

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

フレイルの危険因子に関するエビデンスの評価

研究分担者	光武 翼 猪村 剛史 岩本 義隆 出口 直樹	福岡国際医療福祉大学・医療学部 講師 広島都市学園大学・健康科学部 講師 広島大学大学院医系科学研究科 助教 広島大学大学院人間社会科学研究科 研究員 東京都健康長寿医療センター研究所 研究員 広島大学大学院人間社会科学研究科 准教授
研究代表者	田中 亮	

研究要旨

【目的】国際的なガイドラインでは体重の増減がフレイルの危険因子の一つとされている。しかし、体重に直接影響する体組成に関しては危険因子になり得るのか包括的に調査されていない。本研究の目的は筋肉、脂肪、骨、体水分などの体組成がフレイルの危険因子となるかどうかシステマティックレビューを行うこととした。

【方法】体組成とフレイルに関連するキーワードを Medline、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature、Scopus を用いて包括的に検索した。研究の質はレビューに含まれるコホート研究において2人の評価者によって評価された。

【結果】検索により3871編の研究が検索された。最終的に77件の研究が該当し、その中で7編はコホート研究であった。Cochrane risk of bias instrument に基づく各コホート研究のバイアス評価では、すべての研究でバイアスリスクに関する懸念が1つ以上認められた。これらのコホート研究では骨折の既往がある参加者の低除脂肪量、腹部周囲径で定義される腹部肥満、骨密度Tスコアがフレイルと有意に影響することが示唆された。横断的研究では下肢筋が一貫してフレイルと有意な関係を示したが、上肢筋との関係性は認められなかった。腹部周囲径はコホート研究と同様にフレイルと有意な関係を示したが、骨関連因子は相反する結果が認められた。体水分関連はフレイルと有意に関係していた。

【結論】低除脂肪体重、特に下肢筋量と腹部肥満はフレイルの危険因子である可能性が高い。これらの結果は医療従事者がフレイルの予防策を考慮する上で有用であり、人々が自らの健康を管理する上で良好な影響を及ぼす可能性がある。

A. 研究目的

フレイルは高齢社会で深刻化している健康問題である。Friedによって初めてその身体的特徴が示されており、脱力（握力低下）、緩慢（歩行速度低下）、縮小（意図しない体重減少）、疲労（自己申告）、身体活動低下の5要素のうち3要素以上該当することで識別される¹。フレイルは障害の発症、入院、早期死亡など健康状態に悪影響を及ぼす可能性がある^{2,4}。また、フレイル高齢者の長期的なヘルスケアに対する需要が増加しており、社会だけでなく家族のケアにも大きな負担が生じている⁵。そのため、フレイルの危険因子を特定することは、効果的な予防策を見出すためにも非常に重要な役割を担う。

フレイルは加齢によって生じる現象ではなく、フレイルを発症せずに高齢になる人も少なくないことが知られている⁶。フレイルの危険因子としては、運動不足、心血管系

リスク、自己評価による健康状態、アルコール摂取など様々な要因が指摘されている⁷⁻¹¹。さらに、日常的に管理しやすい肥満や低体重もフレイルの危険因子と考えられている^{12,13}。体重の変化は筋肉、脂肪、骨、水分からなる体組成の変化に影響される。同じ体重減少でも筋肉量の減少と脂肪量の減少では異なる意味を持つ¹⁴。筋肉量の減少は運動不足¹⁵、フレイルに関連した筋肉量の減少によるサルコペニア¹⁶⁻¹⁹によって引き起こされる。一方、運動不足は脂肪量の増加や骨量の減少に影響し^{20,21}、肥満や骨粗鬆症はフレイルと関連することが報告されている^{22,23}。細胞内外における水分比率は機能障害と関連することが報告されており²⁴、フレイルを発症する要素の一つである身体活動の低下につながる可能性がある。しかし、体重に直接影響する体組成がフレイルの危険因子として影響するかどうか検討したシステマティックレビューは散見されなかった。フレイルに対する体組成の影響を明ら

かにすることで、より注目すべき体組成が明確となり、体重管理の質の向上、効果的なフレイル予防戦略の開発につながる可能性がある。

今回、筋肉、脂肪、骨、水分を含む体組成がフレイルの危険因子であるかどうかを調査することを目的としたシステマティックレビューを実施した。

B. 研究方法

本レビューは、preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) ガイドラインおよびシステマティックレビューに関する特定の推奨事項に従って報告し²⁵、レビューのプロトコルは PROSPERO に登録した（登録番号 CRD:42022336355）。

1. 選択基準と除外基準

選択基準は (1) フレイルと体組成の関連を報告したコホート研究または横断的デザインを用いた観察研究、(2) 体組成に関して筋肉量、脂肪、骨、体水分のいずれかを評価した研究、(3) 相対リスクまたはオッズ比と対応する 95%信頼区間を報告した研究とした。除外基準は症例報告、レビュー、メカニズム研究、非ヒト研究、および未発表の研究とした。

2. 曝露の種類

本レビューでは、筋肉量、骨格筋指数、脂肪量、体脂肪分布、体脂肪率、腹腔内脂肪、筋脂肪指数、骨密度 (BMD)、体水分などの身体組成に曝露された被験者を分析対象とした。また、体組成に関連するフレイルの危険因子や有病率を報告する研究も対象とした。体重を含む Body Mass Index (BMI) のみを曝露対象とした研究や体組成と身体機能、病歴を組み合わせた変数とフレイルの関連を調査した研究は除外した。

3. 評価の種類

Fried Frailty Phenotype に基づく Cardiovascular Health Study 基準¹、骨粗鬆症性骨折の脆弱性指標²⁶、Clinical Frailty Scale^{27,28}、34 項目 Frailty Index²⁹ などアンケートや他の方法で定量的にフレイルを評価する研究を対象とした。

4. 文献検索と論文選択

Medline、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)、Scopus を体組成やフレイルに関するキーワードで網

羅的に検索した。最新の文献検索は 2022 年 6 月 3 日に実施した。

検索結果の全ての研究タイトルと抄録を 2 名の評価者が独立してスクリーニングした。除外されなかった研究については、両者が独立して全文をレビューした。論文のスクリーニングと選別のいずれかの段階で意見の相違があった場合、議論を通じて解決した。議論しても意見の相違がある場合は、第三者のコンセンサスに基づき決定した。

5. データ抽出

データ抽出用スプレッドシート Microsoft Excel 365 (Microsoft, Redmond, WA, USA) を用いて、対象研究から研究デザイン、設定、被験者、曝露、結果測定、統計方法、結果に関するデータを収集した。抽出されたデータは 2 名の評価者が議論して決定し、第三者が確認した。

6. バイアスリスク評価

各研究のバイアスリスクを評価するため、2 名の評価者が独立してコホート研究のバイアスリスクを評価した。定量的に評価するため、Cochrane risk of bias instrument を適用し、あらかじめ設定した基準で評価した³⁰。この方法は、コホート研究の遂行に関する 8 項目の問に対して、確実に該当する (Definitely yes; DY)、おそらく該当する (Probably yes; PY)、おそらく該当しない (Probably no; PN)、確実に該当しない (Definitely no; DN) の 4 段階で評価する。DY が最もバイアスリスクが低く、DN が最も高いと判断した。

C. 研究結果

1. 論文選択

論文検索により、991 編の重複を含む合計 3871 編の研究が同定された。タイトルと抄録の一次スクリーニングにより、対象となる可能性がある論文、もしくは明確な判断ができない論文は 126 編であった。これらの論文の全文を対象とした二次スクリーニングにより、77 編の該当論文を本レビューの対象とした³¹⁻¹⁰⁷ (図 1)。研究特性

77 編の研究の中で 7 編はコホート研究^{57,58,73,77,83,89,105}であり、70 編は横断研究^{31-56,59-72,74-76,78-82,84-88,90-104,106,107}であった。サンプルサイズは 20 から 7753 名で、参加者の平均年齢または中央値は 48.6 歳から 83.4 歳であった。

筋肉に関する曝露が 53 編^{32,34-38,41,44,45,47-49,52,53,55,56,59-61,64-72,74,75,77-79,82-85,87,88,90-97,99-103,106}、

脂肪に関する暴露が 46 編^{31-33,35,37-43,46,47,50,51,53-60,65,68-76,79,81,83,85,88-90,93,95,98,100-}

102,107、骨関連暴露が 16 編^{32,37,44,47,55,59,62,63,75,86,89,94,99,101-103,104}、体水関連暴露が 6 編^{35,68,72,75,80,82}であった。3 編の研究では体組成を 1 つの独立変数として組み合わせ、フレイルの予測モデルを構築した^{83,99,103}。1 編の研究では体組成と組み合わせたフレイルの予測モデルを構築し、各独立変数のオッズ比を用いずにその精度を報告した¹⁰⁵。

フレイルの評価として、53 編の研究が Fried Frailty Phenotype または Cardiovascular Health Study の基準^{31-34,37-40,43,44,46-49,51-54,56-58,60,63-65,68,70-77,80,82-86,88,90-94,98-101,103,104,106}を使用した。骨粗鬆症性による骨折の研究では 3 編の研究が frailty index^{59,83,97}、他の 3 編が Clinical Frailty Scale^{35,55,92}、さらに別の 3 編が Frailty Index^{63,73,107}を用いて評価した。残りの 19 編の研究に関しては、上記と異なるフレイル関連^{36,41,42,45,50,61,62,66,67,69,78,79,81,87,89,95,96,102,105}が報告された。4 編の研究ではこれらの方法を複数用いて評価した。

2. 筋関連要因

1 編の研究はコホート研究デザイン⁸³であり、ほぼ全ての研究は横断研究デザイン^{32,34-38,41,44,45,47-49,52,53,55,56,59-61,64-72,74,75,77-79,82,84,85,87,88,90-97,99-103,106}であった。このコホート研究では除脂肪体重 (LM) が低く、カットオフ値を持つカテゴリー変数として扱われ、フレイルへの有意な影響が認められた。

50 編の横断研究のうち 31 編が多変量解析を実施された^{32,34-38,41,52,53,56,64,67-69,71,74,78,79,82,84,85,90,91,95,96,99,100,102,103,106}。10 編の研究で骨格筋量指数 (SMI)^{32,34,38,56,67,79,84,85,95,96}が報告されている。10 件中 9 編が男女を分けずに解析し^{32,34,38,56,67,79,84,85,95,96}、6 件でフレイルとの有意な関係が示された^{32,34,38,56,85,96}。10 編中 1 編は性別で解析しており、男性のみフレイルとの有意な関係を示した⁹⁵。骨格筋量^{35,36,41,85,90,102}を報告した研究は 6 編であった。6 編中 4 編が男女を分けずに解析しており^{35,41,85,102}、3 編がフレイルとの有意な関係を示した^{35,41,85}。6 編中 2 編は性別を分けて解析しており^{36,90}、1 編は男女ともフレイルとの有意な関係を示した⁹⁰。もう 1 つの研究では、男性のみにおいてフレイルとの有意な関係が示された³⁶。3 編の研究で LM が報告されており^{60,103,106}、その中で 2 編は LM をカットオフ値のあるカテゴリー変数として扱い、フレイルとの有意な関係を示

した^{103,106}。3 編のうち 1 編は LM を継続変数として扱ったもので、フレイルとの有意な関係は示さなかった⁶⁰。筋断面積 (下腿周囲長^{53,56,91}、大腿筋断面積⁴¹、大胸筋面積⁶⁴) を評価した研究は 5 編あり、いずれもフレイルとの有意な関係を示していた。上肢の筋肉について、5 編の研究 (腕周囲径^{52,69,85}、腕筋周径⁷¹、腕筋面積⁶⁹) が報告された。このうち 2 編はフレイルとの有意な関係を示し^{52,71}、1 編は参加者を限定した場合に有意な関係を報告した⁶⁹。残りの 12 編の暴露はそれぞれ単一の研究で報告されており^{37,56,67,68,74,78,84,99,100}、12 編のうち 8 編がフレイルと有意な関係を示した^{37,56,67,74,84,90,100}。

3. 脂肪関連要因

4 編の研究はコホート研究デザイン^{57,58,73,83}であり、42 編の研究は横断研究デザイン^{31-33,35,37-43,46,47,50,51,53-56,59,60,65,68-72,74-76,79,81,85,88-90,93,95,98,100-102,107}であった。4 編のコホート研究のうち 3 編が腹囲 (WC) を報告している^{57,58,73}。2 つの研究では、WC のカットオフ値を持つカテゴリー変数として扱い^{57,73}、1 つの研究でフレイルとの有意な関係が示された⁵⁷。もう一つの研究では、ベースライン特性が正常またはプレフレイルである場合に、フレイルとの有意な関係が観察された⁷³。WC を報告した 3 編の研究のうち 1 編は WC を連続変数として扱い、フレイルとの有意な関係を示さなかった⁵⁸。コホート研究 4 編中 1 編が体脂肪率を報告しているが有意な関連を示さなかった⁸³。

横断的研究 42 編の中で、25 編が多変量解析を実施した^{31-33,35,37,38,41-43,46,50,53,55,56,68,69,74,79,81,85,88,90,100,102,107}。WC を報告した研究 13 編のうち 6 編は WC をカテゴリー変数として扱い、フレイルとの有意な関係を示した^{32,33,35,42,46,107}。WC を連続変数として扱った研究は 7 編^{37,38,43,53,56,68,85}のうち、3 編が有意な関係を示した^{37,56,68}。5 編の研究で体脂肪率が報告され、3 編の研究で性差が分析された^{79,100,102}。これらの研究のうち、男性のみでフレイルとの有意な関係を示した研究が 1 編あり⁷⁹、他は有意な関係性を報告しなかった^{100,102}。性別を分けない 2 つの研究ではフレイルとの有意な関係は認められなかった^{50,88}。脂肪量については 4 編の研究で報告されており^{35,68,85,102}、そのうち 3 編の研究でフレイルとの有意な関係が示された^{35,68,85}。3 編の研究でウエストヒップ比 (WHR)^{46,81,90}が報告されており、WHR を連続変数として扱った 2 編の研究ではフレイルとの有意な関係が示された^{81,90}。WHR をカテゴリー変数として扱った

他の研究では有意な関係は示されなかった⁴⁶。内臓脂肪組織 (VAT) を報告した研究が 2 編あり、いずれもフレイルとの有意な関係を示した^{31,32}。内臓脂肪面積を報告した研究が 2 編^{41,55}あり、内臓脂肪面積を継続変数として扱った 1 編では有意な関係が示された⁴¹。残りの 5 つの脂肪関連要因はそれぞれ単一の研究^{56,69,74,100}で報告された。5 編のうち 2 編はフレイルとの有意な関係が報告されており^{56,74}、1 編は参加者が限定された場合に有意な関係が報告された¹⁰⁰。

4. 骨関連要因

1 編の研究はコホート研究デザイン⁸⁹であり、ほぼ全ての研究は横断研究デザイン^{32,37,44,47,55,59,62,63,75,86,94,99,101,103,104}であった。このコホート研究では、BMD-T スコアが報告されており、参加者に低位外傷骨折の既往がある場合、フレイルとの有意な関係が示された⁸⁹。

15 編の横断的研究のうち 7 編が多変量解析を実施した^{32,37,62,86,99,103,104}。股関節の BMD を扱った研究は 4 編^{32,37,62,104}で、4 編中 3 編がフレイルとの有意な関係を示した^{32,37,62}。3 編の研究では BMD^{86,99,103}で定義された骨粗鬆症が報告され、いずれも有意差は認められなかった。2 編の研究で腰椎の BMD が報告されており^{37,62}、1 編は有意な関係を示していた⁶²。1 編の研究では、広帯域超音波の減衰、音速、stiffness index を評価した。男性では stiffness index のみがフレイルと有意な関係が認められた¹⁰⁴。

5. 体水分関連要因

6 編の研究はすべて横断研究デザイン^{35,68,72,75,80,82}であり、6 編中 2 編は多変量解析を行った^{68,82}。1 編は細胞外水分-細胞内水分比⁶⁸を、もう 1 編は細胞内水分-LM 比⁸²を報告した。これらの研究ではフレイルとの有意な関係が示された。

6. その他の関連要因

2 編の研究はコホート研究^{83,105}で、その他は横断研究^{99,103}であった。2 編のコホート研究のうち 1 編は肥満+低 LM を報告し、フレイルとの有意な関係を示した⁸³。2 編の横断的研究で多変量解析が行われた^{99,103}。1 編は BMD と LM⁹⁹を、もう 1 編は骨粗鬆症と LM¹⁰³を報告し、これらは有意な関係性を示した^{99,103}。

7. バイアスリスク評価

表 1 は対象となったコホート研究のバイアスリスク評価を示す。1 編の研究では 1 つ

の項目が PN または DN と評価された⁷⁷。別の研究では 3 つの項目が PN または DN と評価されていた⁵⁷。同様に、他の研究でも 4 項目¹⁰⁵、5 項目^{73,83,89}、6⁵⁸項目が PN または DN と評価された。

D. 考察

本研究は、筋肉、脂肪、骨、体水分などの身体組成がフレイルの危険因子であるかどうかを調査することを目的とした。77 編の研究が基準を満たした。7 編のコホート研究が含まれ、低 LM、WC で定義された腹部肥満、低外傷骨折の既往のある参加者の BMD-T スコアは、フレイルの有意な危険因子であることが示唆された。一方、体脂肪率で定義される肥満、継続変数として扱われる WC、低位外傷骨折の既往のない BMD-T スコアはフレイルとの有意な関係は認められなかった。サンプルサイズは 20~7753 名となり、参加者の平均年齢または中央値は 48.6~83.4 歳であった。Fried Frailty Phenotype または Cardiovascular Health Study の基準が 53 編の研究でフレイルの評価として使用された。報告は少人数のグループからビッグデータ解析まで多岐にわたり、いくつかの研究では高齢者だけでなく若年者のフレイルについても報告されていた。Cochrane risk of bias instrument に基づく各研究のバイアス評価では、すべての研究でバイアスリスクに関する懸念が少なくとも 1 つは認められた。

フレイルの診断と管理に関する国際ガイドラインでは、過体重または低体重がフレイルの危険因子の一つであるとされており、体重に直接影響する体組成は危険因子として言及されていない¹⁰⁸。サルコペニアがフレイルと関係することを報告した研究¹⁶⁻¹⁹もあるが、これは体組成のみからなる概念ではない。本研究では身体組成とフレイルの関係を明らかにした。

筋関連要因を報告した研究の中でコホートデザインを採用した研究は 1 編のみであり、この研究では低 LM とフレイルとの間に有意な関係が認められた。多変量解析を用いた横断研究のうち、SMI を報告した研究は 10 編と最も多い。このうち半数以上はフレイルとの有意な関係を示したが、その結果は一貫していなかった。これらの結果の差異は、参加者や結果の違いによって説明することは困難であった。下肢の筋肉(下腿周囲長、大腿筋断面積、大胸筋面積)を評価した研究は 5 編あり、これらは一貫してフレイルとの有意な関係を示した。一方、上

肢筋（中腕周囲径、中腕筋周囲径）を報告した研究では、相反する結果が得られていた。下肢の筋量は身体活動量と有意な関係を示し¹⁰⁹、身体活動量はフレイルの構成要素の1つである¹。したがって、下肢の筋萎縮は上肢の筋萎縮よりもフレイルに直接的な影響を及ぼすと考えられる。

脂肪関連要因を報告した研究のうち、4編はコホート研究デザインであった。WCで定義された腹部肥満はフレイルと有意に関係し、体脂肪率は有意差が認められなかった。18編の横断的研究が腹部肥満に関連する指標（WC、WHR、内臓脂肪面積、VAT）を報告した。WCを腹部肥満などのカテゴリー変数として扱った研究はすべてフレイルとの有意な関係を示し、WCを連続変数として扱った研究の結果は相反していた。WHRと内臓脂肪面積は連続変数として扱われ、フレイルとの有意な関係を示した。VATを報告した2編の研究のどちらもフレイルと有意な関係を示した。興味深いことに、体脂肪率を報告したほぼすべての研究では有意な関係を示さなかった。これらの結果は、内臓脂肪を含む腹部肥満が、体脂肪全体よりもフレイルと関係している可能性が高いことを示唆している。このことは腹部肥満を含む代謝症候群とフレイルとの関係性を報告した先行研究¹¹⁰⁻¹¹²と一致する。腹部肥満は合併疾患を調整した場合でも、フレイルと関係が認められた^{32,35,68,73,107}。先行研究ではメタボリックシンドロームと低運動量¹¹¹、意図的でない体重減少¹¹¹、低握力¹¹⁰との関連が報告されている。また、WCやメタボリックシンドロームは運動能力の低下に影響することが示されている^{113,114}。フレイルの5要素である脱力（握力低下）、緩慢（歩行速度低下）、縮小（意図しない体重減少）、消耗（自己申告）、身体活動低下¹によると、腹部肥満はフレイルの危険因子と考えられる。

骨関連要因を報告した研究のうち、コホート研究デザインでは、低位外傷骨折の既往がある場合、BMD-Tスコアがフレイルと有意に関係することを報告した研究は1編のみであった。横断研究の結果が相反することを考慮し、さらなる研究が必要である。また、体水分量を報告した研究ではコホート研究は散見されなかった。本研究を含む横断研究ではフレイルとの一貫した関係を示したが、報告数が少なかった。確定的な結論を出すには更なる研究が必要である。

体組成の複合変数とフレイルとの関連を検討した研究の中で、調整されたオッズ比を報告した研究は1編のみのコホート研究

であった。肥満と低LMの組み合わせはフレイルに影響し、これは前述の結果と一致する。また、先ほど説明したコホート研究でも、フレイルとサルコペニア性肥満の関係について言及されている¹¹⁵。以上のことから、低筋肉量、特に下肢筋量と腹部肥満がフレイルの危険因子である可能性が高いことが示された。この結果は、医療従事者がフレイルの予防策を考える上で有用であるばかりでなく、人々の自己管理方法に良好な影響を及ぼす可能性がある。WCは測定が容易であるため、個人レベルでのフレイル予防には体重だけでなくWCに注目することが重要であることが示唆された。さらに、本研究は日本における生活習慣病健診・保健指導の実施に合理的であると考えられる¹¹⁶。これは生活習慣病の予防と早期発見のために行われるもので、腹部肥満に着目しており、国家レベルでのフレイル予防にもなり得る。

このシステマティックレビューにはいくつかの限界がある。まず、検索戦略が選択された単語とデータベースで構成されていたため、関連するいくつかの研究を見落とした可能性がある。次に、コホート研究はほとんど含まれておらず、横断的研究が多く見られた。そのため、今後はエビデンスの質が高いコホート研究が必要である。さらに、参加者、解析方法、フレイルの評価方法に異質性が認められたため、定量的な解析は考慮しなかった。これらの制限にもかかわらず、我々の知る限り本研究は様々な参加者におけるフレイルに対する体組成の影響に関するエビデンスを集約した最初の研究である。今回の結果を検証し、フレイルに対する体組成の影響について明確な結論を出すためには、さらに質の高い研究が必要である。

E. 結論

今回のシステマティックレビューでは、低LMと腹部肥満がフレイルの危険因子である可能性が高いことが明らかになった。筋肉については、上肢筋よりも下肢筋の方がフレイルとの関連性が高い可能性がある。骨に関する結果は一貫しておらず、体水分に関してはエビデンスの質が高い研究はなかった。

引用文献

- 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:M146–56.
- 2) Hoogendijk EO, Muntinga ME, van Leeuwen KM, van der Horst HE, Deeg DJH, Frijters DHM, et al. Self-perceived met and unmet care needs of frail older adults in primary care. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58:37–42.
 - 3) Chode S, Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. Frailty, Diabetes, and Mortality in Middle-Aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2016;20:854–9.
 - 4) Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig A-K, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1163.e1–1163.e17.
 - 5) Bock J-O, König H-H, Brenner H, Haefeli WE, Quinzler R, Matschinger H, et al. Associations of frailty with health care costs--results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:128.
 - 6) Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381:752–62.
 - 7) Savela SL, Koistinen P, Stenholm S, Tilvis RS, Strandberg AY, Pitkälä KH, et al. Leisure-time physical activity in midlife is related to old age frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:1433–8.
 - 8) Strandberg TE, Sirola J, Pitkälä KH, Tilvis RS, Strandberg AY, Stenholm S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:1153–7.
 - 9) Huohvanainen E, Strandberg AY, Stenholm S, Pitkälä KH, Tilvis RS, Strandberg TE. Association of Self-Rated Health in Midlife With Mortality and Old Age Frailty: A 26-Year Follow-Up of Initially Healthy Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:923–8.
 - 10) Strandberg AY, Trygg T, Pitkälä KH, Strandberg TE. Alcohol consumption in midlife and old age and risk of frailty: Alcohol paradox in a 30-year follow-up study. *Age Ageing.* 2018;47:248–54.
 - 11) Atkins JL, Delgado J, Pilling LC, Bowman K, Masoli JAH, Kuchel GA, et al. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74:350–7.
 - 12) Strandberg TE, Stenholm S, Strandberg AY, Salomaa V V, Pitkälä KH, Tilvis RS. The “obesity paradox,” frailty, disability, and mortality in older men: a prospective, longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1452–60.
 - 13) Stenholm S, Strandberg TE, Pitkälä K, Sainio P, Heliövaara M, Koskinen S. Midlife obesity and risk of frailty in old age during a 22-year follow-up in men and women: the Mini-Finland Follow-up Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:73–8.
 - 14) Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients.* 2018;10.
 - 15) Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1123S–1127S.
 - 16) Reijnierse EM, Trappenburg MC, Blauw GJ, Verlaan S, de van der Schueren MAE, Meskers CGM, et al. Common Ground? The Concordance of Sarcopenia and Frailty Definitions. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:371.e7–12.
 - 17) Davies B, García F, Ara I, Artalejo FR, Rodríguez-Mañas L, Walter S. Relationship Between Sarcopenia and Frailty in the Toledo Study of Healthy Aging: A Population Based Cross-Sectional Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19:282–6.
 - 18) Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, et al. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:120–4.
 - 19) Mijnders DM, Schols JMGA, Meijers JMM, Tan FES, Verlaan S, Luiking YC, et al. Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:301–8.
 - 20) Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, Bales CW, Johnson JL, Tanner CJ, et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99:1613–8.
 - 21) Carter MI, Hinton PS. Physical activity and bone health. *Mo Med.* 2014;111:59–64.
 - 22) García-Esquinas E, José García-García F,

- León-Muñoz LM, Carnicero JA, Guallar-Castillón P, Gonzalez-Colaço Harmand M, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:847–55.
- 23) Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, Levine MAH, Adachi JD. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:46.
 - 24) Taniguchi M, Ikezoe T, Kamitani T, Tsuboyama T, Ito H, Matsuda S, et al. Extracellular-to-intracellular water ratios are associated with functional disability levels in patients with knee osteoarthritis: results from the Nagahama Study. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2889–96.
 - 25) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
 - 26) Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168:382–9.
 - 27) Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489–95.
 - 28) Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–7.
 - 29) Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323–36.
 - 30) Imura T, Mitsutake T, Iwamoto Y, Tanaka R. A systematic review of the usefulness of magnetic resonance imaging in predicting the gait ability of stroke patients. *Sci Rep*. 2021;11:14338.
 - 31) Anderson MR, Kolaitis NA, Gao Y, Kukreja J, Greenland J, Hays S, et al. A nonlinear relationship between visceral adipose tissue and frailty in adult lung transplant candidates. *American Journal of Transplantation*. 2019;19:3155–61.
 - 32) Hawkins KL, Zhang L, Ng DK, Althoff KN, Palella FJ, Kingsley LA, et al. Abdominal obesity, sarcopenia, and osteoporosis are associated with frailty in men living with and without HIV. *AIDS*. 2018;32:1257–66.
 - 33) Palomo I, Giacaman RA, León S, Lobos G, Bustamante M, Wehinger S, et al. Analysis of the characteristics and components for the frailty syndrome in older adults from central Chile. The PIEI-ES study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;80:70–5.
 - 34) Kołodziej M, Sebastjan A, Ignasiak Z. Appendicular skeletal muscle mass and quality estimated by bioelectrical impedance analysis in the assessment of frailty syndrome risk in older individuals. *Aging Clin Exp Res*. 2021;34:2081–8.
 - 35) Xu L, Zhang J, Shen S, Hong X, Zeng X, Yang Y, et al. Association Between Body Composition and Frailty in Elder Inpatients. *Clin Interv Aging*. 2020;Volume 15:313–20.
 - 36) Bahat G, Kilic C, Ilhan B, Karan MA, Cruz-Jentoft A. Association of different bioimpedanciometry estimations of muscle mass with functional measures. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;13668.
 - 37) Liu L-K, Lee W-J, Chen L-Y, Hwang A-C, Lin M-H, Peng L-N, et al. Association between Frailty, Osteoporosis, Falls and Hip Fractures among Community-Dwelling People Aged 50 Years and Older in Taiwan: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *PLoS One*. 2015;10:e0136968.
 - 38) Hwang A-C, Liu L-K, Lee W-J, Chen L-Y, Peng L-N, Lin M-H, et al. Association of Frailty and Cardiometabolic Risk Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older People: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res*. 2015;18:564–72.
 - 39) Bastos-Barbosa RG, Ferriolli E, Coelho EB, Moriguti JC, Nobre F, da Costa Lima NK. Association of Frailty Syndrome in the Elderly With Higher Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. *Am J Hypertens*. 2012;25:1156–61.
 - 40) Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, Cook SB, Bruce ML, Mackenzie TA, et al. Association of Obesity and Frailty in Older Adults: NHANES 1999–2004. *J Nutr Health Aging*. 2019;23:138–44.
 - 41) Tabara Y, Kohara K, Ochi M, Okada Y, Ohara M, Nagai T, et al. Association of office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIP cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016;216:25–31.

- 42) Song X, Zhang W, Hallensleben C, Versluis A, van der Kleij R, Jiang Z, et al. Associations Between Obesity and Multidimensional Frailty in Older Chinese People with Hypertension. *Clin Interv Aging*. 2020;Volume 15:811–20.
- 43) Wang Y, Han H-R, Yang W, Zhang H, Zhang J, Ruan H, et al. Associations between risk factors for cardiovascular diseases and frailty among community-dwelling older adults in Lanzhou, China. *Int J Nurs Sci*. 2021;8:168–74.
- 44) Laskou F, Fuggle NR, Patel HP, Jameson K, Cooper C, Dennison E. Associations of osteoporosis and sarcopenia with frailty and multimorbidity among participants of the Hertfordshire Cohort Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13:220–9.
- 45) Makizako H, Kubozono T, Kiyama R, Takenaka T, Kuwahata S, Tabira T, et al. Associations of social frailty with loss of muscle mass and muscle weakness among community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:76–80.
- 46) Ferriolli E, Pessanha FPA dos S, Moreira VG, Dias RC, Neri AL, Lourenço RA. Body composition and frailty profiles in Brazilian older people: Frailty in Brazilian Older People Study-FIBRA-BR. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;71:99–104.
- 47) Falsarella G, Gasparotto LPR, Barcelos CC, Moretto MC, Pascoa MA, Ferreira TCBR, et al. Body composition as a frailty marker for the elderly community. *Clin Interv Aging*. 2015;1661.
- 48) Miyazaki S, Iino N, Koda R, Narita I, Kaneko Y. Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21:27–33.
- 49) Kim M, Jeong M, Yoo J, Song D, Won C. Calf Circumference as a Screening Tool for Cognitive Frailty in Community-Dwelling Older Adults: The Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *J Clin Med*. 2018;7:332.
- 50) Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P, et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;199.
- 51) Tavares DM dos S, Colamego CG, Pegorari MS, Ferreira PC dos S, Dias FA, Bolina AF. Cardiovascular risk factors associated with frailty syndrome among hospitalized elderly people: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2016;134:393–9.
- 52) Bekić S, Babič F, Filipčić I, Trtica Majnarić L. Clustering of Mental and Physical Comorbidity and the Risk of Frailty in Patients Aged 60 Years or More in Primary Care. *Medical Science Monitor*. 2019;25:6820–35.
- 53) Kim H, Awata S, Watanabe Y, Kojima N, Osuka Y, Motokawa K, et al. Cognitive frailty in community-dwelling older Japanese people: Prevalence and its association with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;13685.
- 54) Buch A, Carmeli E, Shefer G, Keinan-Boker L, Berner Y, Marcus Y, et al. Cognitive impairment and the association between frailty and functional deficits are linked to abdominal obesity in the elderly. *Maturitas*. 2018;114:46–53.
- 55) Laur O, Weaver MJ, Bridge C, Chow E, Rosenthal M, Bay C, et al. Computed tomography-based body composition profile as a screening tool for geriatric frailty detection. *Skeletal Radiol*. 2022;51:1371–80.
- 56) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Seki T, Hamada T, Machino M, et al. Declining neck circumference is an anthropometric marker related to frailty in middle-aged and elderly women. *Mod Rheumatol*. 2020;30:598–603.
- 57) García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and Risk of Frailty and Its Potential Mechanisms: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:748–54.
- 58) Bouillon K, Kivimäki M, Hamer M, Shipley MJ, Akbaraly TN, Tabak A, et al. Diabetes Risk Factors, Diabetes Risk Algorithms, and the Prediction of Future Frailty: The Whitehall II Prospective Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:851.e1–851.e6.
- 59) Mohamad MI, Khater MS. Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) level and its impact on muscle and bone mineral density in frail elderly male. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60:124–7.
- 60) Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabré M. Factors associated with

- frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatr Med.* 2016;7:531–7.
- 61) van Roie E, Verschueren SM, Boonen S, Bogaerts A, Kennis E, Coudyzer W, et al. Force-Velocity Characteristics of the Knee Extensors: An Indication of the Risk for Physical Frailty in Elderly Women. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:1827–32.
 - 62) Chao C-T, Huang J-W, Chan D-C. Frail phenotype might herald bone health worsening among end-stage renal disease patients. *PeerJ.* 2017;5:e3542.
 - 63) Cook MJ, Oldroyd A, Pye SR, Ward KA, Gielen E, Ravindrarajah R, et al. Frailty and bone health in European men. *Age Ageing.* 2017; 46(4), 635–641.
 - 64) Sheth JS, Xia M, Murray S, Martinez CH, Meldrum CA, Belloli EA, et al. Frailty and geriatric conditions in older patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2019;148:6–12.
 - 65) Houssein M, Inkaya AÇ, Balci C, Esme M, Sönmezer MÇ, Unal S, et al. Frailty and sarcopenia among Turkish people aged 40 and above living with HIV. *HIV Med.* 2022;23:1061–8.
 - 66) Anani S, Goldhaber G, Brom A, Lasman N, Turpashvili N, Shenhav-saltzman G, et al. Frailty and Sarcopenia Assessment upon Hospital Admission to Internal Medicine Predicts Length of Hospital Stay and Re-Admission: A Prospective Study of 980 Patients. *J Clin Med.* 2020;9:2659.
 - 67) Williams GR, Deal AM, Muss HB, Weinberg MS, Sanoff HK, Guerard EJ, et al. Frailty and skeletal muscle in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2018;9:68–73.
 - 68) Noori N, Sharma Parpia A, Lakhani R, Janes S, Goldstein MB. Frailty and the Quality of Life in Hemodialysis Patients: The Importance of Waist Circumference. *Journal of Renal Nutrition.* 2018;28:101–9.
 - 69) Skladany L, Molcan P, Vnencakova J, Vrbova P, Kukla M, Laffers L, et al. Frailty in Nonalcoholic Fatty Liver Cirrhosis: A Comparison with Alcoholic Cirrhosis, Risk Patterns, and Impact on Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:1–10.
 - 70) Alabadi B, Civera M, de la Rosa A, Martinez-Hervas S, Gomez-Cabrera MC, Real JT. Frailty Is Associated with Oxidative Stress in Older Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021;13:3983.
 - 71) Valdivieso R, Azevedo LF, Moreira E, Ataíde R, Martins S, Fernandes L, et al. Frailty phenotype and associated nutritional factors in a sample of Portuguese outpatients with heart failure. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2021;31:2391–7.
 - 72) Batko-Szwaczka A, Dudzińska-Grisek J, Hornik B, Janusz-Jenczeń M, Włodarczyk I, Wnuk B, et al. Frailty Phenotype: Evidence of Both Physical and Mental Health Components in Community-Dwelling Early-Old Adults. *Clin Interv Aging.* 2020;Volume 15:141–50.
 - 73) Thompson MQ, Theou O, Adams RJ, Tucker GR, Visvanathan R. Frailty state transitions and associated factors in South Australian older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18:1549–55.
 - 74) Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1142–8.
 - 75) São Romão Preto L, Dias Conceição M do C, Figueiredo TM, Pereira Mata MA, Barreira Preto PM, Mateo Aguilar E. Fragilidad, composición corporal y estado nutricional en ancianos no institucionalizados. *Enferm Clin.* 2017;27:339–45.
 - 76) Fitzpatrick J, Sozio SM, Jaar BG, Estrella MM, Segev DL, Parekh RS, et al. Frailty, body composition and the risk of mortality in incident hemodialysis patients: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End Stage Renal Disease study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;34:346–54.
 - 77) Uno C, Okada K, Matsushita E, Satake S, Kuzuya M. Friendship-related social isolation is a potential risk factor for the transition from robust to prefrailty among healthy older adults: a 1-year follow-up study. *Eur Geriatr Med.* 2021;12:285–93.
 - 78) Reeve TE, Ur R, Craven TE, Kaan JH, Goldman MP, Edwards MS, et al. Grip strength measurement for frailty assessment in patients with vascular disease and associations with comorbidity, cardiac risk, and sarcopenia. *J Vasc Surg.* 2018;67:1512–20.
 - 79) Choe Y, Jeong J, Kim Y. Grip strength mediates the relationship between muscle

- mass and frailty. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11:441–51.
- 80) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Nakashima H, Seki T, Ishizuka S, et al. Higher extracellular water-to-total body water ratio more strongly reflects the locomotive syndrome risk and frailty than sarcopenia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;88:104042.
 - 81) Kooij KW, Wit FWNM, Schouten J, van der Valk M, Godfried MH, Stolte IG, et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS*. 2016;30:241–50.
 - 82) Serra-Prat M, Lorenzo I, Palomera E, Yébenes J, Campins L, Cabré M. Intracellular Water Content in Lean Mass is Associated with Muscle Strength, Functional Capacity, and Frailty in Community-Dwelling Elderly Individuals. A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2019;11:661.
 - 83) Hirani V, Naganathan V, Blyth F, le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing*. 2017;46:413–20.
 - 84) Lin C-S, Liu L-K, Lee W-J, Peng L-N, Lin C-P, Lee S-Y, et al. Low masseter muscle mass is associated with frailty in community-dwelling older adults: I-Lan Longitudinal Aging Study. *Exp Gerontol*. 2022;163:111777.
 - 85) Norazman CW, Adznam SN, Jamaluddin R. Malnutrition as Key Predictor of Physical Frailty among Malaysian Older Adults. *Nutrients*. 2020;12:1713.
 - 86) Chew J, Yeo A, Yew S, Tan CN, Lim JP, Hafizah Ismail N, et al. Nutrition Mediates the Relationship between Osteosarcopenia and Frailty: A Pathway Analysis. *Nutrients*. 2020;12:2957.
 - 87) Güngör Başaran AY, Akal Yıldız E. Nutrition Status, Muscle Mass, and Frailty in Older People: A Cross-Sectional Study Conducted in Cyprus. *Journal of the American Nutrition Association*. 2022;41:318–24.
 - 88) Pérez-Ros P, Vila-Candel R, López-Hernández L, Martínez-Arnau FM. Nutritional Status and Risk Factors for Frailty in Community-Dwelling Older People: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2020;12:1041.
 - 89) Gajic-Veljanoski O, Papaioannou A, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, Wong AKO, et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr*. 2018;18:4.
 - 90) Lee JSW, Auyeung T-W, Leung J, Kwok T, Leung P-C, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:857–62.
 - 91) Ninomiya K, Takahira N, Ikeda T, Suzuki K, Sato R, Kazuo H. Prevalence of frailty and associated factors among community-dwelling older adults after total hip arthroplasty. *HIP International*. 2021;112070002110481.
 - 92) Hernández-Luis R, Martín-Ponce E, Monereo-Muñoz M, Quintero-Platt G, Odeh-Santana S, González-Reimers E, et al. Prognostic value of physical function tests and muscle mass in elderly hospitalized patients. A prospective observational study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:57–64.
 - 93) Jyväkorpi SK, Lindström M, Suominen MH, Kautiainen H, Salminen K, Niskanen RT, et al. Relationship between frailty, nutrition, body composition, quality of life, and gender in institutionalized older people. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:1357–63.
 - 94) Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Abo M, et al. Relationship between Osteosarcopenia and Frailty in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Med*. 2020;9:2381.
 - 95) Feng H, Wang X, Mao L, Yu Z, Cui B, Lin L, et al. Relationship between sarcopenia/myosteatosis and frailty in hospitalized patients with cirrhosis: a sex-stratified analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:204062232110269.
 - 96) Meerkerk CDA, Chargi N, de Jong PA, van den Bos F, de Bree R. Sarcopenia measured with handgrip strength and skeletal muscle mass to assess frailty in older patients with head and neck cancer. *J Geriatr Oncol*. 2021;12:434–40.

- 97) Chou H-H, Lai T-J, Yen C-H, Chang P-S, Pan J-C, Lin P-T. Sarcopenic Obesity Tendency and Nutritional Status Is Related to the Risk of Sarcopenia, Frailty, Depression and Quality of Life in Patients with Dementia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:2492.
- 98) Buch A, Keinan-Boker L, Kis O, Carmeli E, Izhakov E, Ish-Shalom M, et al. Severe central obesity or diabetes can replace weight loss in the detection of frailty in obese younger elderly – a preliminary study. *Clin Interv Aging*. 2018;Volume 13:1907–18.
- 99) Frisoli A, Chaves PH, Ingham SJM, Fried LP. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: Results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone*. 2011;48:952–7.
- 100) Soh Y, Won CW. Sex differences in association between body composition and frailty or physical performance in community-dwelling older adults. *Medicine*. 2021;100:e24400.
- 101) Wysham KD, Shoback DM, Andrews JS, Katz PP. Sex differences in frailty and its association with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Bone Rep*. 2020;12:100284.
- 102) Nishimura A, Harashima S, Hosoda K, Arai H, Inagaki N. Sex-related differences in frailty factors in older persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:204201881983330.
- 103) Frisoli Jr A, Paes AT, Borges J, Ingham SM, Cartocci MM, Lima E, et al. The association between low lean mass and osteoporosis increases the risk of weakness, poor physical performance and frailty in Brazilian older adults: data from SARCOS study. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75:446–55.
- 104) Tembo MC, Mohebbi M, Holloway-Kew KL, Gaston J, Sui SX, Brennan-Olsen SL, et al. The contribution of musculoskeletal factors to physical frailty: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22:921.
- 105) Tembo MC, Mohebbi M, Holloway-Kew KL, Gaston J, Brennan-Olsen SL, Williams LJ, et al. The Predictability of Frailty Associated with Musculoskeletal Deficits: A Longitudinal Study. *Calcif Tissue Int*. 2021;109:525–33.
- 106) Fougère B, Sourdet S, Lilamand M, Tabue-Teguod M, Teyseyre B, Dupuy C, et al. Untangling the overlap between frailty and low lean mass: Data from Toulouse frailty day hospital. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;75:209–13.
- 107) Liao Q, Zheng Z, Xiu S, Chan P. Waist circumference is a better predictor of risk for frailty than BMI in the community-dwelling elderly in Beijing. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:1319–25.
- 108) Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23:771–87.
- 109) Park H, Park S, Shephard RJ, Aoyagi Y. Yearlong physical activity and sarcopenia in older adults: the Nakanojo Study. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:953–61.
- 110) Pérez-Tasigchana RF, León-Muñoz LM, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Laclaustra M, Rodríguez-Artalejo F, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2017;46:807–12.
- 111) Saifuddin Ekram ARM, Espinoza SE, Ernst ME, Ryan J, Beilin L, Stocks NP, et al. The Association between Metabolic Syndrome, Frailty and Disability-Free Survival in Healthy Community-dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2023;27:1–9.
- 112) McCarthy K, Laird E, O'Halloran AM, Fallon P, Ortuño RR, Kenny RA. Association between metabolic syndrome and risk of both prevalent and incident frailty in older adults: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Exp Gerontol*. 2023;172:112056.
- 113) Blazer DG, Hybels CF, Fillenbaum GG. Metabolic syndrome predicts mobility decline in a community-based sample of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:502–6.
- 114) Carriere I, Pérès K, Ancelin ML, Gourlet V, Berr C, Barberger-Gateau P, et al. Metabolic syndrome and disability: findings from the prospective three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:79–86.

- 115) Yang M, Hu M, Zhang Y, Jia S, Sun X, Zhao W, et al. Sarcopenic obesity is associated with frailty among community-dwelling older adults: findings from the WCHAT study. BMC Geriatr. 2022;22:863.
- 116) Kohro T, Furui Y, Mitsutake N, Fujii R, Morita H, Oku S, et al. The Japanese national health screening and intervention program aimed at preventing worsening of the metabolic syndrome. Int Heart J. 2008;49:193–203.

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

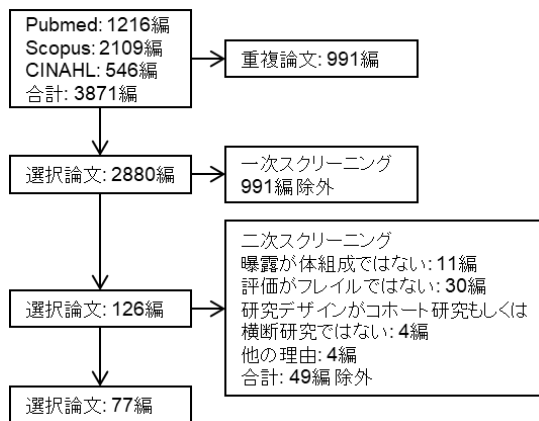


図 1 検索結果

表1 Cochrane risk of bias instrument に基づく各コホート研究のバイアスリスク評価

	García- Esquina s et al. 2015	Bouillo n et al. 2013	Thomps on et al. 2018	Uno et al. 2021	Hirani et al. 2017	Gajic- Veljano ski et al. 2018	Tembo et al. 2021
1. 被験者コホートと非被験者コホートの選択は同じ集団から行われたか？	PY	PY	PY	PY	PY	PY	PY
2. 被曝の評価に自信を持てるか？	PN	PN	PN	DY	PN	PN	PN
3. 研究開始時に目的とするアウトカムが存在しなかったことに自信を持てるか？	DY	DN	DN	DY	DN	DN	PY
4. 関心のある結果に関連するすべての変数について、曝露者と非曝露者を一致させたのか、あるいは統計解析でこれらの予後変数を調整したのか？	PY	PN	PN	PY	PY	PY	PY
5. 予後因子の有無の評価に自信を持てるか？	PN	PN	PN	PY	PN	PN	PN
6. 転帰の評価に自信を持てるか？	DY	DY	DY	DY	DY	PN	DY
7. コホートのフォローアップは適切であったか？	DY	PN	PY	PY	DN	DY	DN
8. 共同介入はグループ間で類似しているか？	PN	PN	PN	PN	PN	PN	PN
確実に該当する (Definitely yes; DY)、おそらく該当する (Probably yes; PY)、おそらく該当しない (Probably no; PN)、確実に該当しない (Definitely no; DN)							