

ПРЕВЕНЦИЈА КРХКОСТИ: ПУТ КА УСПЕШНОМ СТАРЕЊУ?

Драгослав П. Милошевић^{1,2}, Предраг Ерцег^{1,2}

¹Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

²Клиничко одељење за геријатрију „Проф. др Петар Королија“, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд

Сажетак

Успешно старење представља концепт који се одликује малом вероватноћом развоја болести и инвалидитета повезаног са болешћу, високим когнитивним и функционалним капацитетом и активним учешћем у животу. Оно је последица утицаја више генетских и спољашњих фактора који доприносе развоју овог фенотипа.

С друге стране, крхкост је стање које се одликује исцрпљеношћу физиолошких резерви бројних органских система и неповољним реакцијама на стресне ситуације. Оно представља клинички синдром који се манифестује губитком тежине, исцрпљеношћу, мишићном слабашћу, смањеном брзином хода и оскудном физичком активношћу. Крхке старе особе су подложне неповољним исходима, односно имају повишен морбидитет и морталитет.

Мере превенције крхкости би се најкраће могле описати као оне које доприносе здравом, односно успешном старењу. Здрава исхрана, регуларна физичка, али и ментална активност, уз уздржавање од штетних навика су доказан „рецепт“ за дуг живот, али и за смањење ризика од хроничних болести и функционалне зависности, што би све требало да допринесе да особа „успешно“ остари.

.Кључне речи: успешно старење, крхкост, превенција

Успешно старење

Појам „успешно старење“ се први пут појавио у геронтолошкој литератури 1987. године када су га Rowe и Kahn дефинисали као концепт који се одликује малом вероватноћом развоја болести и инвалидитета повезаног са болешћу, високим когнитивним и функционалним капацитетом и активним учешћем у животу [1]. Од тада, концепт „успешног старења“, као и слични концепти као што су „здрavo старење“, „активно старење“, „позитивно старење“ и „оптимално старење“ су били предмет бројних дискусија и полемика, с обзиром да дотичу нека од основних питања у савременом разумевању процеса старења [2].

Ранија истраживања феномена старења су се углавном усредсређивала на физиолошке промене у старости и њихово разграничавање од патолошких процеса. Прогресивни губитак физиолошких функција организма, уз одсуство болести, је називан „нормалним старењем“. Тиме је занемарена чињеница да су стари веома хетерогена популација и да међу њима има и оних који немају готово никакав губитак функција у односу на млађе, или су те разлике мале. Поред тога, овакав поглед на процес старења је имплицирао природност и неминовност физиолошког пропадања, а самим тим и минимизирао могућност превенције и модификације ових промена [3].

Успешно старење је последица утицаја више генетских и спољашњих фактора који доприносе развоју овог фенотипа. Генетске студије су показале да полиморфизми одређених гена (*APOE*, *GSTT1*, *IL6*, *IL10*, *PON1*, *SIRT3*) имају позитиван или негативан утицај на успешно старење. Мада је утицај наслеђа несумњив, студије са близанцима су показале да оно доприноси успешној старости са тек 20-25% [4]. Већи утицај има здрав стил живота, што укључује адекватну исхрану, редовну физичку активност и уздржавање од алкохола и дувана. Здрав животни стил, с једне стране, смањује ризик од развоја болести (кардиоваскуларних, цереброваскуларних, малигних), а с друге стране, доприноси очувању физичког и менталног функционисања. Студије су показале да је за успешно старење веома важна и социјална подршка [4, 5].

Како укратко описати успешно остареле особе? То су остарели људи без манифестних болести, очуваних физичких и когнитивних функција, са високим нивоом независности и учешћем у социјалним активностима. Ове особе обично умиру мирно, а сам процес умирања није предуг. С друге стране, „неуспешно остареле особе“ пате од манифестних болести, имају лош функционални статус, крхке су и социјално изоловане, умиру дуго и квалитет живота им је знатно нарушен [6].

Крхкост (*frailty*) – нови „геријатријски цин“

Крхкост (енг. *frailty*) је важан и недовољно проучен концепт у геријатријској медицини. Не постоји консензус око дефиниције крхкости, мада се она најчешће описује се као стање које се одликује исцрпљеношћу физиолошких резерви бројних органских система и неповољним реакцијама на стресне ситуације. Крхкост се може дефинисати као синдром у коме особа губи способност да извршава дотадашње активности дневног живота, уколико је изложена малим стресовима као што су банална инфекција, мања хируршка интервенција или увођење новог лека у терапију [7]. Тако крхке старе особе могу од покретних постати непокретне, они који су до тада били стабилни могу постати нестабилни и склони падовима, а код оријентисаних и когнитивно очуваних особа се може развити делиријум [8]. Узимајући у обзир да је крхкост релативно честа у старих и да ови болесници имају повећан морбидитет и морталитет, неки аутори сматрају да се може назвати новим „геријатријским цином“. Геријатријским циновима иначе сматрамо најчешће здравствене проблеме старих, а то су, бар до сада били: деменција, инконтиненција, непокретност, нестабилност и јатрогенеза [9].

Досадашње студије су показале да крхке старе особе имају значајно већи ризик од бројних неповољних догађаја као што су падови, инвалидитет, инфекције или институционализација, као и да је у овој групи смртност далеко већа [8]. Узимајући ово у обзир, препознавање крхкости се намеће као један од веома важних задатака геријатријске медицине. Идентификација крхких особа је важна како због превенције даљег функционалног пропадања и нежељених догађаја, тако и због могућности лечења неких од

потенцијалних узрока овог синдрома, као што је нпр. анемија. Поред тога, препознавање крхкости је значајно и због тога што поједине терапијске процедуре могу код ових особа довести до озбиљних нежељених ефеката и заправо погоршати здравствено стање болесника [8, 10, 11].

Преваленција крхкости расте са старосћу и варира у зависности од дијагностичких критеријума коришћених у појединим студијама, пола, етничке припадности и услова живота. У Европи, преваланција крхкости у старијој популацији износи 17% и најмања је у Швајцарској (5,8%), а највећа у Шпанији (27%) [12]. Истраживања су показала да је крхкост значајно чешћа код жена него код мушкараца [13].

Етиологија крхкости

Етиологија крхкости је комплексна и мултифакторијална и зависи од међусобног утицаја генетских и епигенетских фактора, животних навика, утицаја спољашње средине, као и присуства болести [11]. Код крхких старих особа долази до функционалног пропадања бројних органских система, мада истраживања указују да су за настанак овог феномена најодговорније патофизиолошке промене у имунском, мускулоскелеталном и ендокрином систему [8, 10, 11]. Хронична инфламација игра главну улогу у настанку крхкости кроз патолошки инфламаторни одговор ниског интензитета који није адекватан стимулусима и који перзистира и када се иницијални стимулуси уклоне. Студије су утврдиле да је неколико инфламаторних цитокина (*IL-6*, *CRP*, *TNF α* , *CXC hemokinin ligand-10*) повезано са крхкошћу [8]. Инфламација је повезана са анорексијом и катаболичким процесима у скелетним мишићима и масном ткиву што доприноси нутритивном дефициту, мишићној слабости и губитку тежине, што су заправо и основне одлике крхкости [8, 14].

С обзиром да су мишићна слабост и успорена моторика главне манифестације крхкости, саркопенија је кључни фактор који непосредно доприноси појави овог фенотипа у старих. Саркопенија се дефинише као губитак мишићне масе и снаге и код појединих особа се развија прогресивно након 50. године живота. Она је

значајан фактор који доприноси функционалној неспособности. На појаву саркопеније утичу старачке промене на α -моторним неуронима, мишићним влакнима типа I, мишићна атрофија, малнутриција, хормон раста, полни стероидни хормони, физичка активност и већ споменута хронична инфламација [6, 8, 10, 11]. Остеопенија и остеопороза су удружене са синдромом крхкости и могу додатно компромитовати функцију мускулоскелетног система код старих [11].

Промене ендокриног система повезане са старењем такође утичу на појаву крхкости, с обзиром да полни хормони и *IGF-1* имају значајну улогу у метаболизму скелетног мишића. Нагли пад нивоа естрогена у менопаузи и постепено смањење лучења тестостерона код мушкараца доводе до смањења мишићне масе и снаге. Студије су утврдиле значајно ниже вредности дехидроепиандростерона и *IGF-1* код крхких старих особа. Поред тога, показало се и да је ниво кортизола виши код крхких старих жена, као и да је његова диурнална варијација мање изражена. Недостатак витамина Д такође утиче на појаву крхкости, поготово код старијих мушкараца [15].

Хроничне болести директно или индиректно доприносе развоју синдрома крхкости. Конгестивна срчана инсуфицијенција доводи до значајног пада у максималном аеробном капацитету што може довести до функционалне неспособности. У неким случајевима она доводи до едема слузнице црева, транслокације цревних бактерија у лимфатичку и системску циркулацију и активације имунског система и продукције цитокина услед ослобађања бактеријских ендотоксина. Ови процеси доводе до анорексије, саркопеније, губитка телесне масе, хипоалбуминемије и хипохолестеролемије. Бројне друге болести које су честе код старих, као што су хронична опструктивна болест плућа, дијабетес, хипотиреоза и анемија, такође често доводе до појаве крхкости код старих [10].

Дефиниција и клиничка процена крхкости

Крхкост представља клинички синдром који се манифестује губитком тежине, исцрпљеношћу, мишићном слабошћу, смањеном брзином хода и оскудном физичком активношћу [16]. Овај синдром

је некада тешко препознати и често се његове манифестације приписују узнапредовалим хроничним болестима као што је хронична срчана инсуфицијенција или дијабетес. Додатну тешкоћу у препознавању крхкости представља чињеница да управо хроничне болести доприносе развоју овог синдрома и да је у њима појава овог стања честа. Бројне дефиниције крхкости и инструменти који се користе за процену овог стања, као и непостојање консензуса око његове дефиниције такође отежавају препознавање овог синдрома. Данас се у клиничкој процени крхкости највише користе *Fried*-ови критеријуми [7] и Индекс крхкости [17].

Fried-ови критеријуми за крхкост се базирају на фенотипу овог синдрома који према овом аутору подразумева ненамеран губитак телесне тежине (> 4,5 кг током претходне године), мишићну слабост (процењену снагом стиска шаке), малу физичку активност (ниска потрошња енергије), успореност хода и исцрпљеност. Уколико постоји три или више од горе наведених фенотипских одлика, стара особа се сматра крхком. Овај модел крхкости идентификује и стања која претходе крхкости и које овај аутор назива пре-крхким (енг. *pre-frail*) - уколико су испуњени један или два од наведених критеријума. Упрошћени *Fried*-ови критеријуми за крхкост су приказани у табели 1.

Fried-ови критеријуми су тестирани у једној великој кохортној студији са 5300 старих особа и показали су велику предиктивну моћ за појаву дугорочног морбидитета и морталитета [7]. Ова студија је показала да крхке старе особе имају значајно већи ризик од падова, погоршања функционалне способности мерене активностима дневног живота, неспособности, хоспитализација и смрти, као и да је крхкост независан предиктор ових неповољних исхода. Већи ризик за појаву морбидитета и морталитета су имале и пре-крхке особе, мада је он био умерен. Поред тога, пре-крхкост се показала и као предиктор развоја крхкости у овој студији. Важно је напоменути да овај модел не изједначава крхкост са неспособношћу, иако је чињеница да су многе крхке особе функционално неспособне. С друге стране, неспособност не мора увек да подразумева и крхкост. Дobar пример за то су особе које су претрпеле цереброваскуларни инсулт и непокретне су, али не морају бити крхке уколико не испољавају друге манифестације овог синдрома [11].

Табела 1. *Fried*-ови критеријуми за крхкост (упрошћени)

1. Ненамеран губитак телесне масе	>4,5 kg током претходне године
2. Исцрпљеност	Током најмање 3 дана у недељи изводи све активности са напором
3. Физичка активност	Без физичке активности, углавном седи, ретко и кратко хода у току претходне године
4. Брзина хода	Време да пређе 4 m > 6 sec
5. Снага стиска шаке	< 20% за пол и ИТМ

Крхкост = испуњена ≥ 3 горе наведених критеријума; стање које претходи крхкости (*pre-frail*) = 1 или 2 испуњена критеријума

ИТМ = индекс телесне масе

Адаптирано из: Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726–31

Индекс крхкости се базира на свеобухватној геријатријској процени и он у обзир узима далеко већи број варијабли – дефицита који се акумулирају током старости. Дефицити који се прате укључују болести, физичка и когнитивна оштећења, психосоцијалне факторе ризика и геријатријске синдроме (изузев крхкости). Да би се нека од ових варијабли сматрала дефицитом требало би да задовољи следеће критеријуме: 1. да је стечена, 2. да је повезана са старењем, 3. да је удружена са неповољним исходима, 4. да њена учесталост није претерано велика у старијој популацији (да се не приближава вредности од 100%). Индекс крхкости представља однос између примећених дефицита код старе особе и укупног броја посматраних дефицита (обично од 30-70, максимално 80) и изражава се у процентима [11, 17]. Овај индекс је знатно сензитивнији у предвиђању неповољних исхода од *Fried*-овог фенотипског модела, мада је далеко захтевнији и његова примена одузима далеко више времена [11].

Клиничка процена крхкости има значајну улогу у процени ризика од неповољних исхода код бројних болести, као што су кардиоваскуларне и малигне [11]. Код болесика са кардиоваскуларним болестима крхке особе имају значајно лошију

прогнозу од оних без овог синдрома. Тако су на пример крхки болесници (према *Fried*-овим критеријумима) који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији имали значајно већи трогодишњи морталитет у односу на пацијенте без овог фенотипа. Поред тога болесници са акутним коронарним синдромом и крхкошћу су имали значајно већу учесталост срчане смрти, инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсульта током дугорочног праћења [18]. Процена крхкости има све већи значај и у геријатријској онкологији, с обзиром да су студије показале већи морталитет и већи ризик од компликација хемотерапије код ових болесника [11]. Уз то, идентификовање крхкости има значајну улогу у преоперативној процени хирушких болесника, имајући у виду већи ризик од компликација код ових болесника.

Превенција и лечење крхкости

Мере превенције крхкости би се најкраће могле описати као оне које доприносе здравом, односно успешном старењу. Здрава исхрана, регуларна физичка, али и ментална активност, уз уздржавање од штетних навика су доказан “рецепт” за дуг живот, али и за смањење ризика од хроничних болести и функционалне зависности, што би све требало да допринесе да особа “успешно” остари.

Интервенције код синдрома крхкости старих особа имају два кључна циља:

1. да превенирају и одложе његову појаву, редукују тежину синдрома, као и да покушају да болесника доведу у претходно стање,
2. да превенирају или редукују појаву неповољних исхода код ових болесника код којих је овај синдром иреверзибилан [11].

Испуњавање ових циљева би требало да донесе огромну корист не само овим болесницима, већ и њиховим породицама и друштву уопште, с обзиром на велике трошкове лечења и потенцијалне институционализације ових особа. Поред редукације морбидитета и морталитета, интервенције усмерене на редукацију тежине или излечење синдрома крхкости имају потенцијал да значајно побољшају квалитет живота ових болесника [8, 11].

Бројна истраживања су показала да интервенције као што су свеобухватна геријатријска процена и програм физичких вежби најбоље могу да одговоре на ове циљеве [8]. Поред тога, у последње време се све чешће говори о скринингу крхкости који би требало да рано открије ово стање, као и она стања која називамо „pre-frail”, а која заправо претходе пуном клиничком испољавању крхкости. До сада је развијено десетак тестова за овај скрининг у примарној лекарској пракси, а изгледа да су се најбоље показали *Tilburg*-ов показатељ крхкости и *SHARE* индекс крхкости [19].

Свеобухватна геријатријска процена је златни стандард у збрињавању крхких старих особа. Она обухвата не само детаљну мултидимензионалну процену старих, већ и прављење терапијског плана, редовне контроле и евалуацију болесника. Ову процену изводи тим који се обично састоји од лекара, медицинске сестре, физиотерапеута, радног терапеута и социјалног радника [20]. Студије су утврдиле да свеобухватна геријатријска процена крхких болесника на специјализованим геријатријским одељењима има позитиван ефекат на ову групу болесника, с обзиром да је примећено да се они чешће враћају у своје домове и да је мања потреба за њиховом институционализацијом. Поред тога, болесници код којих је примећен овај приступ имају мањи интрахоспитални морталитет и код њих је забележена мања учесталост функционалног и когнитивног пропадања него код пацијената који су лечени на општим одељењима [8]. Примена комплексних интервенција базираних на свеобухватној геријатријској процени код амбулантних крхких болесника помаже да они дуже остану независни и живе у својим домовима, а доказано је и да су падови у овој групи ређи. Ипак, изгледа да болесници са најтежим синдромом крхкости и већим бројем дефицита имају најмање користи од интервенција базираних на свеобухватној геријатријској процени [8].

Програм физичких вежби је интервенција која доноси највише користи крхким болесницима. Вежбање има позитивне ефекте на скоро све органске системе, посебно на мускулоскелетални, ендокрини и имунски систем. Више студија је потврдило позитиван утицај физичких вежби на главне компоненте синдрома крхкости као што су мишићна снага и покретљивост [21].

Интервенције усмерене на исхрану крхких особа такође могу имати позитиван утицај, кроз кориговање нутритивних дефицита и повећање телесне масе ових болесника. Подаци из литературе указују да је додавање калоријских суплемената исхрани довело до редукције морталитета и повећања телесне масе код потхрањених болесника. Такође је утврђено да додаток протеинских суплемената доводи до повећања мишићне масе и снаге, повећања телесне масе, и да може деловати синергистички са програмима физичких вежби са отпором код старијих особа. Код особа које имају снижен ниво витамина Д у серуму, корекција овог дефицита доводи до редукције броја падова, прелома кука и смањења морталитета [22].

Фармаколошка терапија крхкости није довољно испитана. Супституција тестостерона у мушкараца може довести до повећања мишићне снаге, али има бројне нежељене ефекте. Терапија естрогенима код жена може имати позитиван ефекат на синдром крхкости, мада и ова терапија носи са собом значајне ризике. Потенцијални фармаколошки агенси за превенцију и лечење крхкости могу бити и статини, с обзиром на њихов антиинфламаторни утицај, као и АСЕ инхибитори, имајући у виду њихово позитивно дејство на мишићну снагу и функцију кардиоваскуларног система. Ипак, за сада не постоји довољно доказа о корисности ове терапије у синдрому крхкости [11]. На крају, када говоримо о фармаколошкој терапији, морамо напоменути и да је доказано да редукција полифармације може имати улогу у превенцији и лечењу крхкости, с обзиром да је она један од значајних фактора који доприносе појави овог клиничког стања [22].

Литература

1. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and successful. *Science* 1987;237:143–9.
2. Bülow MH, Söderqvist T. Successful ageing: a historical overview and critical analysis of a successful concept. *J Aging Stud* 2014;31:139–49.
3. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997;37:433–40.
4. Glatt SJ, Chayavichitsilp P, Depp C, Schork NJ, Jeste DV. Successful aging: from phenotype to genotype. *Biol Psychiatry* 2007;62:282–93.
5. Martin P, Kelly N, Kahana B, Kahana E, Willcox BJ, Willcox DC, et al. Defining successful aging: a tangible or elusive concept? *Gerontologist* 2015;55:14–25.

6. Bowker L, Price J, Smith S. Oxford Handbook of Geriatric Medicine (2 ed.). Oxford: Oxford University Press; 2012.
7. 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.
8. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62
9. Crome P, Lally F. Frailty: joining the giants. *CMAJ* 2011;183:889-90.
10. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, editors. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine* (5th ed.). Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell; 2012.
11. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014;9:433-41.
12. Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1-15.
13. Hubbard RE, Rockwood K. Frailty in older women. *Maturitas* 2011;69:203-7.
14. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119: 526.e9-17.
15. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:403-11.
16. Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, editors. *Geriatric medicine: an evidence-based approach* (4th edition). New York: Springer-Verlag New York; 2003.
17. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1929-33.
18. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726-31.
19. Pialoux T, Goyard J, Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:189-97.
20. Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43:744-7.
21. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res* 2011 Apr 3;2011:569194.
22. 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.

PREVENTION OF FRAILITY: PATH TO SUCCESSFUL AGING?

Dragoslav P. Milosevic^{1,2}, Predrag Erceg^{1,2}

¹*Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade*

²*Clinical Department of Geriatrics "Prof. dr. Petar Korolija", Clinic for Internal Diseases "Zvezdara", University Hospital, Belgrade*

Successful aging represents a concept which is distinguished by low probability of developing disease and associated disability, high cognitive and functional capacity, and active participation in life. It is determined by multiple genetic and exogenous factors which contribute to the development of such phenotype.

On the other hand, frailty is a condition which is characterized by exhaustion of physiological reserves of numerous organ systems and unfavorable reaction to stress. It represents a clinical syndrome which is manifested by weight loss, exhaustion, muscle weakness, low walking speed, and poor physical activity. Frail elderly are prone to unfavorable outcomes, namely morbidity and mortality.

Preventive measures against frailty could be described, in short, as ones that contribute to the healthy, i.e. successful aging. Healthy nutrition, regular physical as well as mental activity, and avoiding bad habits are proven "recipe" not only for long life, but also for reducing risk of chronic disease, which altogether should contribute to the "successful" aging.

Keywords: successful, aging, frailty, prevention

Проф. др Драгослав П. Милошевић
Клиничко одељење за геријатрију „Проф. др Петар Королија“
КБЦ „Звездара“
Прешевска 31
11000 Београд
dpmilosevic@gmail.com