

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

*Corespondența modificărilor arteriale în cadrul sindromului
de fragilitate la vârstnici*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SAJIN MARIA

Student-doctorand:

DĂSCĂLESCU (căs. MIHALACHE) RUXANDRA

ANUL 2023

CUPRINS

CUPRINS.....	i
Listă cu lucrările științifice publicate.....	iv
Listă cu abrevieri și simboluri	v
INTRODUCERE.....	1
PARTEA GENERALĂ.....	4
1. MODIFICĂRI MORFOLOGICE ALE PERETELUI ARTERIAL ÎN ATEROSCLEROZĂ	5
1.1 Endoteliul vascular și disfuncția endotelială.....	5
1.2 Tunica medie arterială și modificări structurale în ateroscleroză.....	8
1.3 Modificări histologice ale peretelui arterial în ateroscleroză	9
1.4 Biomarkeri în ateroscleroză	14
2. ATEROSCLEROZA	18
2.1 Factori de risc în ateroscleroză	18
2.2. Patogeneza aterosclerozei	20
2.3. Ateroscleroza subclinică	22
2.3.1 Markerii ai afectării subclinice de organ.....	23
2.3.2. Metode imagistice moderne în vizualizarea aterosclerozei subclinice.....	25
3. FRAGILITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENTUL VÂRSTNIC	28
3.1 Epidemiologia fragilității și a patologiei cardiovasculare.....	29
3.2 Factori de predictibilitate pentru fragilitate și patologia cardiovasculară	30
3.3 Metode de evaluare a fragilității și a riscului cardiovascular	34
3.4 Fragilitatea și dependența la vârstnici.....	37

3.5 Fragilitatea și abuzul asupra vârstnicilor	39
PARTE SPECIALĂ.....	41
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII.....	42
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	44
5.1 Selecția cazurilor	44
5.2. Metode de evaluare descriptivă.....	46
5.2.1 Evaluarea clinico-biologică	46
5.2.2 Analiza factorilor de risc.....	46
5.3. Metode de evaluare morfologică	49
5.4. Metode de evaluare vasculară	54
5.4.1 Ecografia.....	54
5.4.2 Indicele gleznă-braț	57
5.4.3 Rigiditatea arterială.....	58
5.5. Metode de evaluare geriatrică	59
5.5.1 Pentru evaluarea statusului funcțional	59
5.5.2 Pentru evaluarea statusului neuro-cognitiv	61
5.5.3 Pentru evaluarea fragilității	65
5.6 Analiza statistică.....	68
6. STUDIU: PREVALENȚA ATEROSCLEROZEI SUBCLINICE ȘI IMPACTUL FACTORILOR DE RISC LA VÂRSTNICI	70
6.1 Introducere	70
6.2 Material și metodă.....	70
6.3 Rezultate.....	71
6.4 Discuții.....	93
7. STUDIU: MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ALE PERETELUI ARTERIAL LA VÂRSTNICI	98

7.1	Introducere.....	98
7.2	Material și metodă.....	98
7.3	Rezultate.....	100
7.4	Discuții.....	117
8.	STUDIU: RELAȚIA DINTRE FRAGILITATE ȘI ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ LA VÂRSTNICI.....	122
8.1	Introducere.....	122
8.2	Material și metodă.....	123
8.3	Rezultate.....	123
8.4	Discuții.....	141
9.	STUDIU: ANALIZA FRAGILITĂȚII POPULAȚIEI GENERALE PRIN APLICAȚIA ORIGINALĂ WEB „FRAGILITATE” ȘI COMPARAȚIA CU LOTUL DE STUDIU.....	145
9.1	Introducere.....	145
9.2	Material și metodă.....	145
9.3	Rezultate.....	149
9.4	Analiza comparativă a fragilității. Discuții.....	159
10.	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	162
10.1	Concluzii.....	162
10.2	Contribuții personale	169
	Bibliografie	172
	Anexe.....	192

INTRODUCERE

Boala aterosclerotică afectează peretele vascular arterial prin alterarea funcțiilor endoteliale și dezvoltarea depozitelor lipidice și/sau a leziunilor fibroase de la nivelul tunicii medii, având efecte asupra diametrului lumenului și fluxului sanguin, fiind responsabilă de o serie de patologii arteriale periferice invalidante sau de evenimente cardio-embolice, contribuind astfel la o rată crescută de morbiditate și mortalitate la nivel mondial.

Sindromul de fragilitate reprezintă o acumulare a deficitelor legate de vârstă ale funcțiilor normale, ce asociază și un declin funcțional cumulativ, având ca rezultat uzura rezervelor biologice, progresia ratei de incidență a dizabilității, a spitalizărilor prelungite și repetate sau o mortalitate ridicată. În cadrul populației vârstnice, fragilitatea fizică reprezintă una dintre principalele probleme majore de sănătate publică prin prisma impactului pe care aceasta îl poate avea în declanșarea sau agravarea bolilor cardiovasculare.

Întrucât consider că mecanismele care leagă sindromul de fragilitate și evenimentele cardiovasculare indezirabile nu au fost bine definite până în prezent, am apreciat oportună și necesară efectuarea unei cercetări care să poată corela aspectele clinice identificate în rândul pacienților vârstnici de substratul histopatologic existent.

PARTEA GENERALĂ

1. MODIFICĂRI MORFOLOGICE ALE PERETELUI ARTERIAL ÎN ATEROSCLEROZĂ

Modificarea acțiunilor endoteliale cu reducerea vasodilației și activarea aberantă a endoteliului dată de anomalii ale relației leucocite-trombocite-endoteliu reprezintă etapa inițială a procesului aterosclerotic și este cauzată, în principal, de pierderea capacității endoteliului de a produce oxid nitric cu rol vasodilatator și antiaterogen (Kitta et al., 2009). Xantomul intimal adaptativ și îngroșarea intimală sunt considerate cele mai timpurii manifestări ale bolii aterosclerotice (Yahagi et al., 2016). Lipoproteina de joasă densitate oxidată (oxLDL) reprezintă un antigen imunologic cu rol cheie în răspunsul imun din ateroscleroză (Hermansson

et al., 2010) ce favorizează legarea monocitelor de celulele endoteliale printr-un mecanism independent de molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) și molecula de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1).

Calcificarea arterială a tunicii medii reprezintă o afecțiune vasculară cronică sistemică, distinctă de ateroscleroză, produsă de precipitarea diseminată și progresivă a fosfatului de calciu la acest nivel, cu efecte în alterarea hemodinamicii vasculare, asociindu-se, în final, cu ischemia cronică (Lanzer et al., 2021).

Morfologia pereților arteriali și a plăcilor aterosclerotice poate fi descrisă prin metode imagistice moderne precum: microscopia CARS (dispersie coerentă raman anti-stokes), microscopia multifotonică, microscopia electrono-optică, microscopia confocală sau microscopia cu lumină polarizată; toate aceste metode putând stabili un diagnostic precoce.

2. ATEROSCLEROZA

Creșterea mediată de vârstă a nivelurilor de interleukină 6 în aortă are loc într-o buclă de feedback pozitiv cu disfuncția vasculară mitocondrială; acestea având rol în dezvoltarea aterosclerozei (Tyrrell et al., 2020). Definirea profilului hemodinamic individual ajută la identificarea cauzelor lipsei de control terapeutic al hipertensiunii arteriale și atrage atenția asupra unei atitudini precaute în încercarea scăderii tensiunii arteriale sistolice <140 mmHg la pacienții vârstnici (Aurelian et al., 2018).

O rată de filtrare glomerulară cu valori cuprinse între 45 și 60 ml/min/1.73m² prezintă un risc de deces de cauză vasculară mai mare cu 40%, iar un clearance <30 ml/min/1.73m² triplează acest risc (Matsushita et al., 2010). Hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc independent pentru ateroscleroză, iar hiperuricemia provoacă disfuncție endotelială și creșterea stresului oxidativ, drept urmare ateroscleroza accelerată poate fi o consecință a efectului combinat a hiperhomocisteinemiei și a hiperuricemiei (Zhao et al., 2017).

Studiile care utilizează imagistica neinvazivă pentru evaluarea modificărilor vasculare la copii și adolescenți oferă dovezi indirecte pentru dezvoltarea timpurie a aterosclerozei, care se asociază cu boala cardiovasculară la vârsta adultă (Groner et al., 2006).

Grosimea intimă-medie crește o dată cu vârsta și variază în funcție de sex, iar o valoare mai mare de 0.9 mm relevă un risc cardiovascular crescut (Di Tullio et al., 2008). Rigiditatea arterială presupune scăderea complianței cu care sistemul arterial transmite contracția cardiacă în timpul diastolei și este măsurată prin viteza undei de puls; o valoare >10 m/s fiind patognomonică pentru existența leziunilor structurale la nivelul peretelui aortic (Van Bortel et al., 2012).

Indicele gleznă-braț prezintă specificitate și sensibilitate crescută pentru diagnosticul aterosclerozei periferice la nivelul membrelor inferioare, iar valorile <0.9 sau >1.4 se asociază în medie cu o creștere de 2-3 ori a riscului cardiovascular sau a mortalității (Aboyans et al., 2018).

3. FRAGILITATEA ȘI RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENTUL VÂRSTNIC

Cercetările efectuate în Statele Unite ale Americii au identificat o prevalență a fragilității care a variat de la 4-16% pentru persoanele cu vârsta ≥ 65 ani (Fried et al., 2001), atingând valoarea de 39.5% pentru cei ≥ 95 ani (Lee et al., 2016). Prevalența în Europa a variat de la 6% la 44%, în funcție de instrumentul utilizat (Theou et al., 2013).

Fragilitatea reprezintă o condiție precursoră dizabilității, iar în stadii incipiente aceasta ar putea fi reversibilă (Gill et al., 2006). Prevalența bolilor cardiovasculare crește odată cu vârsta, similar fragilității, drept urmare se poate pune întrebarea dacă una dintre ele o determină pe cealaltă, potențându-se reciproc sau dacă sunt două patologii cu evoluție individuală, dar cu factori de risc comuni.

Pentru identificarea fragilității au fost propuse o serie de instrumente de evaluare precum: Fenotipul fragilității fizice Fried (Fried et al., 2001), indicele de fragilitate Groningen (Peters et al., 2012), indexul de fragilitate (Kojima et al., 2018) sau scala clinică a fragilității (Church et al., 2020).

Pentru evaluarea riscului cardiovascular a fost inițiat studiul Framingham, riscul SCORE, ulterior adaptat și pentru populația vârstnică sub forma SCORE2-OP sau scala de risc SMART (Dorresteijn et al., 2013).

Existența sindromului de fragilitate impune un risc suplimentar asupra vârstnicului, instrumentele de evaluare și depistare ale abuzului fiind deosebit de necesare pentru îmbunătățirea calității vieții acestor persoane și menținerea demnității umane, iar o utilizare sistematică a acestora este utilă inclusiv în spațiul românesc, unde, în ciuda faptului că suspiciunile sunt numeroase, numărul lor rămâne totuși incert (Capisizu et al., 2017).

PARTEA SPECIALĂ

4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII

Fragilitatea fizică și sarcopenia reprezintă probleme majore de sănătate publică în cadrul populației vârstnice, aceasta din urmă având o probabilitate mai mare de a dezvolta boli cardiovasculare și o predictivitate crescută pentru evenimente majore (Mihalache et al., 2022).

Studiul de cercetare doctorală are drept scop analiza aterosclerozei subclinice la populația vârstnică prin analiza modificărilor morfologice la nivelul peretelui arterial și corelația acesteia cu sindromul de fragilitate.

Obiectivele de cercetare propuse au cuprins: evaluarea prevalenței aterosclerozei subclinice și a impactului factorilor de risc asociați asupra populației vârstnice internate în cadrul unui spital de boli cronice; identificarea modificărilor histopatologice de la nivelul peretelui vascular asociate aterosclerozei; cuantificarea relației dintre sindromul de fragilitate și ateroscleroză; crearea unui instrument de screening online gratuit și original pentru depistarea sindromului de fragilitate și, nu în ultimul rând, analiza comparativă a prevalenței sindromului de fragilitate în cadrul populației generale în raport cu pacienții internați.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Cercetarea doctorală s-a desfășurat ca studiu *transversal descriptiv* pe un lot inițial de 248 de subiecți cu vârsta ≥ 65 de ani internați în cadrul Clinicii de Geriatrie și Gerontologie a Spitalului de Boli Cronice „Sf. Luca”, într-o perioadă de 12 luni (01.01.2019 – 31.12.2019).

Criteriile de excludere au fost: vârsta sub 65 ani, ne semnarea consimțământului, existența sindromului de imobilizare la pat, diagnosticul de boală neuro-degenerativă în formă severă și diagnosticul de boală infecțioasă acută (Mihalache et al., 2022).

Sursele de culegere a datelor au fost constituite din foile de observație, chestionarele specifice aplicate și investigațiile paraclinice funcționale și histopatologice derulate pentru identificarea modificărilor aterosclerotice.

Metodele de evaluare descriptivă au cuprins o evaluare clinico-biologică, o analiză a factorilor de risc existenți, un studiu histopatologic al leziunilor aterosclerotice, precum și o evaluare vasculară a subiecților prin intermediul ultrasonografiei carotidiene, a indicelui gleznă-braț și a rigidității arteriale.

Metodele de evaluare geriatrică au presupus aprecierea statusului funcțional prin intermediul scalei Activităților cotidiene (ADL), scalei Activităților instrumentale cotidiene (IADL) și a scalei de evaluare globală a funcționării (GAFS), a statusului neuro-cognitiv cu ajutorul mini examinării stării mintale (MMSE), a testului desenării ceasului (TDC), a scalei de depresie geriatrică (GDS) și a scalei globale de deteriorare Reisberg, și, nu în ultimul rând, estimarea statusului de fragilitate utilizând fenotipul Fried (FF), indicele de fragilitate Groningen (GFI), scala clinică a fragilității și bateria scurtă de evaluare a performanței fizice (SPPB).

Datele colectate au fost introduse într-o bază de date proiectată și realizată cu utilizarea programului Microsoft Excel 2016 din software-ul Microsoft Office, iar procesarea datelor s-a realizat cu programul IBM SPSS Statistics 17.

6. STUDIU: PREVALENȚA ATEROSCLEROZEI SUBCLINICE ȘI IMPACTUL FACTORILOR DE RISC LA VÂRSTNICI

6.1 Introducere

Studiul își propune descrierea profilului pacientului vârstnic internat în secția de Geriatrie și Gerontologie, cu evidențierea caracteristicilor generale și a factorilor de risc asociați.

6.2 Material și metodă

Lotul de studiu este format din 139 de subiecți, selectați în baza criteriilor expuse anterior, dintre pacienții internați în anul 2019 în cadrul Clinicii de Geriatrie. A fost aplicat același protocol pentru toți subiecții, indiferent de momentul înrolării acestora în studiu.

Variabilele categorice (sex, mediu de proveniență etc.) au fost împărțite pe categorii, iar pentru cele numerice (vârsta, numărul persoanelor din dependență, nivelul educațional) s-au determinat intervale și s-au calculat medii, mediane, deviații standard etc.

6.3 Rezultate

Lotul studiat a prezentat o vârstă medie de 73.92 ± 6.79 ani, subiecții fiind repartizați în trei subploturi conform categoriilor de vârstă specific geriatrice: 61% vârstnici tineri, 29% vârstnici și 10% vârstnici bătrâni, cu o structură preponderent feminină (75.54%), fără diferențe statistice ($p > 0.05$) pe grupe de vârstă, valorile fiind apropiate la cele două sexe.

Participanții studiului au avut preponderent studii medii (49.7%), iar 61.9% dintre subiecți locuiesc împreună cu familia, în timp ce 38.1% duc o viață independentă solitară.

Indicele de masă corporală a prezentat variații între 17.5 și 48 kg/m^2 , IMC-ul mediu fiind de $27.34 \pm 6.62 \text{ kg/m}^2$, lotul de studiu fiind încadrat global în categoria de supraponderare, cu o prevalență maximă în cadrul subplotului vârstnicilor tineri. Circumferința abdominală a avut o valoare medie de $106.6 \pm 13.2 \text{ cm}$. Atât indicele de masă corporală, cât și circumferința abdominală prezintă un trend de regresie pe măsura înaintării în vârstă, circumferința abdominală fiind în strânsă corelație statistică ($p = 0.043$) cu sexul subiectului.

Evaluarea nutrițională (MNA) a identificat o stare de nutriție globală bună (71%), fiind de remarcat faptul că sublotul ≥ 85 ani prezintă risc de malnutriție.

Analiza factorilor de risc asociați bolii aterosclerotice a evidențiat că vârsta fumătorilor este semnificativ mai mică din punct de vedere statistic ($p=0.028$), glicemia medie a lotului este una ridicată (127 ± 44.8 mg/dl) și existența unui status hiperlipidemic (Mihalache et al., 2022). Aprecierea riscului cardiovascular în raport cu circumferința abdominală și indexurile plasmatică a arătat o bună corelație ($p=0.025$). Valorile medii ale vitezei de sedimentare a hematiilor au prezentat o creștere semnificativă ($p=0.011$) pe măsura înaintării în vârstă.

56.1% din lotul de studiu prezintă un grad de dependență funcțională prin prisma ADL, 80.6% dintre subiecți având nevoie de asistență pentru îndeplinirea activităților instrumentale cotidiene ($p>0.05$), și 48.2% dintre participanți prezentând scoruri GAFS modificate, fiind evidențiate diferențe semnificative ($p=0.000$) în raport cu vârsta.

Evaluarea cognitivă prin intermediul MMSE și TDC încadrează lotul în stadiul de deficit cognitiv ușor ($p=0.01$) în raport cu vârsta. 13% au o deteriorare globală a funcționalității, rezultatele prezentând o corelație pozitivă ($p=0.000$) în raport cu grupele de vârstă.

Ultrasonografia carotidiană a identificat modificări ale grosimii intimă-medie >0.9 mm în proporție de 52.5% ($p=0.027$) în raport cu grupele de vârstă (40% pentru vârstnicii tineri, 57% pentru vârstnici, respectiv 57.1% pentru vârstnicii bătrâni).

Alterările specifice aterosclerozei subclinice: modificări ale indicelui gleznă-braț într-o proporție de 50.4% ($p=0.01$), o viteză medie de propagare a unde de puls aortic ridicată (10.69 ± 2.2 m/s) și un indice de augmentație aortică în creștere progresivă de la $27.37 \pm 17.96\%$ în rândul vârstnicilor tineri, la $42.79 \pm 13\%$ pentru vârstnicii ≥ 85 ani, echivalente cu atribuirea caracteristicii de rigiditate arterială la nivelul întregului lot și cu un risc cardiovascular crescut.

6.4 Discuții

Lotul a fost preponderent feminin (75.54%), cu o vârstă medie de 74.14 ani, prevalență ridicată confirmată și de alte studii cu tematică aterosclerotică (Spannella et al., 2020). Componența predominant urbană (77.7%), cu nivel educațional mediu (49.6%), în care subiecții locuiesc împreună cu soțul/soția și/sau copii într-o proporție de 61.9%, fără diferențe semnificative ($p>0.05$) în raport cu grupele de vârstă. 40% dintre subiecții ≤ 85 ani trăiesc

independent, iar acest procent scade la 21% pentru sublotul ≥ 85 ani, diferență ce poate fi pusă pe seama deficiențelor psiho-somatice degenerative sau patologice ce survin odată cu înaintarea în vârstă.

Un aspect interesant constă în faptul că ambele extreme ale indicelui de masă corporală s-au regăsit în cadrul sublotului feminin ceea ce atrage atenția asupra diversității fenotipice, distribuția supraponderii prezentând valori similare celor din literatură (Bhatt et al., 2006). Faptul că cei doi indici antropometrici (IMC și CA) au prezentat un trend de regres odată cu îmbătrânirea se poate asocia reducerii activităților fizice cotidiene și pierderii masei musculare scheletice ce survin, în mod inevitabil, pe măsura înaintării în vârstă (McCarthy & Berg, 2021).

La subiecții nediagnosticați cu diabet zaharat, nivelul glicemiei à jeun >126 mg/dl a fost prezent la 2.1% din lotul de studiu, iar valori borderline crescute (115-126 mg/dl) au fost identificate la 3.6% din lotul de studiu, valori inferioare celor raportate de către studiul REACH (de 4.9%, respectiv 36.5%) (Bhatt et al., 2006). Studiul meu confirmă corelația existentă între indexul aterogenic plasmatic și riscul cardiovascular (He et al., 2018). Prevalența statusului proinflamator identificat în cadrul lotului a prezentat corelație semnificativă statistic ($p=0.011$) cu înaintarea în vârstă.

Prevalența aterosclerozei identificată ultrasonografic prin grosimea intimă-medie a fost de 52.5% ($p=0.027$), iar cea identificată prin existența plăcilor de aterom a fost de 46% ($p=0.31$) în raport cu vârsta, având o pondere sugestiv crescută în rândul populației feminine.

Schreuder et al. au concluzionat că viteza de curgere a sângelui este într-o relație de proporționalitate inversă cu vârsta, drept urmare vitezele sanguine la nivelul axului arterial carotidian prezintă o tendință de scădere continuă (Schreuder et al., 2009), ipoteză confirmată de rezultatele prezentului studiu, întrucât valorile medii ajustate ale vitezei sistolice maxime (PSV) au scăzut de la 60.1 ± 20.6 cm/sec (pentru vârstnicii tineri) la 53.3 ± 18.5 cm/sec (pentru vârstnicii bătrâni).

Indicele gleznă-braț (IGB) este un bun predictor al bolii aterosclerotice subclinice, modificările acestuia prezentând o corelație semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0.01$) în raport cu vârsta.

7. STUDIU: MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE ALE PERETELUI ARTERIAL LA VÂRSTNICI

7.1 Introducere

Dezvoltarea leziunilor aterosclerotice presupune extravazarea lipoproteinelor cu potențial aterogen în spațiul subendotelial, unde suferă modificări, dobândind caracteristici proinflamatorii, chemotactice și citotoxice (Glass & Witztum, 2001), la care se adaugă un proces de migrare transendotelial al celulelor sanguine.

7.2 Material și metodă

Studiul histopatologic al leziunilor aterosclerotice a avut ca scop atât diagnosticul pozitiv de ateroscleroză, precum și analiza și înregistrarea particularităților întâlnite asupra unui lot de 10 pacienți. Pentru studiul histopatologic au fost recoltate la necropsie fragmente de arteră aortă, carotidă și artere musculare, precum și țesut cardiac. Acestea au fost recoltate, procesate și colorate conform metodei prezentate în cadrul Capitolului 5.

7.3 Rezultate

Lotul de studiu a fost alcătuit din 10 subiecți, cu o vârstă medie 84.4 ± 5 ani, raportul pe sexe femei:bărbați fiind de 6:4, proporția cea mai mare de subiecți (60%) făcând parte din grupa vârstnicilor bătrâni (≥ 85 ani) unde remarcăm dominanța sexului feminin.

Din punct de vedere al factorilor de risc tradiționali pentru ateroscleroză indicele de masă corporală mediu a fost de 20.6 ± 1.5 kg/m², 4 subiecți erau fumători activi, status hiperlipidemic prezent (Colesterol total mediu = 232.2 ± 58.7 mg/dl, LDL-colesterol mediu = 151.8 ± 36.8 mg/dl, Trigliceride = 147.1 ± 50.5 mg/dl), status hiperglicemic prezent (glicemie medie = 122.5 ± 26.2 mg/dl), sindrom inflamator prezent (VSH mediu = 50.6 ± 13.1 mm/h), cu o funcție renală alterată (eRFG mediu = 33.8 ± 14.8 ml/min/1.73m²), iar 5 subiecți prezentând hiperuricemie.

Din punct de vedere al evaluării ultrasonografice: IMT mediu = 1.3 ± 0.1 mm, plăci de aterom identificate la 6 subiecți, iar PSV mediu prezintă valori ridicate (145.5 ± 38.8 cm/sec). Toți subiecții au prezentat modificări tipice pentru ateroscleroză subclinică relevate prin modificări ale indicelui gleznă-braț și prin fenomene de rigiditate arterială.

Pe fragmentele recoltate s-au efectuat măsurători la nivelul arterei aorte ascendente (AAo) precum și la nivelul arterelor carotide comune dreaptă (ACC dr) și stângă (ACC stg): diametrul AAo mediu = 38.1 ± 0.99 mm, diametrul ACC stg = 6.81 ± 0.51 mm, respectiv ACC dr = 6.86 ± 0.54 mm. Diferența circumferințelor carotidiene în raport cu sexul (ACC mediu masculin = 7.37 mm vs. ACC mediu feminin = 6.47 mm) prezintă semnificație statistică ($p=0.001$), totuși diametrul AAo mediu a fost mai mare în rândul femeilor (38.16 mm) ($p=0.13$).

Diametrul aortic și vârsta se află într-o relație direct proporțională, independent de sex ($p=0.06$). Analiza de la nivelul vaselor carotidiene relevă o puternică asociere statistică între diametrul ACC stg și vârstă în rândul femeilor ($R^2 = 0.858$), în timp ce pentru ACC dr a existat o putere de corelație similară (R^2 masculin = 0.542 vs. R^2 feminin = 0.608).

Modificările morfologice endoteliale au presupus îngroșare intimală, acumulare de lipide și inflamație ce s-au asociat cu disfuncții protrombotice, relevate de existența plăcilor de aterom care influențează global diametrul lumenului vascular (t-student test, $p<0.001$).

La nivel intimal au fost identificate vase de neoformație, iar la nivelul plăcilor de aterom au fost identificate macrofage, celule T, celule musculare netede, matrice extracelulară bogată în fibre elastice și proteoglicani, precum și lipide intra și extracelulare. Lezarea endoteliului vascular și ruperea plăcii de aterom predispun la formarea de trombi intraluminali.

Evaluarea din perspectivă geriatrică evidențiază un lot cu nivel redus de funcționalitate, cu un grad mare de dependență al subiecților, cu deficit cognitiv moderat (MMSE = 17.9 ± 5 puncte, TDC = 6.6 ± 2.8 puncte), cu grad important de depresie (GDS = 10.4 ± 2.7 puncte), o stare de deteriorare globală ridicată (scor Reisberg mediu = 6.3 ± 0.7 puncte) și cu un risc de malnutriție (MNA = 22.4 ± 2.1 puncte); lotul încadrându-se în totalitate în clasa de fragilitate indiferent de instrumentul utilizat.

7.4 Discuții

Am constatat faptul că cea mai frecventă modificare la nivelul intimei este reprezentată de îngroșarea fibroasă, identificând tendința laminei elastice interne de a regresa odată cu înaintarea în vârstă. Evaluarea ultrasonografică a axului carotidian a evidențiat modificări specifice aterosclerotice: IMT crescut, PSV elevate și existența plăcilor de aterom. Atât variațiile dimensionale ale mediei și intimei, cât și modificările histopatologice ce apar la

nivelul pereților arteriali odată cu înaintarea în vârstă susțin afirmația conform căreia perturbările homeostaziei au un impact important în progresia manifestărilor aterosclerotice legate de vârstă.

Principalele implicații ale modificărilor aortice întâlnite odată cu înaintarea în vârstă se referă la magnitudinea lor, diametrul mediu aortic fiind de 38.1 ± 0.99 mm, studiile de autopsie indicând o corelație pozitivă între suprafața aortică și vârstă. Odată cu îmbătrânirea, cea mai mare diferență de diametru se înregistrează la nivelul aortei ascendente, iar cea mai mare diferență de rigiditate aortică apare în regiunea abdominală (Hickson et al., 2010).

La nivelul lotului de studiu, diametrul mediu al aortei ascendente a fost de 38.1 mm, al ACC stângi a fost de 6.81 mm, al ACC drepte a fost de 6.86 mm, iar indicele intimă-medie mediu a fost de 1.3 ± 0.1 mm, ceea ce denotă faptul că manifestările aterosclerotice influențează global diametrul lumenului vascular (t-student test, $p < 0.001$).

Procesul de îmbătrânire este însoțit de schimbări structurale și funcționale complexe în cadrul sistemului arterial, inclusiv autofagia, migrația și proliferarea celulelor musculare netede, precum și calcifierea arterială ce determină o augmentare progresivă a rigidității mecanice a vaselor, iar la vârstnici stresul oxidativ și inflamația sunt cele mai importante procese patologice care stau la baza disfuncției endoteliale (Jeon et al., 2018). Proporțional cu vârsta celulele musculare netede vasculare suferă modificări funcționale care alterează structura normală a peretelui vascular crescând susceptibilitatea acestuia la procesul aterosclerotic.

8. STUDIU: RELAȚIA DINTRE FRAGILITATE ȘI ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ LA VÂRSTNICI

8.1 Introducere

Studiul de față urmărește atât relația dintre fragilitate și ateroscleroza subclinică la vârstnici prin identificarea factorilor de risc care pot influența fragilitatea în cadrul persoanelor vârstnice, corelarea instrumentelor de screening utilizate în vederea diagnosticării sindromului de fragilitate, precum și rolul pe care ateroscleroza îl are în cadrul acestui sindrom geriatric.

8.2 Material și metodă

Fragilitatea a fost evaluată prin intermediul a trei instrumente distincte: fenotipul Fried (FF), indicele de fragilitate Groningen (GFI) și scala clinică a fragilității (CFS), fiind testată puterea de predicție a celor trei metode în vederea unei caracterizări optime a lotului de studiu. Au fost aleși ca lot al studiului aceiași 139 de subiecți conform criteriilor de includere și excludere definite la punctul 5.1 care au fost evaluați conform metodologiei prezentate în Capitolul 5, beneficiind de același protocol indiferent de momentul înrolării acestora în studiu.

8.3 Rezultate

Lotul studiat a avut vârsta medie de 73.92 ± 6.79 ani, iar prin prisma celor trei instrumente de screening utilizate a putut fi definit ca fragil (GFI mediu = 4.15 ± 2.48 puncte), prefragil (FF mediu = 2.5 ± 1.56 puncte), non-fragil/prefragil (CFS mediu = 4.47 ± 2.11).

Conform analizei Fried, scorul mediu pe grupe de vârstă al fragilității crește proporțional ($p=0.010$), situație validată și prin aplicarea scalei clinice a fragilității ($p=0.014$). În cazul aprecierii calitative, distribuția fragilității în raport cu grupa de vârstă a subiecților prezintă o corelație ($p=0.004$) pentru GFI și CFS ($p=0.004$); în timp ce FF se situează la limita semnificației statistice ($p=0.053$).

Prezența sindromului de fragilitate prin prisma GFI: 52.4% din femeii vs. 52.9% din bărbați, CFS: 50.5% din femeii vs. 52.9% din bărbați, în timp ce FF a identificat că 87.6% dintre subiecții de sex feminin și 94.3% dintre subiecții de sex masculin prezintă un grad de fragilitate.

Vârsta medie a variat în raport cu gradul de fragilitate, crescând pe măsura agravării acesteia ($p=0.005$), iar indicele de masă corporală a scăzut pe măsura progresiei fragilității ($p=0.000$), similar și în cazul circumferinței abdominale ($p=0.021$).

52.5% din subiecții fragili prezintă risc de malnutriție sau chiar malnutriție, iar starea nutrițională evaluată cu ajutorul MNA se află în strânsă corelație cu sindromul de fragilitate ($p=0.000$).

88.2% dintre subiecții fumători, 85.7% dintre subiecții diagnosticați cu diabet zaharat și 84.9% dintre cei diagnosticați cu boală cardiovasculară prezintă o modificare a statusului de robustețe, încadrându-se în clasele de prefragilitate și fragilitate.

Subiecții fragili sunt autonomi în proporții variate, în funcție de instrumentul utilizat: 42% dintre subiecți prin prisma ADL, 16.7% prin prisma IADL, respectiv 20% prin prisma GAFS. Indiferent de scala de evaluare a funcționalității, se remarcă un trend de reducere a capacității funcționale pe măsura progresiei sindromului de fragilitate.

Sublotul fragil este caracterizat de existența unui deficit cognitiv ușor (MMSE mediu = 22.21 ± 5.43 puncte, TDC mediu = 8.03 ± 2.45 puncte) și a unei tulburări depresive (GDS mediu = 5.97 ± 4.54 puncte). Evaluarea deficitului cognitiv prin intermediul MMSE se corelează cu fragilitatea ($p=0.024$).

Independent de instrumentul de screening al fragilității utilizat, indicele aterogenic plasmatic și indicele gleznă-braț nu au prezentat corelații semnificativ statistic ($p>0.05$), în timp ce grosimea intimă-medie și viteza de propagare a undei de puls aortic au prezentat o puternică asociere ($p=0.001$) (Mihalache et al., 2022). Prin prisma acestei analize, putem susține faptul că grosimea intimă-medie și rigiditatea arterială influențează fragilitatea ($p<0.05$ între clasele de fragilitate, semnificativ statistic, pozitiv, cu putere de asociere medie). Plăcile de aterom carotidiene au fost identificate în proporție de aproximativ 80% în rândul subiecților fragili, demonstrând o strânsă corelație cu aceasta ($p=0.000$, Fischer's exact test).

8.4 Discuții

Studiul de față a identificat o prevalență medie a fragilității de 51.6% la nivelul lotului, prin calculul mediilor prevalențelor obținute din utilizarea a patru instrumente distincte de evaluare; valoare corelată cu literatura de specialitate, 55% în Elveția (Tröster et al., 2020). Prevalența fragilității a fost mai mare în rândul subiecților de sex masculin, indiferent de instrumentul de evaluare utilizat, ceea ce contravine datelor de literatură studiate, dar poate fi justificată de inegalitatea numerică între cele două sexe existentă în cadrul eșantionului.

Indicele de masă corporală și circumferința abdominală scad pe măsura progresiei fragilității ($p=0.000$, respectiv $p=0.021$), fapt confirmat prin impactul pe care IMC-ul scăzut îl are asupra ratei de instituționalizare și de mortalitate la vârstnici (Tröster et al., 2020). Există un trend de regres a capacității funcționale pe măsura progresiei sindromului de fragilitate.

Deficitul cognitiv se corelează cu fragilitatea ($p=0.024$) și reprezintă un factor de risc pentru dizabilitate, boala dementivă, scăderea calității vieții și, nu în ultimul rând, pentru mortalitate (Arai et al., 2018).

Indexul aterogenic plasmatic nu a prezentat corelații semnificative ($p>0.05$) în raport cu fragilitatea, în timp ce grosimea intimă-medie și viteza de propagare a undei de puls aortic au prezentat o asociere puternică ($p=0.001$) cu aceasta (Mihalache et al., 2022). O creștere a IMT-ului cu o deviație standard se asociază cu augmentarea probabilității ca subiectul să fie fragil (Avila-Funes et al., 2014). Analiza indicelui gleznă-braț s-a corelat ($p=0.037$) cu fragilitatea cuantificată prin prisma scalei clinice a fragilității. O îmbunătățire de un punct a scorului SPPB a redus cu 23% probabilitatea de instituționalizare a subiecților fragili (Tröster et al., 2020).

9. STUDIU: ANALIZA FRAGILITĂȚII POPULAȚIEI GENERALE PRIN APLICAȚIA ORIGINALĂ WEB „FRAGILITATE” ȘI COMPARAȚIA CU LOTUL DE STUDIU

9.1 Introducere

Fragilitatea la vârstnici este un sindrom multidimensional care presupune influența mutuală a factorilor biologici, psihologici și sociali. În lumina ultimilor trei ani, telemedicina a căpătat amploare, demonstrându-și rolul și necesitatea în societatea actuală.

Scopul studiului de față este *realizarea unei aplicații web – „Fragilitate”* pentru informarea și sensibilizarea populației generale în privința existenței sindromului de fragilitate.

9.2 Material și metodă

În cadrul aplicației originale web <https://fragilitate.webloft.ro/> am definit sindromul de fragilitate și implicațiile lui clinice, familiarizând astfel populația generală cu terminologia și impactul acestuia. Am construit un instrument de auto-evaluare simplu și relativ scurt care oferă respondenților ocazia de reflectare asupra propriilor capacități senzoriale, statusului nutrițional, cognitiv și social evaluând comorbiditățile existente și nivelul de activitate fizică.

Pentru realizarea aplicației web „Fragilitate” a fost folosit limbajul PHP versiunea 8.1 cu framework-ul Laravel 9. Stocarea persistentă a informațiilor introduse de respondenți s-a realizat într-o bază de date MySQL, versiunea 8. Ca și tehnologie de frontend a fost folosit framework-ul CSS Bootstrap 5.1. Toate datele au fost colectate online, în mod anonim, nefiind stocate date personale care pot duce la identificarea respondenților.

9.3 Rezultate

Lotul de studiu considerat a cuprins 134 de subiecți cu vârste cuprinse între 55 și 83 de ani, vârsta medie fiind de 67.6 ± 7.4 ani. Structura acestuia fiind 33.6% adulți pregeriatrici, 51.5% vârstnici tineri și 14.9% vârstnici, majoritar urban (98.5%), cu o predominanță feminină 67.9, identificându-se o diferență semnificativă în raport cu grupele de vârstă ($p=0.02$).

Nivelului educațional pe sexe nu a identificat diferențe semnificative în raport cu vârsta ($p>0.05$). Cea mai mare parte a subiecților care locuiesc singuri sunt tineri și fac parte din categoria celor cu venituri mari, în timp ce respondenții cu venituri medii locuiesc preponderent în coabitare. Prevalența fumatului scade pe măsura înaintării în vârstă ($p<0.001$).

Indicele de masă corporală a cunoscut variații între 18 și 43.4 kg/m^2 (ambele extreme regăsindu-se în cadrul subplotului feminin cu venituri mari), IMC mediu = $28 \pm 6.14 \text{ kg/m}^2$, ceea ce încadrează lotul în categoria de suprapondere, distribuția subiecților fiind relativ egală între categoriile normopondere (35.1%), suprapondere (27.6%) și obezitate (36.9%) ($p=0.0001$).

A fost identificată o prevalență a comobidităților ridicată (80.6%) în populația generală, iar cea mai mare parte a lotului trăiește cu două afecțiuni cronice prevalente (32.8%), cele mai frecvente fiind afecțiunile cardiovasculare și osteoarticulare (58.2%, respectiv 47.8%).

Prevalența sindromului de fragilitate în cadrul populației generale obținută prin utilizarea aplicației web "Fragiliate" a fost de 40.3%. Subiecții fragili fiind preponderent cei de sex feminin (70.4%) ($p=0.055$) care nu locuiesc singuri (77.7%). Toți subiecții fragili provin din mediul urban. Un venit lunar mai mic este caracteristic sindromului de fragilitate (74.1%) ($p=0.004$), iar nivelul de școlarizare nu impune un risc suplimentar.

Subiecții fragili sunt preponderent normoponderali (46.3%), nefumători (77.7%) și cu patologie prevalentă (77.7%). Existența a cel puțin 3 patologii concomitente predispune la

fragilitate ($p < 0.001$), iar tipul de afecțiune ce s-a asociat în proporție de 100% cu aceasta a fost categoria bolilor oncologice.

9.4 Analiza comparativă a fragilității. Discuții

Am realizat analiza comparativă între **Lot 1** (subiecții incluși din pacienții internați în Clinica de Geriatrie) și **Lot 2** (obținut prin utilizarea aplicației web – „Fragilitate”), cele două loturi fiind de dimensiuni similare și putând fi divizate în câte 3 subloturi pe criterii de vârstă. Lotul 1 a cuprins vârstnici tineri (61%), vârstnici (29%) și vârstnici bătrâni (10%), în timp ce Lotul 2 a prezentat următoarea structură: adulți pregeriatrici (33.6%), vârstnici tineri (51.5%) și vârstnici (14.9%). Ambele loturi au fost predominant feminine, înregistrându-se o pondere mai ridicată în cadrul Lotului 1 (75.5%). Lotul 2 a fost majoritar urban (98.5%) comparativ cu Lotul 1, fapt justificat de accesibilitatea mult mai largă a serviciilor online, precum și a tehnologiei, în acest mediu.

Proporția subiecților cu studii superioare este mai mare în Lotul 2 (33.6% vs. 15.8% în Lot 1), iar aceștia au fost preponderent de sex masculin indiferent de lotul investigat. Totodată, puterea economică a fost mai mare în cadrul Lotului 2. În ambele loturi numărul persoanelor care locuiesc singure scade pe măsura înaintării în vârstă ($p < 0.05$).

IMC-ul mediu a fost mai mare în Lotul 2 ($28 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$), dar ambele loturi sunt caracterizate de suprapondere, ceea ce atrage atenția asupra riscului general de obezitate prevalent la noi în țară, dar și asupra riscului cardiovascular existent.

Prevalența comorbidităților în cele două loturi a fost diferită, aceasta fiind de 96.4% în cadrul primului lot și de 80.6% pentru cel de-al doilea, fapt justificat de contextul și modalitatea de selecție a celor două loturi. Categoria de boli cronice cu cea mai mare răspândire a fost cea cardiovasculară cu o prevalență $> 90\%$ în Lotul 1, respectiv 58.2% în Lotul 2. Aceasta a fost secundată de diabetul zaharat (45.3%) în cadrul primului lot spre deosebire de patologia osteoarticulară (47.8%) în cel de-al doilea.

Analiza comparativă a celor două loturi prin intermediul indicelui de fragilitate Groningen a identificat o diferență a prevalenței acestui sindrom de 12.2% în favoarea Lotului 1 (52.5%). Drept urmare prin prisma diferenței semnificative statistice ($p = 0.02$), putem spune că fragilitatea reprezintă un factor de risc pentru spitalizare.

Prevalența bolilor cronice în rândul populației fragile spitalizate (94.5%) este superioară celei din populația generală (77.7%); această diferență fiind semnificativă statistic ($p=0.004$), fragilitatea sporind riscul de spitalizare (Vermeiren et al., 2016).

10. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

10.1 Concluzii

Prin prezenta cercetare doctorală am dus la îndeplinire scopul și obiectivele propuse care au urmărit: depistarea aterosclerozei în rândul populației vârstnice din țara noastră prin identificarea caracteristicilor demografice și clinice ale subiecților, examinarea descriptivă a modificărilor structurale endoteliale, examinarea modificărilor vasculare arteriale prin analiza rigidității vasculare, a grosimii intimă-medie vasculare și a indicelui gleznă-braț, precum și analiza statusului de fragilitate și nu în ultimul rând dezvoltarea unei aplicații web pentru identificarea fragilității în rândul populației generale.

Cercetarea a cuprins patru studii care s-au desfășurat pe loturi diferite, existând un prim lot de 139 de subiecți cu vârsta de peste 65 ani, internați în cadrul Clinicii de Geriatrie a Spitalului „Sf. Luca” care au îndeplinit criteriile de includere în studiu și au consimțit să participe, un al doilea lot de 10 subiecți asupra cărora s-a realizat studiul histopatologic și un al treilea lot format prin intermediul aplicației web „Fragilitate” care a cuprins 134 de respondenți.

În prima parte a cercetării am urmărit identificarea factorilor de risc aterosclerotici și prevalența aterosclerozei subclinice în rândul populației vârstnice. Astfel 55% din lot este cel puțin în categoria de suprapondere, iar valorile crescute ale indicelui de masă corporală și ale circumferinței abdominale se asociază cu o stare nutrițională bună. Circumferința abdominală crescută reprezintă apanajul mediului urban și se corelează cu sexul subiectului ($p=0.04$).

Vârsta fumătorilor participanți la studiu a fost semnificativ mai mică din punct de vedere statistic ($p=0.028$), în ciuda faptului că raportarea fumatului pe grupele de vârstă definite nu a confirmat același lucru ($p>0.05$) la nivelul lotului.

Hiperlipidemia a caracterizat lotul de cercetare, iar indexul aterogenic plasmatic se corelează cu riscul cardiovascular ($p < 0.05$). Statusul inflamator prezent este în directă asociere cu înaintarea în vârstă ($p = 0.11$).

Fenomenele aterosclerotice au fost identificate ultrasonografic la nivelul arterelor carotide într-o proporție de 52.5%, cu o pondere sugestiv crescută în rândul populației feminine și cu o corelație semnificativă ($p = 0.027$) între grupele de vârstă. Prevalența plăcilor aterosclerotice nu s-a asociat cu înaintarea în vârstă ($p = 0.31$).

Analiza manifestărilor tipice aterosclerozei subclinice la nivelul arterelor periferice a identificat modificări ale indicelui gleznă-braț într-o proporție de 50.4% prezentând corelații semnificative statistic ($p = 0.01$) în raport cu grupele de vârstă.

Din punct de vedere al rigidității arteriale, viteza de propagare a undei de puls aortică are valori superioare în cadrul sublotului vârstnicilor ≥ 85 ani. Indicele de augmentație aortică mediu a fost de $31.6 \pm 17.7\%$ la nivelul lotului, cu valori diferite pe subloturi, cea mai mare valoare fiind înregistrată la vârstnicii ≥ 85 ani ($42.8 \pm 13\%$) ceea ce sugerează o rezistență vasculară periferică crescută.

Studiul histopatologic al peretelui arterial la vârstnici a fost realizat pe un lot de 10 subiecți cu o vârstă medie de 84.4 ± 5 ani, iar raportul pe sexe femei:bărbați a fost de 6:4. Analiza acestor numere raportat la lotul general de studiu relevă o rată de mortalitate de 5.7% în rândul sexului feminin și de 11.8% pentru cel masculin.

Principalele implicații ale modificărilor aortice întâlnite odată cu înaintarea în vârstă se referă la magnitudinea lor (diametrul mediu al arterei aorte ascendente = 38.1 ± 0.99 mm). Analiza acestei relații a relevat diametre mai mari întâlnite la vârstele înaintate, între cele două tipuri de variabile existând o corelație pozitivă, însă fără o diferență statistică ($p = 0.06$); totuși vârsta ar reprezenta un factor de influență pentru progresia în timp a diametrului aortic.

Diametrul mediu al arterelor carotide comune a fost superior celui raportat în literatură, iar diferența de calibru între sexe (ACC mediu = 7.37 mm la sexul masculin vs. 6.47 mm la sexul feminin) nu este accidentală ($p = 0.001$); diferența asociindu-se cu dimensiunile corporale mai reduse ale femeilor.

Manifestările aterosclerotice influențează global diametrul lumenului vascular într-o manieră semnificativă statistic (t-student test, $p < 0.001$). Din punct de vedere macroscopic au putut fi identificate neregularități la nivelul lumenului vascular prin prezența de plăci de aterom complicate cu striuri lipidice, țesut de granulație și trombi care pot constitui factori de embolizare sistemică.

Transformarea fibroasă a peretelui muscular este determinată de un proces inflamator cronic, generat de limfomonocitele cu distribuție difuză. La nivel intimal au fost identificate vase de neoformație, iar lumenul respectivelor artere a prezentat un grad de stenoză variabil care a mers până la obstruarea totală a acestuia. La nivelul plăcilor de aterom au fost identificate macrofage, celule T, celule musculare netede, matrice extracelulară bogată în fibre elastice și proteoglicani, precum și lipide intra și extracelulare.

Sindromul de fragilitate evaluat prin intermediul fenotipului Fried și prin scala clinică a fragilității se corelează cu înaintarea în vârstă ($p = 0.010$, respectiv $p = 0.014$).

85.7% dintre subiecții diabetici, 84.9% dintre cei diagnosticați cu boală cardiovasculară și respectiv 88.2% dintre fumători, prezintă o modificare a statusului de robustețe. Starea nutrițională se află în strânsă corelație cu sindromul de fragilitate ($p = 0.000$). 52.5% dintre subiecții fragili au prezentat un risc de malnutriție sau chiar malnutriție.

Mediul de proveniență, numărul de persoane din reședință și nivelul educațional al subiecților nu pot fi considerați factori de risc ai sindromului de fragilitate ($p > 0.05$), dar deficitul cognitiv a prezentat o corelație semnificativă statistic cu fragilitatea ($p = 0.024$).

Grosimea intimă-medie și rigiditatea arterială influențează fragilitatea ($p < 0.05$ între clasele de fragilitate, semnificativ statistic, pozitiv, cu putere de asociere medie). Plăcile de aterom carotidiene au fost identificate în proporție de aproximativ 80% în rândul subiecților fragili, demonstrând o strânsă corelație ($p = 0.000$, Fischer's exact test). Fragilitatea cuantificată prin prisma scalei clinice a fragilității se asociază statistic cu variația indicelui gleznă-braț ($p = 0.037$).

Fragilitatea fizică evaluată prin intermediul SPPB și ateroscleroza subclinică arată o corelație semnificativă statistic ($p = 0.001$) prin valorile medii comparate ale IMT (0.89 ± 0.14 mm pentru robuști vs. 1.35 ± 0.28 mm pentru fragili) și PWV (9.2 ± 1.1 m/s pentru robuști vs.

12.39 ±1.89 m/s pentru fragili). Capacitatea fizică a subiecților a fost corelată pozitiv cu existența plăcilor aterosclerotice la nivel carotidian (p=0.000).

Pentru continuarea demersului de cercetare am dezvoltat o aplicație web „Fragilitate” în urma căreia a fost definit un lot de 134 de respondenți (cu vârste >55 ani), preponderent de sex feminin (67.9%), care locuiesc alături de partenerul de viață și prezintă o prevalență crescută a suferințelor cardiovasculare și osteoarticulare (58.2%, respectiv 47.8%).

Prevalența sindromului de fragilitate în rândul populației generale a fost de 40.3%, segmentul cel mai afectat fiind reprezentat de grupa 65-74 ani (55.6%).

Subiecții fragili provin din mediul urban, au o distribuție preponderent feminină (70.4%) la limita semnificației statistice (p=0.055), nu locuiesc singuri (77.7%) și au un venit lunar mai mic (74.1%) (p=0.004). Nivelul de școlarizare este un factor neutru pentru fragilitate.

Analiza comparativă între lotul de studiu din cadrul Clinicii de Geriatrie (lot 1) și cel din populația generală obținut prin aplicația „Fragilitate” (lot 2) a relevat un indice de masă corporală mai mare în populația generală ($28 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$), nivelul fumătorilor fiind similar, dar s-a identificat o tendință de regresie asociată înaintării în vârstă.

Prevalența comorbidităților a fost superioară în primul lot, fapt justificat de componența acestuia (pacienți internați în cadrul unei unități spitalicești cu paturi), în timp ce lotul 2 a fost realizat prin participarea benevolă a populației generale fără conexiune cu un moment acut/post-acut medical în momentul respectiv.

Categoria de boli cronice cu cea mai mare răspândire a fost cea cardiovasculară (prevalență >90% în lotul 1, respectiv 58.2% în lotul 2), secundată de diabetul zaharat (45.3%) în cadrul primului lot, respectiv de patologia osteoarticulară (47.8%) în cel de-al doilea.

Analiza comparativă a fragilității în cele două loturi a identificat o diferență semnificativă statistic (p=0.02) a prevalenței acestui sindrom de 12.2%, în favoarea lotului 1 (52.5%), susținând ipoteza conform căreia fragilitatea reprezintă un factor de risc pentru spitalizare. Prevalența bolilor cronice în rândul subiecților fragili spitalizați atinge o proporție de 94.5% comparativ cu 77.7% în rândul populației generale (p=0.004).

10.2 Contribuții personale

Un element de noutate adus este ilustrat de analiza corelațiilor existente între sindromul de fragilitate și modificările aterosclerotice întâlnite la nivelul peretelui arterial în rândul populației vârstnice. Consider că este o cercetare de interes multidisciplinar pentru dezvoltarea de noi abordări în practica curentă medicală.

Principalul element de noutate este reprezentat de aplicația web dezvoltată în mod original (<https://fragilitate.webloft.ro>) prin care mi-am propus informarea și sensibilizarea populației generale despre existența acestui sindrom geriatric, care poate fi neglijat, pus în mod eronat pe seama îmbătrânirii fiziologice a organismului, însă care are repercusiuni importante asupra calității vieții, a stării de sănătate a individului și nu în ultimul rând asupra mortalității.

Importanța unei aplicații online gratuite de evaluare a stării de sănătate nu poate fi supraestimată în era digitală de astăzi, aceasta servind ca un instrument valoros de screening care permite oricărei persoane să își evalueze și monitorizeze starea de sănătate în mod convenabil, oricând, atâta timp cât dispune de o conexiune la internet. Prin oferirea unui set cuprinzător de întrebări asociate sindromului de fragilitate, aplicația permite utilizatorilor să identifice semne de avertizare sau factori de risc existenți, de care poate aceștia nu erau conștienți, fiind astfel încurajați să joace un rol activ în gestionarea propriei sănătăți.

Originalitatea demersului doctoral stă în aplicația web „Fragilitate”, prima de acest gen din țara noastră, accesibilă populației generale și care are capacitatea de a responsabiliza individul pentru propria bunăstare, economisind totodată timp și resurse economice atât pentru persoanele interesate, cât și sistemului sanitar. Detecția timpurie poate duce la instituirea unor intervenții în timp util, reducând incidența sindromului de fragilitate, la servicii medicale adaptate nevoilor individului fragil, la rezultate mai bune în materie de sănătate și nu în ultimul rând la reducerea costurilor implicate în sectorul sanitar.

Prevalența ridicată a comorbidităților în rândul populației vârstnice identificată în cadrul prezentei cercetări doctorale, asociată manifestărilor aterosclerotice și sindromului de fragilitate trebuie să reprezinte un trigger atât pentru personalul medico-sanitar astfel încât acesta să deruleze măsuri active de identificare a factorilor de risc specifici fragilității, cât și pentru factorii cu putere decizională în vederea calibrării eficiente a resurselor disponibile în sistemul sanitar pentru a face față unei populații îmbătrânite din ce în ce mai numeroasă.

Bibliografie selectivă

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. *European Heart Journal*; 39(9):763–816

Arai H, Satake S, Kozaki K. (2018). Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*; 34(4):667-675

Aurelian SM, **Dăscălescu R**, Zamfirescu A, Capisizu A. (2018). Management of hypertension in the elderly by modern methods. *Revista de Medicină Modernă*; 25(3):125-129

Avila-Funes JA, Meillon C, González-Colaço Harmand M, Tzourio C, Dartigues JF, Amieva H. (2014). Association between frailty and carotid central structure changes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*; 62(10):1906-1911

Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. (2006). International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*; 295(2):180-189

Capisizu A, **Dăscălescu R**, Besoiu VM. (2017). Some ethical considerations and evaluation of the abuse at the elderly persons. *RJLM*; 25(4): 409-412

Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. (2020). A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*; 20(1):393

Di Tullio MR, Homma S, Jin Z, Sacco RL. (2008). Aortic atherosclerosis, hypercoagulability, and stroke the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke) study. *J Am Coll Cardiol*; 52(10):855-861

Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, Cook NR, van der Graaf Y, SMART Study Group. (2013). Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*; 99(12):866-872

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 56(3):M146-156

Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*; 166:418–423

Glass CK, Witztum JL. (2001). Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*;104(4):503-516

Groner JA, Joshi M, Bauer JA. (2006). Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*; 118:1683

He PH, Min YL, Zhou CM, Tong XY, Lin X, Li Q, Zha Y. (2018). Relationship between visceral obesity and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*; 98(42):3411-3414

Hermansson A, Ketelhuth DF, Strodtzoff D, Wurm M, Hansson EM, Nicoletti A, Paulsson-Berne G, Hansson GK. (2010). Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. *J Exp Med*; 207(5):1081-1093

Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEniery CM, Wilkinson IB. (2010). The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*; 3(12):1247-1255

Jeon SJ, Kwak HS, Chung GH. (2018). Widening and Rotation of Carotid Artery with Age: Geometric Approach. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 27(4):865-870

Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K. (2009). Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*; 53(4):323-330

Kojima G, Iliffe S, Walters K. (2018), Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*; 47(2):193-200

Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, Schuchardt M, Thakker R, Fok PW, Saez-Rodriguez J, Millan A, Sato Y, Ferraresi R, Virmani R, St Hilaire C. (2021). Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*; 78(11):1145-1165

Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. (2016). Prevalence of Frailty and Factors Associated with Frailty in Individuals Aged 90 and Older: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc*; 64(11):2257-2262

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet*; 375:2073–2081

McCarthy D, Berg A. (2021). Weight Loss Strategies and the Risk of Skeletal Muscle Mass Loss. *Nutrients*; 13(7):2473

Mihalache R, Aurelian SM, Capisizu A. (2022). Corelația dintre fragilitate și ateroscleroza subclinică la pacienții vârstnici. *Romanian Journal of Family Medicine*; 5(1):5-8

Peters LL, Boter H, Buskens E, Slaets JP. (2012). Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *J Am Med Dir Assoc*; 13(6):546-551

Schreuder FH, Mess WH, Hoeks AP. (2009). Ageing affects the accuracy of duplex ultrasonography in grading carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis*; 27(1):75-83

Spannella F, Di Pentima C, Giuliotti F, Buscarini S, Ristori L, Giordano P, Sarzani R. (2020). Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Role of Cardiovascular Risk

Factors in Older Adults: Atherosclerosis and Aging are Not Synonyms. *High Blood Press Cardiovasc Prev*; 27(3):231-238

Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. (2013). Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*; 61(9):1537-1551

Tröster T, Thalmann M, Fischer K, Bieri-Brüning G, Beeler PE, Bischoff-Ferrari HA, Gagesch M. (2020). Frailty, underweight and impaired mobility are associated with institutionalisation after post-acute care. *Swiss Med Wkly*; 150:w20276

Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, Wood SC, Zhang M, Beard DA, Goldstein DR. (2020). Age-Associated Mitochondrial Dysfunction Accelerates Atherogenesis. *Circ Res*; 126(3):298-314

Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T, Artery Society, European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*; 30:445-448

Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. (2016). Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*; 17(12):1163.e1-1163.e17

Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, Virmani R. (2016). Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*; 13(2):79-98

Zhao J, Chen H, Liu N, Chen J, Gu Y, Chen J, Yang K. (2017). Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*; 26(12):2695-2699

Listă cu lucrările științifice publicate

1. Some ethical considerations and evaluation of the abuse at the elderly persons – Ana Capisizu, **Ruxandra Dăscălescu**, Vali Mariana Besoiu – Revista Română de Medicină Legală, 2017, 25(4): 409-412, DOI: 10.4323/rjlm.2017.409, **FI 0.32** → **Capitolul 3, paginile 39-40**
2. Management of hypertension in the elderly by modern methods – Sorina Maria Aurelian, **Ruxandra Dăscălescu**, Andreea Zamfirescu, Ana Capisizu – Revista de Medicină Modernă, 2018, 25(3):125-129, DOI: 10.31689/rmm.2018.25.3.125, **CNCSIS B+** → **Capitolul 2, paginile 18-19**
3. Cognitive decline in the elderly – from understanding to making a plan – Andreea Zamfirescu, Sorina-Maria Aurelian, **Ruxandra Mihalache**, Ana Capisizu – Euromentor Journal, 2019, 10(4):112-121, ISSN 2068-780X, **BDI** (<http://euromentor.ucdc.ro/en/arhiva.html>)
4. Evaluarea geriatrică complexă – metodă de diagnostic și intervenții în cancerul pulmonar la un pacient vârstnic – prezentare de caz – Sorina Maria Aurelian, **Ruxandra Mihalache**, Andreea Zamfirescu, Ana Capisizu – Revista Paliatia, 2020, 13(4):5-9, **BDI** (<https://www.paliatia.eu/new/archive/>)
5. Assessment of physical activity in the elderly an element in maintaining vascular resilience? – Sorina Maria Aurelian, **Ruxandra Mihalache**, Andreea Zamfirescu, Justin Aurelian, Ana Capisizu – Proceedings of 6th International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complications – INTERDIAB, March 2020, Filodiritto Publisher, ISBN 978-88-85813-79-3, p.80-85, **BDI**
6. Late-onset epilepsy in the elderly: difficulties of diagnosis and personalized pharmacological management, with particularities to Covid-19 pandemic – systematic review of literature – Aurelian Angheliescu, Gelu Onose, Vlad Ciobanu, **Ruxandra Mihalache**, Aura Spanu, Cristina Popescu, Mihaela Oprea, Carmen Florentina Firan, Alexandru Capisizu – Revista Farmacia, 2022, 70(2):184-197, DOI: 10.31925/farmacia.2022.2.2, **FI 1.433**
7. Covid-19 la persoanele vârstnice – de la epidemiologie la recuperare – Sorina Maria Aurelian, Ionuț Frecea, Sorina Capisizu, **Ruxandra Mihalache**, Justin Aurelian, Andreea Zamfirescu, Ana Capisizu – Revista Română de Medicina Familiei, 2022, 5(1):14-19, ISSN
8. Corelația dintre fragilitate și ateroscleroza subclinică la pacienții vârstnici – **Ruxandra Mihalache**, Sorina Maria Aurelian, Ana Capisizu – Revista Română de Medicina Familiei, 2022, 5(2):5-8, ISSN 2601-4874, **BDI** (<https://revmedfam.ro/vol-5-nr-2-iunie-2022/>) → **Capitolul 5, paginile 44-45 și Capitolul 8, paginile 134-136, 143**