaron fragilidad con mayor frecuencia. En cuanto a aquellas variables relacionadas con la dieta, el ejercicio y el peso corporal, se encontró que a mayor nivel de actividad física, mayor cantidad de kcal consumidas y mayor adherencia a la dieta mediterránea, así como menor IMC y perímetro de cintura, la probabilidad de desarrollar fragilidad era menor ( $p < 0,001$ ). Por último, se demostró que el padecimiento de determinadas enfermedades crónicas también aumentaba el riesgo de fragilidad, al igual que ocurre con los individuos dependientes.

**Tabla 3.** Variables confusoras y su relación con la fragilidad.

	<b>No frágiles</b>	<b>Frágiles</b>	<b>P-valor</b>
<b>Participantes, n (%)</b>	1.482 (93,9)	97 (6,1)	
<b>Edad, años</b>	68,1 (6,1)	73,9 (7,8)	<0,001
<b>Estudios, %</b>			
Primarios	50,0	74,2	<0,001
Secundarios	27,3	14,4	<0,001
Universitarios	22,7	11,3	<0,001
<b>Vive solo, %</b>	15,2	27,8	0,001
<b>Consumo tabaco, %</b>	11,6	6,2	0,10
<b>Consumo alcohol, g/d</b>	10,6 (17,4)	6,0 (14,2)	0,01
<b>Actividad física, METs/sem</b>	22,7 (15,2)	12,5 (12,0)	<0,001
<b>Índice Trichopoulou, puntos</b>	4,6 (1,5)	4,2 (1,7)	<0,001
<b>Energía, Kcal/d</b>	2.049 (558)	1.812 (536)	<0,001
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	28,0 (4,0)	30,7 (5,2)	<0,001
<b>Cintura, cm</b>	96,0 (11,7)	101,6 (11,6)	<0,001
<b>Morbilidad crónica, %</b>			
Cardiovascular	4,2	10,3	0,005
Hipertensión	62,1	67,0	0,33
Respiratoria	7,2	10,3	0,26
Cáncer	1,7	2,1	0,78
Ósea	45,7	75,3	<0,001
Depresión	6,8	19,6	<0,001
Neurológica	0,3	3,1	<0,001
<b>Dependientes, %</b>	8,7	33,0	<0,001

\*Para las variables continuas se muestra la media (desviación estándar).

#### 4.4 Asociación entre los niveles de leptina e insulina y fragilidad

La **tabla 4** muestra la asociación existente entre los niveles de leptina e insulina y el riesgo de padecer fragilidad. Con respecto a la leptina, el 2,4% de los individuos presentes en el primer tercil desarrollaron fragilidad, aumentando este porcentaje a 4,8% y a 12,0% respectivamente en el segundo y tercer tercil. El modelo 1 muestra esta relación ajustada por edad y el modelo 2, ajustando por el resto de variables confusoras. En el modelo 2 se observa una tendencia significativa: cuanto mayor es el nivel de leptina, mayor es el riesgo de fragilidad ( $p < 0,04$ ). Los adultos del tercer tercil, tienen significativamente más riesgo de desarrollar fragilidad que los del primer tercil (OR: 2,73; IC95%: 1,02-7,31).

En relación a la insulina, un 4,6% de los participantes del primer tercil fueron clasificados como frágiles al final del seguimiento, mientras que en aquellos del tercer tercil la incidencia de frágiles fue casi el doble (8,5%). Según los análisis del modelo 1, los adultos del tercer tercil tienen más riesgo de fragilidad (OR: 2,17; IC95%: 1,28-3,67) y se halló una clara relación dosis-respuesta ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al ajustar por el resto de variables confusoras, las asociaciones mencionadas dejan de ser estadísticamente significativas.

**Tabla 4.** Asociación entre niveles de leptina e insulina y fragilidad.

	1 <sup>er</sup> tercil	2 <sup>o</sup> tercil	3 <sup>er</sup> tercil	P de tendencia
<b>Leptina</b>				
Participantes, n	532	520	527	
Eventos, n (%)	13 (2,4)	25 (4,8)	59 (12,0)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	2,03 (1,01-4,07)	5,74 (3,05-10,81)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,61 (0,70-3,68)	2,73 (1,02-7,31)	0,04
<b>Insulina</b>				
Participantes, n	524	525	530	
Eventos, n (%)	24 (4,6)	28 (4,8)	45 (8,49)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,32 (0,74-3,35)	2,17 (1,28-3,67)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,92 (0,48-1,76)	1,00 (0,53-1,91)	0,97

<sup>a</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años).

<sup>b</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años), sexo, nivel de estudios (primarios, secundarios, universitarios), convivencia (solos, acompañados), hábito tabáquico (fumadores, no fumadores, exfumadores), consumo de alcohol (terciles de gramos diarios de etanol), nivel de actividad física (terciles de METs\*h/sem), calidad de la dieta (terciles), kilocalorías consumidas al día, IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad), perímetro de cintura (normopeso, sobrepeso, obesidad), enfermedad cardiovascular, ósea, neurológica, EPOC, cáncer, depresión, HTA, dependencia y leptina (terciles de ng/dl) o insulina (terciles de mU/l), según necesario.

Estos análisis fueron repetidos estratificando en función del sexo de los participantes (**tabla 5**). Los niveles de leptina mostraron resultados muy diferentes en hombres y en mujeres. En el caso de los hombres, la mayoría de los individuos (60,2%) estaban presentes en el primer tercil, y sólo el 7,9% formaba parte del tercer tercil, al contrario que ocurre en las mujeres. En este caso, el 55,6% de las mujeres se encontraba en el tercer tercil, y solo un 10,6% formaba parte del primer tercil.

En los hombres, al calcular la OR (IC 95%) de la asociación entre los niveles de leptina y el riesgo de desarrollar fragilidad, los resultados obtenidos no fueron significativos en ninguno de los dos modelos. Sin embargo, en las mujeres, al ajustar los análisis por edad, la OR (IC 95%) de las participantes del tercer tercil fue 3,58 (IC95%: 1,22-10,45) y se halló una tendencia significativa ( $p < 0,001$ ), perdiéndose esta significación al ajustar por el resto de variables confusoras (**tabla 5**).

Por otra parte, los niveles de insulina fueron muy parecidos entre hombres y mujeres, sin apreciarse diferencias entre ambos grupos.

Tanto en los hombres como en las mujeres, al calcular las ORs (IC 95%) ajustando los análisis por edad, se puede observar cómo el riesgo de padecer fragilidad aumenta según se incrementan los niveles de insulina. En las mujeres, y en comparación con el primer tercil, la OR (IC 95%) del tercer tercil fue 2,12 (1,13-3,95). Sin embargo, al realizar los análisis ajustando por el resto de variables confusoras, la asociación deja de ser estadísticamente significativa en ambos sexos (**tabla 5**).

**Tabla 5.** Asociación entre niveles de leptina e insulina y fragilidad según sexo.

	1 <sup>er</sup> tercil	2 <sup>o</sup> tercil	3 <sup>er</sup> tercil	P de tendencia
<b>Leptina</b>				
<b>Hombres, n (%)</b>	443 (60,2)	235 (31,9)	58 (7,9)	
Eventos, n (%)	9 (2,1)	14 (6,3)	3 (5,5)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	3,05 (1,26-7,38)	2,65 (0,66-10,60)	0,12
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	2,78 (0,79-9,84)	2,74 (0,34-22,10)	0,18
<b>Mujeres, n (%)</b>	89 (10,6)	285 (33,8)	469 (55,6)	
Eventos, n (%)	4 (4,5)	11 (3,9)	56 (11,9)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	0,94 (0,29-3,12)	3,58 (1,22-10,45)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,76 (0,18-3,16)	1,62 (0,37-7,07)	0,16
<b>Insulina</b>				
<b>Hombres, n (%)</b>	244 (33,2)	237 (32,2)	255 (34,6)	
Eventos, n (%)	6 (2,5)	8 (3,4)	12 (4,7)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,77 (0,59-5,34)	2,35 (0,84-6,57)	0,01
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,37 (0,35-5,35)	1,41 (0,35-5,73)	0,64
<b>Mujeres, n (%)</b>	280 (33,2)	288 (34,2)	275 (32,6)	
Eventos, n (%)	18 (6,4)	20 (6,9)	33 (12,0)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,13 (0,57-2,24)	2,12 (1,13-3,95)	0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,80 (0,36-1,72)	0,79 (0,36-1,72)	0,58

<sup>a</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años).

<sup>b</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años), sexo, nivel de estudios (primarios, secundarios, universitarios), convivencia (solos, acompañados), hábito tabáquico (fumadores, no fumadores, exfumadores), consumo de alcohol (terciles de gramos diarios de etanol), nivel de actividad física (terciles de METs\*h/sem), calidad de la dieta (terciles), kilocalorías consumidas al día, IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad), perímetro de cintura (normopeso, sobrepeso, obesidad), enfermedad cardiovascular, ósea, neurológica, EPOC, cáncer, depresión, HTA, dependencia y leptina (terciles de ng/dl) o insulina (terciles de mU/l), según necesario.

La **tabla 6** muestra la asociación entre los terciles de leptina y el riesgo de desarrollar fragilidad en los individuos con sobrepeso corporal y abdominal, enfermos crónicos y aquellos con una baja adherencia a la dieta Mediterránea. El porcentaje de individuos con sobrepeso corporal y abdominal se incrementa de forma directamente proporcional a los niveles de leptina, al igual que ocurre con los participantes que sufren alguna enfermedad crónica y con aquellos que presentan una baja adherencia a la dieta Mediterránea.

En los individuos con sobrepeso, tanto corporal como abdominal, a medida que aumentan los niveles de leptina, el riesgo de padecer fragilidad también se ve incrementado al ajustar los análisis por edad ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, al ajustar por el resto de variables confusoras, a pesar de que el riesgo de fragilidad seguía aumentando en ambos casos, los resultados sólo fueron estadísticamente significativos en aquellos participantes con sobrepeso abdominal (**tabla 6**).

Con respecto a los participantes que padecían al menos una enfermedad crónica diagnosticada así como aquellos con un índice bajo de adherencia a la dieta Mediterránea, el riesgo de fragilidad aumentaba a medida que los niveles de leptina se hacían mayores, tanto al ajustar los análisis por la edad, como por el resto de variables confusoras; sin embargo, los resultados solo fueron estadísticamente significativos en el modelo 1 ( $p < 0,001$ ) (**tabla 6**).

**Tabla 6.** Asociación entre niveles de leptina y fragilidad en participantes con sobrepeso corporal y abdominal, presencia de enfermedades crónica y baja calidad de la dieta.

	1 <sup>er</sup> tercil	2 <sup>o</sup> tercil	3 <sup>er</sup> tercil	P de tendencia
<b>Leptina</b>				
<b>Sobrepeso corporal, n (%)</b>	353 (28,3)	408 (32,7)	486 (39,0)	
Eventos, n (%)	7 (2,0)	22 (5,4)	57 (11,7)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	2,65 (1,11-6,36)	6,92 (3,07-15,60)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,80 (0,65-4,93)	2,82 (0,88-9,06)	0,07
<b>Sobrepeso abdominal, n (%)</b>	350 (26,7)	450 (34,2)	514 (39,1)	
Eventos, n (%)	9 (2,6)	25 (5,6)	58 (11,3)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	2,28 (1,06-5,03)	5,67 (2,71-11,87)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,97 (0,79-4,94)	3,12 (1,08-9,06)	0,03
<b>Enfermos, n (%)</b>	208 (24,3)	279 (32,7)	367 (43,0)	
Eventos, n (%)	10 (4,8)	20 (7,7)	50 (13,6)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,51 (0,68-3,36)	3,87 (1,87-7,98)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,29 (0,49-3,38)	2,02 (0,66-6,17)	0,18
<b>Índice Trichopoulou ≤4, n (%)</b>	213 (28,5)	251 (33,6)	284 (37,9)	
Eventos, n (%)	6 (2,8)	15 (6,0)	38 (13,4)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	2,23 (0,83-6,00)	5,95 (2,39-14,82)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,56 (0,49-5,00)	2,53 (0,70-9,27)	0,16

<sup>a</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años).

<sup>b</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años), sexo, nivel de estudios (primarios, secundarios, universitarios), convivencia (solos, acompañados), hábito tabáquico (fumadores, no fumadores, exfumadores), consumo de alcohol (terciles de gramos diarios de etanol), nivel de actividad física (terciles de METs\*h/sem), calidad de la dieta (terciles), kilocalorías consumidas al día, IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad), perímetro de cintura (normopeso, sobrepeso, obesidad), enfermedad cardiovascular, ósea, neurológica, EPOC, cáncer, depresión, HTA, dependencia y leptina (terciles de ng/dl) o insulina (terciles de mU/l), según necesario.

La **tabla 7** muestra la asociación entre los niveles de insulina y el riesgo de desarrollar fragilidad en los individuos con sobrepeso corporal y abdominal, enfermos crónicos y aquellos con una baja adherencia a la dieta Mediterránea. Al igual que ocurría con la leptina, a medida que aumentan los niveles de insulina plasmática, el número de individuos con sobrepeso corporal y abdominal se incrementa de forma significativa. En los enfermos crónicos y en aquellos individuos con una mala calidad de la dieta también se puede apreciar esta relación, pero no de forma tan clara. En todos

los casos, cuando se ajusta por todas las variables, las OR y la tendencia observada cuando se ajusta sólo por edad, dejan de ser estadísticamente significativas.

**Tabla 7.** Asociación entre niveles de insulina y fragilidad en participantes con sobrepeso corporal y abdominal, presencia de enfermedades crónica y baja calidad de la dieta.

	<b>1<sup>er</sup> tercil</b>	<b>2<sup>o</sup> tercil</b>	<b>3<sup>er</sup> tercil</b>	<b>P de tendencia</b>
<b>Insulina</b>				
<b>Sobrepeso corporal, n (%)</b>	333 (26,7)	423 (33,9)	491(39,4)	
Eventos, n (%)	16 (4,8)	26 (6,1)	44 (8,9)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,42 (0,74-2,75)	2,20 (1,20-4,03)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	1,12 (0,54-2,32)	1,18 (0,58-2,39)	0,66
<b>Sobrepeso abdominal, n (%)</b>	366 (27,8)	449 (34,2)	499 (38,0)	
Eventos, n (%)	20 (5,5)	27 (6,0)	45 (9,0)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,23 (0,67-2,28)	1,97 (1,12-3,47)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,97 (0,49-1,92)	1,08 (0,55-2,11)	0,80
<b>Enfermos, n (%)</b>	274 (32,1)	278 (32,5)	302 (35,4)	
Eventos, n (%)	20 (7,3)	24 (9,4)	28 (12,6)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,29 (0,68-2,45)	2,12 (1,18-3,83)	0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,93 (0,45-1,92)	0,98 (0,48-2,03)	0,99
<b>Índice Trichopoulou≤4, n (%)</b>	230 (30,7)	254 (34,0)	264 (35,3)	
Eventos, n (%)	12 (5,2)	15 (5,9)	32 (12,1)	
Modelo 1 <sup>a</sup>	1,00	1,23 (0,55-2,75)	2,68 (1,31-5,49)	<0,001
Modelo 2 <sup>b</sup>	1,00	0,82 (0,32-2,09)	1,02 (0,41-2,53)	0,86

<sup>a</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años).

<sup>b</sup> Ajustado por edad (<65, 65-69, 70-74, 75-79, ≥80 años), sexo, nivel de estudios (primarios, secundarios, universitarios), convivencia (solos, acompañados), hábito tabáquico (fumadores, no fumadores, exfumadores), consumo de alcohol (terciles de gramos diarios de etanol), nivel de actividad física (terciles de METs\*h/sem), calidad de la dieta (terciles), kilocalorías consumidas al día, IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad), perímetro de cintura (normopeso, sobrepeso, obesidad), enfermedad cardiovascular, ósea, neurológica, EPOC, cáncer, depresión, HTA, dependencia y leptina (terciles de ng/dl) o insulina (terciles de mU/l), según necesario.

Según los resultados de nuestro estudio longitudinal, unos niveles elevados de leptina en los adultos mayores podrían predecir la incidencia de fragilidad, fundamentalmente en aquellos que presentan sobrepeso abdominal. Además, la magnitud de la asociación encontrada es notable ya que, teniendo en cuenta que la fragilidad es el resultado de una desregulación de múltiples sistemas fisiológicos<sup>43</sup>, habría sido esperable que la contribución de la leptina fuera modesta.

Un estudio que incorporó a casi 20.000 adultos de 10 países de Europa encontró prevalencias de fragilidad muy dispares pero, invariablemente, los países mediterráneos presentaron porcentajes de fragilidad más elevados (p. ej. España, Italia y Grecia), quizá debido a que los países del sur de Europa tienen un nivel socioeconómico y educativo menor cuando se comparan con el resto de países analizados<sup>42</sup>. Otra explicación para la mayor prevalencia en los países mediterráneos puede encontrarse en el tipo de muestra utilizada, ya que el citado estudio fue realizado únicamente en adultos no institucionalizados, y en los países del sur de Europa hay una menor tasa de institucionalización de las personas dependientes, criterio muy relacionado con la fragilidad. En cualquier caso, lo cierto es que España lideró el ranking de países con más personas mayores de 65 años que pueden ser clasificadas como frágiles (27,3%)<sup>42</sup>. Otros estudios llevados a cabo en individuos mayores de 65 años en España, encuentran unas cifras de fragilidad menores, más próximas al 10%<sup>6,11</sup>. Las diferencias encontradas en las cifras de fragilidad en los diversos estudios pueden deberse a variaciones en la medición de este síndrome. A pesar de que la mayoría de estudios utilizan la definición de Fried<sup>8</sup>, en muchas ocasiones los autores incorporan cambios en la medición de alguno de los cinco criterios necesarios para valorar la presencia de fragilidad. Sea como sea, la prevalencia de este síndrome en la población adulta mayor no debería dejar indiferente a nadie; especialmente a quienes tienen la responsabilidad de tomar decisiones

sociosanitarias. También debería suscitar cada vez más interés por parte de los investigadores, ya que los factores pronósticos y de riesgo de la fragilidad todavía no son del todo conocidos.

En nuestro estudio, alrededor de un 6% de los individuos participantes desarrolló fragilidad durante el seguimiento. No obstante, estos datos de incidencia no pueden ser *sensu stricto* utilizados para realizar consideraciones generales o comparaciones con otros estudios, toda vez que de nuestra muestra eliminamos a las personas con diabetes al inicio, que es una condición relacionada con el riesgo de fragilidad<sup>44,45</sup>, y también porque nuestro seguimiento no fue demasiado largo (aproximadamente tres años y medio). Sin embargo, podrían ayudar a entender la importancia de este síndrome en otros países económicamente desarrollados y envejecidos.

El criterio de fragilidad que más contribuyó al desarrollo de este síndrome en nuestra serie fue la debilidad, seguido del agotamiento, bajo nivel de actividad física, velocidad de marcha lenta y pérdida de peso involuntaria. Otros estudios llevados a cabo en España<sup>6,11,42</sup> también apuntan hacia la debilidad como uno de los criterios más preponderantes y coinciden en que la pérdida de peso es el menos influyente. No obstante, existen grandes diferencias en relación al resto de criterios y en cuanto a la prevalencia de cada uno de ellos en las diferentes investigaciones. Es probable que estas discrepancias se deban a las modificaciones que se producen en la medición de los criterios ya comentadas.

Es bien sabido que la secreción de la leptina se produce de forma directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo presente en cada individuo. Hubbard et al<sup>30</sup> sugieren que los ancianos experimentan una gran pérdida de peso, por lo que los niveles de leptina en estos individuos deberían ser consecuentemente menores, especialmente en aquellos cuya pérdida ponderal les lleva a un estado de caquexia. Pero esta hipótesis parece sólo plausible si la pérdida de peso en el anciano se produce únicamente a expensas del tejido graso. Sin embargo, el envejecimiento está asociado a sarcopenia, que es un proceso caracterizado por una pérdida de la masa magra y de la funcionalidad de los músculos esqueléticos, y asociado por tanto a una pérdida de la fuerza

muscular<sup>41</sup>. Además, la sarcopenia es un aspecto central del síndrome de la fragilidad (**figura 2**), ya que su presencia favorece la aparición de muchos de los criterios utilizados para su diagnóstico<sup>8</sup>. Es decir, cuando la pérdida de peso en los mayores se produce por pérdida de masa muscular podrían ocurrir dos fenómenos complementarios: por un lado, la persona está más cerca de cumplir los requisitos para ser considerada frágil y, por otro lado, se sobrerrepresenta porcentualmente la masa grasa en la persona, por lo que los niveles de leptina pueden ser también elevados.

Además, tampoco está del todo claro que los mayores de nuestro entorno pierdan peso con los años, especialmente los menores de 80 años. En un estudio llevado a cabo en mayores de 65 años en Madrid<sup>6</sup>, todos los criterios de fragilidad aumentaban con la edad excepto la pérdida de peso. En este estudio, los participantes de más de 80 años, y especialmente aquellos mayores de 85, sí experimentaban esta pérdida involuntaria de peso; sin embargo, el porcentaje de personas afectadas por este criterio entre los 65 y los 79 años disminuía ligeramente con la edad. En nuestro estudio, a pesar de que los participantes frágiles consumían menos kilocalorías al día, presentaban un IMC y un perímetro de cintura superior que aquellos individuos no frágiles. Como acabamos de sugerir, con el envejecimiento el tejido adiposo aumenta porcentualmente en el individuo, pero además también experimenta una redistribución, con una acumulación de tejido adiposo en la zona abdominal<sup>26</sup>, que es un reflejo del exceso de grasa visceral. Por esta razón, parece más razonable utilizar el perímetro de la cintura y no el IMC para estudiar la masa grasa en los ancianos y, por tanto, indirectamente la secreción de leptina. Según los resultados de nuestro estudio, los niveles de leptina elevados son capaces de predecir la fragilidad especialmente en los adultos con sobrepeso abdominal. Esto puede deberse a que en estos pacientes la secreción de leptina es mayor y entonces su efecto orgánico también lo es, o bien porque es el único análisis estratificado que permite conservar el suficiente tamaño muestral para garantizar una adecuada potencia estadística. Este hecho se encuentra ratificado en nuestro estudio por otro resultado: los niveles de leptina fueron claramente superiores en las mujeres y en ellas la frecuencia de

sobrepeso abdominal es mayor, cuando son los hombres los que tienen más sobrepeso general. Por esta razón, parece lógico pensar que la leptina guarda relación con la grasa del abdomen y no tanto con el peso corporal, como mantienen muchos autores.

Diversos estudios<sup>26,27,30</sup> sugieren que, a pesar de que los niveles de leptina se encuentran incrementados en los individuos con obesidad, en muchas ocasiones, con la edad, se desarrolla una resistencia a la leptina y/o una disminución de los receptores a esta hormona. De la misma manera, Moller et al<sup>28</sup> demostraron que la relación existente entre la leptina y el tejido adiposo se perdía con el paso de los años. Sería conveniente un mayor estudio en futuras investigaciones acerca la relación entre la cantidad de tejido adiposo y los niveles de leptina en función de los diferentes grupos de edad.

Por otro lado, si bien es cierto que la leptina es una hormona muy relacionada con el peso corporal, también es un indicador del estado general nutricional de las personas. Según la investigación de Bouillanne et al<sup>46</sup>, el único biomarcador relacionado con la malnutrición es la leptina, por lo que a priori cabría haber esperado que niveles bajos de leptina se asociaran con la fragilidad y no al contrario, como nosotros encontramos. Hubbard et al<sup>30</sup>, en uno de los pocos estudios que se han llevado a cabo en todo el mundo hasta la fecha relacionando leptina y fragilidad, encontraron resultados opuestos a los nuestros. En su estudio, los sujetos más frágiles tenían menor nivel de leptina que los controles jóvenes y sanos. Si bien es verdad que nuestros estudios no son comparables y que aquel tenía importantes limitaciones: la primera es que no utilizaron una definición de consenso de fragilidad, sino que escogieron sujetos que por su condición clínica y de dependencia fácilmente reunirían los requisitos, la segunda es que el tamaño muestral era pequeño y la tercera es que no contemplaron un control sobre factores de confusión potenciales tan exigente como el nuestro. Además, los participantes de este estudio tenían una edad más avanzada (media de edad cercana a los 85 años) y, como comentamos anteriormente, las personas de estas edades y los que tienen enfermedades crónicas graves

habitualmente sufren caquexia<sup>47,48</sup>, que es la que probablemente esté relacionada con los bajos niveles de leptina.

Nuestro estudio no apreció un riesgo significativamente mayor de fragilidad asociado a niveles plasmáticos elevados de insulina. Barzilay et al<sup>20</sup>, en un interesante estudio realizado sobre la cohorte del CHS, hallaron que la resistencia a la insulina se asoció modestamente con el riesgo de fragilidad. Las razones para esta asociación no son del todo claras para sus autores, pero la hipótesis que mantienen es la que en su momento despertó nuestro interés en esta relación: según Barzilay et al<sup>20</sup>, siguiendo a otros autores<sup>49</sup>, es posible que los niveles elevados de insulina sean responsables de una menor calidad muscular. Según Goulet et al<sup>36</sup>, lo realmente determinante es la obesidad, de forma que sólo encontraron una asociación entre resistencia a la insulina y fragilidad en aquellos sujetos obesos. Más recientemente Kalyani et al<sup>37</sup> realizaron un ensayo en 73 mujeres de 87 años de edad media, que fueron sometidas a una prueba de tolerancia a la glucosa. En este ensayo, sus autores demostraron que la respuesta a la glucosa era más exagerada en las personas frágiles, de forma que se intuía una desregulación en esta respuesta. Ninguno de estos autores tuvo en cuenta el papel de la leptina en la secreción de insulina; sin embargo, diversos estudios comprobaron la relación existente entre estas dos hormonas. Askari et al<sup>32</sup> llevaron a cabo un estudio experimental en 6 adultos sanos a los que sometieron a una infusión continua de insulina vía intravenosa. A las 16 horas de infusión, los niveles plasmáticos de leptina en los participantes fueron casi el doble en relación con su situación basal. Asimismo, Zimmet et al<sup>31</sup> demostraron que los niveles medios de leptina se incrementan de forma directamente proporcional a la concentración plasmática de insulina. Pero, además, sugirieron que la leptina también puede tener un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina. Dada esta importante asociación entre leptina e insulina, puede que algunos autores hayan atribuido a la insulina el papel que realmente tiene la leptina, como parece que sucede en nuestro estudio. Es cierto que nosotros no estudiamos resistencia a la insulina como hicieron en

estas investigaciones, pero la resistencia a la insulina con el tiempo puede estar asociada con hiperinsulinemia<sup>34</sup>, por lo que nuestra variable independiente puede ser igualmente válida.

Lo que parece más claro para la comunidad científica es que, como ya señalamos previamente, las personas con diabetes constituyen un grupo en riesgo de fragilidad<sup>44,45</sup>, ya que la relación entre la diabetes o su tratamiento y los criterios de fragilidad propuestos por Fried<sup>8</sup> ha sido demostrada. Como ejemplo, la diabetes puede condicionar pérdida de peso por distintos motivos, y además, la hiperglucemia característica se asocia con sentirse cansado y por tanto, también con una menor tolerancia al ejercicio físico<sup>50</sup>, aunque es preciso señalar que todas estas relaciones son de mayor magnitud cuanto mayor sea la duración de la diabetes<sup>51</sup>. Por esta razón, quizá nosotros no encontramos una relación tan clara como cabría esperar, ya que partimos de sujetos no diabéticos.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas y limitaciones que deben ser comentadas. Por un lado, entendemos que la principal fortaleza es que partimos de una muestra grande de personas no institucionalizadas y que, por tanto, sus patrones fisiológicos y niveles de biomarcadores deberían reflejar lo que ocurre en la población general mayor de 60 años. Por otro lado, el diseño utilizado - un estudio de cohortes - para estudiar la asociación entre niveles plasmáticos de leptina e insulina y la incidencia de fragilidad constituye el acercamiento observacional a la causalidad de mayor calidad. No obstante, debemos reconocer que el seguimiento no fue demasiado largo. Otra fortaleza importante es que medimos la fragilidad utilizando la definición más aceptada en la comunidad científica, ya que implica la medición de unos pocos signos clínicos sencillos que gozan de elevada validez<sup>8</sup>. Otra fortaleza fue el control de un gran número de factores potencialmente confusores en los análisis y la exclusión de las personas con diabetes diagnosticada o que estaban bajo tratamiento hipoglucemiante. Aunque el riesgo de confusión residual por variables no incluidas nunca puede ser del todo descartado. Otra limitación del estudio tiene que ver con la propia medición de algunas de estas variables confusoras, ya que siempre existe el riesgo de medir

con error algunas de ellas, especialmente las dietéticas. A pesar de utilizar una historia dietética validada<sup>52</sup>, lo cierto es que la complejidad de la medida de éstas hace que debamos pensar en que los errores en su estimación son posibles, fundamentalmente debido al sesgo de complacencia que afecta a las personas sometidas a entrevista. Por último, aunque la muestra de participantes fue grande, el escaso número de casos de fragilidad incidente dificultó la realización de los análisis estratificados o de sensibilidad.

## 6. CONCLUSIONES

---

Después del seguimiento de tres años y medio de una muestra de 1.579 individuos mayores de 60 años, no diabéticos y no institucionalizados:

- El 6,1% desarrolló fragilidad, con una incidencia mayor en las mujeres.
- Por orden de relevancia, los criterios de fragilidad que más contribuyeron al desarrollo de este síndrome fueron la debilidad, el agotamiento, el bajo nivel de actividad física, la velocidad de marcha lenta y la pérdida de peso involuntaria.
- El nivel plasmático medio de leptina en las mujeres fue más del doble que en los hombres, pero la concentración media de insulina no fue diferente en función del sexo. Los niveles elevados de leptina parecen guardar más relación con el acúmulo de grasa abdominal, que con el sobrepeso corporal general.
- El riesgo de fragilidad fue significativamente mayor en las personas que tenían niveles plasmáticos más elevados de leptina, especialmente en aquellas con sobrepeso abdominal. Sin embargo esta asociación no se encontró con los niveles de insulina.

## 7. REFERENCIAS

---

1. Teófilo J, González AN, Díaz P, Rodríguez V. Estudio Longitudinal Envejecer en España: El proyecto ELES. Boletín sobre el envejecimiento “perfiles y tendencias” nº50. Madrid: Instituto de Mayores y Servicios Sociales; 2011 [acceso el 12 de enero de 2015]. Disponible en: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/96895/1/2011\\_TEOFILO\\_PROYECTO\\_ELES\\_BPT.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/96895/1/2011_TEOFILO_PROYECTO_ELES_BPT.pdf)
2. Instituto Nacional de Estadística. Demografía. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015 [acceso el 13 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t42/p02/&file=pcaxis>
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 [actualizado el 18 de octubre de 2013; acceso el 12 de enero de 2015];381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)62167-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)62167-9/fulltext)
4. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España 2014: Demografía. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2014 [acceso el 12 de enero de 2015]. Disponible en: [http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario14/anu14\\_02demog.pdf](http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario14/anu14_02demog.pdf)
5. 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.
6. Castell MV, Otero A, Sánchez MT, Garrido A, González JI. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria*. 2010;42(10):520-7.

7. Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W, Sieber CC et al. Dietary Quality Is Related to Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(4):483-89.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56.
9. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. 1986;42(1):28–33.
10. Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez M. The frailty syndrome in the public health agenda. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(8):730-4.
11. García-García FJ, Gutierrez G, Alfaro-Acha A, Amor MS, De la Torre MA, Escribano MV et al. Prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Health Aging. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):852-6.
12. Khandelwal D, Goel A, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey AB. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):732-5.
13. Abizanda P. Actualización en fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(2):106-10.
14. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(9):635-42.
15. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1321-30.

16. Talegawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, Chen P, Milaneschi Y, Tanaka T et al. A Higher Adherence to a Mediterranean-Style Diet Is Inversely Associated with the Development of Frailty in Community-Dwelling Elderly Men and Women. *J Nutr.* 2012;142(2):2161-6.
17. Shikany JM, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Cawthon PM, Lewis CE, Dam TT et al. Macronutrients, Diet Quality, and Frailty in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(9):695-701.
18. Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):684-690.
19. Bonjour JP, Kraenzlin M, Levasseur R, Warren M, Whiting S. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(4):251-263.
20. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(7):635-41.
21. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(9):895-900.
22. Paz-Filho G, Mastrorandi C, Licinio J. Leptin Treatment: facts and expectations. *Metabolism.* 2015;64(1):146-56.
23. Pétervári E, Rostás I, Soós S, Tenk J, Mikó A, Füredi N et al. Age versus nutritional state in the development of central leptin resistance. *Peptides.* 2014;56:59-67.
24. González E, Aguilar MJ, García C de J, García PA, Álvarez J, Padilla CA. Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(7):322-7.

25. Allison MB, Myers MG Jr. 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. *J Endocrinol*. 2014 [acceso el 14 de enero de 2015];223(1):T25-T35. doi: 10.1530/JOE-14-0404. Disponible en: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/223/1/T25.long>
26. Sánchez M, García A, Retana R, Mendoza VM. Serum Leptin Levels and Blood Pressure in the Overweight Elderly. *Arch Med Res*. 2000;31(4):425-8.
27. Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Tümer N. Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Daibetes*. 2000;49(3):431-5.
28. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):931-4.
29. Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ*. 2005;172(6):773-80.
30. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, Inflammation, and Leptin Levels in Aging and Frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(2):279-84.
31. Zimmet PZ, Collins VR, de Courten MP, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(2):171-7.
32. Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin in vivo: effects of hydrocortisone and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(10):1254-9.
33. Wang Y, Ali Y, Lim CY, Hong W, Pang ZP, Han W. Insulin-stimulated leptin secretion requires calcium and PI3K/Akt activation. *Biochem J*. 2014;458(3):491-8.
34. Lavin N. *Manual de endocrinología y metabolismo*. 4ª ed. Lippincott; 2010.

35. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4):473-81.
36. Goulet ED, Hassaine A, Dionne IJ, Gaudreau P, Khalil A, Fulop T et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol.* 2009;44(11):740-4.
37. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty Status and Altered Glucose-Insulin Dynamics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(12):1300-6.
38. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E et al. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(10):876-82.
39. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.
40. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
41. Chávez-Moreno DV, Infante-Sierra H, Serralde-Zúñiga AE. Sarcopenia y funcionalidad en el adulto mayor hospitalizado. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1660-6.
42. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(6):675-81.
43. Walston J. Frailty—the search for underlying causes. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004;(4):pe4.
44. Navarrete-Reyes AP, Ávila-Funes JA. Diabetes mellitus y el síndrome de fragilidad en el anciano. *Rev Invest Clin.* 2010;62(4):327-32.

45. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):455-69.
46. Bouillanne O, Golmard JL, Coussieu C, Noël M, Durand D, Piette F et al. Leptin a new biological marker for evaluating malnutrition in elderly patients. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(5):647-54.
47. Mantovani G, Macciò A, Mura L, Massa E, Mudu MC, Mulas C et al. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl)*. 2000;78(10):554-61.
48. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ, McMurray JJ. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart*. 1999;82(3):352-6.
49. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4481-90.
50. Formiga F, Rodríguez L. Paciente anciano con diabetes mellitus y fragilidad. ¿Asociación siempre presente ? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(6):253-4.
51. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813-8.
52. Guallar-Castillón P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, Sala-Vila A, Ariza MJ, Sarrión MD et al. Validity and Reproducibility of a Spanish Dietary History. *PLoS One*. 2014 [acceso el 14 de mayo de 2015];9(1):e86074. doi: 10.1371/journal.pone.0086074. Disponible en : <http://www.plosone.org/article/Authors/info:doi/10.1371/journal.pone.0086074>

