

STATE OF THE ART

Broosheid bij ouderen of „frailty”: het geriatrisch kernsyndroom ontleed

M. DEJAEGER¹, E. GIELEN^{1, 2, 3}, M. VANDEWOUDE⁴, K. MILISEN^{1, 5}, M. LAURENT¹, D. VANDERSCHUEREN^{3, 6},
F. CLAESSENS⁷, J. FLAMAING¹, S. VERSCHUEREN⁸, S. BOONEN^{1, 2, 3, 9}

Samenvatting

Broosheid of „frailty” is de aan het verouderen inherente achteruitgang van de verschillende orgaansystemen in het lichaam. Een hoge leeftijd valt niet per definitie samen met broos of „frail” worden, al neemt de prevalentie van frailty wel onvermijdelijk toe met de leeftijd. Hierdoor worden bepaalde ouderen gevoelig voor functionele beperkingen en vatbaar voor ziekten en ziekteverwikkelingen. Bovendien neemt het risico op institutionalisatie, hospitalisatie en overlijden toe. Frailty uit zich klinisch onder de vorm van het beeld van de typisch geriatrische patiënt, de oudere met het frailty-syndroom. Ondanks het organismebrede karakter van frailty staat de musculoskeletale weerslag centraal. Verlies van spiermassa en -kracht (sarcopenie) heeft immers een belangrijke functionele weerslag en speelt in de klinische expressie van ouderdomsgebonden kwetsbaarheid een sleutelrol. In dit artikel wordt het frailty-syndroom ontleed en het klinische belang ervan benadrukt.

Inleiding

Broosheid of „frailty” verwijst naar een ouderdomsgebonden kwetsbaarheid, met name de structurele en functionele achteruitgang van de verschillende orgaansystemen in het menselijk lichaam waarmee verouderen uiteindelijk gepaard gaat, zij het in wisselende mate. Hierdoor neemt de reservecapaciteit af met de jaren en komt op gevorderde leeftijd de onafhankelijkheid in gevaar. Ook de vatbaarheid voor ziekten en ziekteverwikkelingen neemt toe en uiteindelijk wordt de dood onvermijdbaar. Hoewel achteruitgang van de verschillende orgaansystemen inherent is aan verouderen, zijn niet alle ouderen broos of „frail”. Dit komt doordat er

individuele verschillen zijn in de reservecapaciteit die overblijft naarmate de orgaanfuncties achteruitgaan. De grootte van deze reserves bepaalt de mate van kwetsbaarheid. Ouderen met weinig reserve zullen op hoge leeftijd en/of bij somatische storingen („stressoren”) meer functionele weerslag ondervinden en ook meer risico hebben op comorbiditeit (het tegelijk aanwezig zijn van meerdere aandoeningen) en mortaliteit (1).

Klinisch uit ouderdomsgebonden broosheid zich via het beeld van de typisch geriatrische patiënt, de oudere met het zogenaamde frailty-syndroom (fig. 1). Kenmerkend voor die kwetsbare oudere is het samen voorkomen van functionele beperkingen (waardoor de onafhankelijkheid gevaar loopt) en een waaier aan ziektebeelden (waardoor ziekteverwikkelingen en sterfte dreigen). Tot de individuele klinische expressie van broosheid onder de vorm van het frailty-syndroom dragen de onderliggende aandoeningen van de betrokkene in belangrijke mate bij. Toch moet benadrukt worden dat frailty en comorbiditeit niet hetzelfde zijn. Wel komen beide veelal samen voor en beïnvloeden ze elkaar: verouderen gaat gepaard met een verhoogde kwetsbaarheid en die toegenomen frailty verhoogt de vatbaarheid voor aandoeningen, die op hun beurt de betrokken ouderen nog meer kwetsbaar maken. Een vicieuze cirkel dus, waarin frailty en comorbiditeit geen synoniemen zijn, maar elkaar versterken. Hetzelfde geldt voor functieverlies, de andere component van het frailty-syndroom. De toegenomen kwetsbaarheid van ouderen gaat gepaard met functionele beperkingen, die op hun beurt deze ouderen nog meer kwetsbaar maken. Het is dan ook de

¹ Dienst Geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

² Afdeling Gerontologie en Geriatrie, Departement Experimentele Geneeskunde, K.U.Leuven.

³ Centrum voor Metabole Botziekten, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁴ Dienst Geriatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

⁵ Centrum voor Ziekenhuis- en Verplegingswetenschap, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg, K.U.Leuven.

⁶ Dienst Endocrinologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

⁷ Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, Departement Moleculaire Celbiologie, K.U.Leuven.

⁸ Afdeling Musculoskeletale Revalidatie, Departement Revalidatiewetenschappen, K.U.Leuven.

⁹ Correspondentieadres: prof. dr. S. Boonen, Dienst IG geriatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven; e-mail: steven.boonen@uzleuven.be

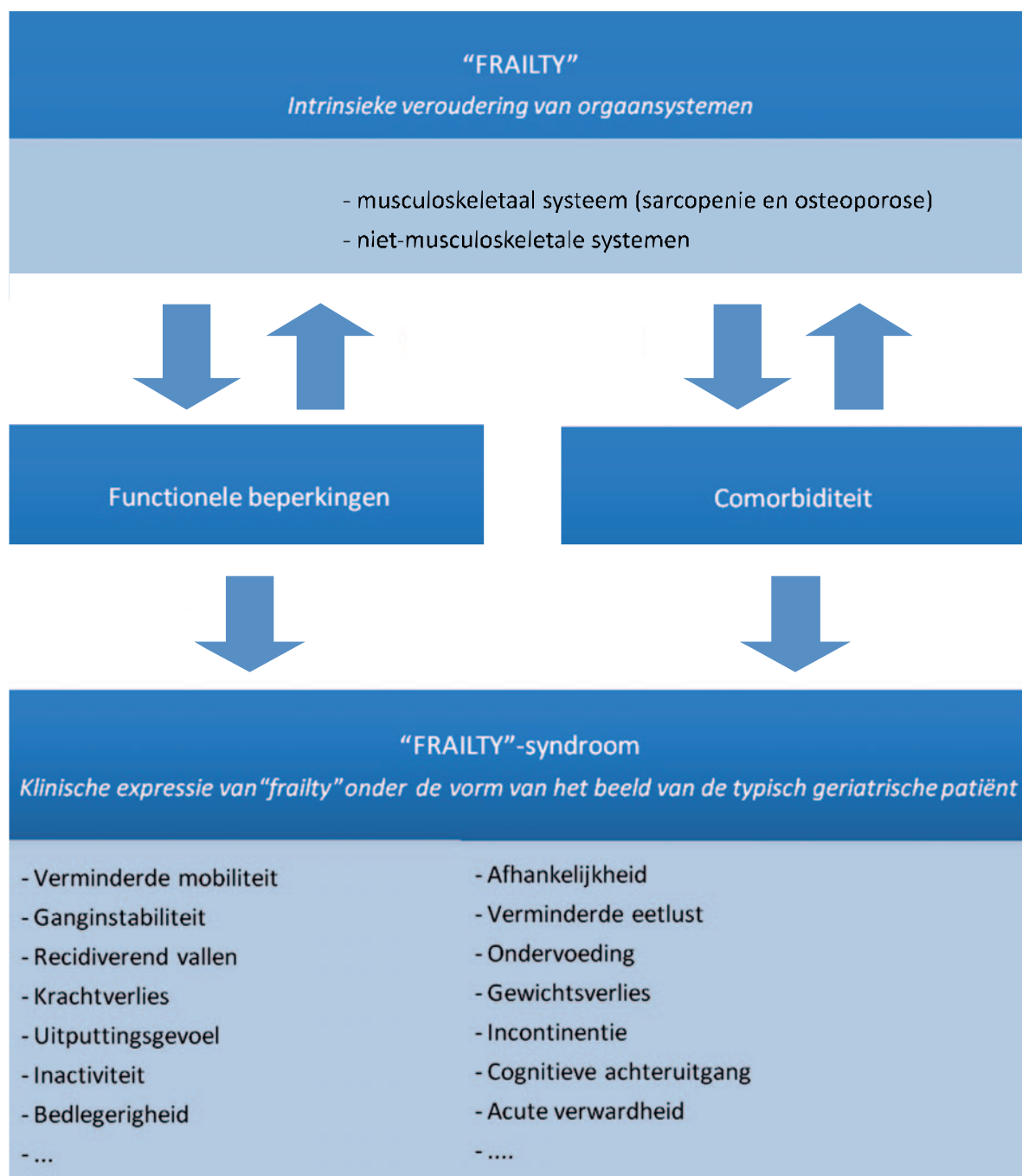


Fig. 1: Broosheid of „frailty” is de intrinsieke veroudering van orgaansystemen, met spierverzwakking of sarcopenie als 1 van de typische componenten. De voornaamste gevolgen van frailty zijn functionele beperkingen (waardoor de onafhankelijkheid gevaar loopt) en comorbiditeit (waardoor ziekteverwikkelingen en sterfte dreigen). Die gevolgen kleuren in sterke mate de klinische expressie van broosheid onder de vorm van het frailty-syndroom: het beeld van de typisch geriatrische patiënt.

combinatie van functieverlies en comorbiditeit die zich klinisch uit onder de vorm van het frailty-syndroom en verantwoordelijk is voor het typisch geriatrische profiel. Het is diezelfde combinatie die de belangrijkste uitdaging vormt binnen de geriatrie.

Hoewel ouderdomsgebonden broosheid of frailty een proces van achteruitgang is in *alle* orgaansystemen in het

menselijk lichaam, staat het musculoskeletale systeem centraal (2). Verlies van spiermassa en -kracht (sarcopenie) heeft immers een belangrijke functionele weerslag en speelt daarom een sleutelrol in de klinische expressie van ouderdomsgebonden broosheid, het bovengenoemde frailty-syndroom. Toch mag het begrip frailty, dat betrekking heeft op het hele organisme en dus zowel

musculoskeletale als niet-musculoskeletale componenten omvat, niet worden verengd tot sarcopenie. Sarcopenie draagt in belangrijke mate bij tot het frailty-syndroom, maar frailty is breder dan sarcopenie en treft ook het skelet en andere, niet-musculoskeletale orgaansystemen.

In dit overzichtsartikel worden de begrippen frailty of broosheid en sarcopenie, maar ook hun onderlinge relatie verduidelijkt. Het doel hiervan is in de steeds ouder wordende bevolking kwetsbare ouderen te herkennen om een aangepaste zorgstructuur te bieden die hen minder vatbaar maakt voor functionele achteruitgang, comorbiditeit en mortaliteit.

Bespreking

Ouderdomsgebonden sarcopenie

Sarcopenie kan omschreven worden als het leeftijdsgebonden verlies van spiermassa, spierkracht en functionaliteit. Ofschoon een bepaald verlies van spiermassa en -kracht bij het verouderen onvermijdbaar is, zal dit bij sommige personen een kritieke grens overschrijden en zich ook klinisch uiten (3). Een dergelijke vermindering van spiermassa en -kracht zal de mobiliteit verstoren (4, 5) en het risico op vallen (6), breuken (7), functionele beperkingen (4, 5, 8, 9) en zelfs sterfte (10, 11) sterk doen toenemen. Voor onderzoek, maar ook in de klinische praktijk moet het concept sarcopenie verfijnd en vertaald worden naar een operationele definitie, met criteria die toelaten om personen met sarcopenie van deze zonder te onderscheiden.

Het concept sarcopenie of het leeftijdsgebonden verlies van spiermassa en spierkracht

De spiermassa daalt van 20- tot 60-jarige leeftijd met 40% aan een gemiddelde van 1% per jaar. Op latere leeftijd neemt de spiermassa sneller af (12, 13). Bij mannen is de absolute afname meer uitgesproken dan bij vrouwen, maar het relatieve verlies is vergelijkbaar omdat mannen initieel een grotere spiermassa hebben (14, 15).

Het verschil tussen de spierkracht op 20- tot 40-jarige leeftijd en de spierkracht op 70- tot 80-jarige leeftijd varieert in cross-sectionele studies van 20 tot 40%. 90-plussers vertonen een verder krachtverlies tot 50% of meer (12). In longitudinale studies neemt de spierkracht sneller af en dit tot 3% per jaar. Net zoals bij de afname van spiermassa is het relatieve verlies van spierkracht bij mannen en vrouwen vergelijkbaar, maar het absolute verlies is groter bij mannen, die evenwel starten met een grotere spierkracht. In tegenstelling tot het verlies van spiermassa, dat bij voorkeur optreedt in de onderste ledematen, is het verlies van spierkracht vergelijkbaar in de bovenste en de onderste ledematen (16, 17).

Hoewel een verlies van spiermassa gepaard gaat met een verlies van spierkracht, blijkt uit de bovenstaande bevindingen dat het leeftijdsgebonden verlies van spierkracht groter is dan het verlies van spiermassa (17). Dit suggereert dat spiervezels bij het verouderen niet alleen

afnemen in aantal en volume waardoor de spiermassa en de spierkracht dalen, maar ook structurele en functionele veranderingen ondergaan waardoor ook de spierkwaliteit vermindert (13, 17, 18).

Sarcopenie operationeel gedefinieerd

Om voor onderzoek en in de klinische praktijk te onderscheiden wie wel of niet sarcopenie is, is er nood aan een operationele definitie van sarcopenie.

Sarcopenie wordt, naar analogie van de definitie van osteoporose, gedefinieerd als een relatieve spiermassa (perifere spiermassa (kg)/lengte (m^2)) die 2 of meer standaarddeviaties lager is dan bij een gezonde, jongvolwassen referentiepopulatie van hetzelfde geslacht (9). De perifere spiermassa kan zeer nauwkeurig gemeten worden via computertomografie (CT-scan) of magnetische kernspintomografie (MRI). Het bepalen van de spiermassa met een CT-scan of een MRI wordt echter door de hoge kostprijs en stralingsbelasting beperkt tot wetenschappelijk onderzoek. Voor de meting van de perifere spiermassa in de klinische praktijk wordt „dual-energy X-ray”-absorptiometrie (DXA) aanbevolen (19). Het alternatief voor DXA is bio-elektrische impedantieanalyse (BIA) omdat de resultaten hiervan in standaardomstandigheden goed correleren met MRI en omdat hiervan ook voor oudere personen referentiewaarden bestaan (20, 21). De antropometrische methode om de spiermassa te berekenen op basis van de omtrek en de huidplooidikte van de bovenarm is geen goed alternatief. Verouderen gaat immers gepaard met veranderingen in constitutie en verlies van elasticiteit van de huid, wat tot fouten leidt bij het gebruik van antropometrie voor het berekenen van de spiermassa bij ouderen (19, 22).

Volgens de aanbevelingen van de European Working Group on Sarcopenia in Older People moet om de diagnose van sarcopenie te stellen behalve een lage relatieve spiermassa nog minstens 1 van de 2 bijkomende criteria aanwezig zijn: een lage spierkracht of een verminderde functionaliteit. De rationale hiervoor is enerzijds dat, zoals reeds aangehaald, de spiermassa en de spierkracht niet evenredig afnemen en anderzijds dat de spierkracht niet uitsluitend afhangt van de spiermassa. Sarcopenie enkel als een afname van spiermassa definiëren zou dan ook te beperkt zijn. Een persoon die slechts aan dit criterium voldoet, is pre-sarcopenie, terwijl de persoon die daarnaast ook aan 1 of 2 van de bijkomende criteria voldoet respectievelijk sarcopenie of ernstig sarcopenie is (19).

De criteria voor de diagnose van sarcopenie zijn tot op heden echter niet gestandaardiseerd. Niet alleen verandert de drempelwaarde voor de diagnose van een lage relatieve spiermassa in functie van de gekozen referentiepopulatie en meetmethode (19, 23), maar ook voor wat betreft de 2 bijkomende criteria (spierkracht en functionaliteit) stelt de European Working Group on Sarcopenia in Older People verschillende drempelwaarden voor die variëren in functie van de gebruikte meetmethode (19). Daardoor hangt ook de prevalentie van sarcopenie af van de referentiepopulatie en de meetmethode gekozen in de operationele definitie (19). Die

prevalentie is bovendien geslachtsafhankelijk en neemt toe met de leeftijd: ongeveer 5% bij 65-plussers tot zowat 30% en 50% bij respectievelijk vrouwen en mannen van 80 jaar en ouder (14, 24).

Zoals reeds gesteld, vormt sarcopenie een kerncomponent van ouderdomsgebonden broosheid of frailty en bepaalt sarcopenie in de kliniek in belangrijke mate het geriatrische frailty-syndroom. Ouderdomsgebonden verlies van spiermassa en -kracht ligt immers aan de basis van functionele beperkingen, die centraal staan in het fenotype van de kwetsbare oudere. Zoals sarcopenie zal ook het bredere frailty-syndroom in dit artikel eerst conceptueel worden benaderd en nadien, meer onderzoeks- en praktijkgericht, vertaald in een operationele definitie.

Conceptuele benadering van frailty

Conceptueel kan frailty worden omschreven als een ouderdomsgebonden kwetsbaarheid met een verminderde weerstand tegen stressoren. Die gedaalde weerstand is het gevolg van een afname van de reservecapaciteit van een oudere persoon door een geleidelijke achteruitgang in meerdere, onderling verbonden orgaansystemen. Dit concept houdt geen rekening met psychologische of sociale domeinen, maar focust uitsluitend op de deterioratie van fysiologische systemen. Het resultaat is een toegenomen vatbaarheid voor functionele beperkingen en comorbiditeit (25, 26). Typisch voor de conceptuele benadering van frailty is dat die kwetsbaarheid inherent is aan veroudering en, min of meer, in het hele organisme toeslaat. Het gaat dus niet om een orgaanspecifiek, maar om een organismebreed probleem. Bovendien wordt deze kwetsbaarheid op een bepaalde leeftijd onvermijdelijk en ondermijnt ze, uiteindelijk, de onafhankelijkheid en het overleven van ouderen.

Zo opgevat is frailty, in tegenstelling tot wat vaak wordt aangenomen, niet hetzelfde als comorbiditeit, gevorderde leeftijd en functionele beperkingen (27, 28). Zoals eerder reeds besproken werd, zijn *comorbiditeit* en *frailty* weliswaar sterk geassocieerd en versterken ze elkaar, maar frailty kan ook onafhankelijk van comorbiditeit voorkomen en de aanwezigheid van comorbiditeit leidt niet vanzelf tot frailty (29, 30). Ook *ouderdom* is verbonden met frailty, maar is niet hetzelfde. Heel wat ouderen kunnen immers allermist als frail worden beschouwd. Een hoge leeftijd valt dus niet per definitie samen met frail worden, al neemt de prevalentie van frailty wel onvermijdelijk toe met de leeftijd (30, 31). Ten slotte beschikt frailty weliswaar voor tot *functionele beperkingen* en maken deze functionele beperkingen de betrokken ouderen nog meer kwetsbaar, maar ook frailty en functionele beperkingen zijn geen synoniemen. Enerzijds hebben niet alle personen die frail zijn functionele beperkingen en anderzijds kunnen functionele beperkingen ook het gevolg zijn van bepaalde aandoeningen (31). Hoewel frailty dus onafhankelijk kan voorkomen van functionele beperkingen,

is ze er wel mee geassocieerd. Zoals aangegeven in de conceptuele benadering van frailty, zijn oudere personen door een verminderde reservecapaciteit immers vatbaarder voor stressoren zoals ziekte of trauma en lopen zij een groter risico op een functionele weerslag. Vandaar de associatie van frailty met een verminderde zelfredzaamheid door beperkingen in de „activiteiten van het dagelijkse leven” (ADL) (31-33) en „instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven” (IADL) (33-35), een verlies van mobiliteit, recidiverend vallen (31, 34, 35) en (heup- of wervel)fracturen (32, 34-36). Frailty verhoogt ook de kans op hospitalisatie (31, 32), institutionalisatie (33, 37) en zelfs overlijden: in vergelijking met niet-kwetsbare ouderen lopen kwetsbare ouderen een duidelijk hoger risico om de daaropvolgende jaren te overlijden (31-35, 37, 38). Deze associaties blijven ook na correctie voor demografische variabelen of onderliggende aandoeningen bestaan (31, 32).

Musculoskeletale en niet-musculoskeletale component van frailty

Eerder werd reeds aangegeven dat achteruitgang van het musculoskeletale systeem (sarcopenie) een centrale component is van frailty. Verlies van spiermassa en de gevolgen hiervan op de spierkracht verhogen immers het risico op functionele beperkingen, vallen, breuken en zelfs sterfte (10, 11). Een uitgebreide bespreking van de klinische gevolgen van sarcopenie is terug te vinden in een recent overzicht (18). Vanaf de leeftijd van 25-30 jaar daalt het inspanningsvermogen per decennium met ongeveer 10%. Hierdoor vragen de ADL van oudere personen inspanningen die dicht bij hun limietvermogen liggen, waardoor functionele beperkingen uiteindelijk onvermijdelijk worden. Sarcopenie heeft op hoge leeftijd dan ook een belangrijke functionele weerslag en weegt om die reden sterk door in de klinische expressie van frailty, het eerder genoemde frailty-syndroom. Het is echter onvolledig om frailty te verengen tot sarcopenie of musculoskeletale frailty omdat ook de met de jaren onvermijdelijke achteruitgang van niet-musculoskeletale orgaansystemen bijdraagt tot de kwetsbaarheid van ouderen en hen vatbaar maakt voor functiebeperkingen en comorbiditeit.

Patiënten met een heupfractuur als typevoorbeeld van kwetsbare ouderen

De betrokkenheid van zowel musculoskeletale als niet-musculoskeletale systemen in de kwetsbaarheid van ouderen blijkt uit het definitief verhoogde mortaliteitsrisico van ouderen met een heupfractuur. Uit een recente grootschalige analyse blijkt immers dat de prognose van patiënten met een heupfractuur, in tegenstelling tot wat vroeger werd aangenomen, *niet* normaliseert na een kwetsbare periode van 6 tot 12 maanden, een periode waarin vooral medische verwikkelingen centraal staan (39). Zelfs na geslaagde heelkunde en intensieve revalidatie *blijft* de prognose relatief ongunstig, met ook na 10 tot 15 jaar een mortaliteit die 3 tot 4 keer hoger ligt dan verwacht. Dit wijst erop dat ouderen die een heup

breken geen „gemiddelde” ouderen zijn, maar patiënten met een uitgesproken ouderdomsgebonden kwetsbaarheid die niet uitsluitend musculoskeletaal toeslaat. Naast osteoporose en sarcopenie hebben oudere patiënten met een heupfractuur een brede onderliggende comorbiditeit (40). De kwetsbaarheid uit zich dan ook niet alleen musculoskeletaal (vallen, breuken, enz.), maar ook niet-musculoskeletaal (hartfalen, infectiegevaar, enz.). Het blijvend verhoogde mortaliteitsrisico, ook jaren na de breuk, bevestigt die brede onderliggende kwetsbaarheid. Patiënten met een heupfractuur hebben om die reden, naast osteoporosebehandeling en fractuurpreventie, nood aan geriatrische nazorg (41).

Factoren die bijdragen tot ouderdomsgebonden broosheid of frailty

Als frailty een proces van veroudering is in alle orgaan-systemen, stelt zich de vraag welke mechanismen daartoe bijdragen. Aangezien frailty een organisme breed probleem is, wordt aangenomen dat de typische determinanten van het frailty-syndroom toeslaan in verschillende weefsels en organen. Factoren die bijdragen tot de ouderdomsgebonden kwetsbaarheid, zijn dan ook veelal factoren waarvan aangetoond is (of vermoed wordt) dat ze diverse componenten van het frailty-syndroom kunnen beïnvloeden (spierkrachtdaling, botverzwakking, huidatrofie, hartfalen, enz.). Het valt buiten het bestek van dit artikel om dieper in te gaan op die factoren, maar onder meer een chronisch laaggradig ontstekingsprofiel en leeftijdsgebonden hormoon dalingen worden in verband gebracht met ouderdomsgebonden broosheid (38, 42-47). Toch moet benadrukt worden dat de besproken mechanismen van frailty tot op zekere hoogte speculatief blijven en vaak steunen op associatiestudies. Of en vooral in welke mate de besproken factoren precies bijdragen tot de progressie van frailty, blijft onduidelijk.

Operationele benadering van frailty

Zoals sarcopenie kan ook de bredere frailty zowel conceptueel (kwalitatief of beschrijvend) als operationeel (kwantitatief of criteriagebaseerd) worden benaderd. Om in de praktijk te onderscheiden wie frail is en om het effect van interventies te beoordelen, is er nood aan een operationele definitie van het frailty-syndroom. Er bestaan 2 soorten operationele definities. De eerste soort is gebaseerd op criteria waaraan iemand moet beantwoorden om als frail te worden beschouwd. Zoals verder zal blijken, steunen dergelijke operationele definities vooral op de musculoskeletale component van het frailty-syndroom. Het aantal „tekortkomingen” („deficits”) optellen is een alternatieve manier om het frailty-syndroom klinisch te definiëren.

Het frailty-syndroom volgens Fried et al.

De meest gebruikte operationele definitie van frailty is deze van Linda Fried et al. (31). Zij stelden een fenotype-definitie van frailty voor die bestaat uit 5 elementen:

niet-intentioneel gewichtsverlies, spierzwakte, een verminderde wandelsnelheid, een gedaald uithoudingsvermogen en verminderde lichamelijke activiteit. Een persoon is frail wanneer minstens 3 van deze criteria aanwezig zijn, terwijl personen die slechts aan 1 of 2 criteria voldoen „pre-frail” of „intermediate frail” zijn en personen zonder enig criterium bestempeld worden als „niet-frail” of „robust”.

Voor de omschrijving van deze 5 elementen baseerden Fried et al. zich op gegevens uit de „Cardiovascular health study” (CHS), een grootschalig onderzoek bij 5.317 mannen en vrouwen van 65 jaar en ouder (48). „Niet-intentioneel gewichtsverlies” werd gedefinieerd als een onvrijwillige gewichts daling met minimaal 4,5 kg in het voorbije jaar. „Spierkracht” werd 3 keer in de dominante hand gemeten met een handdynamometer en van „spierzwakte” was sprake wanneer de maximale handknijpkracht (kg) zich in het laagste kwintiel bevond van de studiepopulatie (aangepast voor geslacht en „body mass index”). „Wandelsnelheid” werd gedefinieerd als het aantal seconden nodig om in een normaal wandeltempo 4,5 m (15 „feet”) te wandelen; „verminderde wandelsnelheid” werd aangevinkt bij een waarde in het laagste kwintiel (ditmaal gecorrigeerd voor geslacht en lengte). Een „gedaald uithoudingsvermogen” werd gedefinieerd als een positief antwoord op de vraag: „kost wat u doet moeite?” of „komt u moeilijk op gang?”; een bevestigend antwoord op deze vragen wijst op een vermindering van het maximale zuurstofopnamevermogen (VO_{2max}) (49). De „lichamelijke activiteit” ten slotte werd geschat door 18 vrijetijdsactiviteiten over de voorbije week te bevragen. Op basis hiervan werd het weekverbruik in kilocalorieën berekend. Per geslacht werd een waarde in het laagste kwintiel geïnterpreteerd als „verminderde lichamelijke activiteit”.

Een operationele definitie maken van een brede entiteit zoals frailty betekent onvermijdelijk dat niet alle mogelijke klinische expressievormen van het frailty-syndroom vervat kunnen zijn in de definitie. Typisch wordt, zoals ook in de benadering van Fried et al., prioriteit gegeven aan die domeinen die eenvoudig en betrouwbaar gemeten kunnen worden. Gezien het belang van de musculoskeletale component van frailty mag het niet verwonderen dat sarcopenie sterk doorweegt in elke operationele benadering. Daarbij verwijst spierzwakte rechtstreeks naar sarcopenie, maar ook gewichtsverlies is ten dele het gevolg van de daling van de spiermassa bij het ouder worden. Ook de functionele domeinen (verminderde wandelsnelheid, verminderd uithoudingsvermogen en verminderde lichamelijke activiteit) zijn in sterke mate klinische expressies van sarcopenie (50).

De kracht van de operationele definitie van frailty door Fried et al. ligt in het voorspellende vermogen van die definitie: het aantoonbare vermogen om klinische eindpunten te voorspellen, zoals het risico op vallen, verminderde mobiliteit en functionele achteruitgang, maar ook de kans op hospitalisatie of zelfs sterfte bij ouderen (31).

TABEL 1

Criteria voor de diagnose van „frailty” of broosheid in de „Cardiovascular health study” (CHS) (31), de „Women’s health initiative observational study” (WHI-OS) (32), de „Osteoporotic fractures in men study” (MrOS) (51) en de „Study of osteoporotic fractures” (SOF) (34, 35).

	CHS (n = 5.317 ♂ en ♀ ≥ 65 j)	WHI-OS (n = 40.657 ♀ ≥ 65-79 j)	MrOS (n = 5.993 ♂ ≥ 65 j)	SOF (n = 6.701 ♀ n = 3.132 ♂)
Componenten van „frailty” of broosheid	Definitie	Definitie	Definitie	Definitie
Gewichtsverlies	Niet-intentioneel verlies van 4,5 kg in het voorbije jaar	Niet-intentioneel verlies van ≥ 5% van het gewicht in de voorbije 2 jaar	Perifere spiermassa (DXA) in het laagste kwintiel	Verlies van ≥ 5% van het gewicht in de voorbije 2 jaar
Spierzwakte	Handknijpkracht (kg): ♂: BMI ≤ 24: ≤ 29 BMI 24,1-28: ≤ 30 BMI > 28: ≤ 32 ♀: BMI ≤ 23: ≤ 17 BMI 23,1-26: ≤ 17,3 BMI 26,1-29: ≤ 18 BMI > 29: ≤ 21	Rand-36 physical function scale: score < 75 op 100	Handknijpkracht (kg): BMI ≤ 24: ≤ 29 BMI 24,1-26: ≤ 30 BMI 26,1-28: ≤ 30 BMI > 28: ≤ 32	Niet mogelijk om 5 x uit een stoel recht te komen zonder de armen te gebruiken
Verminderde wandelsnelheid	Tijd om 4,5 m te wandelen: ♂: L ≤ 173 cm: ≥ 7 s L > 173 cm: ≥ 6 s ♀: L ≤ 159 cm: ≥ 7 s L > 159 cm: ≥ 6 s	Rand-36 physical function scale: score < 75 op 100	Tijd om 6 m te wandelen: / L ≤ 174 cm: ≤ 0,98 m/s L > 174 cm: ≤ 1,06 m/s	
Gedaald uithoudingsvermogen	Positief antwoord op 1 van de 2 vragen > 3-4 dagen per week: „kost wat u doet moeite?” of „komt u moeilijk op gang?”	Rand-36 vitality scale: score < 55 op 100	Antwoord „weinig” of „niet” op de vraag: „hoe vaak in de laatste 4 weken had u veel energie?”	Negatief antwoord op de vraag: „voelt u zich vol energie?”
Verminderde lichamelijke activiteit	Energieverbruik tijdens de laatste week (o.b.v. de Minnesota leisure time activity questionnaire): ♂: < 383 kcal/week ♀: < 270 kcal/week	Energieverbruik tijdens de laatste week (o.b.v. een vragenlijst over de frequentie en de duur van wandelen en milde, matige en zware activiteiten) in het laagste kwartiel	Physical activity scale for the elderly: score < 89,6 op 486	/

BMI: body mass index; DXA: „dual energy x-ray”-absorptiometrie

Een keuze aan operationele definities

Het was de verdienste van Fried et al. dat zij als eersten frailty operationeel vertaalden naar een klinisch bruikbare en gevalideerde definitie en hun voorbeeld werkte inspirerend. Verschillende onderzoekers definieerden frailty op hun beurt en bleven steunen op de 5 domeinen van Fried et al. (32, 33, 51-54). Wel werden de meetmethoden voor sommige componenten aangepast of werd gebruikgemaakt van vereenvoudigde frailty-indices (tabel 1).

Zo werden in de frailty-definitie van de „Women’s health initiative observational study” (WHI-OS) spierkracht en wandelsnelheid niet bepaald aan de hand van

metingen, maar op basis van een vragenlijst, de „Rand-36 physical function scale”, waarop een persoon zelf zijn fysieke functioneren invult. Dit wordt beschouwd als een behoorlijk alternatief voor het meten van spierkracht en wandelsnelheid (32). In de „Osteoporotic fractures in men study” (MrOs) werd niet het gewichtsverlies over het voorbije jaar gemeten zoals in de operationele definitie van Fried et al., maar de perifere spiermassa met DXA. Dit is een betere maat voor sarcopenie dan recent gewichtsverlies omdat gewichtsverlies mogelijk geen nauwkeurige weergave is van veranderingen in de spiermassa. Bovendien kan spierverslechting gemaskeerd worden door een gelijktijdige toename van de vetmassa (51).

Andere onderzoekers hebben pogingen ondernomen om de frailty-definitie van Fried et al. te optimaliseren door elementen toe te voegen of integendeel te vereenvoudigen door criteria te laten vallen. Ter aanvulling van het louter fysieke frailty-fenotype van Fried et al. werden psychosociale factoren voorgesteld, zoals angst en eenzaamheid (55-57) of depressieve symptomen (55-58), maar ook cognitieve scores (55-59). De mate waarin dergelijke bijkomende factoren de voorspellende waarde van frailty op ongewenste gezondheidsuitkomsten verbeteren, blijft onduidelijk (60). Anderzijds worden door sommige onderzoekers elementen weggelaten om de definitie van frailty bruikbaar te maken in de klinische praktijk. Voor het bepalen van de drempelwaarden voor spierzwakte, verminderde wandelsnelheid en verminderde lichamelijke activiteit volgens Fried et al. moet immers de verdeling van deze kenmerken in de betrokken populatie gekend zijn en is een correctie nodig voor factoren zoals lengte en gewicht. Bovendien is het meten van de wandelsnelheid en de lichamelijke activiteit tijdsintensief. In verschillende studies werden dan ook eenvoudigere frailty-indices voorgesteld. Zo werden in de SOF-index van de „Study of osteoporotic fractures” (SOF) enkel gewichtsverlies, spierzwakte en een gedaald uithoudingsvermogen als criteria gebruikt (tabel 1). „Gewichtsverlies” werd in de SOF gedefinieerd als een verlies van 5% of meer van het lichaamsgewicht tijdens een follow-up van 2 jaar, „spierzwakte” betekende het onvermogen om 5 keer uit een stoel recht te komen zonder de armen te gebruiken en een „gedaald uithoudingsvermogen” ten slotte werd vastgesteld bij een negatief antwoord op de vraag: „voelt u zich vol energie?” Een persoon met 2 of 3 criteria werd beschouwd als frail, iemand met slechts 1 criterium als pre-frail en iemand zonder criteria als niet-frail (34, 35).

Een groeiend aantal frailty-schalen is dan ook beschikbaar, maar de klinische en de onderzoekswaarde van die verschillende indices lijkt vergelijkbaar. Zo bleek de voorspellende waarde (de mate waarin ongewenste gezondheidsuitkomsten kunnen worden voorspeld) van de operationele frailty-definitie van Fried et al. (31) vergelijkbaar met de voorspellende waarde van alternatieve indices die de criteria van Fried et al. in licht aangepaste vorm gebruikten (32, 33). Ook de eenvoudige SOF-index bleek het risico op vallen, breuken, functionele beperkingen en mortaliteit net zo goed te voorspellen als de uitgebreidere definitie van Fried et al. (31).

Frailty herkennen op basis van het aantal tekortkomingen (deficits)

Naast de operationele definities gebaseerd op overwegend functionele criteria zijn er ook indices waarvoor een hele reeks tekortkomingen geïdentificeerd moeten worden aan de hand van een globaal geriatrisch bilan („comprehensive geriatric assessment”) (61). Een gekend voorbeeld hiervan is de frailty-index van Rockwood en Mitnitski (62). Deze frailty-index drukt de verhouding uit van het aantal vastgestelde ten opzichte van het totale aantal mogelijke tekortkomingen van een persoon

onder de vorm van een score die de waarschijnlijkheid aangeeft dat deze persoon frail is (62, 63). Tientallen items worden daarbij nagegaan. Binnen dit globale geriatrische bilan worden niet alleen symptomen, klinische bevindingen en ziektebeelden, maar ook functionele beperkingen en afwijkende biochemische, electrocardiografische en radiografische bevindingen ingebracht als tekortkomingen (64). Waar de definitie van Fried et al. de nadruk legt op functionele beperkingen ten gevolge van frailty, brengt de frailty-index van Rockwood en Mitnitski ook, onder andere, comorbiditeit in rekening (62, 65).

Ondanks die verschillende benadering blijken de indices van Fried et al. en Rockwood en Mitnitski goed te correleren en een vergelijkbare voorspellende waarde te hebben naar functionele prognose, hospitalisatie, institutionalisatie en mortaliteit (66). De klinische toepasbaarheid van beide definities verschilt echter sterk. Waar de eerste gemakkelijk werkbaar is, zeker onder vereenvoudigde vorm, vraagt de frailty-index van Rockwood en Mitnitski een uitgebreide en tijdrovende evaluatie op verschillende domeinen. In de meeste studies wordt dan ook de voorkeur gegeven aan de operationele definitie van Fried et al. (67). Een voordeel van de frailty-index van Rockwood en Mitnitski is wel dat deze door een zorgvuldig comprehensive geriatric assessment de beide aspecten van het frailty-syndroom (functionele beperkingen en ziektebeelden) in kaart brengt en zo de typisch geriatrische patiënt identificeert. Dit laat toe interventies in te stellen die vertrekken vanuit de individuele en specifieke noden van de broze, typisch geriatrische patiënt.

Frailty niet verengen tot comorbiditeit

Zoals besproken, kenmerkt het frailty-syndroom zich klinisch door de typisch geriatrische combinatie van functieverlies en comorbiditeit. Waar het eerste type operationele definities van dit syndroom, zoals die van Fried et al., vooral uitgaat van de aanwezige functionele beperkingen, brengt het tweede type, zoals de definitie van Rockwood en Mitnitski, zowel functionele beperkingen als comorbiditeiten in rekening (tekortkomingen). Een derde weg zou erin kunnen bestaan om het frailty-syndroom te definiëren via het aantal ziektebeelden. Een typevoorbeeld van een dergelijke aanpak is de gekende charlson-index voor comorbiditeit. In deze index wordt aan 19 comorbiditeiten een score toegekend op basis van het relatieve sterfterisico. Het instrument was oorspronkelijk bedoeld als maat voor de eenjaarsoverleving bij gehospitaliseerde patiënten met verschillende aandoeningen en is nadien gevalideerd voor het voorspellen van onder meer de eenjaarsoverleving bij borstkanker, de eenjaarsoverleving en functionele prognose na een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA), de vijfjaarsoverleving bij niet-kleincellig longcarcinoom en de perioperatieve en globale mortaliteit en de duur van de hospitalisatie bij patiënten die geopereerd werden aan een colorectaal carcinoom (68-72). Uit de literatuur blijkt weliswaar dat bepaalde

frailty-indices gecorreleerd zijn met de charlson-index voor comorbiditeit (73, 74), maar zelf wordt deze index *niet* gebruikt om frailty te definiëren. Zoals aangegeven, zijn broosheid en comorbiditeit immers verschillende begrippen. Of een comorbiditeitsindex, zoals de typische frailty-schalen, voorspellend is voor functieverlies, hospitalisatie, institutionalisatie of mortaliteit, is bovendien nooit aangetoond.

Prevalentie van het frailty-syndroom

De prevalentie van het frailty-syndroom hangt af van de bestudeerde patiëntengroep en de gebruikte operationele definitie. Prevalentieschattingen lopen dan ook sterk uiteen omdat de bestudeerde patiëntengroepen verschillen en meerdere definities met verschillende criteria gebruikt worden (75). Ongeacht de gebruikte criteria neemt de prevalentie van het syndroom echter toe met de leeftijd. Waar in de leeftijdsgroep van 50 tot 65 jaar minder dan 5% als frail kan worden bestempeld (53), is dit bij 90-plussers opgelopen tot meer dan 25% (30, 31).

Ook is het zo dat de prevalentie van frailty hoger ligt bij vrouwen dan bij mannen. De verklaring hiervoor is enerzijds dat vrouwen vaker sarcopenie worden, onder meer door chronische ondervoeding. Bovendien hebben vrouwen een lagere vetvrije massa en overschrijden zij bij het verliezen van vetvrije massa met het verouderen sneller een voor frailty kritieke drempel (76).

Behandeling van het frailty-syndroom

Operationele frailty-indices zoals die van Fried et al. (31) maken een onderscheid tussen verscheidene stadia van broosheid en drukken dit uit met termen als niet-frail, pre-frail en frail (31). Het ontwikkelen van frailty is dan ook een dynamisch proces. In een prospectief onderzoek waarbij over een verloop van jaren de spontane evolutie van het frailty-syndroom bestudeerd werd bij personen van 70 jaar en ouder, bleek dat de transitie tussen de aangrenzende stadia van frailty niet uitzonderlijk is en, zoals verwacht, vrijwel uitsluitend verloopt naar *meer* kwetsbaarheid. Een omgekeerde evolutie van frail naar niet-frail komt bij onbehandelde patiënten nauwelijks voor (77).

Toch is frailty tot op zekere hoogte behandelbaar. Die behandeling heeft in de eerste plaats tot doel het proces te vertragen of althans de negatieve gevolgen van frailty maximaal te vermijden. In wat volgt, worden een aantal behandelingsopties bij kwetsbare ouderen overlopen. Zowel de musculoskeletale als de niet-musculoskeletale componenten van het frailty-syndroom komen daarvoor in aanmerking.

Behandeling van musculoskeletale frailty

Aangezien sarcopenie met spierzwakte en functionele beperkingen centraal staat bij kwetsbare ouderen, is een essentieel element in de behandeling van het frailty-syndroom gericht tegen sarcopenie. Vooral oefentherapie,

vitamine D-substitutie en de toediening van androgenen, groeihormoon en voedingssupplementen werden bestudeerd, maar ook valpreventieve maatregelen en osteoporosebehandeling zijn vaak aangewezen.

Weerstandstraining heeft bewezen effecten tegen sarcopenie. Uit meta-analysen blijkt dat weerstandsoefeningen effectief zijn om bij oudere personen de spierkracht (78, 79) en de functionaliteit (78) te verbeteren. Dat zelfs kwetsbare ouderen voordeel halen uit oefentherapie, blijkt uit een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij geïnstitutionaliseerde ouderen met een gemiddelde leeftijd van 87 jaar. In dit onderzoek verhoogde weerstandstraining de spierkracht en in mindere mate de spiermassa, met een gevoelige verbetering van de mobiliteit en de spontane fysieke activiteit (80). Een optimaal oefenschema lijkt te bestaan uit 3 reeksen van 10 herhalingen met een intensiteit van 70 tot 80% van de maximale weerstand en dit 3 keer per week. Hiermee kan na 8 weken een aanzienlijke krachttoename bekomen worden (tot 175%) (81). Na het stoppen van de oefentherapie blijft de verhoogde spierkracht gedurende 12 weken bestaan, waarna deze opnieuw afneemt. Eén oefensessie per week volstaat om deze achteruitgang te voorkomen. Een alternatief voor weerstandstraining is *vibratietraining*. Hierbij staat de persoon op een platform dat verticale sinusoidale vibraties genereert. Deze mechanische stimuli activeren de spierspoeltjes, wat resulteert in de activatie van α -motorneuronen en de spiercontractie initieert (82). Vibratietraining vergroot net zoals weerstandstraining de spiermassa en de spierkracht en in een aantal studies zijn bovendien positieve effecten op de botdensiteit vastgesteld (83, 84).

Voor de behandeling van sarcopenie met *androgenen* bij de man zijn er daarentegen onvoldoende argumenten. Het effect van de toediening van testosteron aan kwetsbare mannen met een laag testosterongehalte werd maar recentelijk onderzocht (85). In een gerandomiseerde klinische studie werden mannen van 65 jaar en ouder met een verminderde testosteronspiegel en minstens 1 criterium van frailty volgens de definitie van Fried et al. gedurende 6 maanden behandeld met testosteron (85). De toediening van testosteron ging gepaard met een toename van de spiermassa en een verbetering van de spierkracht. Ook was er een verbetering in het fysieke functioneren, althans in een groep van oudere (≥ 75 jaar) en bijzonder kwetsbare mannen (minstens 2 criteria van Fried et al. aanwezig). Bijkomende studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen in een grotere patiëntengroep en over een langere behandelingsduur. Bovendien moet rekening gehouden worden met de mogelijk nadelige effecten van testosteron zoals prostaatacarcinoom of cardiovasculaire risico's.

Ook *groeihormoon* kan niet worden beschouwd als een behandeling van sarcopenie en frailty. De klinische meerwaarde bij kwetsbare ouderen is immers allermist aangetoond. Studies over de toediening van groeihormoon tijdens de normale veroudering tonen weliswaar dat de vetvrije massa toeneemt, maar de toename van spiermassa gaat niet steeds gepaard met een functionele verbetering (86-89). Bovendien zijn ouderen gevoelig voor de bijwerkingen van groeihormoon.

Voor *voedingssupplementen* is er evenmin plaats in de behandeling van frailty. Dergelijke supplementen geven wel een gewichtstoename, maar hebben geen aantoonbaar effect op de spiermassa, de spierkracht en de functionele beperkingen (80, 90).

Naast het verbeteren van de spiermassa en de spierkracht is ook *valpreventie* essentieel bij kwetsbare ouderen. Een uitgebreide bespreking van de aanpak van (recidiverend) vallen bij ouderen is terug te vinden in een recent overzicht (91). Typische indicaties voor een gangpatroonanalyse en valrisicoscreening zijn een voorgeschiedenis van recidiverend vallen tijdens de voorbije 12 maanden, een score van meer dan 14 seconden op de „timed-up-and-go”-test of een onevenwichtig gangpatroon tijdens deze test. Valpreventieve maatregelen zijn maar effectief wanneer ze multifactorieel werken en gericht worden op specifieke – de tijdens de evaluatie geïdentificeerde – risicofactoren.

Daarnaast moet systematisch *substitutie met calcium en vitamine D* overwogen worden ter correctie van de secundaire hyperparathyreoïdie die het gevolg is van de negatieve calciumbalans bij het verouderen. Substitutie therapie bij kwetsbare ouderen bestaat typisch uit een dagdosys van 1.000-1.200 mg calcium en 800 IE vitamine D. Een grootschalige meta-analyse bevestigde recentelijk dat een behandeling met calcium en vitamine D het risico op perifere breuken bij ouderen met 10-15% vermindert (92). Naast een verminderde botafbraak is het effect van substitutietherapie ook toe te schrijven aan een bescherming tegen vallen onder behandeling met vitamine D. Globaal vermindert vitamine D (in vergelijking met calcium of een placebo) het valrisico met meer dan 20% en dit bij zowel ambulante als gehospitaliseerde ouderen (93). Vitamine D bindt zich immers aan receptoren voor vitamine D in de skeletspieren (94, 95) en resulteert in een toegenomen spierkracht (96, 97) en een toegenomen dynamische en posturale stabiliteit (97, 98).

Ten slotte moet er bij bewezen *osteoporose* gestart worden met medicijnen onder de vorm van *antiresorptieve of anabole therapie*. Zelfs bij broze ouderen met gevorderde osteoporose en een doorgemaakte heupfractuur beschermen medicijnen tegen osteoporose tegen fractuurrecidieven met, onder therapie, zelfs een aantoonbare daling van het sterfterisico (99, 100). Dat net kwetsbare ouderen het meeste baat hebben bij een osteoporosebehandeling, mag niet verwonderen. Medicijnen tegen osteoporose zullen – ongeacht de leeftijd – beschermen tegen breuken en die bescherming neemt, in *absolute* termen, zelfs toe met de leeftijd (101). Een vergelijkbare *relatieve* risicoreductie (zoals een vermindering van de kans op heupfracturen met 40%) zal zich immers vertalen in een grotere *absolute* risicoreductie bij ouderen, om de eenvoudige reden dat ouderen een hoger basisrisico hebben. Recent onderzoek met strontiumrelaet bevestigde dat bij kwetsbare ouderen – die de meeste kans lopen op breuken – het aantal te behandelen patiënten om 1 breuk te vermijden („number needed to treat”) het kleinst is en de kostenefficiëntie het hoogst

(36). Ook voor de *gevolgen* van breuken maken medicijnen tegen osteoporose bij ouderen meer verschil. Een effect op het aantal opnames in rusthuizen of op de sterfte zal uitblijven wanneer niet-bejaarden worden behandeld. Dat komt omdat, ook zonder behandeling, de basissterfte of de nood aan opname in een instelling veel beperkter is in die groep. Hetzelfde geldt voor het bereikbare verschil in levenskwaliteit dat veel groter is bij hoogbejaarden omdat het verlies aan levenskwaliteit, bij een fractuur veel groter is in die groep. Ouderen hebben dan ook, voor elke vermeden breuk, een grotere winst aan levenskwaliteit.

Globale geriatrische benadering van het frailty-syndroom

Omdat frailty breder is dan de louter musculoskeletale component, vraagt het syndroom om een *globale* geriatrische benadering die ook rekening houdt met de kwetsbaarheid in andere orgaansystemen. De ongunstige prognose van oudere patiënten met een heupfractuur werd als typevoorbeeld besproken van een organismebrede, ouderdomsgebonden kwetsbaarheid die, ook jaren na de breuk, blijft voorbeschikken tot functioneel verval, comorbiditeit en mortaliteit (41). Patiënten met een heupfractuur vragen om een breed beleid waarin naast heelkunde, revalidatie en medicijnen tegen osteoporose ook geriatrische nazorg wordt geboden. Patiënten met een heupfractuur en bij uitbreiding broze, typisch geriatrische ouderen zijn dan ook kandidaten voor een comprehensive geriatric assessment. Daarbij worden beide componenten van het frailty-syndroom (de functionele weerslag en de onderliggende comorbiditeit) nauwkeurig in kaart gebracht. Dit vormt de basis voor medische opvolging en een individueel behandelingstraject. De meerwaarde van een dergelijke benadering is onbetwistbaar aangetoond (41, 102).

Aangepaste zorg bieden aan kwetsbare ouderen wordt in deze vergrijzende bevolking een uitdaging van eerste orde. Kwetsbare ouderen herkennen door oog te hebben voor functionaliteit en comorbiditeit is de eerste stap om via gerichte interventies de levenskwaliteit en de onafhankelijkheid op hoge leeftijd te beschermen en ziekteverwikkelingen te voorkomen. Het comprehensive geriatric assessment laat toe om op een systematische manier in een ziekenhuisomgeving of een huisartsenpraktijk kwetsbare ouderen op te sporen. Het staat dan ook centraal in de geriatrie, zoals recentelijk nog besproken in een overzicht (61).

Besluit

Kwetsbare ouderen zijn ouderen met een gedaalde reservecapaciteit in verschillende fysiologische systemen. Hierdoor worden ze gevoelig voor functionele beperkingen en vatbaar voor comorbiditeit, neemt het risico op institutionalisatie en hospitalisatie toe en is de sterftekans verhoogd. Om deze negatieve gevolgen te beperken en zo mogelijk te voorkomen, is het essentieel om in een vergrijzende bevolking frailty tijdig te herkennen en aangepaste zorg te bieden. Ouderdomsgebonden broosheid

vraagt om een globaal geriatrisch nazicht dat functionaliteit en comorbiditeit zorgvuldig in beeld brengt, als ook behandeling en opvolging biedt op maat van de individuele oudere.

Dankbetuiging

Dr. S. Boonen is fundamenteel klinisch navorser van het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO) en houder van de leerstoel in Gerontologie en Geriatrie aan de K.U.Leuven.

M. Dejaeger en E. Gielen droegen in gelijke mate bij tot de totstandkoming van dit artikel. De auteurs willen prof. dr. M. Petrovic (Dienst Geriatrie, UZ Gent) bedanken voor kritisch nazicht en nuttige suggesties.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Frailty: a syndrome at the core of geriatric medicine

Frailty is the progressive decline in physiologic reserves of multiple organ systems which, at some point, inevitably occurs with age. Contributing factors may include age-related changes of immunologic, neuroendocrine and metabolic nature.

From a clinical perspective, the main complications of frailty are functional decline, comorbidity, institutionalization, hospitalization and death. The phenotype of frailty is referred to as the frailty syndrome and constitutes a major characteristic of the geriatric patient. Although age-related frailty affects both musculoskeletal and non-musculoskeletal systems, sarcopenia (the loss of muscle mass and strength) constitutes one of the main components of the clinical frailty syndrome. As a result, the operational definitions of „frailty” and the therapeutic strategies in older patients often tend to focus on the clinical consequences of sarcopenia.

Literatuur

- GONDO Y, HIROSE N, ARAI Y, et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 305-310.
- BORTZ WM 2ND. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M283-M288.
- VANDERVOORT AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002; 25: 17-25.
- VISSER M, KRITCHEVSKY SB, GOODPASTER BH, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 897-904.
- VISSER M, GOODPASTER BH, KRITCHEVSKY SB, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 324-333.
- MORELAND JD, RICHARDSON JA, GOLDSMITH CH, CLASE CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1121-1129.
- LANG T, CAULEY JA, TYLAVSKY F, et al. Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging and body composition study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 513-519.
- JANSSEN I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 56-62.
- BAUMGARTNER RN, KOEHLER KM, GALLAGHER D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
- RANTANEN T, HARRIS T, LEVEILLE SG, et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M168-M173.
- RANTANEN T, VOLPATO S, FERRUCCI L, HEIKKINEN E, FRIED LP, GURALNIK JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 636-641.
- DOHERTY TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-1727.
- LANG T, STREEPER T, CAWTHON P, BALDWIN K, TAAFFE DR, HARRIS TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 543-559.
- MELTON LJ 3RD, KHOSLA S, CROWSON CS, O'CONNOR MK, O'FALLON WM, RIGGS BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 625-630.
- GALLAGHER D, VISSER M, DE MEERSMAN RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 1997; 83: 229-239.
- JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, WANG ZM, ROSS R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89: 81-88.
- GOODPASTER BH, PARK SW, HARRIS TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059-1064.
- GODDEERIS K, PELEMANS W, DEJAEGER E, BOGAERTS A, VERSCHUEREN S, BOONEN S. Ouderdomsgebonden sarcopenie. *Tijdschr Geneesk* 2008; 64: 844-849.
- CRUZ-JENTTOFT AJ, BAEYENS JP, BAUER JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
- JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, BAUMGARTNER RN, ROSS R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89: 465-471.
- KYLE UG, GENTON L, KARSEGARD L, SLOSMAN DO, PICHARD C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001; 17: 248-253.
- ROLLAND Y, LAUWERS-CANCES V, COURNOT M, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1120-1124.
- JANSSEN I, HEYMSFIELD SB, ROSS R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889-896.
- IANNUZZI-SUCICH M, PRESTWOOD KM, KENNY AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M772-M777.
- WALSTON J, HADLEY EC, FERRUCCI L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 991-1001.
- GOBBENS RJ, LUIJKX KG, WIJNEN-SPONSELEE MT, SCHOLS JM. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs Outlook* 2010; 58: 76-86.
- FRIED LP, WALSTON J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. Principles of geriatric medicine and gerontology. New York: McGraw Hill, 1998: 1387-1402.

28. FRIED LP, FERRUCCI L, DARER J, WILLIAMSON JD, ANDERSON G. 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.
29. FRIED LP, DARER J, WALSTON J. Frailty. In: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson E, Meier D, eds. *Geriatric medicine: an evidence-based approach*. New York: Springer-Verlag, 2003: 1067-1074.
30. WALSTON J, MCBURNIE MA, NEWMAN A, et al. 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.
31. FRIED LP, TANGEN CM, WALSTON J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
32. WOODS NF, LACROIX AZ, GRAY SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1321-1330.
33. BANDEEN-ROCHE K, XUE QL, FERRUCCI L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 262-266.
34. ENSRUD KE, EWING SK, CAWTHON PM, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 492-498.
35. ENSRUD KE, EWING SK, TAYLOR BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 382-389.
36. ROLLAND Y, VAN KAN GA, GILLETTE-GUYONNET S, ROUX C, BOONEN S, VELLAS B. Strontium ranelate and risk of vertebral fractures in frail osteoporotic women. *Bone* 2011; 48: 332-338.
37. ROCKWOOD K, MITNITSKI A, SONG X, STEEN B, SKOOG I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 975-979.
38. CAWTHON PM, ENSRUD KE, LAUGHLIN GA, et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3806-3815.
39. HAENTJENS P, MAGAZINER J, COLÓN-EMERIC CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152: 380-390.
40. BOONEN S, AUTIER P, BARETTE M, VANDERSCHUEREN D, LIPS P, HAENTJENS P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 87-94.
41. BOONEN S, MILISEN K, GIELEN E, et al. Farmacologische osteoporosebehandeling, valpreventieve maatregelen en geriatrische nazorg in het kader van een zorgpad voor heupfractuurpatiënten. *Tijdschr Geneesk* 2011; 67: 205-241.
42. KANAPURU B, ERSHLER WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med* 2009; 122: 605-613.
43. BARZILAY JI, BLAUM C, MOORE T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 635-641.
44. MOHR BA, BHASIN S, KUPELIAN V, ARAUJO AB, O'DONNELL AB, MCKINLAY JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 548-555.
45. SHARDELL M, HICKS GE, MILLER RR, et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 69-75.
46. WILHELM-LEEN ER, HALL YN, DEBOER IH, CHERTOW GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med* 2010; 268: 171-180.
47. LENG SX, CAPPOLA AR, ANDERSEN RE, et al. 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; 16: 153-157.
48. FRIED LP, BORHANI NO, ENRIGHT P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 263-276.
49. KOP WJ, APPELS AP, MENDES DE LEON CF, BÄR FW. The relationship between severity of coronary artery disease and vital exhaustion. *J Psychosom Res* 1996; 40: 397-405.
50. BERGMAN H, FERRUCCI L, GURALNIK J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 731-737.
51. CAWTHON PM, MARSHALL LM, MICHAEL Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1216-1223.
52. BLE A, CHERUBINI A, VOLPATO S, et al. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 278-283.
53. SANTOS-EGGIMANN B, CUÉNOUD P, SPAGNOLI J, JUNOD J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 675-681.
54. ROMERO-ORTUNO R, WALSH CD, LAWLOR BA, KENNY RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr* 2010; 10: 57.
55. SCHUURMANS H, STEVERINK N, LINDENBERG S, FRIESWIJK N, SLAETS JP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: M962-M965.
56. JONES DM, SONG X, ROCKWOOD K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1929-1933.
57. ROLFSON DB, MAJUMDAR SR, TSUYUKI RT, TAHIR A, ROCKWOOD K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35: 526-529.
58. BERGMAN H, BÉLAND F, KARUNANANTHAN S, HUMMEL S, HOGAN D, WOLFSON C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. *Gerontol Soc* 2004; 109: 15-19.
59. STRAWBRIDGE WJ, SHEMA SJ, BALFOUR JL, HIGBY HR, KAPLAN GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998; 53: S9-S16.
60. AVILA-FUNES JA, AMIEVA H, BARBERGER-GATEAU P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 453-461.
61. MONSIEUR G, VAN DEN NOORTGATE N, VELGHE A, PETROVIC M. Fragiele ouderen: verschillen ten opzichte van normale veroudering; evaluatie en maatregelen om de fysiologische functies te behouden. *Tijdschr Geneesk* 2009; 65: 783-787.
62. ROCKWOOD K, MITNITSKI A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722-727.
63. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994; 150: 899-913.
64. SEARLE SD, MITNITSKI A, GAHBAUER EA, GILL TM, ROCKWOOD K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8: 24.
65. VAN KAN GA, ROLLAND Y, HOULES M, GILLETTE-GUYONNET S, SOTO M, VELLAS B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med* 2010; 26: 275-286.
66. ROCKWOOD K, ANDREW M, MITNITSKI A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 738-743.
67. BAUER JM, SIEBER CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 2008; 43: 674-678.
68. BIRIM O, KAPPETEIN AP, BOGERS AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 759-762.
69. GOLDSTEIN LB, SAMSA GP, MATCHAR DB, HORNER RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke* 2004; 35: 1941-1945.
70. NEWSCHAFER CJ, BUSH TL, PENBERTHY LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 725-733.
71. CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MACKENZIE CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
72. OUELLETTE JR, SMALL DG, TERMUHLLEN PM. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 1061-1067.
73. HILMER SN, PERERA V, MITCHELL S, et al. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australas J Ageing* 2009; 28: 182-188.

74. GALLUCCI M, ONGARO F, AMICI GP, REGINI C. Frailty, disability and survival in the elderly over the age of seventy: evidence from „The Treviso Longeva (TRELONG) Study". *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 281-283.
75. ROLLAND Y, VAN KAN GA, BÉNÉTOIS A, et al. Frailty, osteoporosis and hip fracture: causes, consequences and therapeutic perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 335-346.
76. EVANS WJ. Exercise, nutrition, and aging. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 725-734.
77. GILL TM, GAHBAUER EA, ALLORE HG, HAN L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; 166: 418-423.
78. LIU CJ, LATHAM NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002759.
79. PETERSON MD. Progressive resistance training for strength and lean body mass in elderly men and women: a meta-analysis. Arizona State University; 2008.
80. FIATARONE MA, O'NEILL EF, RYAN ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-1775.
81. FIATARONE MA, MARKS EC, RYAN ND, MEREDITH CN, LIPSITZ LA, EVANS WJ. High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990; 263: 3029-3034.
82. ROELANTS M, DELECLUSE C, VERSCHUEREN SM. Whole-body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 901-908.
83. VERSCHUEREN SM, ROELANTS M, DELECLUSE C, SWINEN S, VANDERSCHUEREN D, BOONEN S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 352-359.
84. BOGAERTS A, DELECLUSE C, CLAESSENS AL, COUDYZER W, BOONEN S, VERSCHUEREN SM. Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 630-635.
85. SRINIVAS-SHANKAR U, ROBERTS SA, CONNOLLY MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 639-650.
86. MERRIAM GR, SCHWARTZ RS, VITIELLO MV. Growth hormone-releasing hormone and growth hormone secretagogues in normal aging. *Endocrine* 2003; 22: 41-48.
87. BLACKMAN MR, SORKIN JD, MÜNZER T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282-2292.
88. PAPADAKIS MA, GRADY D, BLACK D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124: 708-716.
89. HERSCH EC, MERRIAM GR. Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: fountain of youth or pool of tantalus? *Clin Interv Aging* 2008; 3: 121-129.
90. DANIELS R, VAN ROSSUM E, DE WITTE L, KEMPEN GI, VAN DEN HEUVEL W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 278.
91. DEJAEGER E, MILISEN K, COUSSEMENT J, BOONEN S. Vallen en ouderen: diagnostische en therapeutische aanpak. *Tijdschr Geneesk* 2010; 66: 669-673.
92. TANG BM, ESLICK GD, NOWSON C, SMITH C, BENSOUSSAN A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-666.
93. BISCHOFF-FERRARI HA, DAWSON-HUGHES B, WILLETT WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
94. BISCHOFF HA, BORCHERS M, GUDAT F, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33: 19-24.
95. BISCHOFF-FERRARI HA, BORCHERS M, GUDAT F, DÜRMÜLLER U, STÄHELIN HB, DICK W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-269.
96. GUPTA R, SHARMA U, GUPTA N, et al. Effect of cholecalciferol and calcium supplementation on muscle strength and energy metabolism in vitamin D-deficient Asian Indians: a randomized, controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 445-451.
97. PFEIFER M, BEGEROW B, MINNE HW, SUPPAN K, FAHREITNER-PAMMER A, DOBNIG H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-322.
98. BISCHOFF-FERRARI HA, CONZELMANN M, STÄHELIN HB, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* 2006; 17: 656-663.
99. LYLES KW, COLÓN-EMERIC CS, MAGAZINER JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
100. COLÓN-EMERIC CS, MESENBRINK P, LYLES KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 91-97.
101. SEEMAN E, VELLAS B, BENHAMOU C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113-1120.
102. VAN CRAEN K, BRAES T, WELLENS N, et al. The effectiveness of inpatient geriatric evaluation and management units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 83-92.