

Krhkost: od biološkega k bio-psiho-socialnemu razumevanju geriatričnega sindroma

Prejeto 5. 7. 2021 / Sprejeto 1. 10. 2021

Strokovni članek

UDK 616-053.9+613.98

KLJUČNE BESEDE: krhkost, kognitivna krhkost, (psiho)socialna krhkost, staranje, geriatrija

POVZETEK – Namen prispevka je natančneje opredeliti krhkost (dinamičen proces zmanjšanja telesnega, psihološkega in/ali socialnega funkcioniranja, povezanega s staranjem). Je pogost geriatrični sindrom. Pomeni povečano ranljivost posameznika za stresorje zaradi manjše fiziološke rezerve, slabše homeostaze. V elektronski bazi podatkov PubMed smo pregledali razpoložljivo strokovno literaturo, tako izvirne znanstvene članke kot tudi sistematične in druge preglede literature ter ekspertna mnenja. V zadnjih letih se je cilj proučevanja iz zgolj telesnih vidikov krhkosti preusmeril v bolj celostno – bio-psiho-socialno obravnavo krhkih starostnikov. Zaenkrat stroka še vedno ni enotna glede samega razumevanja koncepta, saj obstajajo številne identifikacijske lestvice. Pogosta posledica krhkosti je tako slabši izid zdravljenja kot tudi slabši funkcionalni status. Vedno več je dokazov o učinkovitosti različnih intervenc, ki pozitivno vplivajo na že izraženo krhkost, kot tudi preprečujejo razvoj krhkosti pri ranljivih posameznikih.

Received 5. 7. 2021 / Accepted 1. 10. 2021

Professional article

UDC 616-053.9+613.98

KEYWORDS: frailty, cognitive frailty, (psycho)social frailty, aging, geriatrics

ABSTRACT – The purpose of this paper is to define frailty: it is a dynamic process of reducing the physical, psychological and/or social functioning associated with aging. It is a common geriatric syndrome. It means an increased vulnerability of an individual to stressors due to lower physiological reserve and poorer homeostasis. In the PubMed electronic database we reviewed the available professional literature, including original scientific articles, systematic and other literature reviews, and expert opinions. In recent years, the focus of study has shifted from the purely physical aspects of frailty to a more holistic, biopsychosocial treatment of frail seniors. However, the profession is still not unanimous about the understanding of the concept, as there are many identification scales. A common consequence of frailty is a poorer treatment outcome as well as a poorer functional status. There is growing evidence of the effectiveness of various interventions that have a positive effect on already exhibited frailty, as well as prevent the development of frailty in vulnerable individuals.

1 Uvod

Populacija v svetu in tudi v Sloveniji se stara. Do leta 2050 naj bi bili na svetu približno dve milijardi starejših od 65 let (Clegg idr., 2013); med prebivalci Slovenije je leta 2021 delež starejših od 65 let 20,3-odstoten, medtem ko projekcije kažejo, da bo leta 2050 29,8-odstoten (SURs, 2021). Še hitreje pa narašča delež starejših nad 80 let: njihov delež naj bi se od leta 2015 do leta 2050 potrojil (Vella Azzopardi idr., 2018). V Sloveniji je leta 2021 delež starejših nad 80 let 4,9-odstoten, medtem ko naj bi bil leta 2050 11-odstoten (SURs, 2021). Ta demografska dejstva bodo vedno bolj vplivala na zdravstveno, socialno in ekonomsko politiko (Vella Azzopardi idr., 2018). Načrtovanje in tudi sama izvedba zdravstvenega in socialnega varstva bo vedno bolj implicirala zgoraj omenjena dejstva.

Staranje lahko definiramo kot progresivno fiziološko upadanje rezerv organizma, ki zmanjšuje adaptacijske zmožnosti in vzdrževanje homeostaze (Ruan idr., 2015). Posledično telo postane bolj dovzetno za stres, bolezni in poškodbe. Izguba esencialnih telesnih funkcij vodi v razvoj s starostjo povezane patologije, ki končno privede do smrti. Bolezni pospešujejo staranje in tako zmanjšujejo telesno adaptacijo. Številne subklinične in s starostjo povezane komorbidnosti v starosti pospešujejo upad fizioloških rezerv številnih organov oziroma sistemov, kar povzroči homeostatsko neravnovesje ali krhkost (Clegg idr., 2013; Ruan idr., 2015).

Krhkost je pogost geriatrični sindrom: gre za dinamičen proces zmanjšanja telesnega, psihološkega in/ali socialnega funkcioniranja. Stanje predstavlja potencialni javnozdravstveni problem zaradi številnih kliničnih in socialnih posledic (Faller idr., 2019; Buckinx idr., 2015). Zaradi svoje dinamičnosti je potencialno reverzibilen. Zgodnje intervence lahko izboljšajo kakovost posameznikovega življenja in zmanjšajo negativne zdravstvene posledice in torej prispevajo k zdravemu staranju (Ruan idr., 2015).

Od četrtnine do polovice posameznikov, starejših od 85 let, naj bi bilo krhkih (Song idr., 2010). Po drugi strani pa od polovice do tri četrtnine starejših od 85 let ni krhkih, zaradi česar se postavlja več vprašanj: kako se krhkost razvija, kako jo čim prej in zanesljivo identificiramo in kako jo lahko preprečujemo.

Namen pričujočega pregleda literature je predstaviti sindrom krhkosti in njegov razvoj od čisto biološke definicije in usmerjenosti do vedno večjega zavedanja o pomembnosti psiholoških in socialnih dimenzij (zdravega) staranja in posledično širjenja teoretičnega koncepta k današnjemu bio-psiho-socialnemu modelu krhkosti.

V pričujočem besedilu predstavljamo pretežno biološko razumevanje pojma, ki zajema: definicijo, identifikacijo, pogostnost, patofiziologijo, posledice krhkosti, načine preprečevanja in upočasnjevanja napredovanja krhkosti.

2 Biološko razumevanje koncepta krhkosti

2.1 Definicija in identifikacija krhkosti

Krhkost je stanje zmanjšane biološke rezerve in odpornosti na stresorje zaradi upada različnih fizioloških sistemov; posledično gre pri krhkem posamezniku za povečano ranljivost in slabši izid bolezni (Hamerman, 1999; Fried idr., 2001; Clegg idr., 2013).

Obstajajo številne lestvice za identifikacijo krhkosti, do leta 2017 so jih našeli več kot 50 (McGuigan idr., 2017). V raziskavah prevladujeta pri ugotavljanju krhkosti dve smeri. Ena smer definira krhkost izključno s telesnimi kriteriji. Prva je tovrstne kriterije operacionalizirala Linda Fried s sodelavci leta 2001 (Fried idr., 2001). Druga smer uporablja širšo definicijo krhkosti, upoštevajoč tudi socialne in psihološke dejavnike (Collard idr., 2012). Indeks krhkosti (Frailty index, FI) je model kumulativnih deficitov in je zasnovan na podlagi celovite geriatrične ocene (Comprehensive Geriatric

Assessment). Indeks tveganja za krhkost zajema mobilnost, kontinenco, kognitivne sposobnosti, psihološke dejavnike, funkcioniranje in komorbidnosti (Freer and Wallington, 2019) (tabela 1).

Tabela 1: V raziskavah najpogosteje uporabljena instrumenta za določanje krhkosti

<i>Fenotip krhkosti</i> (Fried idr., 2001) Pet kriterijev: 1. nenamerna izguba telesne mase: vsaj 4,5 kg v zadnjem letu ali 5 ali več odstotkov telesne mase v zadnjem letu; 2. mišična oslabeledost: stisk pesti v spodnji kvintili (20 %), prilagojeno po spolu in indeksu telesne mase (ITM); 3. upočasnjenost hoje: hitrost gibanja v spodnji kvintili, prilagojena spolu in višini; 4. nizka telesna aktivnost: v spodnji kvintili glede na spol, določitev porabe energije na podlagi vprašalnika telesne aktivnosti; 5. izčrpanost: samoocena, na podlagi dveh trditev iz vprašalnika CES D (Center for Epidemiological Studies Depression scale). 3 ali več točk/pozitivnih kriterijev: posameznik je krhek; 1 ali 2 točki: posameznik je v stanju prekrhkosti.
<i>Indeks krhkosti</i> (Rockwood in Mitnitski, 2007) Seštevajo se zdravstveni deficiti (vsaj 30), na primer: 1. znaki bolezni, 2. simptomi bolezni, 3. diagnoze, 4. invalidnost, 5. patološki izvidi in preiskave (npr. laboratorijska odstopanja, patološke slikovne preiskave, patološki elektrokardiogram). <i>Kriteriji za zdravstvene deficite:</i> 1. zadevajo različne vidike funkcioniranja ali več organskih sistemov, 2. prevalenca narašča s staranjem, 3. deficiti ne smejo biti pogosti pred starostjo 65 let (zgodnja saturacija) in 4. prevalenca ne sme biti nižja od 1 %. <i>Indeks krhkosti</i> = vsota prisotnih zdravstvenih deficitov v razmerju s skupnim številom vseh merjenih deficitov. Dobljena vrednost je na kontinuumu od 0 do 1; višja vrednost kaže na večjo verjetnost krhkosti. Meja krhkosti $\geq 0,25$.

2.2 Pogostnost krhkosti

Delež krhkih se veča s starostjo, krhkost je bolj prisotna med ženskami, pogostejša je ob prisotnosti kroničnih bolezni (Collard idr., 2012). Velja tudi, da je pogostejša pri ljudeh z nižjim socioekonomskim statusom (nižja izobrazba in nižji dohodki) in v etničnih manjšinah (Hoogendijk idr., 2019). Podatka o globalni prevalenci krhkosti nimamo, saj je večina raziskav opravljena v razvitih državah (Hoogendijk idr., 2019). Naslednja ovira je, da pri ugotavljanju prevallence različni avtorji uporabljajo različne definicije oziroma kriterije (Hoogendijk idr., 2019). Collard idr. (2012) so v sistematičnem pregledu, v katerega je bilo vključenih 61.500 v skupnosti živečih udeležencev

v razvitih državah, ugotovili prevalenco 11 %. V študijah, ki so bile narejene z različnimi populacijami, se prevalenca krhkosti giblje med 4 in 59 %. V domovih za starejše je prevalenca 53-odstotna, pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je 37-odstotna, pri bolnikih s solidnimi ali hematološkimi malignomi pa je mediana prevalence krhkosti 42-odstotna. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se krhkost (merjena s fenotipom krhkosti po Friedovi) giblje med 19 in 52 % (Pandey idr., 2019). Metaanaliza prevalence krhkosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem (Denfeld idr., 2017) je pokazala, da je krhek skoraj vsak drugi posameznik (prevalenca je 44,5-odstotna).

Brazilska presečna raziskava (Carneiro idr., 2017) je ugotovila 47,2-odstotno prevalenco krhkosti (merjeno z Edmontonsko lestvico krhkosti) v populaciji v starosti nad 65 let. Med dejavniki tveganja prevladujejo: višja starost, oseba živi sama, ima skrbnika, depresivna simptomatika, kostno-sklepne bolezni, hospitalizacija in padci v zadnjih 12 mesecih. Na Kitajskem so ugotovili povprečno 9,9-odstotno krhkost med starostniki, živečimi v skupnosti (merjeno z indeksom krhkosti), ki se po regijah giblje med 2,3 in 12,7 % (Ma idr., 2018).

Metaanaliza (Siriwardhana idr., 2018) krhkosti v revnih državah in v državah v razvoju je pokazala, da se prevalenca giblje med 3,9 % (Kitajska) in 51,4 % (Kuba); prevalenca prekrhkosti pa med 13,4 % (Tanzanija) in 71,6 % (Brazilija). Povprečna prevalenca krhkosti v tej metaanalizi znaša 17,4 %, prevalenca prekrhkosti pa 49,3 %.

2.3 Patofiziologija krhkosti

Krhkost je motnja več različnih fizioloških sistemov (Clegg idr., 2013). S staranjem je prisotno postopno upadanje fiziološke rezerve, pri krhkih posameznikih je to upadanje pospešeno, zato homeostatski mehanizmi niso več uspešni. Pomembna perspektiva krhkosti je tako ugotoviti, kako kompleksni mehanizmi staranja pospešujejo upad različnih fizioloških sistemov, kako upadajo fiziološke rezerve in se povečuje ranljivost, kaj vse povzroči izrazite spremembe zdravstvenega stanja po manjšem stresnem dogodku. Ti kompleksni mehanizmi staranja so določeni z genetskimi in okoljskimi dejavniki, ki v povezavi z epigenetskimi mehanizmi določajo različno izražanje genov in so lahko še posebej pomembni v procesu staranja. Friedova idr. (2009) so z merjenjem fizioloških sprememb na šestih različnih področjih (hematološki, vnetni, hormonski, nevromišični sistem, debelost in mikrohranila) ugotovili nelinearno povezanost med številom nenormalnih sistemov in krhkostjo, neodvisno od starosti in komorbidnosti. Patološki rezultati v treh ali več sistemih so močan napovedni dejavnik krhkosti. Ta ugotovitev podpira idejo, da ko fiziološki upad doseže neko določeno vrednost, se pri posamezniku izrazi krhkost.

Najpogostejše proučevani v razvoju krhkosti so možgani, endokrini in imunski sistem ter skeletno mišičje (Walston idr., 2006). Krhkost je povezana tudi z izgubo rezerv v respiratornem, kardiovaskularnem, renalnem, hematopoetskem sistemu in sistemu strjevanja krvi. Na razvoj krhkosti vpliva tudi prehranski status.

2.3.1 *Možgani in krhkost*

Staranje je povezano s strukturnimi in fiziološkimi spremembami v možganih. Izguba nevronov v različnih predelih je majhna, vendar so presnovno aktivnejši nevroni, npr. hipokampalni piramidni nevroni, prizadeti bolj zaradi sprememb v sinaptičnem funkcioniranju, transportu beljakovin in delovanju mitohondrijev (Bishop idr., 2010). Atrofija hipokampusa je povezana s patofiziologijo Alzheimerjeve bolezni, hipokampus je vključen pri nadzoru odgovora na stres (Miller in O'Callaghan, 2005).

Strukturne in funkcionalne spremembe so prisotne tudi v mikrogliji, ki je ekvivalent makrofagov v centralnem živčevju. Mikroglija se aktivira pri poškodbah možganov, pri lokalnem in sistemskem vnetju in je občutljiva že na majhne dražljaje v procesu staranja, kar lahko povzroči tudi nevronske smrti (Luo idr., 2010). Mikroglija je aktivno vključena tudi v patofiziologijo delirija (van Gool idr., 2010; Choutko idr., 2019). Delirij pri krhkih posameznikih izrazito poslabša izid bolezni (Clegg idr., 2013). V zadnjih letih vedno več študij ugotavlja povezanost krhkosti in demence (Zheng idr., 2020).

2.3.2 *Endokrini sistem in krhkost*

S staranjem se koncentracija v krvi krožečih hormonov znižuje. Epidemiološki podatki kažejo, da so hormoni na osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, IGF (insulin like growth factor) in androgeni še posebej povezani z razvojem krhkosti (Clegg and Hassan - Smith, 2018). Znižanje koncentracije ravnega hormona povzroči znižanje sinteze IGF-1 (insulin like growth factor-1). IGF je družina peptidov, ki imajo anabolične učinke, npr. povečujejo moč skeletnih mišic in nevronske plastičnost. V krvi se znižata tudi koncentraciji estradiola in testosterona (Clegg idr., 2013). Znano je, da se s staranjem spreminjajo tudi ravni ščitničnih hormonov: vrednosti TSH se zvišajo, vrednosti T3 se znižajo, medtem ko vrednosti T4 ostajajo stabilne (Clegg in Hassan - Smith, 2018). Bertoli idr. (2017) so poročali o signifikantno pomembni povezanosti med znižano vrednostjo T3 in krhkostjo. Aktivnost adrenokortikalnih celic, ki sintetizirajo prekurzorje spolnih hormonov (dehidroepiandosteron in dehidroepiandosteron sulfat), se zniža, ob tem pa se pogosto zviša raven kortizola. Povezanost povišanih vrednosti kortizola in krhkosti je zelo verjetna, saj kronično višje koncentracije kortizola povečujejo katabolizem, kar povzroča izgubo mišične mase, anoreksijo, izgubo telesne mase in manjšo porabo energije. Vse to so ključne značilnosti krhkosti. Podatki tudi kažejo, da so tudi drugi omenjeni hormoni vpleteni v razvoj krhkosti, čeprav natančni mehanizmi še niso znani (Clegg idr., 2013).

2.3.3 *Imunski sistem in krhkost*

Staranje je povezano s spremembami v imunskem sistemu, kar s skupnim imenom imenujemo imunosenescenca (Fulop idr., 2015). S staranjem organizma se zmanjšuje število zarodnih celic, slabša se delovanje limfocitov T in B in zmanjšuje se fagocitna aktivnost (Clegg idr., 2013). Če je tak imunski odziv še ustrezen pri zdravem starostniku, se pri stresu, ki ga povzroči akutno vnetje, ne zmore dovolj dobro odzvati. Podatki kažejo, da ima vnetje glavno vlogo v patofiziologiji krhkosti: vnetni odziv je pretiran

in vztraja še dolgo po odstranitvi dražljaja (Pansarasa idr., 2019). S krhkostjo so povezani številni vnetni citokini: interlevkin 6, C-reaktivni protein, tumor, nekrotizirajoči faktor alfa in drugi (Pansarasa idr., 2019, Fulop idr., 2015). Vnetje je povezano z anoreksijo in katabolizmom skeletnih mišic in maščobnega tkiva, kar vpliva na slabši prehranski status, slabšo mišično moč in izgubo telesne mase. Krhkost je povezana s slabšim odzivom organizma na cepiva, na primer proti gripi in pnevmokoku (Clegg idr., 2013).

2.3.4 Skeletne mišice in krhkost

Sarkopenija je definirana kot progresivna izguba skeletnomišične mase in moči; ima številne vzroke (Morley, 2016). Izguba mišične moči je pomembnejša od izgube mase. V normalnih okoliščinah se mišična masa vzdržuje v ravnovesju med nastankom novih mišičnih celic, hipertrofijo in izgubo beljakovin. Na to ravnovesje vplivajo možgani, endokrini in imunski sistem, a tudi prehrana in telesna aktivnost. Spremenjen nevrološki, imunski in endokrini procesi v sklopu krhkosti porušijo to ravnovesje, tudi vnetni odziv je pretiran in nezadostno nadzorovan, kar vse povzroča izgubo mišične mase in moči (Clegg idr., 2013). Sarkopenija je pri krhkih starostnikih povezana z večjo obolevnostjo, večjo invalidnostjo in večjo smrtnostjo (Nascimento idr., 2019).

2.4 Krhkost kot dejavnik tveganja za slabši izhod oziroma izid bolezni (slika 1)

Krhkost je pomemben dejavnik tveganja za smrt pri starejših (Shamliyan idr., 2013). Povezanost med krhkostjo in smrtnostjo je bila ugotovljena v različnih študijah (Handforth idr., 2015; Kojima idr., 2018; Drubbel idr., 2013; Kim idr., 2014; McAdams - DeMarco idr., 2015).

Slika 1: Krhkost kot dejavnik tveganja



Shamliyan in sod. (2013) so ugotovili, da je pri posamezniku z večjim številom fenotipskih komponent krhkosti prisotno večje tveganje za smrt. Raziskave kažejo tudi, da so krhki posamezniki bolj nagnjeni k padcem (Kojima, 2015), zlomom (Kojima,

2016a), osamljenosti (Hoogendijk idr., 2016), depresiji (Soysal idr., 2017), kognitivnemu upadu in demenci (Kojima idr., 2016a). Njihova kakovost življenja je slabša (Kojima idr., 2016b), slabše so mobilni (Fried idr., 2001), pri njih ugotavljamo več invalidnosti (Kojima, 2017). Podatki kažejo, da so krhki starostniki večkrat hospitalizirani (Kojima, 2016b), več je tudi sprejemov v socialne ustanove (Kojima, 2018).

2.5 Načini preprečevanja in upočasnjevanja razvoja krhkosti

Pri preprečevanju in upočasnjevanju razvoja krhkosti so pomembni preventivni ukrepi na različnih ravneh. Redna telesna vadba je glavni zaščitni dejavnik tako za preprečevanje kroničnih bolezni kot tudi funkcionalne oviranosti. Ima pomembno vlogo pri ohranjanju zdravega življenjskega sloga, še posebej pri starostnikih (Hoogendijk idr., 2019; Nascimento idr., 2019). Walston idr. (2018) so identificirali štiri tipe intervenc, ki izboljšajo zdravje krhkih posameznikov (Walston idr., 2018): 1. telesna aktivnost, 2. prehranske intervence, 3. večkomponentne intervence in 4. intervence na podlagi individualne geriatrične ocene. Za različne tipe telesne vadbe (vzdržljivost, moč, ravnotežje, gibčnost) velja, da upočasnijo razvoj krhkosti oziroma da pri krhkih posameznikih izboljšajo delovanje (Walston idr., 2018; Nascimento idr., 2019). Učinkovitejšje so multimodalne intervence, ki kombinirajo tako telesno vadbo kot prilagoditev diete oziroma dodajanje prehranskih dopolnil (Nascimento idr., 2019; Travers idr., 2019; Cruz - Jentoft in Woo, 2019). V sistematičnem pregledu literature poleg telesne vadbe in dodajanja beljakovin med intervencami v primarnem zdravstvu navajajo še zdravstveno vzgojo, obiske na domu, dodajanje hormonov in svetovanje (Travers idr., 2019). Farmakološke intervence na področju preprečevanja krhkosti so v eksperimentalni fazi raziskovanja (Palliyaguru idr., 2019).

3 Zaključek

Geriatrična stroka se že več kot 20 let intenzivno ukvarja s konceptom krhkosti. V začetku proučevanja je bil poudarek na bioloških vidikih, v zadnjem desetletju pa se strokovnjaki vedno bolj zavedajo večdimenzionalnosti krhkosti, kar potrjuje potrebo po širokem strokovnem prepoznavanju sindroma krhkosti in nujnosti interdisciplinarne obravnave, ki vključuje sodelovanje več različnih znanstvenih disciplin.

Mateja Strbad, Milica Gregorič Kramberger, PhD

Frailty: From a Biological toward a Biopsychosocial Understanding of Geriatric Syndrome

The population in the world and in Slovenia is aging. By 2050, there are estimated to be about two billion people over the age of 65 in the world (Clegg et al., 2013). As regards the population of Slovenia, the proportion of people over the age of 65 is

20.3% in 2021, while projections show that it will be 29.8% in 2050 (SURS, 2021). However, the proportion of people over the age of 80 is growing even faster: their proportion is expected to triple between 2015 and 2050 (Vella Azzopardi et al., 2018). In Slovenia, the share of people over the age of 80 is 4.9% in 2021, while it is expected to be 11% in 2050 (SURS, 2021). These demographic facts will increasingly have an impact on health, social and economic policy (Vella Azzopardi et al., 2018). The planning and also the implementation of health and social care itself will increasingly imply the above-mentioned facts.

Aging can be defined as a progressive physiological decline of an organism's reserves that reduces adaptive capacity and maintains homeostasis (Ruan et al., 2015). As a result, the body becomes more susceptible to stress, illness and injury. Loss of essential bodily functions leads to the development of age-related pathology, which eventually leads to death. Diseases accelerate aging and thus reduce physical adaptation. Numerous subclinical and age-related comorbidities in old age accelerate the decline of physiological reserves of many organs or systems, resulting in homeostatic imbalance or frailty (Clegg et al., 2013; Ruan et al., 2015).

Frailty is a common geriatric syndrome: it is a dynamic process of reducing physical, psychological and/or social functioning. The condition presents a potential public health problem due to a number of clinical and social consequences (Faller et al., 2019; Buckinx et al., 2015). Due to its dynamism, it is potentially reversible. Early interventions can improve a patient's quality of life and reduce negative health consequences, thus contributing to healthy aging (Ruan et al., 2015).

A quarter to half of individuals over the age of 85 are thought to be frail (Song et al., 2010). On the other hand, half to three-quarters of people over the age of 85 are not frail, which raises several questions: how does frailty develop, how can it be identified as quickly and reliably as possible, and how can it be prevented?

Definition and identification of frailty

Frailty is a state of reduced biological reserve and resistance to stressors due to the decline of various physiological systems; consequently, there is an increased vulnerability and poorer disease outcome in the frail individual (Hamerman, 1999; Fried et al., 2001; Clegg et al., 2013).

There are a number of frailty identification scales, with more than 50 listed by 2017 (McGuigan et al., 2017). Two directions in determining frailty predominate in research. One direction defines frailty solely by bodily criteria. Linda Fried and co-workers were the first to operationalize such criteria in 2001 (Fried et al., 2001). The second direction uses a broader definition of frailty, taking into account social and psychological factors (Collard et al., 2012): the frailty index (FI). It is a model of cumulative deficits and is based on a comprehensive geriatric assessment (CGA). It calculates the risk of frailty, encompassing mobility, continence, cognitive abilities, psychological elements, functioning and comorbidities (Freer et al., 2019).

Prevalence of frailty

The proportion of the frail increases with age; frailty is higher among women, and is more common in the presence of chronic diseases (Collard et al., 2012).

Frailty is also considered to be more common in people with lower socio-economic status (lower education and lower income) and in ethnic minorities (Hoogendijk et al., 2019). We do not have data on the global prevalence of frailty, as most research has been conducted in high-income countries (Hoogendijk et al., 2019). Another obstacle is that different authors use different definitions or criteria to determine prevalence (Hoogendijk et al., 2019). Collard (Collard et al., 2012) participated in a systematic review which included 61,500 older persons living in the community in different countries and found a predominance of 11%. In studies in different populations, the prevalence ranges between 4 and 59%. The prevalence is 53% in nursing homes, 37% in patients with end-stage renal disease, and 42% in patients with solid or hematological malignancies. In patients with heart failure, frailty (measured by the Fried frailty phenotype) ranges between 19 and 52% (Pandey et al., 2019). A meta-analysis of the prevalence of frailty in patients with heart failure (Denfeld et al., 2017) has determined frailty in almost every other individual (prevalence is 44.5%).

A Brazilian cross-sectional study (Carneiro et al., 2017) found a 47.2% prevalence of frailty (measured by the Edmonton Frail Scale) in a population over 65 years of age. The risk factors that predominate are: older age; living alone; having caregivers; depressive symptoms; bone and joint disease; as well as hospitalization and falls in the last 12 months. In China, an average frailty of 9.9% was found among the elderly living in the community (measured by the frailty index), which ranges between 2.3 and 12.7% by region (Ma et al., 2018).

A meta-analysis (Siriwardhana et al., 2018) of frailty in low- and middle-income countries has shown a prevalence ranging from 3.9% (China) to 51.4% (Cuba); the prevalence of pre-frailty is between 13.4% (Tanzania) and 71.6% (Brazil). The average prevalence of frailty in this meta-analysis is 17.4% and of pre-frailty 49.3%.

Pathophysiology of frailty

Frailty is a disorder of several different physiological systems (Clegg et al., 2013). With aging, there is a gradual decline in the physiological reserve; in frail individuals this decline is accelerated, so homeostatic mechanisms are no longer successful. An important perspective of frailty is thus to determine how complex mechanisms of aging accelerate the decline of various physiological systems; how physiological reserves decline and vulnerability increases, all of which lead to marked changes in health status after a minor stressful event. These complex mechanisms of aging are determined by genetic and environmental factors that, in conjunction with epigenetic mechanisms, determine different gene expression patterns and may be particularly important in the aging process. By measuring physiological changes in six different areas (hematological, inflammatory, hormonal, neuromuscular system, obesity, and micronutrients), Fried and colleagues (Fried et al., 2009) found a nonlinear association between the number of abnormal systems and frailty, independent of age and

comorbidity. Pathological outcomes in three or more systems are a strong predictor of frailty. This finding supports the idea that when a physiological decline reaches a certain value, frailty is expressed in the individual.

The most studied in the development of frailty are the brain, endocrine and immune systems, and skeletal muscle (Walston et al., 2006). Frailty is also associated with loss of reserves in the respiratory, cardiovascular, renal, hematopoietic and coagulation systems. The development of frailty is also influenced by nutritional status.

Frailty as a risk factor for poorer outcome of disease

Frailty is an important risk factor for death in the elderly (Shamliyan et al., 2013). The association between frailty and mortality has been found in various studies (Handforth et al., 2015; Kojima et al., 2018; Drubbel et al., 2013; Kim et al., 2014; McAdams-DeMarco et al., 2015). Shamliyan et al. (2013) found that an individual with a higher number of frailty phenotypic components is at higher risk of death. Research also shows that frail individuals are more prone to falls (Kojima, 2015), fractures (Kojima, 2016a), loneliness (Hoogendijk et al., 2016), depression (Soysal et al., 2017), cognitive decline and dementia (Kojima et al., 2016a). Their quality of life is worse (Kojima et al., 2016b), they are less mobile (Fried et al., 2001), and we find a greater number of disabilities (Kojima, 2017). The data show that frail elderly people are hospitalized more often (Kojima, 2016b); there are also more admissions to nursing homes (Kojima, 2018).

Ways to prevent and slow down the development of frailty

Preventive measures at various levels are important in preventing and slowing down the development of frailty. Regular physical exercise is a major protective factor for the prevention of chronic diseases and functional impairment. It plays an important role in maintaining a healthy lifestyle, especially in the elderly (Hoogendijk et al., 2019; Nascimento et al., 2019). Walston and colleagues identified four types of interventions that improve the health of frail individuals (Walston et al., 2018): 1. physical activity, 2. nutritional interventions, 3. multicomponent interventions, and 4. interventions based on individual geriatric assessment. Different types of physical exercise (endurance, strength, balance, flexibility) are considered to slow down the development of frailty or to improve functioning in frail individuals (Walston et al., 2018; Nascimento et al., 2019). Multimodal interventions are more effective, combining both physical exercise and dietary adjustment or the addition of dietary supplements (Nascimento et al., 2019; Travers et al., 2019; Cruz-Jentoft and Woo, 2019). The systematic review of the literature has shown that, in addition to physical exercise and protein supplementation in primary care interventions, also effective methods are health education, home visits, hormone supplementation, and counseling (Travers et al., 2019). Pharmacological interventions in the field of frailty prevention are in the experimental phase of research (Palliyaguru et al., 2019).

LITERATURA

1. Bertoli, A., Valentini, A., Cianfarani, M. A., Gasbarra, E., Tarantino, U. and Federici, M. (2017). Low FT3: a possible marker of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*, 12, št. 3, str. 335–341.
2. Bishop, N. A., Lu, T. and Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464, št. 7288, str. 529–535.
3. Buckinx, F., Rolland, Y., Reginster, J. Y., Ricour, C., Petermans, J. and Bruyère, O. (2015). Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health*, 73, št. 1, str. 19.
4. Carneiro, J. A., Cardoso, R. R., Durães, M. S., Guedes, M. C. A., Santos, F. L., Costa, F. M. D. idr. (2017). Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm*, 70, št. 4, str. 747–752.
5. Choutko - Joaquim, S., Tacchini - Jacquier, N., Pralong D'Alessio, G. and Verloo, H. (2019). Associations between Frailty and Delirium among Older Patients Admitted to an Emergency Department. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 9, št. 2, str. 236–249.
6. Clegg, A. and Hassan - Smith, Z. (2018). Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6, št. 9, str. 743–752.
7. Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O. and Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet*, 381, št. 9868, str. 752–762.
8. Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A. and Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 60, št. 8, str. 1487–1492.
9. Cruz - Jentoft, A. J. and Woo, J. (2019). Nutritional interventions to prevent and treat frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 22, št. 3, str. 191–195.
10. Denfeld, Q. E., Winters - Stone, K., Mudd, J. O., Gelow, J. M., Kurdi, S. and Lee, C. S. (2017). The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 236, str. 283–289.
11. Drubbel, I., de Wit, N. J., Bleijenbergh, N., Eijkemans, R. J., Schuurmans, M. J. and Numans, M. E. (2013). Prediction of adverse health outcomes in older people using a frailty index based on routine primary care data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68, št. 3, str. 301–308.
12. Faller, J. W., Pereira, J. D., de Souza, S., Nampo, F. K., Orlandi, F. S. and Matumoto, S. (2019). Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS One*, 14, št. 4, str. e0216166.
13. Freer, K. and Wallington, S. L. (2019). Social frailty: the importance of social and environmental factors in predicting frailty in older adults. *Br J Community Nurs*, 24, št. 10, str. 486–492.
14. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J. idr. (2001). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, št. 3, str. M146–56.
15. Fried, L. P., Xue, Q. L., Cappola, A. R., Ferrucci, L., Chaves, P., Varadhan, R. idr. (2009). Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated with Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, str. 1049–1057.
16. Fulop, T., McElhaney, J., Pawelec, G., Cohen, A. A., Morais, J. A., Dupuis, G. idr. (2015). Frailty, Inflammation and Immunosenescence. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*, št. 41, str. 26–40.
17. Hamerman, D. (1999). Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med*, 130, št. 11, str. 945–950.
18. Handforth, C., Clegg, A., Young, C., Simpkins, S., Seymour, M. T., Selby, P. J. idr. (2015). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*, 26, št. 6, str. 1091–1101.
19. Hoogendijk, E. O., Suanet, B., Dent, E., Deeg, D. J. and Aartsen, M. J. (2016). Adverse effects of frailty on social functioning in older adults: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Maturitas*, 83, str. 45–50.
20. Hoogendijk, E. O., Afילו, J., Ensrud, K. E., Kowal, P., Graziano Onder, G. and Fried, L. P. (2019). Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*, 394, št. 10206, str. 1365–1375.

21. Kim, S. W., Han, H. S., Jung, H. W., Kim, K. I., Hwang, D. W., Kang, S. B. idr. (2014). Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg*, 149, št. 7, str. 633–640.
22. Kojima, G. (2016b). Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 70, št. 7, str. 722–729.
23. Kojima, G. (2017). Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*, 39, št. 19, str. 1897–1908.
24. Kojima, G. (2018). Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*, 41, št. 1, str. 42–48.
25. Kojima, G. (2015). Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 16, št. 12, str. 1027–1033.
26. Kojima, G. (2016a). Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 90, str. 116–122.
27. Kojima, G., Iliffe, S. and Walters, K. (2018). Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 47, št. 2, str. 193–200.
28. Kojima, G., Taniguchi, Y., Iliffe, S. and Walters, K. (2016a). Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 17, št. 10, str. 881–888.
29. Kojima, G., Iliffe, S., Jivraj, S. and Walters, K. (2016b). Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 70, št. 7, str. 716–721.
30. Luo, X. G., Ding, J. Q. and Chen, S. D. (2010). Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Mol Neurodegener*, 5, str. 12.
31. Ma, L., Tang, Z., Zhang, L., Sun, F., Li, Y. and Chan, P. (2018) Prevalence of Frailty and Associated Factors in the Community-Dwelling Population of China. *J Am Geriatr Soc*, 66, št. 3, str. 559–564.
32. McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., King, E., Orandi, B., Salter, M., Gupta, N. idr. (2015). Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 15, št. 1, str. 149–154.
33. McGuigan, F. E., Bartosch, P. and Akesson, K. E. (2017). Musculoskeletal health and frailty. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 31, št. 2, str. 145–159.
34. Miller, D. B. and O'Callaghan, J. P. (2005). Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res Rev*, 4, št. 2, str. 123–140.
35. Morley, J. E. (2016). Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr*, 128, št. 7, str. 439–445.
36. Nascimento, C. M., Ingles, M., Salvador - Pascual, A., Cominetti, M. R., Gomez - Cabrera, M. C. and Viña, J. (2019). Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med*, 132, str. 42–49.

Mateja Strbad, doktorica medicine, specialistka psihiatrije, univerzitetna diplomirana slovenistka, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za bolezni živčevja
E-naslov: mateja.strbad@gmail.com

Doc. dr. Milica Gregorič Kramberger, doktorica medicine, specialistka nevrologije, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za bolezni živčevja
E-naslov: milica.kramberger@kclj.si