

Zespół słabości – wytyczne diagnostyki, terapii i prewencji

Frailty syndrome – guidelines for diagnosis, therapy and prevention

Summary

Frailty syndrome is a state of decreased homeostatic capacity against stress. It is an independent risk factor for subsequent mortality, institutionalization, multimorbidity, falls, incontinence, and immobility. Frail people have a significantly reduced quality of life, as well as being the largest users of healthcare services. A proven direct link between the increase in the number of people with frailty syndrome and rising costs in health and social care in spite of a clearly progressive aging process and potential reversibility of frailty, justifies the use of targeted interventions aimed at early diagnosis of frailty and the identification of risk factors.

General practitioners play a key role in the above aspects because of the continuity of care as well as patient-centered care, focusing on prevention and information support for their patients.

Keywords: frailty, biological markers, prevention, primary health care.

Słowa kluczowe: zespół słabości (ZS), markery biologiczne, zapobieganie, podstawowa opieka zdrowotna (POZ).

Dr hab. n. med. Donata Kurpas, prof. nadzw. UMW^{1,2}, mgr Katarzyna Szvamel², mgr Aneta Soll², dr hab. n. med. Maria Magdalena Bujnowska-Fedak¹
¹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka Mastalerz-Migas²
²Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu

Rektor: dr n. o k. f. Tomasz Halski

Dane ze 188 krajów jednoznacznie wskazują, że żyjemy dłużej, ale z coraz większym stopniem niepełnosprawności. Co prawda dowiedziono, że na świecie od 1990 do 2013 r. oczekiwana długość życia przy urodzeniu wzrosła o 6,2 lata (tzn. z 65,3 lat do 71,5 lat), ale wskaźnik liczby lat życia z niepełnosprawnością (*years lived with disability*, YLDs) spada znacznie wolniej niż współczynnik umieralności (1).

Coraz większy dostęp do usług medycznych i opiekuńczych wysokiej jakości oznacza nie tylko systematyczne wydłużanie się życia, ale również przyspieszenie tempa starzenia się populacji (2). W 2014 r. na świecie żyło 868 mln osób powyżej 60. roku życia (12% ogółu ludności), w 2030 liczba ta zwiększy się do 1,2 mld (16% ogółu ludności), a w 2050 r. osiągnie 2,03 mld (21% populacji). Prognozowane znaczne przyspieszenie tempa starzenia się ludności Europy po 2035 r. spowoduje wzrost mediany wieku ludności w Polsce. I tak w 2060 r. przekroczy ona poziom 54 lat i będzie, poza Słowacją, najwyższa w całej Unii Europejskiej (3).

Jedną z konsekwencji starzejącej się populacji jest spodziewany wzrost liczby osób z zespołem słabości (*frailty syndrome*, ZS), bo chociaż zespół ten może występować u pacjentów młodszych, zwłaszcza przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej (4), to prawdopodobieństwo jego wystąpienia rośnie wraz z wiekiem (5,6). Pogorszenie sprawności funkcjonalnej w zakresie wykonywania czynności dnia codziennego, ryzyko niedożywienia, zaburzenia funkcji poznawczych, wielochorobowość i sarkopenia (7) są często spotykane w wieku podeszłym, jednak *frailty* oznacza zaburzenia polegające na progresji zespołu niesprawności wpisanego w wiek podeszły, co wiąże się z: pogorszeniem jakości życia (5,8), wyższym ryzykiem upadków, pełną zależnością od innych, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji, gorszym rokowaniem po leczeniu operacyjnym, w tym powikłaniami pooperacyjnymi, osłabioną reakcją organizmu na zastosowane leczenie po hospitalizacji, nasilonym korzystaniem z usług opiekuńczych, objawami depresyjnymi, większym ryzykiem instytucjonalizacji, izolacją społeczną i zwiększonym ryzykiem śmierci (9–12).

Potwierdzony bezpośredni związek między wzrostem liczby osób z ZS a wzrostem kosztów w sektorach ochrony zdrowia i opieki społecznej (8,9), wobec jednoznacznie postępującego procesu starzenia się i potencjalnej odwracalności *frailty* (13,14), uzasadnia stosowanie ukierunkowanych interwencji mających na celu wczesne rozpoznanie zespołu słabości i identyfikację czynników ryzyka. Szczególną rolę przypisuje się tu lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), przez wzgląd na ciągłość kontaktu, opiekę zogniskowaną na chorym, skupianie się na prewencji oraz dostarczanie wsparcia informacyjnego dla swoich pacjentów (10).

Definicja *frailty*

Określenie *frailty* w tłumaczeniu z jęz. ang. oznacza słabość, kruchość, ulomność, wątłość i często jest rozumiane jako antonim dla pomyślnego starzenia się (*healthy aging*) (15). Przez wiele lat definicje robocze podkreślały złożone współdziałanie czynników fizjologicznych, medycznych, środowiskowych i społecznych, które powodowały upośledzenie zdolności organizmu do reagowania na stres (12). Ostatecznie zdefiniowano zespół *frailty* jako wielosystemowy zespół zaburzeń charakteryzujący się zwiększonym ryzykiem niepełnosprawności, zależności i śmiertelności, obejmujący utratę masy ciała, spowolnienie, niską tolerancję na ćwiczenia i słabość (16), pojawiający się wskutek zmniejszenia fizjologicznych rezerw organizmu i obniżonej odpowiedzi na działanie stresorów w następstwie pogorszenia wydolności fizjologicznych systemów/układów i ich dysregulacji (17), co w efekcie skutku-

je zaburzeniem różnych dziedzin funkcjonowania człowieka (chód, mobilność, równowaga, funkcje poznawcze).

Zespół słabości wiąże się z odpowiedzią na chorobę, która znacznie różni się od typowych reakcji dla dorosłych w tym samym wieku (12), stąd też często jest on uważany za odrębny wymiar zdrowia przebiegający z ograniczeniem funkcjonalnym, utratą zdolności kompensacyjnych, który zwiększa ryzyko instytucjonalizacji, inwalidztwa i zgonów. Pozytywnym aspektem jest ostatecznie fakt, iż jest to proces dynamiczny, z częstymi etapami przejściowymi, które mogą podlegać modyfikacji (14).

Częstość występowania

Przegląd systematyczny 21 badań (6) wskazuje, że całkowita częstość występowania ZS w populacji ogólnej wynosi 10,7%. Na 9,9% oszacowano rozpowszechnienie tzw. fizycznego *frailty* mierzonego z wykorzystaniem *frailty fried index* (uwzględnia aspekty fizyczne: utratę masy ciała, zmęczenie, osłabienie, spowolnienie i niską aktywność fizyczną) i na 44,2% – *prefrailty* (stan pośredni między *frailty* a „brakiem *frailty*”). Przy szerszym zdefiniowaniu tego pojęcia i uwzględnieniu aspektów społecznych i psychologicznych, rozpowszechnienie *frailty* sięga 13,6% (6). W innym badaniu całkowita częstość występowania ZS w populacji wyniosła 6,9%, w tym u osób w wieku 65–70 lat: 3,2%, 71–74 lat: 5,3%, 75–79 lat: 9,5%, 80–84 lat: 16,3%, 85–89 lat: 25,7%, a u osób w wieku 90 lat i więcej: 23,1% (17). W badaniu *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) zespół słabości rozpoznano u 19% osób, które ukończyły 65. rok życia (18).

Zespół słabości częściej występuje wśród: kobiet, osób owidowiałych i żyjących samotnie, z niskim poziomem edukacji i dochodów, osób z wielochorobowością oraz mieszkańców Europy Południowej (5,6,17). Najwyższe średnie wyniki ZS spośród krajów europejskich określono dla Włoch, Hiszpanii i Polski, a najniższe dla Danii, Szwajcarii i Irlandii (11).

Etiopatogeneza

Patofizjologia ZS jest złożona i obejmuje m.in. zaburzenia metaboliczne, hormonalne i neurohormonalne, proces zapalny, dysfunkcje układu immunologicznego. Istotne są także: zaburzenia odżywiania, niedobór witaminy D, choroby przewlekłe i elementy stylu życia (13,19).

Czynniki hormonalne i neurohormonalne

W procesie starzenia się organizmu dochodzi do zmian, które mają znaczenie w patofizjologii ZS, czyli do:

- zmniejszenia syntezy hormonu wzrostu przez przysadkę, co z kolei powoduje mniejsze wytwarzanie insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) – zwiększających aktywność anaboliczną w wielu komórkach;
- zmniejszenia stężenia anabolicznie działających hormonów płciowych: estrogenów i androgenów – testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA), których deficyt w konsekwencji prowadzi do osteopenii i sarkopenii;
- obniżenia aktywności komórek kory nadnerczy, które produkują DHEA (prekursor steroidu płciowego) i siarczan DHEA, czego efektem może być stopniowy wzrost wytwarzania kortyzolu;

- względnej przewagi kortyzolu, który jako hormon kataboliczny sprzyja proteolizie białek i zmniejszeniu masy mięśniowej (sarkopenii) oraz rozwojowi insulinooporności (13,20,21).

Insulinooporność przyczynia się do sarkopenii przez zahamowanie kaskady tlenu azotu, czego rezultatem jest mniejsza absorpcja aminokwasów do syntezy białek, przyczyniając się tym samym do inicjacji ZS. Konsekwencją insulinooporności może być wiele cech ZS: obniżenie masy mięśniowej, upośledzenie sprawności w zakresie kończyn dolnych, zaburzenia poznawcze i zmiany składu ciała (22,23).

Dodatkowo potwierdzono, że hormonalna sekrecja DHEA i IGF-1 u osób w wieku podeszłym z ZS była znacząco niższa niż w grupie osób w wieku podeszłym bez ZS (24). Udowodniono również, że niskie poziomy IGF-1 korelowały z niską siłą mięśniową i gorszą mobilnością w grupie kobiet w wieku podeszłym (25).

Proces zapalny

W przebiegu ZS obserwuje się wzrost markerów zapalnych i zaburzenia układu immunologicznego: podwyższone surowicze poziomy interleukiny 6 (IL-6), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego, czynnika TNF- α (*tumor necrosis factor*) oraz chemokiny CXCL ligand-10 (CXCL-10) – silnego mediatora prozapalnego (20).

Ponadto określono, że podwyższone poziomy neopteryny, znanego markera molekularnego aktywacji odpowiedzi immunologicznej przez monocyty i makrofagi, związane były z ZS niezależnie od poziomów IL-6, co sugeruje, że aktywacja układu odpornościowego może potencjalnie prowadzić do stanu przypominającego przewlekłą reakcję zapalną jako element patogenezy kruchości (13). Istotną rolę przypisuje się również przewlekłym zakażeniom wirusem cytomegalii (*cytomegalovirus*, CMV). Przewlekłe zakażenia CMV (obecność kwasu deoksyrybonukleinowego CMV w monocytach krwi obwodowej) są związane z ekspansją komórek T CD8⁺ specyficznych dla CMV i podwyższonym poziomem neopteryny (26,27). Opisano silny związek między stężeniami IL-6 a takimi niekorzystnymi zjawiskami, jak: sarkopenia, utrata masy ciała i zwiększona podatność na zakażenia. IL-6 może się też przyczynić do niedokrwistości w rezultacie bezpośredniego hamowania produkcji erytropoetyny lub zaburzając prawidłową gospodarkę żelazową (28,29). Zapalne cytokiny, w tym IL-6 i TNF- α , aktywują rozpad mięśni w celu wytworzenia aminokwasów do produkcji energii i rozszczepiają antygenowe peptydy (20).

Przewlekły proces zapalny prawdopodobnie przyczynia się także do aktywacji kaskady krzepnięcia z udziałem fibrynogenu, czynnika VIII i D-dimerów w grupie osób w wieku podeszłym z ZS. Obserwacja 1723 osób powyżej 71. roku życia potwierdziła, że współwystępowanie wysokich stężeń IL-6 i D-dimerów w surowicy krwi 2-krotnie zwiększa względne ryzyko śmierci po 5 latach w tej grupie chorych (30). Współwystępowanie ZS ze zwiększoną aktywnością prozapalną i prozakrzepową potwierdzono również u 4735 uczestników *Cardiovascular Health Study* (31).

Niedobór witaminy D

Dla ZS charakterystyczne są niedobory witaminowe, zwłaszcza witaminy D, której substytucja jest wykorzy-

stywana w zapobieganiu i leczeniu tego zespołu. Obszerne badania epidemiologiczne przeprowadzone w Holandii na populacji 1271 osób w wieku 65 lat i starszych wykazały, że niskie stężenia w surowicy 25(OH)D silnie korelowały ze zwiększoną zapadalnością i częstością występowania ZS (32). Obok niskiego poziomu w surowicy witaminy D, u kobiet z ZS stwierdzano także niższe poziomy witaminy C, karotenoidów, α -tokoferolu, seleniu i cynku (33–35).

W badaniu *Women's Health and Aging Study II* wykryto związek między niskim stężeniem witaminy D a występowaniem ZS u 369 kobiet w wieku 70–79 lat (36). W badaniu kohortowym 4023 mężczyzn w wieku 70–88 lat (*Health In Men Study*) potwierdzono związek między niskim poziomem 25(OH)D a występowaniem frailty (37). Potwierdzają to też dwa inne badania: wśród 4731 kobiet i mężczyzn w wieku 60 lat i starszych (38) oraz *European Male Ageing Study* (1504 mężczyzn w wieku 60–79 lat) (39).

Zaburzenia metaboliczne i zaburzenia odżywiania

Systematyczny przegląd 32 badań z udziałem 50 tys. uczestników wykazał, że niedożywienie, tak bardzo powszechne w populacji w podeszłym wieku, jest jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia kruchości (40). Potwierdzono związek między ZS a dzienną podażą energii poniżej 21 kcal/kg m.c. oraz niską podażą białka. ZS występował statystycznie istotnie częściej u osób, które stosowały dietę ubogą w karotenoidy, witaminę D, E, C i kwas foliowy (35).

Związek ZS z otyłością przez wiele lat pozostawał niejasny. W badaniu *Women's Health and Aging Study* (2005) (41) wykazano związek nadwagi z wczesnym ZS, a otyłości z zarówno z wczesnym, jak i pełnoobjawowym ZS.

W 3,5-letniej obserwacji populacji hiszpańskiej przeprowadzonej na 1801 osobach w wieku 60 lat i więcej oraz 1289 osobach w wieku 65 lat i więcej, z której ostatecznie wyodrębniono 125 osób w wieku 60 lat i więcej oraz 162 osoby w wieku 65 lat i więcej z ZS, potwierdzono zależność między otyłością brzusznią a ZS (OR: 1,67; 95% CI: 1,09–2,25). Zbiórny iloraz szans dla ogólnej otyłości i ryzyka wystąpienia ZS oszacowano na 1,73 (95% CI: 1,18–2,28). W porównaniu z osobami z BMI (*body mass index*) poniżej 25 kg/m² i bez otyłości brzusznej, ryzyko ZS było najwyższe wśród osób z równoczesną ogólną otyłością i otyłością brzusznią (OR: 2,55; 95% CI: 1,23–3,86) (42).

Tak więc zarówno niedożywienie, jak i otyłość powinny być postrzegane jako potencjalny element zespołu słabości.

Choroby przewlekłe

U osób z ZS obserwowano częstsze występowanie chorób układu krążenia: choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca, a także związek ZS z cukrzycą, zaburzeniami gospodarki lipidowej, chorobą Parkinsona, udarem mózgu, chorobą Alzheimera, zakrzepicą żylną, zapaleniem przelyku i innymi (19,43). Jednak w badaniu obejmującym mieszkańców Francji w wieku 55 lat i więcej wykazano, że jedynie 22–25% próby stanowiły osoby z ZS i wielochorobowością (44). Fried i wsp. (2004) potwierdzili, że wielochorobowość, niepełnosprawność i ZS stanowią trzy różne, ale częściowo pokrywające się koncepcje, które są prawdopodobnie ze sobą powiązane przyczynowo (45).

Styl życia

W 5-letniej obserwacji 2964 osób w wieku 70–79 lat potwierdzono, że udział w samodzielnie wybranych zajęciach treningowych był związany z opóźnieniem zarówno wystąpienia, jak i progresji ZS. Osoby prowadzące siedzący tryb życia miały istotnie większe szanse na rozwinięcie ZS vs grupa prowadząca aktywny tryb życia (OR = 1,45; 95% CI: 1,04–2,01) (46). Do wystąpienia ZS w grupie 1527 kobiet i mężczyzn w wieku 65 lat i więcej predysponowały również takie czynniki, jak: niska samoocena stanu zdrowia i brak zaangażowania w działalność społeczną (47).

Diagnostyka

Cardiovascular Health Study Scale

Najbardziej znanym narzędziem do diagnozowania ZS i najczęściej stosowanym w badaniach naukowych na świecie jest model fenotypowy opracowany w 2001 r. przez Fried i wsp., określane też jako tzw. fizyczne *frailty*. Narzędzie obejmuje pięć kryteriów:

- 1) samoistną utratę masy ciała o 4,5 kg/rok;
- 2) osłabienie, które jest oceniane w pomiarze siły uścisku dłoni na dynamometrze (w zależności od BMI – dla mężczyzn siła uścisku mniejsza od 29–32 kg i dla kobiet mniejsza od 17–21 kg);
- 3) wyczerpanie określane przy użyciu skali depresji (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, CES-D);
- 4) spowolnienie chodu oceniane w testach korytarzowych, mierzone szybkością przejścia (czas chodu na odcinku 4,57 m powyżej 6–7 s, w zależności od wzrostu i płci, spełnia kryterium powolnego chodu);
- 5) obniżoną aktywność fizyczną – na podstawie *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire*.

Osoby spełniające 1 lub 2 powyższe kryteria są w grupie ryzyka wystąpienia zespołu słabości (*prefrail*), natomiast ZS można rozpoznać, jeśli stwierdzi się co najmniej 3 spośród kryteriów (17,48).

Indeks zespołu słabości (*Frailty Index, FI*)

Indeks ZS, opracowany przez Rockwooda i wsp. (2005), opisuje zespół słabości w aspekcie wielowymiarowym. Określa ZS przez zliczanie liczby deficytów zdrowotnych zgromadzonych przez osoby w ciągu życia i skupia się na ich liczbie, a nie naturze. Punktację FI oblicza się przez zsumowanie deficytów, np. objawów, wyników badań laboratoryjnych, chorób i zaburzeń czynności życia codziennego, a potem podzielenie przez maksymalną liczbę możliwych deficytów. Wyższy wynik FI oznacza większy stopień nasilenia ZS (8).

Kliniczna skala ZS

Kliniczna 7-stopniowa skala ZS Rockwooda opisuje codzienną aktywność i samodzielność w ramach następujących siedmiu stopni (49):

1. Pacjent bardzo sprawny: zdrowy, aktywny, regularnie ćwiczący, dobrze zmotywowany.
2. Pacjent sprawny: bez czynnej choroby, aktywny.
3. Pacjent sprawny z chorobą współistniejącą dobrze kontrolowaną: dobrze kontrolowane objawy chorobowe.
4. Pacjent widocznie wrażliwy (podatny): objawy chorobowe nie w pełni kontrolowane, spowolniały.

5. Pacjent łagodnie osłabiony: zależność od innych osób w zakresie złożonych czynności dnia codziennego (IADL).

6. Pacjent umiarkowanie osłabiony: konieczna pomoc w zakresie podstawowych i złożonych aktywności życiowych (ADL i IADL).

7. Pacjent ciężko osłabiony: całkowicie zależny od innych w codziennych aktywnościach życiowych lub chory terminalnie.

Kliniczna skala ZS dobrze koreluje ze śmiertelnością i koniecznością instytucjonalizacji w przebiegu zespołu. Roczna umieralność wśród osób z 4. stopniem zaawansowania ZS wynosi ok. 30%, a w kolejnych stopniach (5.–7.) wzrasta od 50% do 80% (50).

Tilburg Frailty Indicator (TFI)

Jest narzędziem opracowanym przez Gobbensa i wykorzystywanym w diagnostyce zespołu słabości. Ocenia domenę fizyczną, psychologiczną i społeczną oraz wyłącza niepełnosprawność. Skala składa się z dwóch części: części A, dotyczącej determinant zdrowotnych ZS, oraz części B, obejmującej 15 pytań odnoszących się do występowania głównych komponentów ZS. TFI wypełniany jest przez pacjenta w czasie krótszym niż 15 minut. Wartość wskaźnika TFI mieści się w przedziale 0–15 pkt, przy wartości 5 lub więcej punktów rozpoznaje się ZS (5,51).

Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST)

Narzędzie to zaproponowano jako instrument wspierający lekarzy POZ w wykrywaniu pełnosprawnych osób w wieku podeszłym z ZS. Przeznaczone jest do badania osób w wieku 65 lat i więcej bez fizycznej niepełnosprawności i ostrej choroby klinicznej. Składa się ze wspólnego kwestionariusza, który zwraca uwagę lekarza na bardzo ogólne objawy oraz symptomy sugerujące obecność podstawowych cech wskazujących na ZS. W drugiej części lekarz wyraża swoją własną opinię na temat występowania ZS u pacjenta (52).

Groningen Frailty Indicator (GFI)

Obejmuje 15 pytań, służy do oceny nasilenia ZS i związanych z jego występowaniem ograniczeń w zakresie czynności dnia codziennego. Ocenia cztery domeny: fizyczną (mobilność, problemy zdrowotne, zmęczenie fizyczne, sprawność wzrokową i słuchową), psychologiczną (zaburzenia nastroju, depresja), socjalną (izolacja emocjonalna) i poznawczą. ZS rozpoznaje się, gdy liczba uzyskanych punktów wynosi co najmniej 4 (48).

COPE (Caring for Older People)

To wielowymiarowe narzędzie oceny zaprojektowane w celu identyfikacji znaczącego klinicznie upośledzenia i dostarczaniu interwencji opartych na dowodach. Pełna ocena COPE obejmuje cztery sekcje (53):

- Sekcja 1 – dane demograficzne.
- Sekcja 2 – ocena specyficznych zaburzeń (ocena mobilności, stanu odżywienia, zaburzeń widzenia, słuchu, funkcji poznawczych, zależności).
- Sekcja 3 – krótki wywiad z głównym opiekunem.
- Sekcja 4 – podsumowanie ustaleń i planów działania w zakresie dalszej opieki.

Czas potrzebny do pełnej oceny COPE wynosi od 30 do 45 minut (53).

Edmonton Frail Scale (EFS)

Ocenia funkcje poznawcze, równowagę i mobilność, stosowanie leków, odżywianie, postawy zdrowotne, wsparcie społeczne, nastrój, niezależność funkcjonalną oraz jakość życia. Maksymalna liczba punktów to 17. Liczba od 0 do 3 pkt odpowiada brakowi ZS, a powyżej 9 pkt – najwyższemu nasileniu ZS. Czas wypełnienia kwestionariusza – 15 minut (54).

Skala FRAIL

Ocenia pięciu komponentów: zmęczenie (*fatigue*), wytrzymałość (*resistance*), mobilność (*aerobic*), występowanie schorzeń (*illnesses*) i utratę masy ciała (*loss of weight*) (55).

SHARE-FI

Narzędzie przesiewowe powstałe dla Europejczyków w wieku 50 lat i więcej, przeznaczone do stosowania w podstawowej opiece zdrowotnej, pierwotnie opracowane przez zespół badawczy *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE). Skala powstała na bazie ośmiu innych skal: *Groningen Frailty Indicator*, *Tilburg Frailty Indicator*, *Frailty Index*, *Comprehensive Geriatric Assessment* (FI-CGA), *Clinical Frailty Scale*, skali fenotypowej, *Edmonton Frail Scale* (56). SHARE-FI jest łatwo i swobodnie dostępna za pośrednictwem internetowych kalkulatorów. Polska wersja kalkulatora (*SHARE Frailty Instrument Calculators*) opracowana przez Muszaliak jest dostępna za pośrednictwem strony internetowej (57).

Kryteria wykorzystane w badaniu *Aging Study of Pyeongchang Rural Area Cohort*

- Poziom zmęczenia (wyczerpania): od stwierdzenia „Umiarkowane lub przez większość czasu w ciągu ostatniego tygodnia” do jednego z następujących stwierdzeń „Czułem, że zrobiłem wszystko, co mogłem” lub „Nie mogę się ruszyć”;
- niska aktywność: poziom aktywności fizycznej mierzonej K-PASE (*Korean version of Physical Activity Scale for the Elderly*) w najniższym kwintylu;
- powolność: zwykle prędkość chodu < 0,8 m/s;
- słabość: dominująca siła uchwytu < 26 kg dla mężczyzn i < 17 kg dla kobiet;
- utrata wagi: niezamierzona utrata masy ciała > 3 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

Zespół słabości rozpoznaje się, jeśli spełnione są co najmniej 3 kryteria (*stan prefrail* – jeśli 1 lub 2 kryteria).

Koreańska wersja kryteriów:

- zmęczenie – „Jakiś czas” lub „Przez większość czasu” na pytanie: „Przez jaką część czasu w ciągu ostatnich 4 tygodni czułeś się zmęczony?”;
- odporność – pozytywna odpowiedź na następujące pytanie: „Czy masz trudności z przejściem do 10 kroków samodzielnie i bez korzystania z pomocy?”;
- chodzenie (poruszanie się) – pozytywna odpowiedź na pytanie: „Czy masz trudności z przejściem do 300 metrów samodzielnie i bez korzystania z pomocy?”;

- liczba chorób przewlekłych – powyżej pięciu chorób z podanej listy;
- utrata masy ciała – powyżej 5% w ciągu ostatniego roku (7).

Terapia ZS

Suplementacja witaminy D należy do najlepiej udowodnionych i najbardziej obiecujących elementów terapii ZS. Niedobór witaminy D u osób w wieku podeszłym jest powszechny i pogłębia się z wiekiem. U ok. 90% osób w wieku podeszłym, w tym u mieszkańców rejonów światła o dużej ekspozycji na światło słoneczne, stwierdza się niedobór witaminy D (stężenie w surowicy krwi poniżej 30 ng/ml) (58). Stała suplementacja witaminy D w połączeniu z preparatami wapnia poprawia równowagę i koordynację u osób w wieku podeszłym, zmniejsza liczbę upadków i obniża ryzyko złamań, zmniejszając tym samym nasilenie typowych cech ZS: wolną szybkość chodu i brak aktywności fizycznej. Jak podaje Morley i wsp. (2010), uzupełnienie niedoboru witaminy D istotnie wpływa na poprawę sprawności funkcjonalnej, zwiększoną siłę mięśniową, mniejszą liczbę upadków i mniejszą śmiertelność u chorych z sarkopenią (59).

Według wytycznych dla Europy Środkowej (2013), seniorzy 65+ powinni otrzymywać suplementację witaminy D w dawce 800–2000 IU/d (20,0–50,0 µg/d), zależnie od masy ciała, przez cały rok, ze względu na obniżoną efektywność skórnej syntezy witaminy D, zaś otyli seniorzy – suplementację przez cały rok w dawce 1600–4000 IU/d (40–100 µg/d), zależnie od stopnia otyłości. Maksymalne dobowe dawki witaminy D u zdrowych seniorów z prawidłową masą ciała nie powinny przekraczać 4000 IU/d (100,0 µg/d), a u otyłych seniorów – 10 000 IU/d (250 µg/d) (60).

Suplementacja hormonów płciowych i hormonu wzrostu potencjalnie zwiększa masę mięśniową i redukuje tkankę tłuszczową, co teoretycznie wiąże się z nadzieją na poprawę sprawności funkcjonalnej osób starszych z ZS. Stosowanie testosteronu w leczeniu osób w wieku podeszłym z ZS budzi jednak wiele wątpliwości. W badaniach z udziałem mężczyzn w wieku podeszłym (61), wysokie dawki testosteronu poprawiły sprawność mięśniową, zwiększając siłę skurczu. Stosowanie wiązało się jednak z ryzykiem poważnych powikłań: zaburzeń agresywnych, zakrzepicy, obrzęków, ginekomastii, raka prostaty, zaburzeń gospodarki lipidowej i innych (62,63).

Suplementacja hormonu wzrostu wprawdzie zwiększa masę mięśniową, redukuje ilość tkanki tłuszczowej i zmniejsza stopień demineralizacji tkanki kostnej, nie zwiększając jednak siły mięśniowej i ogólnej wydolności organizmu. Jego stosowanie wiąże się ponadto z występowaniem szeregu objawów ubocznych (np. bóle stawowe, zespół cieśni kanału nadgarstka, akromegalia, obrzęki, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, cukrzyca, guzy przysadki itp.) (61).

Poziom DHEA obniża się z wiekiem i podejrzewa się, że jego niedobór odgrywa ważną rolę w rozwoju sarkopenii u osób z ZS. W badaniach Moralesa i wsp. (1998) (64), w grupie mężczyzn (50–65 lat) przyjmujących 100 mg DHEA przez 6 miesięcy, stwierdzono zwiększenie o 6,1% siły kolan i o 13,9% siły mięśni grzbietu okolicy lędźwiowej, bez zwiększenia ogólnej masy mięśni, natomiast w grupie

kobiet stosujących tę samą dawkę wzrost o 1,4 kg całkowitej masy ciała, bez wzrostu siły mięśniowej. Objawy uboczne stosowania DHEA są nieznaczne, lecz brak jednoznacznie udokumentowanych korzyści ogranicza jego stosowanie.

Jak więc można wnioskować, wyniki badań naukowych w kwestii suplementacji hormonalnej nie są spójne i do dziś nie jest ona oficjalnie rekomendowana w leczeniu osób w wieku podeszłym z ZS (14).

Odrębnego omówienia wymaga suplementacja kreatyny. W badaniu obejmującym pacjentów w wieku podeszłym stosujących 5 g kreatyny dziennie lub placebo przez 14 tygodni w połączeniu z ćwiczeniami siłowymi stwierdzono, że osoby przyjmujące kreatynę miały istotnie wyższą beztłuszczową masę ciała, a mężczyźni prezentowali istotnie większą siłę mięśni zginaczy grzbietu (65). Nie obserwowano objawów ubocznych związanych ze stosowaniem kreatyny (66). Nadal istnieje jednak potrzeba prowadzenia badań oceniających długofalowe bezpieczeństwo jej stosowania, szczególnie przy współistniejącej niewydolności nerek, a także jej tolerancję u osób z ZS.

Duże nadzieje na poprawę sprawności funkcjonalnej u osób w wieku podeszłym z ZS budzą karotenoidy. Badania *Women's Health and Aging Studies* wykazały istotnie niższe surowicze stężenia karotenoidów wśród kobiet w wieku podeszłym z ZS w porównaniu z grupą kobiet bez ZS (33). Niskie poziomy barwników były też związane z wolniejszym tempem chodu i mniejszą siłą w zakresie mięśni biodra, kolana i ręki (67). Konieczne jest jednak prowadzenie badań prospektywnych potwierdzających korzyści ze stosowania karotenoidów.

Z kolei Badrasawi i wsp. (2016) (68) określali wpływ L-karnityny na poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów z ZS i *prefrailty*. Uzyskano statystycznie istotny korzystny efekt w grupie otrzymującej L-karnitynę vs grupa z placebo, przy pomiarze FI i testem siły uścisku dłoni. Bazując na kryteriach oceny opracowanych przez Fried i wsp. (fizyczne *frailty*), autorzy wnioskowali, że korzystnemu odwróceniu uległ stan *prefrailty* do stanu *robust* (bez ZS). Istotnie znaczącej poprawy stanu funkcjonalnego nie odnotowano przy pomiarze skalami ADL i IADL. Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, iż w badaniu oceniono skuteczność L-karnityny jedynie w krótkim – 10-tygodniowym – okresie i nie są znane długofalowe skutki jej stosowania.

Aktywność fizyczna i prawidłowe odżywianie odgrywają niewątpliwie ważną rolę w leczeniu osób starszych z zespołem słabości, a walka z niepełnosprawnością powinna być nadrzędnym celem każdego lekarza opiekującego się osobą w podeszłym wieku (19). Liczne doniesienia naukowe potwierdzają, że aktywność fizyczna jest korzystna dla wszystkich osób w wieku podeszłym, niezależnie od wieku, liczby i rodzaju chorób przewlekłych oraz ogólnego stanu zdrowia. Ćwiczenia fizyczne zwiększają mobilność osób w wieku podeszłym, poprawiają równowagę i koordynację ruchową, zwiększają szybkość chodu, siłę mięśniową i zakres ruchów, zmniejszają liczbę upadków, zwiększają gęstość mineralną kości, łagodzą dolegliwości bólowe ze strony stawów, a także niejednokrotnie działają relaksująco, poprawiając nastrój i ogólne samopoczucie. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) zaleca osobom w wieku podeszłym codzienną aktywność fizyczną i wykonywanie ćwiczeń (aerobik, tre-

ning oporowy) tak długo, jak tylko jest to możliwe (69).

Aktywność fizyczna powinna być urozmaicona i zawierać ćwiczenia siłowe, aerobowe, poprawiające równowagę i rozciągające. Zalecana jest umiarkowana intensywność ćwiczeń (2–3 razy/tydzień) (14). W pierwszej kolejności należy przede wszystkim zwrócić uwagę na przywrócenie możliwości wykonywania przez osobę z ZS czynności podstawowych w zakresie samoobsługi (ubieranie się, mycie, korzystanie z toalety, samodzielne jedzenie, przemieszczanie się itp.) (ADL). Następnym celem powinna być poprawa w zakresie złożonych czynności dnia codziennego (np. korzystanie z telefonu, robienie zakupów, gotowanie, majsterkowanie itp.) (IADL), które umożliwią osobie w wieku podeszłym uczestnictwo w życiu codziennym, rodzinnym, społecznym, a niekiedy nawet zawodowym.

Potwierdzono korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych u osób w podeszłym wieku z ciężkim ZS. Badania prowadzone przez Fiatarone i wsp. (1994) (70) wśród pacjentów zakładu opiekuńczego (średni wiek $87 \pm 0,6$ lat) wykazały, że wdrożony program ćwiczeń oporowych poprawił siłę mięśniową o ponad 10%, zwiększył masę mięśniową w kończynach dolnych o 3% i poprawił szybkość chodu o 12%. Obok aerobowych ćwiczeń wytrzymałościowych, które stanowią podstawę profilaktyki chorób przewlekłych i niepełnosprawności, coraz częściej mówi się o korzyściach płynących z treningu siłowego.

Trzymiesięczny program ćwiczeń z oporem o wzrastającej intensywności z częstotliwością 3 razy w tygodniu, uzupełniony ćwiczeniami ukierunkowanymi na poprawę koordynacji ruchowej, gibkości i szybkości, w grupie kobiet i mężczyzn z ZS w wieku 78 lat i więcej zwiększył siłę mięśni prostowników kolana w większym stopniu niż program ćwiczeń domowych o niskiej intensywności (71).

Jedną z najlepiej udokumentowanych naukowo niekonwencjonalnych form aktywności fizycznej jest tai-chi. W ZS wpływa na trzy podstawowe komponenty: osłabienie, niską szybkość chodu i niską aktywność fizyczną. W badaniu obejmującym 43 osoby w wieku 55 lat i więcej (średnia wieku: 63 lata) z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową, 12-tygodniowy program ćwiczeń tai-chi (12 form, styl Słońca) istotnie wpłynął na poprawę ich równowagi i mobilności, a także subiektywne zmniejszenie odczuwania bólu i sztywności, poprawiając ich codzienne funkcjonowanie (72). Niewątpliwym atutem jest łatwość i bezpieczeństwo wykonywania form tai-chi.

Według Ng i wsp. (2015) (73), wysoce skuteczna wśród osób w wieku podeszłym zarówno w zespole wczesnej, jak i pełnoobjawowej słabości jest terapia kompleksowa, obejmująca: trening fizyczny (90 minut 2 razy w tygodniu), codzienną suplementację witamin i mikroelementów oraz terapię kognitywną (2 godziny tygodniowo). Skuteczność terapii kompleksowej oceniano w okresie 3, 6 i 12 miesięcy trwania programu. Zauważono poprawę zwłaszcza w zakresie siły w kończynach dolnych, szybkości chodu, zwiększenia aktywności fizycznej i bilansu energetycznego.

O pozytywnych skutkach terapii kompleksowej donoszą również Luger i wsp. (2016) oraz Kapan i wsp. (2017) (74,75). Badacze dowiedli, że 12-tygodniowa terapia kompleksowa (trening fizyczny, suplementacja żywieniowa i program wsparcia socjalnego) realizowana w domu osób z zespołem słabości przez przeszkolonych wolontariuszy jest istotnie skuteczna tak w zakresie poprawy sta-

nu odżywienia (skala MNA), jak i zwiększenia sprawności i aktywności fizycznej. Terapia ta zredukowała też o 10% strach przed upadkiem/ryzyko upadku (skala FES) wśród osób w wieku podeszłym z ZS. Ponadto domowy program wsparcia socjalnego okazał się skuteczny niezależnie od innych form interwencji, zmniejszając istotnie poczucie samotności i izolacji środowiskowej seniorów.

Obok regularnej aktywności fizycznej, u osób z ZS niezwykle ważne jest dostarczanie pożywienia o odpowiedniej kaloryczności oraz wyrównanie niedoborów żywieniowych. Zgodnie z rekomendacjami ESPEN, osoby w wieku podeszłym, u których stwierdzono niedożywienie albo ryzyko wystąpienia niedożywienia, powinny spożywać białko w ilości 1,2–1,5 g/kg m.c. (z wyjątkiem chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek), równomiernie rozłożone w trzech posiłkach głównych (69).

Prewencja ZS

Przeglądy systematyczne potwierdzają, że interwencje ukierunkowane na czynniki ryzyka i zaburzenia funkcjonalne podejmowane w placówkach POZ i opieki społecznej mogą być bardziej skuteczne niż konkretne działania w łagodzeniu obciążeń chorobowych u osób w wieku podeszłym z wielochorobowością (53). Odpowiednio wdrożone postępowanie profilaktyczne na etapie opieki podstawowej może zapobiec wystąpieniu ZS, a w przypadku rozpoznania ZS w początkowym stadium możliwa jest jego odwracalność.

Do podstawowych zadań kompleksowej strategii zapobiegania ZS należą:

- odpowiednia dieta zawierająca dużą ilość białka, bogata w witaminy i minerały; dobry stan odżywienia, a gdy to konieczne suplementacja makro- i mikroelementów, może zmniejszyć ryzyko zachorowania na ZS (38); zdrowe osoby w wieku podeszłym powinny dostarczać białko w ilości 1,0–1,2 g/kg m.c./d (kryteria ESPEN);
- regularne wykonywanie ćwiczeń fizycznych w grupie lub samodzielnie (marsz, taniec, rower, tai-chi, ćwiczenia poprawiające koordynację ruchów i równowagę, ćwiczenia rozciągające, trening siłowy);
- indywidualne monitorowanie możliwości funkcjonowania danej osoby w życiu codziennym;
- terapia kognitywna, wsparcie psychologiczne i środowiskowe;
- zapobieganie infekcjom (szczepienia przeciwko grypie, półpaścowi, infekcjom pneumokokowym);
- przewidywanie sytuacji stresowych, np. planowy zabieg chirurgiczny;
- szybki powrót do zdrowia po zadziałaniu patologicznego bodźca poprzez właściwą dietę i rehabilitację (19,23).

Podsumowanie

Zasadniczymi problemami w systemie opieki zdrowotnej i społecznej nad osobami z ZS są nieudolność i niedostosowanie tych systemów do sytuacji osób z ZS oraz nieadekwatność kontaktów między personelem a pacjentem (76). Największy ciężar i odpowiedzialność za opiekę nad osobami z ZS spoczywa więc ostatecznie na zespołach POZ i rodzinach pacjentów (9).

Zdecydowana większość osób w wieku podeszłym woli pozostać we własnych domach i społecznościach, stąd innowacyjne świadczenie usług powinno mieć na celu promowanie niezależności tych osób (77). Najważniejsze jest zapewnienie osobom z ZS ciągłej i zintegrowanej opieki interpersonalnej na wysokim poziomie. W rezultacie współudziału w procesie opieki i leczenia, pacjent ma większe poczucie bezpieczeństwa, a tym samym utrzymuje poczucie kontroli nad swoją sytuacją życiową (76). Kontakty społeczne i system wsparcia społecznego mają kluczowe znaczenie w ograniczaniu alienacji i utrzymaniu wydolności w ramach samoopieki (78).

Dostępność wielu prostych i łatwych w zastosowaniu instrumentów przesiewowych wspierających diagnozowanie ZS ułatwia dokonanie obiektywnej oceny. Ponadto narzędzia te mogą wskazać na istnienie nierozpoznanych dotychczas problemów zdrowotnych, a geriatryczna interwencja w oparciu o zidentyfikowany ZS może prowadzić do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji. Walidowane i proste testy przesiewowe pozwalają także innym pracownikom sektora ochrony zdrowia na łatwe rozpoznanie osób z ZS (11). Jest to o tyle istotne, że ograniczenie wydolności fizycznej i osłabienie funkcji poznawczych zwiększają ryzyko powstania niepełnosprawności w ciągu 2 lat (79). W podstawowej opiece zdrowotnej taka diagnostyka otwiera możliwości prewencji, wczesnej identyfikacji i leczenia (11).

Prewencja niepełnosprawności i zarządzanie nią w populacji osób z ZS może być interesującą opcją dla lekarzy rodzinnych, pozwalającą na promowanie wśród osób w wieku podeszłym wysokiej jakości życia i spodziewanego wzrostu liczby lat przeżytych bez niepełnosprawności (80).

Artykuł jest częścią projektu '664367/FOCUS', który otrzymał finansowanie w ramach European Union's Health Programme (2014–2020) oraz ze strony Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (środki finansowe na naukę w latach 2015–2018 przyznane na realizację projektu międzynarodowego współfinansowanego).

Nadesłano: 3.01.2017 r.

Przyjęto do druku: 17.01.2017 r.

Adres do korespondencji:

prof. Donata Kurpas

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM we Wrocławiu

ul. Syrokomli 1, 51–141 Wrocław

tel.: 71 3266 875

e-mail: dkurpas@hotmail.com

Piśmiennictwo:

- Murray Ch.J.L.: Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015, 386: 2145–2191.
- GUS 2014. Prognoza ludności na lata 2014–2050. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html>, dostęp 29.12.2016.
- Giannakouris K.: Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. *Statistics in Focus* 72/2008. Eurostat. <http://www.apacr.org/images/BIBLIOTECA/demografie/eurostat%20focus%202008.pdf>, dostęp 29.12.2016.
- Haas B., Wunsch H.: How does prior health status (age, comorbidities and frailty) determine critical illness and outcome? *Curr Opin Crit Care* 2016, 22 (5): 500–505.
- van Assen M.A., Pallast E., Fakiri F. i wsp.: Measuring frailty in Dutch community-dwelling older people: Reference values of the Tilburg Frailty Indicator (TFI). *Arch Gerontol Geriatr* 2016, 67: 120–129.
- Collard R.M., Boter H., Schoevers R.A. i wsp.: Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012, 60: 1487–1492.
- Jung H.W., Jang I.Y., Lee Y.S. i wsp.: Prevalence of Frailty and Aging-Related Health Conditions in Older Koreans in Rural Communities: a Cross-Sectional Analysis of the Aging Study of Pyeongchang Rural Area. *J Korean Med Sci* 2016, 31 (3): 345–352.
- Kane A., Hilmer S.N., Mach J. i wsp.: Animal models of frailty: current applications in clinical research. *Clin Interv Aging* 2016, 11: 1519–1529.
- Lacas A., Rockwood K.: Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med* 2012, 10: 4.
- Franchini M., Pieroni S., Fortunato L. i wsp.: Integrated information for integrated care in the general practice setting in Italy: using social network analysis to go beyond the diagnosis of frailty in the elderly. *Clin Trns Med* 2016, 5: 24.
- Olariu M., Ghinescu M., Naumov V. i wsp.: Does Frailty Predict Health Care Utilization in Community-Living Older Romanians? *Curr Gerontol Geriatr Res* 2016, 2016: 6851768.
- Moorhouse P., Rockwood K.: Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Physicians Edinb* 2012, 42: 333–340.
- Chen X., Mao G., Leng S.X.: Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014, 9: 433–441.
- Freiberger E., Kemmler W., Siegrist M. i wsp.: Frailty and exercise interventions. *Gerontol Geriatr* 2016, 49: 606–611.
- Nicholson C., Meyer J., Flatley M. i wsp.: Living on the margin: Understanding the experience of living and dying with frailty in old age. *Soc Sci Med* 2012, 75: 1426–1432.
- Ekwall A., Hallberg I.R., Kristensson J.: Compensating, Controlling, Resigning and Accepting-Older Persons Perception of Physical Decline. *Curr Aging Sci* 2012, 5: 13–18.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. i wsp.: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 Mar, 56 (3): M146–156.
- Singh M., Alexander K., Roger V.L. i wsp.: Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008, 83: 1146–1153.
- Bujnowska-Fedak M.M., Machaj Z., Stęciwko A.: Pacjent z zespołem słabości w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2013, 2 (284): 20–27.
- Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M.O.: Frailty in elderly people. *Lancet* 2013 Mar 2, 381 (9868): 752–762.
- Skalska A.: Frailty – zespół słabości. Coś więcej niż starzenie się. <http://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/151562/frailty-zespol-slabosci-cos-wiecej-niz-starzenie-sie>, dostęp: 29.12.2016.
- Lang T., Streeper T., Cawthon P. i wsp.: Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010 Apr, 21 (4): 543–559.
- Lang P.O., Michel J.P., Zekry D.: Frailty Syndrome: A Transitional State in a Dynamic Process. *Gerontology* 2009, 55: 539–549.
- Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. i wsp.: Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004 Apr, 16 (2): 153–157.
- Cappola A.R., Xue Q.L., Ferrucci L. i wsp.: Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 May, 88 (5): 2019–2025.
- Wang G.C., Kao W.H., Murakami P. i wsp.: Cytomegalovirus infection and the risk of mortality and frailty in older women: a prospective observational cohort study. *Am J Epidemiol* 2010, 171: 1144–1152.
- Leng S.X., Qu T., Semba R.D. i wsp.: Relationship between cytomegalovirus (CMV) IgG serology, detectable CMV DNA in peripheral monocytes, and CMV pp65(495-503)-specific CD8(+) T cells in older adults. *Age (Dordr)* 2011, 33: 607–614.
- Ershler W.B., Keller E.T.: Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000, 51: 245–270.
- Ershler W.B.: Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51 (Suppl): S18–S21.
- Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F.: Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003 Feb 15, 114 (3): 180–187.
- Walston J., McBurnie M.A., Newman A. i wsp.: Cardiovascular Health Study: Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002, 162: 2333–2341.

32. Puts M.T.E., Visser M., Twisk J.W. i wsp.: Endocrine and inflammatory markers as predictor of frailty. *Clin Endocrinol* 2005, 63: 403–411.
33. Michelon E., Blaum C., Semba R.D. i wsp.: Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Jun, 61 (6): 600–607.
34. Ble A., Cherubini A., Volpato S. i wsp.: Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006 Mar, 61 (3): 278–283.
35. Bartali B., Frongillo E.A., Bandinelli S. i wsp.: Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, 61: 589–593.
36. Bula B., Choudhury P.P., Xue Q.L. i wsp.: The Association of Vitamin D Deficiency and Incident Frailty in Older Women: The Role of Cardiometabolic Diseases. *J Am Geriatr Soc* 2016 Dec 23. Doi: 10.1111/jgs.14677. [Epub ahead of print]
37. Wong Y.Y., McCaul K.A., Yeap B.B. i wsp.: Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98 (9): 3821–3828.
38. Smil E., Crespo C.J., Michael Y. i wsp.: The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr* 2012, 66 (9): 1024–1028.
39. Tajar A., Lee D.M., Pye S.R.: The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing* 2013, 42 (3): 352–359.
40. Arlaza-Artabe I., Sáez-López P., Sánchez-Hernández N. i wsp.: The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* 2016, 93 (11): 89–99.
41. Blaum C.S., Xue Q.L., Michelon E. i wsp.: The association between obesity and the frailty syndrome in older women: The Women's Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53: 927–934.
42. García-Esquinas E., José García-García F., León-Muñoz L.M. i wsp.: Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity (Silver Spring)* 2015 Apr, 23 (4): 847–855.
43. Bastos-Barbosa R.G., Ferrioli E., Coelho E.B. i wsp.: Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2012 Nov, 25 (11): 1156–1161.
44. Le Cossec C., Perrin A., Belzler N. i wsp.: Pre-Frailty, Frailty, and Multimorbidity: Prevalences and Associated Characteristics from Two French National Surveys. *J Nutr Health Aging* 2016, 20 (8): 860–869.
45. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J. i wsp.: Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004, 59: 255–263.
46. Peterson M.J., Giuliani C., Morey M.C. i wsp.: Health, Aging and Body Composition Study Research Group: Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64: 61–68.
47. Chen S., Honda T., Chen T. i wsp.: Screening for frailty phenotype with objectively-measured physical activity in a west Japanese suburban community: evidence from the Sasaguri Genkimon Study. *BMC Geriatr* 2015 Apr 2, 15: 36.
48. Uchmanowicz I., Lisiak M., Jankowska-Polańska B.: Narzędzia badawcze stosowane w ocenie zespołu kruchości. *Gerontol Pol* 2014, 22 (1): 1–8.
49. Rockwood K., Song X., MacKnight C. i wsp.: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005, 173: 489–495.
50. Rockwood K., Abeysondera M.J., Milnitski A.: How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc* 2007, 8 (9): 595–603.
51. Gobbens R.J., van Assen M.A., Luijck K.G. i wsp.: The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist* 2012, 52: 619–631.
52. Vellas B., Balardy L., Gillette-Guyonnet S. i wsp.: Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging* 2013 Jul, 17 (7): 629–631.
53. Jotheeswaran A.T., Dias A., Philip I. i wsp.: Identifying common impairments in frail and dependent older people: validation of the COPE assessment for non-specialised health workers in low resource primary health care settings. *BMC Geriatr* 2015, 15: 123.
54. Rollson D.B., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T. i wsp.: Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006, 35: 526–529.
55. Abellan van Kan G., Rolland Y.M., Morley J.E. i wsp.: Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc* 2008, 9: 71–72.
56. Theou O., Brothers T.D., Milnitski A. i wsp.: Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2013, 61 (9): 1537–1551.
57. SHARE Frailty Instrument Calculators. <https://sites.google.com/va/tod.ie/share-frailty-instrument-calculators/translated-calculators>, dostęp 29.12.2016.
58. Pludowski P., Konstantynowicz J., Jaworski M. i wsp.: Ocena stanu zaopatrzenia w witaminę D w populacji osób dorosłych w Polsce. *Stand Med* 2014, 4 (11): 609–617.
59. Morley J.E., Argiles J.M., Evans W.J. i wsp.: Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010 Jul, 11 (6): 391–396.
60. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013, 64: 319–327.
61. Ferrando A.A., Sheffield-Moore M., Yeckel C.W. i wsp.: Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002, 282 (3): E601–E607.
62. Espinoza S., Walston J.D.: Frailty in older adults: insights and interventions. *Cleve Clin J Med* 2005 Dec, 72 (12): 1105–1112.
63. Malalaina V., Uriz-Olano F., Iniesta R., Gil-Guerrero L.: Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas* 2012, 71 (2): 109–114.
64. Morales A.J., Haubrich R.H., Hwang J.Y. i wsp.: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Oct, 49 (4): 421–432.
65. Brose A., Parise G., Tarnopolsky M.A.: Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003 Jan, 58 (1): 11–19.
66. Cherniack E.P., Florez H.J., Troen B.R.: Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly. *Altern Med Rev* 2007 Sep, 12 (3): 246–258.
67. Semba R.D., Lauretani F., Ferrucci L.: Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys* 2007 Feb 15, 458 (2): 141–145.
68. Badrasawi M., Shahar S., Zahara A.M. i wsp.: Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging* 2016, 11: 1675–1686.
69. Deutz N.E., Bauer J.M., Barazzoni R. i wsp.: Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014, 33: 929–936.
70. Fiatarone M.A., O'Neill E.F., Ryan N.D. i wsp.: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994 Jun 23, 330 (25): 1769–1775.
71. Binder E.F., Yarasheski K.E., Steger-May K. i wsp.: Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, 60: 1425–1431.
72. Song R., Lee E.O., Lam P., Bae S.C.: Effects of tai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older women with osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2003 Sep, 30 (9): 2039–2044.
73. Ng T.P., Feng L., Nyunt M.S. i wsp.: Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med* 2015 Nov, 128 (11): 1225–1236.e1.
74. Kapan A., Luger E., Haider S.: Fear of falling reduced by a lay led home-based program in frail community-dwelling older adults: A randomised controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2017 Jan–Feb, 68: 25–32.
75. Luger E., Dornier T.E., Haider S. i wsp.: Effects of a Home-Based and Volunteer-Administered Physical Training, Nutritional, and Social Support Program on Malnutrition and Frailty in Older Persons: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016 Jul 1, 17 (7): 671.e9–671.e16.
76. Kristensson J., Hallberg I.R., Ekwall A.K.: Frail older adult's experiences of receiving health care and social services. *J Gerontol Nurs* 2010, 36 (10): 20–28.
77. Aspinall F., Glasby J., Rostgaard T. i wsp.: New horizons: Reablement – supporting older people towards independence. *Age Ageing* 2016 Sep, 45 (5): 572–576.
78. Lloyd A., Kendall M., Starr J.M. i wsp.: Physical, social, psychological and existential trajectories of loss and adaptation towards the end of life for older people living with frailty: A serial interview study. *BMC Geriatr* 2016, 16 (1): 176.
79. Makizako H., Shimada H., Doi T. i wsp.: Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015 Sep 2, 5 (9): e008462.
80. Tavassoli N., Guyonnet S., Abellan van Kan G. i wsp.: Geriatric Frailty Clinic (G.F.C.) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability Team: Description of 1,108 older patients referred by their physician to the "Geriatric Frailty Clinic (G.F.C.) for Assessment of Frailty and Prevention of Disability" at the gerontopole. *J Nutr Health Aging* 2014 May, 18 (5): 457–464.