

Componentes de fragilidad, sarcopenia y su asociación con insuficiencia de vitamina D. Estudio transversal analítico

Karla B. Carrasco-Peña,¹ Katia Farías-Moreno,² Mario del Toro-Equihua,³
Zahira C. Aguilar-Mancilla,⁴ Mariana Trujillo-Magallón,⁵ Miguel A. Solórzano-Rodríguez⁶ y
Benjamín Trujillo-Hernández^{1*}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima; ²Hospital General Regional 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco; ³Facultad de Nutrición, Universidad de Colima, Colima; ⁴Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz; ⁵Hospital de Especialidades 1, Centro Médico Nacional del Bajío, Guanajuato; ⁶Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: En adultos mayores, la asociación de fragilidad y sarcopenia con deficiencia de vitamina D es conocida, pero poco se ha estudiado la asociación de los componentes del síndrome de fragilidad. **Objetivo:** Determinar la asociación entre los componentes de fragilidad, sarcopenia e insuficiencia de vitamina D en adultos mayores. **Métodos:** Se estudiaron adultos de quienes se registró edad, escolaridad, estado civil, antecedentes de fracturas, hospitalizaciones, indicadores antropométricos, sarcopenia, índice de Charlson, polifarmacia, fenotipo de fragilidad de Fried y vitamina D plasmática; cifras < 30 ng/mL se consideraron indicativas de insuficiencia de vitamina D. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva e inferencial. La asociación fue determinada mediante regresión logística binaria. **Resultados:** Se estudiaron 175 adultos con un promedio de edad de 71.7 ± 6.7 años (IC 95 % = 60-90 años). La regresión logística binaria demostró que las variables asociadas a insuficiencia de vitamina D fueron agotamiento (RM = 2.6, IC 95 % = 1.0-6.5, $p = 0.03$), fragilidad (RM = 9.2, IC 95 % = 2.5-34.1, $p = 0.001$) y prefragilidad (RM = 4.6, IC 95 % = 2.1-10.0, $p < 0.001$). **Conclusión:** Los fenotipos frágil, prefrágil y agotamiento se asocian a insuficiencia de vitamina D.

PALABRAS CLAVE: Adulto mayor. Fragilidad. Insuficiencia. Sarcopenia. Vitamina D.

Components of frailty, sarcopenia and their association with vitamin D deficiency. Cross-sectional, analytical study

Abstract

Introduction: In older adults, the association of frailty and sarcopenia with vitamin D deficiency is well known, but the association of the components of frailty syndrome has been poorly studied. **Objective:** To determine the association of the components of frailty and sarcopenia with vitamin D insufficiency in older adults. **Methods:** Adults were studied, in whom age, education, marital status, history of fractures, hospitalizations, anthropometric indicators, sarcopenia, Charlson index, polypharmacy, Fried's frailty phenotype, and plasma vitamin D were recorded; figures < 30 ng/mL were considered indicative of vitamin D insufficiency. Descriptive and inferential statistics were used for statistical analysis. The association was determined by binary logistic regression. **Results:** One-hundred and seventy-five adults with a mean age of 71.7 ± 6.7 years (95% CI = 60-90 years) were studied. Binary logistic regression showed that the variables associated with vitamin D deficiency were exhaustion

*Correspondencia:

Benjamín Trujillo-Hernández

E-mail: trujillobenjamin@hotmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-03-2022

Fecha de aceptación: 07-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000104

Gac Med Mex. 2022;158:353-358

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

(OR = 2.6, 95% CI = 1.0-6.5, $p = 0.03$), frailty (OR = 9.2, 95% CI = 2.5-34.1, $p = 0.001$) and pre-frailty (OR = 4.6, 95% CI = 2.1-10.0, $p < 0.001$). **Conclusion:** The frail and pre-frail phenotypes, as well as exhaustion, are associated with vitamin D insufficiency.

KEYWORDS: Older adult. Frailty. Insufficiency. Sarcopenia. Vitamin D.

Introducción

La fragilidad es un estado de vulnerabilidad que se asocia a mortalidad, discapacidad y hospitalización.¹ La sarcopenia se asocia frecuentemente a la fragilidad y se debe principalmente a la pérdida progresiva y generalizada de fuerza y masa muscular.^{2,3} Reportes previos han demostrado que la deficiencia de vitamina D incrementa los niveles de citocinas proinflamatorias relacionadas con la disminución de la fuerza muscular y del rendimiento físico.⁴⁻⁶ En adultos mayores, la asociación de fragilidad y sarcopenia es conocida, no así la asociación de esa última con los componentes del síndrome de fragilidad y deficiencia de vitamina D. El objetivo de este estudio fue analizar dicha relación en adultos mayores del occidente de México.

Métodos

De febrero a septiembre de 2020 se realizó un estudio transversal analítico. Se seleccionaron adultos mayores integrantes del Centro de Convivencia de la Tercera Edad Parque Regional, Colima, México. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 60 años y asistencia al Centro tres o más veces por semana. Se excluyeron individuos con suplementación activa de calcitriol, enfermedad aguda menor a un mes al momento de la valoración, déficit cognoscitivo severo e incapacidad para la deambulaci3n. Se eliminaron a los individuos con datos incompletos o con muestra sanguínea inadecuada (hemolizada o insuficiente).

El estudio fue autorizado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima, con número de registro R2017/3/2, y por el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia del estado de Colima. A cada participante se le explicó la finalidad del estudio y se le solicitó la firma de una carta de consentimiento informado de acuerdo con lo referido en la Declaración de Helsinki modificada en 2013 y las normas establecidas por la Ley General de Salud mexicana. La informaci3n recopilada fue de carácter confidencial.

Fragilidad

El estado de fragilidad fue determinado con los cinco criterios de Fried:¹

- Pérdida de peso no intencionada ≥ 5 kg o $\geq 5\%$ del peso corporal en el último año.
- Debilidad, evaluada con un dinamómetro, cuya existencia se consideró cuando la fuerza prensora de la mano dominante fue inferior al quintil ajustado por sexo e índice de masa corporal.
- Sensaci3n de agotamiento. Se utilizó la Escala de Depresi3n del Center of Epidemiological Studies, con la cual se consideró agotamiento ante el asentimiento a dos o más de las siguientes afirmaciones: “me siento agotado”, “siento que me muevo muy lento”, “siento que todo lo hago con mucho esfuerzo”, “me siento cansado todo el tiempo”.
- Lentitud de la marcha. La marcha se consideró lenta si calificaba con un percentil < 20 ajustado por sexo y estatura (< 80 cm/segundo).
- Baja actividad. Se preguntó sobre la frecuencia de distintas actividades (deportes, trabajo en casa, caminar). Cumplió con el criterio de actividad quien respondió de una a tres veces por semana; no lo cumplió quien respondió nunca o casi nunca.

De acuerdo con el número de criterios presentes, se consideraron tres grados:

- Fragilidad, ≥ 3 criterios.
- Prefragilidad, entre uno y dos criterios.
- No fragilidad, sin ningún criterio.

Sarcopenia

Se emplearon los criterios del European Working Group on Sarcopenia in Older Adults actualizados en 2018.³ La clasificaci3n se compone de tres criterios:

- Baja fuerza muscular, menor al quintil inferior de la fuerza prensil (kg) de la mano dominante.
- Baja cantidad/calidad muscular, menor al quintil inferior de la masa muscular.
- Bajo rendimiento físico, velocidad de marcha < 80 cm/segundo.

Un criterio indicó probable sarcopenia; dos criterios, sarcopenia; y tres criterios, sarcopenia severa.

Vitamina D

La 25-dihidroxitamina D se determinó en suero con el método de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); se consideró que el paciente presentaba insuficiencia si el valor era < 30 ng/mL y que presentaba deficiencia si el nivel era < 20 ng/mL.

Otras variables

A cada participante se le realizó una historia clínica en la que se registraron datos de identificación, datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y años de escolaridad), antecedentes de enfermedades crónicas, fracturas y hospitalizaciones, indicadores antropométricos (peso, talla, perímetros braquial, gemelar, de cintura y cadera, así como índice de masa corporal), presión arterial sistólica y diastólica, índice de comorbilidad de Charlson modificado (≥ 2), polifarmacia (≥ 4 medicamentos) y hemoglobina sérica.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva como promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Los promedios se compararon con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney y los porcentajes, con la prueba de chi cuadrada.

Se realizaron dos modelos de regresión logística binaria (RLB) para evitar la colinealidad o relación entre las covariables.

- Modelo 1, se introdujeron todas las covariables, incluidos los componentes del síndrome de fragilidad y se excluyeron los fenotipos de fragilidad y prefragilidad.
- Modelo 2, se incluyeron todas las covariables, así como los fenotipos de fragilidad y prefragilidad y se excluyeron los componentes del síndrome de fragilidad.

Se utilizó el método explicativo de entrada y el método predictivo de razón de verosimilitud hacia delante. La variable dependiente fue el nivel de vitamina D, con dos puntos de corte de acuerdo con las cifras:

- < 30 ng/mL, insuficiencia + deficiencia.
- < 20 ng/mL, deficiencia.

Por último, la sarcopenia y su asociación con las covariables fue analizada con RLB con selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud.

En todas las pruebas se empleó un intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %) y se consideró significación estadística con $p < 0.05$

Resultados

Se estudiaron 175 adultos mayores (145 mujeres y 30 hombres) con un promedio de edad de 71.7 ± 6.7 años (IC 95 % = 60-90 años). Las frecuencias de prefragilidad y fragilidad fueron de 51.4 % ($n = 90$, 73 mujeres y 17 hombres) y 18.9 % ($n = 33$, 29 mujeres y cuatro hombres), respectivamente. No hubo diferencia significativa en la comparación de porcentajes de los fenotipos entre hombres y mujeres. De los criterios de fragilidad, los más frecuentes fueron la baja actividad física (42.4 %, $n = 74$) y la sensación de agotamiento (40 %, $n = 70$).

El promedio de vitamina D fue de 27.9 ± 14.7 ng/mL. La insuficiencia de vitamina se presentó en 41.1 % ($n = 72$), la deficiencia en 34.2 % ($n = 60$) y 24.5 % ($n = 43$) presentó cifras normales.

En la Tabla 1 se expresa la comparación de los promedios de las variables cuantitativas entre los grupos con cifras de insuficiencia/deficiencia y cifras normales de vitamina D.

Insuficiencia + deficiencia de vitamina D ($n = 132$)

En el modelo 1, el agotamiento se asoció con la variable dependiente (Tabla 2).

En el modelo 2 se observó que la fragilidad y la prefragilidad se asociaron con la variable dependiente (Tabla 2).

En la RLB con selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud no se identificó asociación entre la insuficiencia + deficiencia de vitamina D todas las covariables + componentes del síndrome (fenotipos prefragilidad y fragilidad excluidos).

En la RLB selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud en la que se analizó la insuficiencia + deficiencia vitamina D todas las covariables + prefragilidad + fragilidad (con exclusión de los componentes del síndrome), las variables asociadas fueron la fragilidad (razón de momios

Tabla 1. Comparación de promedios, desviación estándar y significación estadística entre adultos con y sin deficiencia de vitamina D

Variable	Vitamina D		p*
	Insuficiencia/deficiencia (n = 132)	Normal (n = 43)	
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	72.1 ± 6.8	70.4 ± 6.3	0.1
Talla (m)	1.56 ± 0.07	1.57 ± 0.05	0.2
Peso (kg)	70.5 ± 12.5	68.5 ± 11.7	0.4
IMC (kg/m ²)	28.9 ± 4.6	27.7 ± 11.7	0.1
P gemelar (cm)	35.5 ± 3.9	35.1 ± 3.4	0.2
P braquial (cm)	31.1 ± 4.3	31.0 ± 3.7	0.8
P cintura (cm)	93 ± 9.2	92.4 ± 9.6	0.4
P cadera (cm)	104 ± 10	103 ± 9.2	0.4
Presión sistólica (mm Hg)	121.7 ± 13	120 ± 13.6	0.7
Presión diastólica (mm Hg)	70.9 ± 10.2	68,7 ± 10.2	0.2
Fármacos que se recibe (n)	2.8 ± 2.2	2.9 ± 2.5	0.8
Dinamometría de mano dominante (kg)	19.8 ± 7.5	24.9 ± 9.9	0.03
Hemoglobina (g/dL)	12.6 ± 1.2	12.5 ± 1.3	0.9

kg/m² = peso en kilogramo entre estatura en metros elevado al cuadrado; P: perímetro.
*t de Student.

[RM] = 3.9, IC 95 % = 1.1-13.5, p = 0.02), la prefragilidad (RM = 2.4, IC 95 % = 1.2-5.0, p = 0.01), la sarcopenia (RM = 2.7, IC 95 % = 1.1-22.0, p = 0.01) y el sobrepeso (RM = 0.4, IC 95 % = 0.2-0.9, p = 0.03). En el análisis multivariante con ajuste de RM, las variables asociadas fueron la fragilidad (RM = 9.2, IC 95 % = 2.5-34.1, p = 0.001) y la prefragilidad (RM = 4.6, IC 95 % = 2.1-10.0, p < 0.001).

Insuficiencia de vitamina D (n = 60)

No hubo asociación de las covariables en ninguno de los modelos utilizados.

Por último, cuando se analizó la sarcopenia como variable dependiente con RLB selección hacia delante basada en la probabilidad de la razón de verosimilitud, no hubo asociación entre las covariables + componentes del síndrome (prefragilidad y fragilidad excluidas). Sin embargo, en el análisis de las covariables, prefragilidad + fragilidad (excluidos los componentes

del síndrome) solo se asoció la fragilidad (RM = 92, IC 95 % = 26-322, p = < 0.001).

Discusión

En la literatura a nuestro alcance encontramos varios estudios que han reportado la asociación de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y fragilidad. Sin embargo, existe discordancia en relación con los criterios para definir fragilidad, así como en los puntos de corte de la vitamina D, las edades de los adultos y, aunque con tamaños de muestra importante, muchos de ellos evaluaron predominante a hombres o mujeres.⁷ A lo anterior es necesario añadir que son muy pocas las investigaciones que han utilizado los criterios de Fried y su asociación con insuficiencia o deficiencia de vitamina D determinada mediante regresión logística binaria con el modelo explicativo o predictivo, como se hizo en la nuestra, con lo cual pareció interesante dividir a los individuos según su nivel de vitamina D en dos grupos:

- Individuos con cifras < 30 ng/mL.
- Individuos con cifras < 20 ng/mL.

Además, para evitar la colinealidad en nuestro estudio se evaluaron los componentes del síndrome de fragilidad junto con todas las covariables con exclusión de las variables prefrágil y frágil; después se añadieron estas y se excluyen los componentes del síndrome de fragilidad. Existen pocos estudios que hayan evaluado la fragilidad con el fenotipo de Fried mediante un análisis de RLB. Ensrud *et al.* estudiaron una cohorte de 6307 mujeres > 69 años, en la cual reportaron una prevalencia de fragilidad de 16.4 %. Para determinar la asociación entre fragilidad, dividieron la vitamina D en cuatro categorías: < 15 ng/mL *versus*, 15-19.9 ng/mL, 20-29 ng/mL y > 30 ng/mL. Las razones de momios ajustadas oscilaron de 1.0 a 1.4 en las diferentes categorías con una asociación leve a moderada.⁸ En Alemania, en una cohorte prospectiva de 727 adultos > 65 años se identificó fragilidad en 3.9 % y las cifras de vitamina D < 15 ng/mL se asociaron a prefragilidad (RM = 2.4, IC 95 % = 1.1-5.3) y mortalidad (RM = 3.3, IC 95 % = 1.0-10.5); sin embargo, no se identificó asociación con fragilidad.⁹ En otro estudio realizado en una cohorte prospectiva de mujeres > 65 años, se encontró una prevalencia de fragilidad de 39 %; sin embargo, no hubo asociación entre percentil 25 de vitamina D (< 14.2 ng/mL) y fragilidad (cociente de riesgo de 1.34, IC 95 % = 0.941.9).¹⁰

Tabla 2. Regresión logística binaria bivariada y multivariante, método introducir

Variable	Vitamina D				RM ^b	IC 95 %	p ^b	B	Ex (B)		p ^m
	I + D (n = 132)		Normal (n = 43)						RM ^m	IC 95 %	
	n	%	n	%							
Sexo											
Hombres	22	16.7	8	18.6	0.8	0.3-2.1	0.7	-0.14	0.8	0.2-2.8	0.8
Mujeres	110	82.9	35	81.4	-	-	-	-	-	-	-
Estado civil											
Viudez	45	34.1	12	27.9	1.3	0.6-2.8	0.4	0.15	1.1	0.4-3.1	0.7
Casado	38	28.8	11	25.6	1.1	0.5-2.5	0.6	0.19	1.1	0.4-3.1	0.8
Escolaridad (años)											
< 6	7	5.3	2	4.7	1.1	0.5-2.7	0.6	0.07	1.0	0.1-7.5	0.9
6	61	46.2	15	35.9	1.6	0.7-3.2	0.1	0.35	1.4	0.4-4.2	0.5
7-9	28	21	10	23.3	0.8	0.3-2.0	0.7	-0.16	1.1	0.3-3.8	0.7
10-12	17	12.9	6	14	0.9	0.3-2.4	0.8	0.04	0.9	0.2-3.7	0.9
> 12	19	14.4	10	23.3	0.5	0.2-1.3	0.1	-	-	-	-
Peso											
Normal	25	18.9	6	14	1.4	0.5-3.7	0.4	-	-	-	-
Sobrepeso	56	42.4	26	60.5	0.4	0.2-0.9	0.03	-0.48	0.6	0.1-1.9	0.4
Obesidad	51	38.6	11	25.5	1.8	0.8-3.9	0.1	0.36	1.4	0.3-5.2	0.5
Hospitalizaciones previas	17	12.9	4	9.3	1.4	0.4-4.4	0.5	0.05	1.0	0.2-3.7	0.9
Fracturas previas	21	15.9	6	14.0	1.1	0.4-3.1	0.7	0.31	1.3	0.4-4.3	0.5
Charlson > 2	11	8.3	3	7	1.3	0.3-4.9	0.6	0.46	1.5	0.1-24.5	0.5
Una enfermedad crónica	63	47.7	17	39.5	1.3	0.6-2.8	0.3		0.6	0.3-10.9	0.7
Polifarmacia	44	33.4	18	41.9	0.6	0.3-1.4	0.3	-	-	-	-
Debilidad	38	28.8	7	16.3	2.0	0.8-5.0	0.1	0.09	1.1	0.3-3.2	0.8
Marcha lenta	38	15.2	2	4.7	3.6	0.8-16.3	0.7	1.33	3.7	0.5-25.5	0.1
Baja actividad física	62	47	12	27.9	2.2	1.0-4.8	0.02	0.45	1.5	0.6-3.7	0.3
Pérdida de peso	28	21.2	3	7	3.5	1-12.4	0.03	0.94	2.5	0.4-14.1	0.2
Agotamiento	61	46.2	9	20.9	3.2	1.4-7.3	0.003	0.96	2.6	1.0-6.5	0.03
Prefragilidad*	75	56.8	15	34.8	2.4	1.2-5.0	0.01	1.5	4.5	2.0-10.9	< 0.01
Fragilidad*	30	22.7	3	6.9	3.9	1.1-13.5	0.02	2.2	9.8	2.2-42.6	< 0.01
Sarcopenia	26	19.7	2	4.7	5	1.1-22.1	0.01	0.22	1.2	0.1-12.1	0.8

I + D: insuficiencia+deficiencia; RM^b: razón de momios bivariada; p^b: bivariada; RM^m: razón de momios multivariante; p^m: multivariante.

*Valores al excluir los componentes de fragilidad.

En nuestro estudio, 52 % de los adultos presentó prefragilidad y 18 %, fragilidad; en el análisis de regresión logística multivariante, la prefragilidad presentó un riesgo de deficiencia de vitamina D de 4.6 veces y de fragilidad de 9.2 veces. La diferencia con lo reportado con otros autores está relacionada con el diseño metodológico, tipos de covariables, edades de los pacientes, puntos de corte, etnias o razas y, quizá, también a que consideramos como variable dependiente a la vitamina D en dos puntos de corte,

mientras que algunos autores consideran los fenotipos fragilidad como variables dependientes. Respecto a los componentes del síndrome de fragilidad, se ha encontrado que la pérdida de peso, la debilidad y el agotamiento se han asociado a bajos niveles de vitamina D.^{8,11} En el análisis bivariado encontramos que la pérdida de peso, la debilidad, el agotamiento y la baja actividad física se asociaron a niveles de vitamina D < 30 ng/mL. En el análisis multivariante solo el agotamiento permaneció asociado (RM = 3.2,

IC 95 % = 1.4-7.3, $p = 0.003$), asociación que no se presentó en los individuos con deficiencia de vitamina D. Por otra parte, la vitamina D se ha asociado a sarcopenia, caídas, fracturas, osteoporosis y pérdida de la independencia y se encuentra íntimamente relacionada con la fragilidad.¹² En este estudio, la sarcopenia se presentó en 16 % de los adultos mayores y se solo se asoció al fenotipo de fragilidad. Por último, la polifarmacia y el índice de comorbilidad de Charlson no se asociaron a deficiencia de vitamina D o sarcopenia.

Conclusión

Los hallazgos del presente estudio permiten asociar la fragilidad a insuficiencia/deficiencia de vitamina D y sarcopenia.

Agradecimientos

Katia Farías Moreno agradece al Conacyt la beca para realizar la Maestría en Ciencias Médicas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-M156.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-423.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31.
4. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, Cherubini A, Ferrucci L. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:69-75.
5. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:242-248.
6. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:93-101.
7. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2016;94:70-76.
8. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5266-5273.
9. Vogt S, Decke S, de Las Heras Gala T, Linkohr B, Koenig W, Ladwig KH, et al. Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: results from the KORA-age study. *Prev Med.* 2015;73:40-46.
10. Semba RD, Bartali B, Zhou J, Blaum C, Ko CW, Fried LP. Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:594-599.
11. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3821-3828.
12. Kupisz-Urbańska M, Ptudowski P, Marciniowska-Suchowierska E. Vitamin D deficiency in older patients-problems of Sarcopenia, drug interactions, management in deficiency. *Nutrients.* 2021;13:1247.