



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΠΑΘΕΙΑΣ»

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΕΤΡΙΔΟΥ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΗΣ, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2021



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS MEDICAL SCHOOL

POST GRADUATE PROGRAM
“METABOLIC BONE DISEASES”

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES “TH.
GAROFALIDES”

DIRECTOR: AS. PROFESSOR EFSTATHIOS CHRONOPOULOS

MASTER THESIS

COGNITIVE DECLINE AND FRAILTY SYNDROME

PETRIDOU EVANGELIA
NURSE

SUPERVISOR: PROF. GEORGE P. LYRITIS
PROF. EMERITUS OF ORTHOPEDICS

ATHENS 2021

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους όσους συνέβαλαν στο να φθάσω σε αυτό το σημείο. Πρωτίστως ευχαριστώ τον επιβλέποντα μου, ομότιμο καθηγητή κ. Λυρίτη Γεώργιο, που αποτελεί την ψυχή του μεταπτυχιακού προγράμματος «Μεταβολικά νοσήματα οστών», το οποίο είχα την τύχη να παρακολουθήσω. Η ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος από τον κ. Λυρίτη με βοήθησε να εμβαθύνω θεωρητικά σε ένα αντικείμενο με το οποίο ιδιαίτερα ασχολείται η νοσηλευτική κοινότητα . Ιδιαίτερως ευχαριστώ τον κ. Λάμπρου Γεώργιο, καθηγητή ΕΔΙΠ, για την πολύτιμη καθοδήγηση αλλά και αμέριστη συμπαράσταση σε όλη τη διάρκεια του κύκλου σπουδών αλλά και κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ τη Διευθύντρια του ΠΜΣ κ. Ισμήνη- Νίκη Δοντά και τον διδάκτορα καθηγητή κ. Σταθόπουλο Κων/νο οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ουσιαστικά και με προθυμία όσες φορές χρειάστηκα τη βοήθειά τους. Τέλος ευχαριστώ την γραμματέα του ΠΜΣ κ. Φελούκα Ελένη για τη συμβολή της στην επίλυση πάσης φύσεως θεμάτων.

Βιογραφικό Σημείωμα

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : Πετρίδου Ευαγγελία
ΦΟΡΕΑΣ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗΣ : ΝΠΔΔ Κοργιαλένιο Μπενάκειο, Παθολογικό τμήμα ΝΠ4
ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : 2132068480
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : evelynpetridou@gmail.com
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 9/8/1973
ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ : ΤΕΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΑΘΗΝΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣ/ΚΗ
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ : ΑΓΓΛΙΚΑ C2 (ECPE)

Περίληψη

Το σύνδρομο ευπάθειας και η γνωστική έκπτωση σχετίζονται με τη διαδικασία της γήρανσης, προάγουν την εξάρτηση ενός ατόμου, οδηγούν σε πτωχή ποιότητα ζωής και μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα που προσεγγίζουν την ευπάθεια είτε εστιάζοντας στον τομέα των φυσικών λειτουργιών, είτε εξετάζοντας περισσότερους τομείς όπως τον κοινωνικό, ψυχικό και γνωστικό τομέα. Ειδικά για τον τομέα των γνωστικών λειτουργιών, η παρουσία γνωστικής έκπτωσης στα ευπαθή άτομα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο δυσμενών συνεπειών με αποτέλεσμα, η επιστημονική κοινότητα να συζητάει για μια νέα σύνθετη κλινική οντότητα τη “γνωστική ευπάθεια” που περεταίρω διακρίνεται σε δύο υποτύπους, την «αναστρέψιμη και τη δυνητικά αναστρέψιμη γνωστική ευπάθεια». Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια ανασκόπηση του συνδρόμου ευπάθειας και της σχέσης του με την γνωστική έκπτωση, και συγκεκριμένα με τα αρχικά στάδια αυτής. Γίνεται αναφορά στους λειτουργικούς ορισμούς και στις μεθόδους αξιολόγησης και των δύο καταστάσεων και παράλληλα διερευνώνται οι πιθανοί κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως ευθύνονται για την εμφάνισή τους. Τέλος, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα παρεμβάσεων σε σωματικά και/ή γνωστικά ευπαθείς πληθυσμούς και μελλοντικές θεραπευτικές πρακτικές που πιθανόν να έχουν θέση στην πρόληψη και τη διαχείριση της γνωστικής ευπάθειας.

Λέξεις Κλειδιά: Γνώση, Γνωστική έκπτωση, Σύνδρομο Ευπάθειας

Abstract

Frailty syndrome and cognitive decline are linked with aging, and both conditions compromise an individual's ability to live independently, promote poor quality of life and decrease life expectancy. Various models of frailty focus on the physical aspect, while others examine other domains, such as the social, psychological and cognitive domain. Regarding cognitive functions, the presence of cognitive decline in frail subjects, increases the risk of adverse health outcomes. This fact initiated the presentation of a novel, complex, clinical entity, called "Cognitive Frailty", which includes two subtypes, the "reversible and the potentially reversible cognitive frailty". The present master thesis is a review of the frailty syndrome and its association with cognition, especially in the early stages of cognitive decline. Various operational definitions and assessment tools both of the frailty syndrome and cognitive decline are presented, while the, potentially, common pathophysiological mechanisms are explored. Finally, this review presents the effects of interventions, conducted in physical and/or cognitively frail populations that may be applied to the prevention and management of cognitive frailty.

Key Words: Cognition, Cognitive Decline, Frailty Syndrome

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	III
Βιογραφικό Σημείωμα	IV
Περίληψη	V
Abstract	VI
Πίνακας Περιεχομένων.....	VII
Κατάλογος Εικόνων	IX
Κατάλογος Πινάκων	X
Εισαγωγή	1
1. Σύνδρομο Ευπάθειας	3
1.1. Ορισμός Ευπάθειας.....	3
1.2. Σχέση της Ευπάθειας με τη Συννοσηρότητα και την Αναπηρία	4
1.3. Μοντέλα Ευπάθειας.....	4
1.3.1. Μοντέλα Φυσικής Ευπάθειας	4
1.3.2. Μοντέλο Σώρευσης Λειτουργικών Ελλειμάτων	5
1.3.3. Ολοκληρωμένος Εννοιολογικός Ορισμός της Ευπάθειας	6
2. Γνωστική Έκπτωση	8
2.1. Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ)	8
2.1.1. Διαγνωστική Προσέγγιση της ΗΓΔ	10
2.1.2. Λειτουργικά Κριτήρια της ΗΓΔ	10
2.2. Υποκειμενική Γνωστική Εξασθένηση.....	11
2.2.1. Εγκεφαλική Εφεδρεία	12
2.2.2. Γνωστική Εφεδρεία.....	13
2.3. Αξιολόγηση Γνωστικών Λειτουργιών	13
2.4. Εργαλεία Ανίχνευσης Γνωστικών Διαταραχών	14
2.4.1. Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες.....	14
2.4.2. Κλίμακες Σταδιοποίησης της Γνωστικής Εξασθένησης	18
3. Σχέση Μεταξύ Γνωστικής Έκπτωσης και Ευπάθειας	20
3.1. Συγχρονικές Μελέτες	20
3.2. Προοπτικές Μελέτες	21
4. Γνωστική Ευπάθεια.....	23
4.1. Γνωστική Ευπάθεια (IANA/IAGG)	23
4.2. Άλλοι Ορισμοί Γνωστικής Ευπάθειας	23
4.3. Επιδημιολογία της Γνωστικής Ευπάθειας.....	26
5. Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί που Συνδέουν τη Γνωστική Έκπτωση με το Σύνδρομο Ευπάθειας	27
5.1. Φλεγμονή	27
5.1.1. Φλεγμονή και Ευπάθεια.....	27
5.1.2. Φλεγμονή και Γνωστική Ευπάθεια.....	28
5.2. Νευροπαθολογικοί Παράγοντες	29
5.3. Μυοσκελετικοί Παράγοντες	29

5.3.1.	Σαρκοπενία και Ευπάθεια.....	30
5.3.2.	Σαρκοπενία και Γνωστική Ευπάθεια.....	30
5.4.	Αγγειακοί Παράγοντες.....	30
5.4.1.	Αγγειακοί Παράγοντες και Ευπάθεια.....	30
5.4.2.	Αγγειακοί Παράγοντες και Γνωστική Έκπτωση.....	32
5.5.	Μεταβολικοί Παράγοντες.....	33
5.5.1.	Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) και Ευπάθεια.....	33
5.5.2.	Μεταβολικοί Παράγοντες και Γνωστική Έκπτωση.....	33
5.6.	Ορμόνες.....	35
5.6.1.	Στεροειδή του Φύλου.....	35
5.6.1.1.	Τεστοστερόνη, Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και Ευπάθεια.....	35
5.6.1.2.	Τεστοστερόνη, Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και Γνωστική Έκπτωση... ..	36
5.6.2.	Κορτιζόλη.....	36
5.6.2.1.	Κορτιζόλη και Ευπάθεια.....	37
5.6.2.2.	Κορτιζόλη και Γνωστική Έκπτωση.....	37
5.6.3.	Αυξητική Ορμόνη, Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγων, Γκρελίνη.....	37
5.6.3.1.	GH, IGF1, Γκρελίνη και Ευπάθεια.....	37
5.6.3.2.	Γκρελίνη και Γνωστική Έκπτωση.....	38
5.6.4.	Βιταμίνη D.....	39
5.6.4.1.	Βιταμίνη D και Ευπάθεια.....	39
5.6.4.2.	Βιταμίνη D και Γνωστική Έκπτωση.....	40
5.7.	Οξειδωτικό Στρες.....	40
5.7.1.	Οξειδωτικό Στρες και Ευπάθεια.....	41
5.7.2.	Οξειδωτικό Στρες και Γνωστική Έκπτωση.....	41
5.8.	Διατροφή.....	42
5.8.1.	Διατροφή και Ευπάθεια.....	42
5.8.2.	Διατροφή και Γνωστική Έκπτωση.....	43
6.	Πρόληψη και Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Ευπάθειας και της Γνωστικής Έκπτωσης (Γνωστική Ευπάθεια).....	44
6.1.	Άσκηση.....	45
6.2.	Διατροφή.....	46
6.3.	Πολυτομεακές Παρεμβάσεις.....	46
6.4.	Φαρμακευτική Θεραπεία.....	47
6.4.1.	Βιταμίνη D.....	47
6.4.2.	Ορμονική Υποκατάσταση.....	48
6.4.2.1.	Τεστοστερόνη.....	48
6.4.2.2.	DHEA.....	48
6.4.2.3.	Αυξητική Ορμόνη IGF1.....	49
6.4.2.4.	Γκρελίνη.....	49
6.4.3.	Ανταγωνιστές Μυοστατίνης.....	49
6.4.4.	Εντερικό Μικροβίωμα.....	49
6.5.	Άλλες Θεραπείες.....	50
7.	Συμπεράσματα.....	51
	Βιβλιογραφία.....	52

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Ο αλγόριθμος του Δείκτη Ευπάθειας (FI).....	6
Εικόνα 2. Στάδια γνωστικής έκπτωσης	9

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Σωματικός φαινότυπος ευπάθειας	5
Πίνακας 2. Ο Δείκτης Ευπάθειας Tilburg.	7
Πίνακας 3. Ορισμοί Γνωστικής Ευπάθειας	26

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια το σύνδρομο ευπάθειας έχει προσελκύσει το μεγάλο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας λόγω των δυσμενών συνεπειών του στην υγεία ενός ατόμου και της σχέσης του με τη γήρανση (1).

Η γήρανση είναι μια φυσιολογική και δυναμική χρόνια διαδικασία, που εμπλέκει τον βιολογικό, ψυχολογικό αλλά και κοινωνικό τομέα. Η βιολογική γήρανση χαρακτηρίζεται από προοδευτικές ηλικιοεξαρθώμενες αλλαγές στον μεταβολισμό και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των κυττάρων, που οδηγούν σε διαταραγμένη αυτορρύθμιση, αναγέννηση και σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές σε ιστούς και όργανα (2). Οι αναπτυξιακές αλλαγές της πρώιμης ζωής ακολουθούνται από μια ενδιάμεση, περίοδο σχετικής σταθερότητας, με μικρές και μη ανιχνεύσιμες μεταβολές στις φυσικές και γνωστικές λειτουργίες, κατά την οποία τα περισσότερα άτομα είναι απαλλαγμένα από ασθένειες λόγω πολλών αντισταθμιστικών και ομοιοστατικών μηχανισμών. Τα πρώτα χρόνια της ζωής, αυτοί οι μηχανισμοί που συντελούν στη διατήρηση της βιοχημικής ισορροπίας και στην πρόληψη των φαινοτυπικών διαταραχών και της λειτουργικής εξασθένησης, είναι πολύ αποτελεσματικοί και δρουν προληπτικά, σταδιακά όμως αυτή η ικανότητα εξασθενίζει και η συσσώρευση βλαβών οδηγεί σε φυσική και γνωστική εξασθένηση και ευπάθεια (3).

Η ευπάθεια είναι διαφορετική από την συννοσηρότητα και τη λειτουργική αναπηρία, αλλά αγγίζει και τα δύο και το αντίστροφο. Οι χρόνιες ασθένειες είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του συνδρόμου ευπάθειας καθώς η πλειοψηφία των ευπαθών ατόμων έχουν 2 και περισσότερες νόσους ενώ το αντίθετο είναι πολύ λιγότερο πιθανό (4). Από την άλλη πλευρά η ευπάθεια αποτελεί δείκτη μειωμένης λειτουργικότητας και αναπηριών (5,6), της οποίας η προγνωστική αξία είναι εξαιρετικά σημαντική, όταν ανιχνεύεται σε άτομα που είναι σχετικά λειτουργικά (1), δεδομένων των σοβαρών συνεπειών που έχει στην υγεία ενός ατόμου τόσο η κατάσταση της ευπάθειας όσο και το στάδιο αυτής (7), που εκτός από την αναπηρία, περιλαμβάνουν πτώσεις, νοσοκομειακή περίθαλψη και πρόωρη θνησιμότητα και αφορούν τόσο άτομα νοσηλεύόμενα ή ιδρυματοποιημένα, όσο και εκείνα που ζουν στην κοινότητα. Πχ σε μια μελέτη κοορτής, οι ευπαθείς ηλικιωμένοι τρώφιοι δύο γηροκομείων στην Ισπανία είχαν 3,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν νεκροί ή έχοντας αναπηρία το επόμενο έτος (8). Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που διερευνούσε τις σχέσεις μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ευπάθειας με τα ποσοστά επίπτωσης των πτώσεων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας της κοινότητας, έδειξαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο που διέτρεχαν οι ευπαθείς, και δευτερευόντως οι προ-ευπαθείς ηλικιωμένοι έναντι των μη ευπαθών (9). Επιπλέον, η διεξαγμένη επίσης στην κοινότητα μελέτη υγείας και συνταξιοδότησης (HRS), έδειξε ότι τα ευπαθή άτομα καθώς και εκείνα με γνωστική δυσλειτουργία είναι επιρρεπή στην

ανάπτυξη μελλοντικών αναπηριών που εκδηλώνονται με εξάρτηση στην εκτέλεση δραστηριοτήτων της καθημερινότητας αλλά και θάνατο (10).

Είναι αναμενόμενο το μεγάλο αντίκτυπο της ευπάθειας και των αποτελεσμάτων της στην ποιότητα ζωής (QoL) των ατόμων. Μια μετα-ανάλυση που συμπεριελάμβανε 22 μελέτες, με συμμετέχοντες 24,419 ηλικιωμένα άτομα της κοινότητας, κατέδειξε τις μέτριες η μεγαλύτερες τυπικές μέσες διαφορές ως προς την ποιότητα ζωής σε 24 από τις 31 κλίμακες μέτρησης της, με τις χειρότερες επιδόσεις να παρατηρούνται στην ομάδα των ευπαθών έναντι των μη ευπαθών ατόμων (11).

Οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ευπάθειας (7), αλλά και άνοιας, καθώς ο παράγοντας της ηλικίας συμβάλλει στην επιδείνωση της γνωστικής κατάστασης ενός ατόμου, και τη μετάβαση από το στάδιο της ήπιας γνωστικής δυσλειτουργίας (MCI), στο στάδιο της άνοιας (12). Ταυτόχρονα η ηλικία συσχετίζεται με έναν ταχύ ρυθμό έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών που σχετίζεται με τη φυσική ευπάθεια (13). Έτσι, η γνωστική διαταραχή τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο αναγνωρίζεται ως συστατικό της ευπάθειας και όταν ενσωματώνεται στο φαινότυπό της, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών συνεπειών (14).

1. Σύνδρομο Ευπάθειας

Η γήρανση του πληθυσμού πιστεύεται ότι προκύπτει από χρόνια συσσώρευση βλαβών σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο υπό την επήρεια γενετικών, περιβαλλοντικών και επιγενετικών μηχανισμών και η ευπάθεια αποτελεί την πιο προβληματική έκφραση της γήρανσης όπου, η κυτταρική βλάβη φθάνει σε ένα επίπεδο που δεν μπορεί να επιδιορθωθεί από τις αποζημιωτικές επιδράσεις των αξιοσημείων εφεδρειών που επιδεικνύουν πολλά συστήματα οργάνων και προκαλεί διαταραγμένη φυσιολογία στα όργανα. Συστήματα οργάνων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ευπάθειας είναι ο εγκέφαλος, το ενδοκρινές, ανοσοποιητικό και μυοσκελετικό σύστημα ενώ συμμετέχουν επίσης το καρδιαγγειακό, αναπνευστικό σύστημα, και οι νεφροί. Υπό την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας και της διατροφής, η σωρευτική απώλεια φυσιολογικών αποθεματικών σε αυτά τα όργανα μπορεί να οδηγήσει σε ευπάθεια (15).

1.1. Ορισμός Ευπάθειας

Η ευπάθεια ορίζεται ως «μια κατάσταση αυξημένης ευαλωτότητας σε οξείς στρεσογόνους παράγοντες, λόγω λειτουργικής εξασθένησης αλλά και μείωσης των εφεδρειών σε πολλαπλά φυσιολογικά συστήματα, που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, κόπωση, επιβράδυνση της κινητικότητας, χαμηλή φυσική δραστηριότητα και μη σκόπιμη απώλεια βάρους» και επιδεινώνεται από την παρουσία μίας μεμονωμένης νόσου ή συνηθέστερα από την παρουσία συννοσηρότητας. Η ευπάθεια οδηγεί σε αναπηρία ανεξάρτητα από την παρουσία κλινικής ή υποκλινικής νόσου, όντας πιθανόν προάγγελος και αιτιολογικός παράγοντάς της, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα κεντρικά της χαρακτηριστικά είναι η αδυναμία, η μειωμένη αντοχή και η επιβράδυνση στην κίνηση (1). Στις 7 Δεκεμβρίου 2012, μια ομάδα συναίνεσης για τη φυσική ευπάθεια, αποτελούμενη από εκπροσώπους 6 μεγάλων διεθνών, ευρωπαϊκών και αμερικανικών επιστημονικών κοινοτήτων που συνεδρίασε στο Ορλάντο της Φλόριντα, αναγνώρισε και συμφώνησε στη διάκριση μεταξύ του ευρύτερου ορισμού της ευπάθειας, και ενός πιο ειδικού κλινικού συνδρόμου, τη φυσική ευπάθεια. Η ευπάθεια ορίστηκε ως «ένα κλινικό σύνδρομο με πολλαπλά αίτια και παράγοντες, το οποίο χαρακτηρίζεται από αδυναμία, κόπωση και μειωμένη φυσιολογική λειτουργικότητα που αυξάνει την ευαλωτότητα ενός ατόμου για ανάπτυξη αυξημένης εξάρτησης και/ή θανάτου». Παράλληλα η ομάδα συμφώνησε σε τέσσερα σημαντικά σημεία:

1. Η έμφαση στην ανίχνευση περιπτώσεων θα πρέπει να στοχεύει σε ευπαθή άτομα στο στάδιο πριν την αναπηρία και όχι τα εξαρτημένα άτομα καθώς επιτρέπει παρεμβάσεις που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την εξάρτηση, παρόλο που η σαρκοπενία μπορεί να είναι συστατικό της ευπάθειας.
2. Η ευπάθεια είναι πιο περίπλοκη από τη σαρκοπενία,

3. Η φυσική ευπάθεια διαφέρει από τη συννοσηρότητα. Η συννοσηρότητα είναι πιο γενικευμένη, όντας παρούσα στα 3 από 4 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και σε 1 από 4 σε άτομα ηλικίας κάτω των 65.
4. Η φυσική ευπάθεια εστιάζει σε συγκεκριμένες περιοχές, για τις οποίες μπορεί να αναπτυχθεί μια γενική θεραπευτική προσέγγιση, αντί της ειδικής αντιμετώπισης κάθε κατάστασης χωριστά (16).

1.2. Σχέση της Ευπάθειας με τη Συννοσηρότητα και την Αναπηρία

Η ευπάθεια διαφέρει από, αλλά αλληλεπικαλύπτεται με, τη συννοσηρότητα και την αναπηρία. Επιπλέον, τόσο η ευπάθεια όσο και η συννοσηρότητα είναι προγνωστικοί παράγοντες της αναπηρίας, και η μία προσαρμόζει την άλλη. Η αναπηρία μπορεί να επιδεινώσει την ευπάθεια και τη συννοσηρότητα, και η τελευταία μπορεί να συμβάλλει, τουλάχιστον αθροιστικά, στην ανάπτυξη της ευπάθειας. Τα πρώιμα δεδομένα από τη μελέτη καρδιαγγειακής υγείας (CHS) υποδηλώνουν επίσης ότι η παρουσία αναπηρίας ή ευπάθειας θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη ή την εξέλιξη χρόνιων νόσων, πιθανώς μέσω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας που σχετίζεται με τις δύο προηγούμενες καταστάσεις ή μέσω άλλων οδών που επηρεάζουν κάποιο βασικό βιολογικό μηχανισμό απαραίτητο για τη διατήρηση της ομοιόστασης (17).

1.3. Μοντέλα Ευπάθειας

Στην προσπάθεια να βρεθεί ένας κοινά αποδεκτός, λειτουργικός ορισμός της ευπάθειας, έχουν δημιουργηθεί διάφορα επιστημονικά μοντέλα για να ερμηνεύσουν το φαινόμενο, με αποτέλεσμα να προκύπτουν αντίστοιχα, αρκετοί ορισμοί και διάφορες μέθοδοι, για την ανίχνευση και σταδιοποίηση του συνδρόμου, που διαφέρουν μεταξύ τους, ως προς τους τομείς με τους οποίους ασχολούνται.

1.3.1. Μοντέλα Φυσικής Ευπάθειας

Το 2001, οι Fried *et al.* (2001) με στοιχεία που προήλθαν από τη μελέτη CHS πρότειναν έναν λειτουργικό ορισμό που βασίζεται στον σωματικό φαινότυπο της ευπάθειας. Σύμφωνα με αυτόν η ευπάθεια χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παρακάτω πέντε κριτήρια: συρρίκνωση, μειωμένη αντοχή και ενέργεια, αδυναμία, χαμηλή ταχύτητα βάδισης και μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Άτομα που συγκεντρώνουν ένα ή δύο κριτήρια, προσδιορίζουν ένα υποσύνολο –στάδιο προ ευπάθειας-που παρουσιάζει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ευπάθειας (**Πίνακας 1**). Η συρρίκνωση εκφράζεται με ακούσια απώλεια βάρους ≥ 10 λίβρες (4,5 κιλά) το προηγούμενο έτος και απώλεια βάρους, ποσοστού $\geq 5\%$ μετά από ένα έτος σε σχέση, με την τιμή αναφοράς ή με σαρκοπενία (απώλεια μυϊκής μάζας). Η μειωμένη αντοχή και ενέργεια εκφράζεται ως αυτοαναφερόμενη εξάντληση. Η αδυναμία εκφράζεται με τιμή μέτρησης της δύναμης λαβής που βρίσκεται στο κατώτερο 20%

(προσαρμοσμένη στο φύλο, ΔΜΣ). Η βραδύτητα αναφέρεται σε ταχύτητα βάρδισης που βρίσκεται στα κατώτερα 20% όρια ανάλογα με το φύλο, ύψος (χρόνος περίπου > 6-7 sec για απόσταση 4,57μέτρων), ενώ η χαμηλή δραστηριότητα κρίνεται από την εβδομαδιαία κατανάλωση θερμίδων (άνδρες<383 θερμίδες, γυναίκες<270 θερμίδες). Ένας περιορισμός του μοντέλου FRIED είναι ότι δε συνυπολογίζει το ρόλο των γνωστικών λειτουργιών και άλλων ψυχοκοινωνικών παραγόντων στη διάγνωση της ευπάθειας παρά τη σχέση της ευπάθειας με την πτωχότερη γνωστική λειτουργία και την κατάθλιψη που αναδείχθηκε από την παραπάνω μελέτη (1).

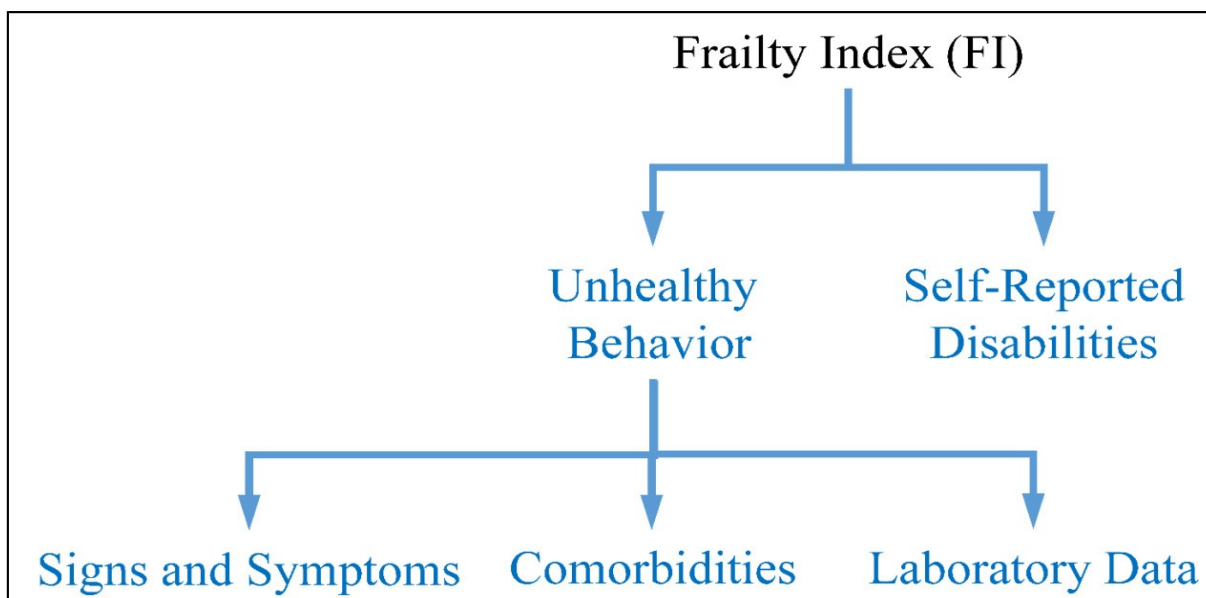
Κριτήρια ευπάθειας	Στάδια ευπάθειας
Μη σκοπούμενη απώλεια βάρους	προ ευπάθεια: 1-2 κριτήρια ευπάθεια: 3-5 κριτήρια
Αυτοαναφερόμενη εξάντληση	
Αδυναμία (δύναμη λαβής)	
Βραδύτητα βάρδισης	
Μειωμένη φυσική δραστηριότητα	

Πίνακας 1. Σωματικός φαινότυπος ευπάθειας.

Ένα εργαλείο φυσικής ευπάθειας, κατάλληλο για χρήση σε κλινικό περιβάλλον, όπου δεν υπάρχει η πολυτέλεια του χώρου και του χρόνου, αλλά και οι απαραίτητες γνώσεις για την εκτίμηση της ευπάθειας, είναι ο δείκτης SOF, από τη μελέτη του δείκτη Οστεοπορωτικών Καταγμάτων (18). Ο δείκτης SOF προσεγγίζει την ευπάθεια με το μοντέλο του σωματικού φαινότυπου και η ανάπτυξή του στηρίχθηκε σε δεδομένα που αφορούν τους πιο συχνά αναφερόμενους φυσιολογικούς τομείς της ευπάθειας, την προγνωστική εγκυρότητα μεμονωμένων συστατικών και την καταλληλότητα των μεθόδων αξιολόγησης σε κλινικές συνθήκες με υψηλό φόρτο εργασίας. Σύμφωνα με αυτόν, τα συστατικά της ευπάθειας είναι: η απώλεια βάρους, η αδυναμία του ατόμου να σηκωθεί 5 φορές από μια καρέκλα χωρίς τη χρήση των χεριών και το μειωμένο επίπεδο ενέργειας, και ήταν προγνωστικός παράγοντας δυσμενών επιπτώσεων, σε αρκετές μελέτες, σε κλινικό περιβάλλον (19), αλλά και στην κοινότητα (20).

1.3.2. Μοντέλο Σώρευσης Λειτουργικών Ελλειμάτων

Οι Rockwood *et al.* (2005) συνέλαβαν εννοιολογικά την ευπάθεια ως ένα πολυδιάστατο φαινόμενο, με αίτια και από το φυσικό και από το γνωστικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να προκύψει ένας περιεκτικός ορισμός που βασίζεται σε ένα μοντέλο σώρευσης λειτουργικών ελλειμμάτων όπως κακές συμπεριφορές υγείας, σημεία και συμπτώματα, εργαστηριακά ευρήματα, συνυπάρχουσες ασθένειες και αυτοαναφερόμενες αναπηρίες, εργαλείο του οποίου είναι ο Frailty Index (FI) (**Εικόνα 1**), ο οποίος εκφράζει το συνολικό αριθμό των ελλειμμάτων, παρόντα στο άτομο, που ανέρχονται στον αριθμό 70. Πχ ένα άτομο που συγκεντρώνει 7 ελλείμματα θα έχει μια βαθμολογία: $7/70=0,10$.



Εικόνα 1. Ο αλγόριθμος του Δείκτη Ευπάθειας (FI).

Η προσέγγιση της ευπάθειας με τη μέθοδο του αθροίσματος των ελλειμμάτων, παρότι έχει ισχυρή προγνωστική εγκυρότητα, δεν είναι πρακτική, διότι αναλώνει μεγάλο χρόνο και δεν προτιμάται συχνά στην κλινική πράξη. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκε η κλίμακα «the Clinical Frailty Scale», που στηρίζεται στη σχέση της ευπάθειας με τη φυσική κατάσταση και στη σημαντικότητα της λειτουργικής κατάστασης ενός ατόμου. Η βαθμολογία της κλίμακας κυμαίνεται από το 1 (πολύ καλή φυσική κατάσταση), έως το 7 (απόλυτη λειτουργική εξάρτηση) και ταξινομεί το άτομο σε επτά κατηγορίες:

1. Πολύ καλή φυσική κατάσταση
2. Καλή φυσική κατάσταση
3. Σχετικά καλή φυσική κατάσταση
4. Ευάλωτος
5. Ήπια ευπάθεια
6. Μέτρια ευπάθεια
7. Σοβαρή ευπάθεια

Η ταξινόμηση γίνεται ανάλογα με τη φυσική του κατάσταση, τα κίνητρα, την παρουσία νόσων (ελεγχόμενων ή μη), τις δραστηριότητές του, την παρουσία και το βαθμό εξάρτησης σε τρίτους για την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL) (21,22).

1.3.3. Ολοκληρωμένος Εννοιολογικός Ορισμός της Ευπάθειας

Υπάρχει μια διχογνωμία, ως προς το αν ο ορισμός της ευπάθειας πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε βιολογικούς, ή σε ένα συνδυασμό βιολογικών και ψυχοκοινωνικών όρων. Σύμφωνα με τη θεωρία του «σωματικού φαινότυπου της ευπάθειας» της Fried *et al.* (2001) η ευπάθεια αποτελεί έναν φαύλο κύκλο που έχει βιολογική βάση. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η ευπάθεια είναι ένα σύνδρομο που έχει πολλές διαστάσεις, πέραν της

φυσικής και την προσεγγίζουν μη εστιάζοντας αποκλειστικά στα σωματικά προβλήματα των ηλικιωμένων, αλλά συμπεριλαμβάνοντας και τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα.

Η άποψη για την πολυδιάστατη φύση της ευπάθειας και η ανάγκη για την ολιστική προσέγγιση των ευπαθών ηλικιωμένων, υιοθετήθηκε από τους R. J. Gobbens *et al.* (2017) που πρότειναν τον «ολοκληρωμένο εννοιολογικό ορισμό», σύμφωνα με τον οποίο, η ευπάθεια ορίζεται, ως μία δυναμική κατάσταση που επηρεάζει ένα άτομο, το οποίο παρουσιάζει ελλείμματα στο σωματικό, στον κοινωνικό και ψυχολογικό τομέα-συμπεριλαμβανομένων στον τελευταίο και των γνωστικών λειτουργιών- που αποδίδονται σε μια σειρά μεταβλητών, αυξάνοντας την πιθανότητα για δυσμενείς συνέπειες. Δεδομένης της δυναμικής διάστασης της ευπάθειας, που την καθιστά μεταβαλλόμενη και αναστρέψιμη, οι R. J. Gobbens *et al.* (2017) έκριναν απαραίτητη την υιοθέτηση μιας κλίμακας, που θα αναπαριστά τον κίνδυνο επιδείνωσης της ευπάθειας ή την πιθανότητα βελτίωσης. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποκλείει την αναπηρία και τη συννοσηρότητα και χρησιμοποιεί το Δείκτη Ευπάθειας Tilburg (TFI), που αναγνωρίζει ευπαθή ηλικιωμένα άτομα στην κοινότητα και συγκεκριμένα διακρίνει το ευπαθές άτομο, το βαθμό ευπάθειάς του και σε ποιον τομέα το άτομο αυτό είναι ευπαθές. Η τελική μορφή του TFI αποτελείται από δύο μέρη: το πρώτο μέρος αποτελείται από 10 καθοριστικούς παράγοντες και το δεύτερο από συστατικά, τα οποία αναφέρονται στους 3 τομείς της ευπάθειας (φυσική, ψυχολογική, κοινωνική) (Πίνακας 2). Αφού αποκωδικοποιηθούν, οι κλίμακες κινούνται σε μία βαθμολογία μεταξύ 0–15 (ολική ευπάθεια), 0–8 (σωματική ευπάθεια), 0–4 (ψυχολογική ευπάθεια), και 0–3 (κοινωνική ευπάθεια) (23,24).

Συστατικά Ευπάθειας	
Φυσική:	μη υγιές άτομο, μη σκοπούμενη απώλεια βάρους, δυσκολία βάδισης, μειωμένη δύναμη λαβής, σωματική κόπωση, διαταραχές ισορροπίας, οπτικοακουστικές διαταραχές
Ψυχολογική:	γνωστικές διαταραχές, συμπτώματα κατάθλιψης, ανησυχία, δυσχέρεια στη διαχείριση καθημερινών δραστηριοτήτων
Κοινωνική:	κατοικούν μόνοι, έλλειψη κοινωνικών σχέσεων και υποστηρικτικού περιβάλλοντος

Πίνακας 2. Ο Δείκτης Ευπάθειας Tilburg.

Υπάρχουν πολλά εργαλεία που προσεγγίζουν την ευπάθεια με οποιοδήποτε από τους παραπάνω τρόπους, δηλαδή είτε με το μοντέλο του σωματικού φαινότυπου, είτε με το μοντέλο σώρευσης ελλειμμάτων, ή με το πολυδιάστατο μοντέλο, ενώ κάποια ορίζουν την ευπάθεια μόνο από την παρουσία ανικανότητας στην εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας (23).

2. Γνωστική Έκπτωση

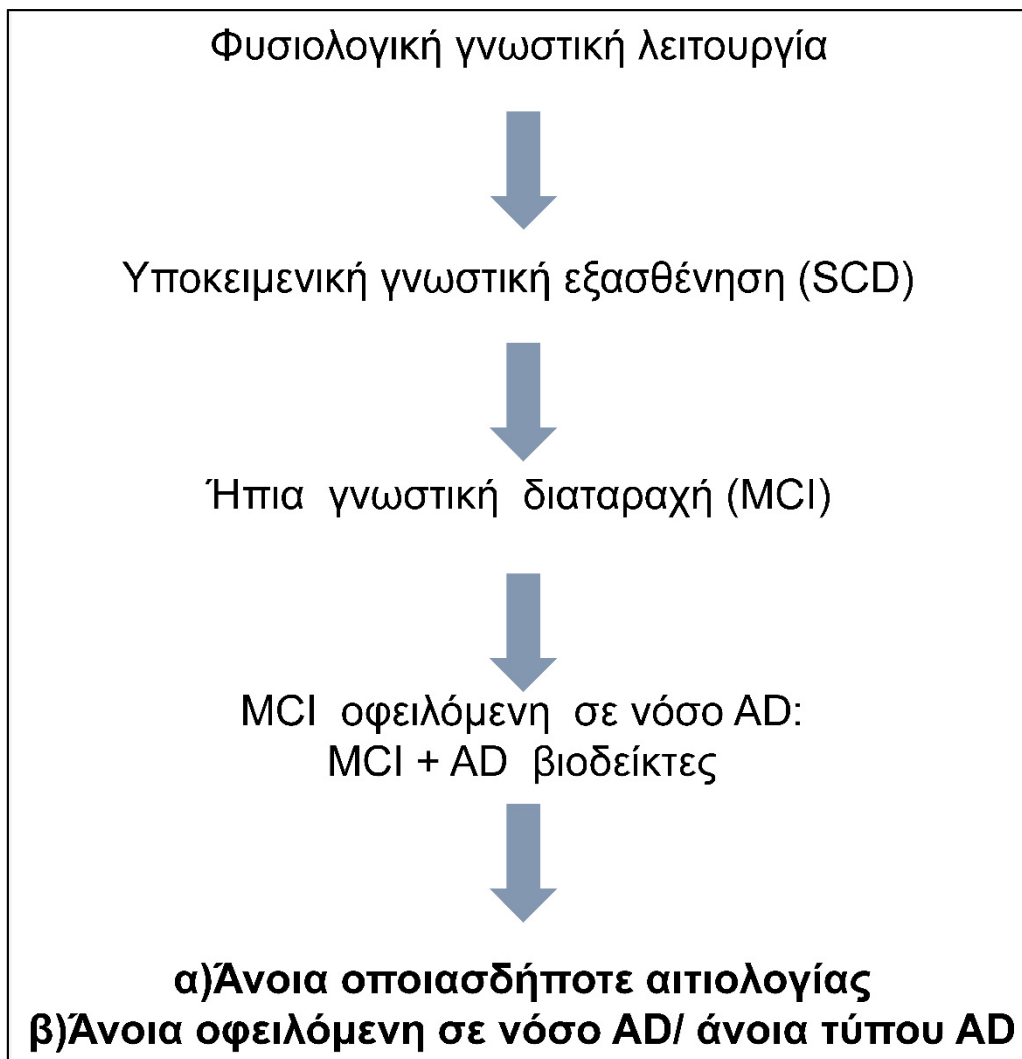
Η άνοια θεωρείται ότι αποτελεί το τελικό στάδιο μιας προοδευτικής συσσώρευσης παθολογικών μεταβολών, που αρχίζει δεκαετίες πριν την εμφάνιση του πρώτου κλινικού συμπτώματος. Η άποψη αυτή έφερε στο προσκήνιο διάφορους ορισμούς, με σκοπό το διαχωρισμό των διαφορετικών φάσεων αυτής της παθοφυσιολογικής διεργασίας. Παρά την ύπαρξη κάποιων μικρών διαφορών, η επιστημονική κοινότητα τείνει να συμφωνήσει ως προς την ταξινόμηση της πορείας της άνοιας και της νόσου AD σε τρία στάδια:

- 1) προκλινική/ασυμπτωματική φάση που αποκαλύπτεται μόνο από την ύπαρξη βιοδεικτών,
- 2) φάση προ-άνοιας που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη μνήμη ή σε άλλους γνωστικούς τομείς ενός ατόμου που όμως δεν επηρεάζουν αρνητικά την κοινωνικότητα ή την εργασία και
- 3) φάση άνοιας στην όποια οι γνωστικές διαταραχές επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα του ατόμου για ανεξάρτητη διαβίωση.

Η Ήπια Γνωστική Διαταραχή αποτελεί (ΗΓΔ) ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας και κλινικά πιθανής νόσου Alzheimer (AD). Σε κάποια άτομα η ΗΓΔ εξελίσσεται σε νόσο AD ή άλλους τύπους άνοιας, ενώ σε άλλα η κατάσταση παραμένει στάσιμη ή αναστρέφεται. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας στα άτομα με ΗΓΔ. Πιθανά αίτια της, εκτός από τις νευροεκφυλιστικές βλάβες, περιλαμβάνουν αγγειακές, μεταβολικές, ψυχιατρικές παθήσεις, τραύμα, κ.α. (25). Παρεμβάσεις που αποσκοπούσαν στην αντιμετώπιση της άνοιας θεωρήθηκαν αποτυχημένες, ακόμα κι όταν εφαρμόστηκαν στο πρόδρομο στάδιο της ΗΓΔ, ίσως επειδή σ' αυτό το σημείο, είχε ήδη προηγηθεί εκτενής νευρωνική απώλεια. Το γεγονός αυτό είχε σαν συνέπεια να στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών προς τα "υποκειμενικά γνωστικά ενοχλήματα", τα οποία αφορούν παράπονα για εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών, από το ίδιο το άτομο ή κάποιο άτομο που δίνει τις πληροφορίες, χωρίς την παρουσία αντικειμενικής γνωστικής διαταραχής (14). Αυτή η γκρίζα ζώνη μεταξύ της φυσιολογικής κατάστασης και της ΗΓΔ ονομάστηκε Υποκειμενική Γνωστική Εξασθένηση (ΥΓΕ), και μπορεί να υποδηλώνει ένα προ-ΗΓΔ στάδιο (26,27). Τα στάδια της γνωστικής έκπτωσης παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1**.

2.1. Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ)

Η Ήπια Γνωστική Διαταραχή είναι ένα σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από επίπεδο γνωστικής έκπτωσης υψηλότερο του αναμενόμενου για την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο ενός ατόμου, που όμως δε γίνεται εμφανής στις καθημερινές δραστηριότητες, παρά μόνο στις πιο σύνθετες επαγγελματικές και κοινωνικές δραστηριότητες (28).



Εικόνα 2. Στάδια γνωστικής έκπτωσης.

Το 2003 στο πρώτο βασικό συμπόσιο που διεξήχθη από τη διεθνή ομάδα εργασίας για την ήπια γνωστική διαταραχή (the International Working Group on Mild Cognitive Impairment, IWG) παρουσιάστηκαν οι συστάσεις για τα γενικά κριτήρια της ΗΓΔ:

- 1) Απουσία φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας/απουσία άνοιας.
- 2) Στοιχεία γνωστικής παρακμής αναφερόμενα κατά τη λήψη ιστορικού είτε από το ίδιο το άτομο ή άλλο που παρείχε τις πληροφορίες και/ή αντικειμενική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών με την πάροδο του χρόνου.
- 3) Διατήρηση της ικανότητας του ατόμου για τις βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (ADL) και παρουσία πολύ μικρής διαταραχής της ικανότητας για τις σύνθετες δραστηριότητες (IADL).
- 4) Η ΗΓΔ λόγω της ετερογένειας που παρουσιάζει στις κλινικές εκδηλώσεις της, ταξινομήθηκε περαιτέρω σε τρεις υποτύπους:
- 5) Αμνησιακός τύπος
- 6) Διαταραχές σε πολλαπλούς τομείς
- 7) Διαταραχή σε έναν γνωστικό τομέα εκτός από τη μνήμη (25).

2.1.1. Διαγνωστική Προσέγγιση της ΗΓΔ

Η διεθνής ομάδα εργασίας πρότεινε μια κλιμακωτή προσέγγιση η οποία ξεκινά με αυτό/άλλο-αναφερόμενα παράπονα γνωστικής δυσλειτουργίας. Συνεχίζει με την αξιολόγηση του ατόμου και εκτίμηση του ως μη φυσιολογικό αλλά και μη ανοικό, λαμβάνοντας υπόψη κάθε ένα από τα κριτήρια, και αξιολογώντας και τις γνωστικές και τις λειτουργικές ικανότητες. Επόμενο βήμα, η ανεύρεση του συγκεκριμένου υποτύπου της ΗΓΔ, με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών, για τον έλεγχο των γνωστικών λειτουργιών. Αν η μνημονική ικανότητα βρίσκεται σε χαμηλότερα για την ηλικία επίπεδα, με ταυτόχρονα ανεπηρέαστες τις λοιπές γνωστικές λειτουργίες, το άτομο χαρακτηρίζεται με ΗΓΔ αμνησιακού τύπου, ενός ή πολλαπλών τομέων, ανάλογα με τις περιοχές της μνήμης που έχουν προσβληθεί. Επί ήπιων ελλειμμάτων σε διαφορετικούς τομείς (με ή χωρίς διαταραχή μνήμης), χαρακτηρίζεται ως ΗΓΔ πολλαπλών τομέων (αμνησιακού ή μη αμνησιακού τύπου) και σε ΗΓΔ ενός τομέα, αν υπάρχει γνωστική βλάβη σε έναν μεμονωμένο τομέα εκτός της μνήμης. Τελικό βήμα μετά την κλινική υποταξινόμηση είναι η αναζήτηση των πιθανών αιτίων (25).

2.1.2. Λειτουργικά Κριτήρια της ΗΓΔ

Το ποσοστό των ατόμων που επιστρέφουν σε κατάσταση φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας είναι σημαντικά μικρό, και πιθανόν οφείλεται στις προκλήσεις που αντιμετωπίζει η επιστημονική κοινότητα στην κατάρτιση λειτουργικών κριτηρίων για την ΗΓΔ, στη σημασία της χρήσης περιεκτικών νευροψυχολογικών αξιολογήσεων για τη διάγνωση των υποτύπων της ΗΓΔ, και στην ανάγκη για την επιπλέον εξερεύνηση των υποκατηγοριών της ΗΓΔ, ειδικότερα των μη αμνησιακών μορφών. Σύμφωνα με τον Jak *et al.* (2009) η περαιτέρω διάκριση της ΗΓΔ σε υποκατηγορίες, είναι σημαντική για την καλύτερη κατανόησή της ως διαγνωστική οντότητα, και ως προς τον κίνδυνο για μέλλουσα γνωστική εξασθένηση, και ταυτόχρονα για την διερεύνηση των αιτίων ανάπτυξης των διαφορετικών μορφών της άνοιας. Για την ανίχνευση της ΗΓΔ έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διάφορα κριτήρια (29):

- i. **Ιστορικά κριτήρια:** αποτελούν λειτουργικοποίηση των αρχικών κριτηρίων του Petersen και εξετάζουν τη μνήμη, ενώ παράλληλα ταξινομούν το άτομο ως φυσιολογικό ή με ΗΓΔ αμνησιακού τύπου όταν η επίδοσή του σε δοκιμασία ελέγχου της μνήμης είναι μεγαλύτερη της 1,5 SD υπό των φυσιολογικών για την ηλικία ορίων. Παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα για την ΗΓΔ αμνησιακού τύπου, γεγονός που τα καθιστά κατάλληλα για κλινικές δοκιμές. Μειονέκτημα των ιστορικών κριτηρίων αποτελεί η χαμηλή ευαισθησία και η αδυναμία ανίχνευσης των μη αμνησιακών τύπων.
- ii. **Τυπικά κριτήρια:** αποτελούν προσαρμογή των πιο πρόσφατων συνοπτικών κριτηρίων του Petersen and Morris και πρόσφεραν λειτουργικούς ορισμούς για διάφορους υποτύπους της αντικειμενικής γνωστικής διαταραχής. Σύμφωνα με αυτά η ΗΓΔ απαιτεί

μεγαλύτερη της 1,5 SD υπό των φυσιολογικών για την ηλικία ορίων, σε μια μόνο νευροψυχολογική δοκιμασία, σε έναν γνωστικό τομέα με τον ενδεχόμενο κίνδυνο των ψευδώς θετικών διαγνώσεων.

- iii. **Περιεκτικά κριτήρια:** εξετάζουν όλους τους γνωστικούς τομείς με στόχο την ανίχνευση των πολλών υποκατηγοριών της ΗΓΔ. Απαιτούν 1 SD σε τουλάχιστον δυο δοκιμασίες στον ίδιο γνωστικό τομέα. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η ανίχνευση των μη αμνησιακών τύπων και η καλύτερη ισορροπία μεταξύ ειδικότητας και ευαισθησίας .
- iv. **Ελεύθερα κριτήρια:** απαιτούν έλλειμμα τυπικής απόκλισης (SD)>1 σε οποιαδήποτε νευροψυχολογική δοκιμασία, οποιουδήποτε γνωστικού τομέα.
- v. **Συντηρητικά κριτήρια:** συμπεριφέρονται όπως τα ιστορικά κριτήρια (αυστηρή προσέγγιση), με το πλεονέκτημα ότι δύνανται να εντοπίσουν μη αμνησιακές μορφές. Η ΗΓΔ ορίζεται λειτουργικά ως έλλειμμα 1,5 SD σε δυο μετρήσεις, σε έναν γνωστικό τομέα.

Ανάλογα με τη μέθοδο, προκύπτουν και διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού της ΗΓΔ και ίσως υποδεικνύουν διαφορετικό νευροπαθολογικό υπόστρωμα (29–31). Η *απουσία αυστηρά καθορισμένων ορίων στα διάφορα κριτήρια* της ΗΓΔ και στα πλαίσια της προσπάθειας εφαρμογής κριτηρίων της υποκειμενικής γνωστικής εξασθένησης (ΥΓΕ) στην έρευνα, οδήγησε την ομάδα εργασίας της πρωτοβουλίας για την υποκειμενική γνωστική εξασθένηση (SCD-I), να προτείνει τα εξής κριτήρια για την ΗΓΔ:

- CDR \geq 0.5 σύμφωνα με την κλινική ταξινόμηση άνοιας ή στάδιο \geq 3 στην παγκόσμια κλίμακα Global Deterioration ή ένα νευροψυχολογικό προφίλ που υποδεικνύει ΗΓΔ
- έλλειμμα >1,5 SD σε μία μόνο δοκιμασία που χρησιμοποιείται σε τρέχουσες μελέτες για τον ορισμό της ΗΓΔ (π.χ. δοκιμασία ελέγχου επεισοδιακής μνήμης) ή
- έλλειμμα 1,0 SD σε δύο δοκιμασίες εντός ενός γνωστικού τομέα ή σε τρεις δοκιμασίες σε τρεις διαφορετικούς τομείς (32).

2.2. Υποκειμενική Γνωστική Εξασθένηση

Συνήθως η γνωστική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα μιας σταδιακής εξέλιξης μιας νευροεκφυλιστικής νόσου, έως εκείνο το χρονικό σημείο, κατά το οποίο είναι δυνατή η ανίχνευση ενός ελλείμματος, από μια τυποποιημένη νευροψυχολογική δοκιμασία (33). Η Υποκειμενική Γνωστική Εξασθένηση (ΥΓΕ) αντικατοπτρίζει μια διαχρονική πορεία, που στο πολύ αρχικό συμπτωματικό στάδιο, η αυξημένη αντιροπιστική νευρωνική προσπάθεια εκδηλώνεται με πολύ ήπια γνωστική εξασθένηση. Σ' αυτό το στάδιο, που συνδέεται με πολλά ψευδώς αρνητικά και θετικά αποτελέσματα (34), το ίδιο ή/και άλλο άτομο παραπονείται για γνωστικά ελλείμματα που δεν επιβεβαιώνονται με αντικειμενικές δοκιμασίες. Τα παράπονα αυτά, φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς δείκτες της υποκειμενικής αντίληψης για τις μεταβολές που υπόκεινται τα άτομα κατά το προ-κλινικό στάδιο της άνοιας, λόγω της προγνωστικής τους ικανότητας ως προς την γνωστική εξασθένηση και της θετικής ένδειξης για

την ανίχνευση AD βιοδεικτών στο προκλινικό στάδιο (27).

Η ομάδα εργασίας SCD-I, με στόχο τη δημιουργία μιας κοινής έννοιας και ορολογίας, που θα διευκολύνει τη διερεύνηση των διάφορων μορφών σε διαφορετικά ερευνητικά περιβάλλοντα και την προαγωγή της συγκρισιμότητας και τη συνέργειας μεταξύ των μελετών, πρότεινε έναν ευρύ-βασισμένο σε συμπτώματα- ορισμό της ΥΓΕ για να καθορίσει μια επίμονη, μεγαλύτερη των 6 μηνών, περίοδο γνωστικής εξασθένησης, που βιώνει το ίδιο το άτομο, με άθικτη, πριν τη συγκεκριμένη περίοδο, γνωστική ικανότητα, η οποία δεν συνδέεται με κάποια οξεία κατάσταση και παράλληλα έχει φυσιολογική -ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το μορφωτικό επίπεδο- επίδοση σε τυπικές γνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση της ΗΓΔ ή της πρόδρομης AD. Αυτή η ατομική αντίληψη γνωστικής επιδείνωσης δεν περιορίζεται στον τομέα της μνήμης, αλλά αφορά οποιονδήποτε γνωστικό τομέα και μπορεί να έχει παροδικό χαρακτήρα. Επιπλέον πρότειναν όσον αφορά στο χρονικό σημείο έναρξης, το ασαφές όριο «εντός των τελευταίων ετών», ενώ ηλικία έναρξης > 60 ετών συνηγορεί προς προκλινική νόσο AD και σε νεότερη ηλικία προς άλλα αίτια (34–38). Η διαφορά της ΥΓΕ από την ΗΓΔ κρίνεται λειτουργικά από τις καθημερινές δραστηριότητες, βασικές και σύνθετες (ADL, IADL) και προτείνεται ότι η ΥΓΕ εκδηλώνεται, ως μια προσωπική αντίληψη για μείωση της ικανότητας ως προς την άριστη εκτέλεση ενός καθήκοντος, ενώ η ΗΓΔ, ως μια διακριτική λειτουργική έκπτωση, με παράλληλη απουσία στοιχείων εμφανούς γνωστικής δυσλειτουργίας (32).

Αν και υπάρχουν πολυάριθμα αίτια ΥΓΕ εκτός από την προκλινική AD όπως άνοια, γήρας, άλλες ψυχιατρικές ή νευρολογικές διαταραχές, λήψη φαρμάκων ή χρήση ουσιών (36), η στροφή του ενδιαφέροντος προς την ΥΓΕ είναι απόρροια της τάσης στην έρευνα για την άνοια/νόσο AD, προς τη διάγνωση και αντιμετώπιση ατόμων με προκλινική νόσο AD. Η τελευταία παρουσιάζει το παράδοξο φαινόμενο, κάποια άτομα να διατηρούν ακέραια γνωστική ικανότητα, παρά την ύπαρξη παθολογίας στον εγκέφαλο, ικανής να προξενήσει, σε άλλα άτομα, γνωστική εξασθένηση ή εμφανή άνοια. Υπάρχουν δύο θεωρίες μηχανισμών που προσπαθούν να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο, οι οποίοι πιθανόν να διαμεσολαβούν ανάμεσα στην γνωστική ικανότητα, τη λειτουργία και το παθολογικό φορτίο στον εγκέφαλο, η εγκεφαλική και η γνωστική εφεδρεία.

2.2.1. Εγκεφαλική Εφεδρεία

Η εγκεφαλική εφεδρεία αναφέρεται σε ενδογενείς διαφορές στη δομή του εγκεφάλου ή στη νευρωνική χωρητικότητα και εκτιμάται με μέτρηση του όγκου του εγκεφάλου και με μεταθανάτια αξιολόγηση της συναπτικής πυκνότητας και του αριθμού ή μεγέθους των νευρώνων. Πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους και τα διανεμημένα δίκτυά τους, αποτελούν, πιθανόν, το υπόστρωμα προστατευτικών μηχανισμών της εγκεφαλικής εφεδρείας και

διαχρονικών γνωστικών μεταβολών σε άτομα με άθικτη γνωστική ικανότητα. Η υψηλότερη νευρωνική πυκνότητα στον υπομέλανα τόπο (LC) ήταν ανεξάρτητος παράγοντας μείωσης της γνωστικής εξασθένησης και ο LC θεωρήθηκε ένα πιθανό δομικό στοιχείο της εγκεφαλικής εφεδρείας. Παράλληλα, θεωρήθηκε το πιθανό ανατομικό σημείο που εμπλέκεται αρχικά στην παθογένεια της AD, εξαιτίας της αλληλεπίδρασής του, μέσω του νευρο-ρυθμιστικού συστήματος της νορεπινεφρίνης, με πολλαπλά νευρικά δίκτυα, που προάγουν διάφορες γνωστικές λειτουργίες, όπως την προσοχή, την παγίωση και επανάκτηση της μνήμης (26).

2.2.2. Γνωστική Εφεδρεία

Η γνωστική εφεδρεία, από την άλλη πλευρά, αναφέρεται στους διαφορετικούς τρόπους με τους οποίους αξιοποιούνται στα άτομα προσαρμοστικές γνωστικές στρατηγικές, διαδικασία στην οποία εμπλέκονται δίκτυα νευρώνων, για τη διατήρηση φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας, παρά την ύπαρξη παθολογίας. Το γνωστικό αποθεματικό μετράται με υποκατάστατους δείκτες, όπως το συνολικό επίπεδο ικανοτήτων και παράγοντες του τρόπου ζωής (μορφωτικό επίπεδο, επάγγελμα και γνωστικές, κοινωνικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες) (26). Η έννοια της γνωστικής εφεδρείας αρχικά εισήχθη, ως μια πιθανή εξήγηση για την καθυστερημένη έναρξη της άνοιας, σε άτομα επαγγελματικά επιτυχημένα ή με ανώτερο μορφωτικό επίπεδο και υποθέτει ότι αυτή η καθυστέρηση ενδεχομένως οφείλεται στο ότι τα άτομα με μεγαλύτερη γνωστική εφεδρεία, μπορούν να ανεχθούν για μεγαλύτερο προηγούμενο χρονικό διάστημα, παθολογία νόσου AD (27).

2.3. Αξιολόγηση Γνωστικών Λειτουργιών

Διακριτά πρότυπα γνωστικών ελλειμμάτων παρατηρούνται σε πολλές νευροεκφυλιστικές νόσους και η εκτίμηση των ποιοτικών και ποσοτικών διαφορών των γνωστικών ελλειμμάτων συμβάλλει στην κλινική διάκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων της άνοιας ή και της ηλικιοεξαρτώμενης γνωστικής εξασθένησης (39). Υπάρχουν πολλά συστήματα αξιολόγησης των γνωστικών λειτουργιών, τα οποία έχουν μεταβληθεί και βελτιωθεί στην πορεία του χρόνου, και διαφέρουν τόσο στην σύνθεση (πολύ απλοποιημένα έως περίπλοκα), όσο και στη διάρκειά τους, με συνέπεια να επηρεάζεται η ευαισθησία και ειδικότητά τους. Συνήθως δεν δίνουν μεγάλο βάρος στις εκτελεστικές λειτουργίες και κατά κανόνα έχουν υιοθετήσει ποσοτικές μεθόδους αξιολόγησης. Τελευταία υπάρχει η τάση για την χρήση ημι-ποσοτικών και ποιοτικών προσεγγίσεων για την καλύτερη κατανόηση και ακριβή διάγνωση των ασθενών και για την ανεύρεση πιο διακριτικών διαταραχών, που συνδέονται με τις εκτελεστικές λειτουργίες (40), πχ της ΥΓΕ. Η ανίχνευση της ΥΓΕ είναι δυσχερής, διότι τα περισσότερα από τα διαθέσιμα εργαλεία αξιολόγησης εστιάζουν στον τομέα της μνήμης, γεγονός που δε συνάδει με την άποψη, ότι η ανίχνευση της ΥΓΕ δεν πρέπει να περιορίζεται στην αναγνώριση διαταραχών μνήμης σε άλλες -πλην της AD- μορφές άνοιας, ή σε μη τυπικές μορφές άνοιας AD (41). Αξίζει να τονισθεί, ότι σκοπός αυτών των εργαλείων δεν είναι να υποκαταστήσει αλλά να

συμπληρώσει μια πλήρη νευροψυχολογική αξιολόγηση. Ένα επιτυχημένο εργαλείο ανίχνευσης γνωστικών διαταραχών είναι στατιστικά ισχυρό (υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και υψηλή προγνωστική αξία), εύκολο και γρήγορο στη χρήση. Επίσης, δε δίνει μεγαλύτερο βάρος στις διαταραχές της μνήμης, σε σχέση με τους άλλους γνωστικούς τομείς, αλλά είναι σε θέση να διακρίνει όλους τους τύπους άνοιας σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς και καλύπτει έξι βασικούς τομείς: προσοχή/εργασιακή μνήμη, νέα λεκτική μάθηση και ανάκληση, εκφραστική γλώσσα, οπτική κατασκευή, εκτελεστικές λειτουργίες και αφαιρετική ικανότητα (42).

2.4. Εργαλεία Ανίχνευσης Γνωστικών Διαταραχών

Στην κλινική πράξη η αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων ενός ατόμου υλοποιείται με τη χρήση σύντομων εργαλείων νευροψυχολογικής αξιολόγησης, που γενικά περιλαμβάνουν μια σειρά δοκιμασιών εκτέλεσης διαφόρων καθηκόντων, από τον ίδιο τον ασθενή, οι οποίες βαθμολογούνται ως σωστές ή λανθασμένες. Υπάρχουν, επίσης, διαθέσιμες κλίμακες για την αναγνώριση και την ταξινόμηση της γνωστικής εξασθένησης, που βασίζονται στα συμπεράσματά τους σε πληροφορίες που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια συνεντεύξεων (42).

2.4.1. Νευροψυχολογικές Δοκιμασίες

Οι διαθέσιμες νευροψυχολογικές δοκιμασίες ποικίλουν ως προς τη μέθοδο συλλογής πληροφοριών, το περιβάλλον και τον πληθυσμό του δείγματος, τη διάρκεια εκτέλεσής τους και τους γνωστικούς τομείς που καλύπτουν. Πολύ συχνά η ανίχνευση των γνωστικών διαταραχών διενεργείται στο περιβάλλον της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, με άμεση ή και έμμεση επαφή, με τη βοήθεια ενός τρίτου ατόμου που παρέχει εν' μέρει ή πλήρως τις πληροφορίες. Υπάρχουν επίσης προγράμματα διαλογής ευρείας κλίμακας κατά τα οποία αξιολογούνται πληροφορίες ή ασθενείς, δια τηλεφώνου ή ταχυδρομικώς. Οι διάρκεια των δοκιμασιών μπορεί να κυμαίνεται από λίγα λεπτά έως το σημείο να μην υπάρχει περιορισμός στο χρόνο εκτέλεσης. Το εκάστοτε εργαλείο μπορεί να εξετάζει έναν μεμονωμένο τομέα γνωστικών λειτουργιών ή να αποτελεί μια εκτεταμένη μίνι συστοιχία. Έγκυρα εργαλεία διαλογής που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα γνωστικών λειτουργιών, εκτός των βασικών τομέων, πλεονεκτούν ως προς το ότι παρέχουν επιπλέον ποιοτικές πληροφορίες στην τελική επίδοση. Το στοιχείο αυτό αποκτά μεγάλη σημασία για τη διαφορική διάγνωση ή την περεταίρω διερεύνηση ήπιων ή ασυνθητών κλινικών εκδηλώσεων πχ στη δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια φροντίδα, όπου η κλινική εκτίμηση υπερισχύει των επιδόσεων και των διαχωριστικών ορίων (cut-points) (42).

Το πιο ευρέως γνωστό εργαλείο εξέτασης της γνωστικής κατάστασης είναι η Σύντομη Δοκιμασία Εκτίμησης Νοητικής Κατάστασης (MMSE), που δημοσιεύτηκε αρχικά το 1975 και περιλαμβάνει τέσσερις από τους τομείς-κλειδιά: την προσοχή/εργασιακή μνήμη, νέα λεκτική

μάθηση και ανάκληση, εκφραστική γλώσσα και οπτική κατασκευή(43). Αποτελείται από δυο τμήματα με συνολικό σκορ το 30 και δεν έχει περιορισμό στο χρόνο εκτέλεσης. Το πρώτο τμήμα απαιτεί μόνο προφορικές απαντήσεις και εξετάζει τον προσανατολισμό, τη μνήμη και την προσοχή με μέγιστη επίδοση το 21. Το δεύτερο τμήμα εξετάζει την ικανότητα να κατονομάσει, να ακολουθήσει προφορικές και γραπτές οδηγίες, να γράψει αυθόρμητα μια πρόταση και να αντιγράψει ένα σύνθετο πολύγωνο με μέγιστο σκορ το 9. Η MMSE αποτελεί μια ποσοτική εκτίμηση της σοβαρότητας της γνωστικής διαταραχής, ενώ παράλληλα καταγράφει τις μεταβολές στην πορεία του χρόνου. Είναι αρκετά ευαίσθητη για μέτριες έως σοβαρές μορφές άνοιας, αδυνατεί όμως να διαχωρίσει με επάρκεια την ήπια νόσο από τη φυσιολογική κατάσταση, καθώς τα αποτελέσματά της επηρεάζονται από δημογραφικά στοιχεία, κυρίως την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο. Το γεγονός αυτό την τοποθετεί σε μειονεκτική θέση ως προς την αναγνώριση της ήπιας γνωστικής διαταραχής. Οι Tombaugh & McIntyre (1992), πρότειναν τα ακόλουθα διαχωριστικά όρια, για την ταξινόμηση: καμιά διαταραχή= 24-30, ΗΓΔ= 18-23, σοβαρή γνωστική διαταραχή = 0-17. Επίσης συστήθηκε να μη χρησιμοποιείται η δοκιμασία σε περιπτώσεις που το μορφωτικό επίπεδο είναι κατώτερο του επιπέδου γυμνασίου και δεν υπάρχει γλωσσική επάρκεια, για την αποφυγή των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, παρά την παραδοχή της πιθανότητας, η διάρκεια της εκπαίδευσης να αποτελέσει μελλοντικά προγνωστικό δείκτη της άνοιας (44).

Ένα μειονέκτημα πολλών δοκιμασιών διαλογής είναι ότι η ειδικότητα και ευαισθησία των περισσότερων έχουν υπολογιστεί συγκρινόμενοι με φυσιολογικούς πληθυσμούς παρά με άλλες γνωστικές διαταραχές, γεγονός που ενδεχομένως να βοηθάει στην ανίχνευση γνωστικής βλάβης οποιασδήποτε αιτιολογίας, πλην όμως δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση. Με σκοπό να επιτευχθεί μια ισορροπία μεταξύ των διαφορετικών χρήσεων και να καλυφθεί αυτό το κενό, αναπτύχθηκαν δοκιμασίες που στην ουσία διευρύνουν το σκεπτικό της MMSE, γεγονός που τις καθιστά ελκυστικές στους χρήστες που είναι ήδη εξοικειωμένοι με αυτή (45). Ένα από τα εργαλεία αξιολόγησης που συστήνονται για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί της MMSE, είναι το εργαλείο εξέτασης γνωστικών ικανοτήτων (CASI), το οποίο περιλαμβάνει 40 συστατικά και συνολική βαθμολογία 100 πόντους (46). Εξετάζει σφαιρικά τις γνωστικές λειτουργίες και εμπεριέχει και τους 6 βασικούς τομείς γνωστικών διαταραχών. Παρομοίως, η τροποποιημένη Σύντομη Δοκιμασία Εκτίμησης Νοητικής Κατάστασης (3MS), που είναι βασικά μια διευρυμένη εκδοχή της MMSE, με μια εκτεταμένη διαδικασία βαθμολόγησης (συνολικό σκορ 100 πόντοι), στοχεύει στην επίτευξη μεγαλύτερης ικανότητας αναγνώρισης των γνωστικών διαταραχών μεταξύ των απόμων, συγκεκριμένα στη διάκριση της από την ακέραια γνωστική ικανότητα. Το 3MS είναι ικανό να διαχωρίσει καλύτερα την ΗΓΔ από τη φυσιολογική γνωστική λειτουργία (ευαισθησία=0,84, ειδικότητα=0,71 με οριακό σημείο διαχωρισμού <95/100), υπερτερεί στην αξιολόγηση της εκφραστικής γλώσσας, αλλά δε διαφέρει ως προς την προσοχή, τις οπτικοχωρικές ικανότητες και τις εκτελεστικές λειτουργίες (47).

Η δοκιμασία ACE-R είναι μια βελτιωμένη έκδοση της Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), μιας σύντομης εξέτασης των γνωστικών λειτουργιών, που εκδόθηκε για να καλύψει τις αδυναμίες της MMSE. Η ACE-R επικεντρώνεται σε όλους τους βασικούς τομείς εκτός από τη λογική/κρίση, περιέχει περισσότερες δοκιμασίες μνήμης και οπτικοχωρικών από την MMSE, ενώ ταυτόχρονα εισήγαγε δοκιμασίες, που συγκεκριμένα εξετάζουν τις εκτελεστικές λειτουργίες. Μια μετα-ανάλυση υπέδειξε την ανωτερότητα της ACE-R όσον αφορά στην ειδικότητα της εξέτασης για την αναγνώριση της άνοιας (>95%), σε μικτούς πληθυσμούς, σε σχέση με την MMSE (<90%), ενώ από πλευράς ευαισθησίας η ACE-R κρίθηκε ανώτερη (87,5%), ακολουθούμενη από την MMSE (81,7%). Βάση αυτών των ευρημάτων η ACE-R, θεωρήθηκε κατάλληλη να εφαρμοστεί τόσο σε περιβάλλον πρωτοβάθμιας όσο και δευτεροβάθμιας/τριτοβάθμιας φροντίδας, καθώς εκτιμήθηκε ελαφρώς ανώτερη στη διαγνωστική της ακρίβεια τόσο σε περιβάλλον με μέτριο (πρωτοβάθμια φροντίδα, γενικά νοσοκομεία), όσο και υψηλό (κλινικές μνήμης) επιπολασμό άνοιας (47). Μειονέκτημά της, είναι η μεγαλύτερη διάρκεια της εξέτασης.

Η Συνοπτική Δοκιμασία Νοητικής Επίδοσης (the Abbreviated Mental Test Score, AMTS), προέρχεται από μία μεγαλύτερη κλίμακα και αποτελείται από 10 συστατικά, που εξετάζουν τον προσανατολισμό, εγγραφή, ανάκληση και συγκέντρωση. Είναι πολύ σύντομη, διάρκειας 3–4 λεπτών, με ελάχιστη βαθμολογία επίδοσης το 1 και μέγιστη το 10. Βαθμολογίες ≤ 6 έχουν επιδείξει ικανοποιητική ανίχνευση της άνοιας (48). Μια μετα-ανάλυση που αξιολόγησε σύντομες, εναλλακτικές του MMSE, δοκιμασίες, ανέδειξε την AMTS ως το ένα, μεταξύ δύο, καταλληλότερο εργαλείο, σε συνθήκες με μέτριο επιπολασμό της άνοιας (πρωτοβάθμια φροντίδα), εφόσον υπάρχει περιορισμός στο χρόνο. Επιπρόσθετα αποδείχθηκε ανώτερη για την εύρεση περιπτώσεων αλλά κατώτερη για την εξέταση πληθυσμού υψηλού κινδύνου (δοκιμασίες διαλογής) (49,50).

Η δοκιμασία σχεδιασμού ρολογιού είναι ένα απλό, οικονομικό και σύντομο εργαλείο που συμπεριλαμβάνεται σε πολυάριθμες συστοιχίες δοκιμασίας ελέγχου των γνωστικών λειτουργιών (π.χ. τη MINI-COG) και περιλαμβάνει το σχεδιασμό ενός ρολογιού, το οποίο δείχνει το χρόνο που ζητήθηκε από τον εξεταστή. Οι εξεταστές δεν είναι απαραίτητο να ανήκουν σε κατηγορία υψηλά εκπαιδευμένου προσωπικού και από πλευράς μεθόδου, η επίδοση δεν επηρεάζεται εύκολα από γενεαλογικές, πολιτισμικές, ή από διαφορές στο μορφωτικό επίπεδο. Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα της εξέτασης, είναι η αποδοχή της από τα ηλικιωμένα άτομα, τα οποία δεν αισθάνονται να απειλείται η ιδιωτικότητά τους. Γενικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί υποψίας νευρολογικής δυσλειτουργίας, με βάση το ιστορικό και την κλινική εξέταση, και σε περίπτωση χαμηλής επίδοσης να ακολουθήσει μια εκτενέστερη νευροψυχολογική αξιολόγηση (51). Οι μέθοδοι εξέτασης και η βαθμολόγηση ποικίλουν, με

αντίστοιχα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και παρά τη γενική παραδοχή της χρησιμότητάς του για την ανίχνευση της μέτριας και σοβαρής άνοιας, θεωρείται αμφιλεγόμενη η δυνατότητά της να αναγνωρίσει την ΗΓΔ αλλά και την ήπια μορφή της άνοιας (40).

Το MINI-COG είναι ένα έγκυρο εργαλείο, με ικανοποιητική επίδοση στην εύρεση περιπτώσεων και στη διαλογή (ειδικότητα και ευαισθησία), που στην πρωτοβάθμια φροντίδα πλησιάζει τις επιδόσεις της δοκιμασίας MMSE ενώ υπερτερεί της τελευταίας στην δευτεροβάθμια φροντίδα. Το mini-Cog αποτελεί συνδυασμό της δοκιμασίας ρολογιού και μιας δοκιμασίας ανάκλησης λέξεων. Η σύντομη διάρκειά του (3 λεπτά), σε σχέση με την MMSE, το καθιστά ελκυστικό εργαλείο διαλογής και στην πρωτοβάθμια φροντίδα αλλά και σε συνθήκες υψηλού επιπολασμού της άνοιας, σαν ένα πρώτο βήμα που θα ακολουθηθεί από μια πιο περιεκτική αξιολόγηση των ατόμων υψηλού κινδύνου(49,50).

Οι φροντιστές ατόμων με άνοια συμβάλλουν σημαντικά στην έρευνα για τη θεραπεία της άνοιας, όσον αφορά στη στρατολόγηση, συναίνεση και παρακολούθηση και καταγραφή της ανταπόκρισης στη θεραπεία και των δυσμενών επιπτώσεων. Οι γενικοί γιατροί (ΓΓ) μπορούν να συνεργαστούν με τους φροντιστές στην μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση/διαχείριση της άνοιας. Η άνοια συχνά δεν ανιχνεύεται εύκολα από γιατρούς στην πρωτοβάθμια φροντίδα και από τους γενικούς γιατρούς λόγω έλλειψης ενός σύντομου εργαλείου διαλογής ειδικά σχεδιασμένου για την πρωτοβάθμια φροντίδα. Η αξιολόγηση της γνωστικής ικανότητας από το γενικό ιατρό (GPCOG), είναι ένα απλό, σύντομο, αποτελεσματικό εργαλείο διαλογής για την άνοια στην πρωτοβάθμια φροντίδα, που καλύπτει τις ανάγκες των ΓΓ και αποτελείται από δύο ενότητες: η πρώτη αφορά στην αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης του ασθενή και περιέχει 9 συστατικά. Η δεύτερη ασχολείται με τη συλλογή πληροφοριών από τρίτο άτομο μέσω συνέντευξης και περιέχει 6 ερωτήσεις(52),(53),(54).

Η Νοητική Εκτίμηση του Μόντρεαλ (MoCA), είναι μια απλή γνωστική δοκιμασία διάρκειας 10 λεπτών που αναπτύχθηκε για να καλύψει το κενό που υπήρχε ως προς την ανίχνευση της ΗΓΔ. Η MoCA εξετάζει την επίδοση ενός ατόμου σε 8 γνωστικούς τομείς. Η μέγιστη δυνατή επίδοση είναι 30 βαθμοί και βαθμολογία ίση ή >26 υποδεικνύει φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την MMSE(55) και παράλληλα αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο διαλογής για την άνοια αγγειακής αιτιολογίας(48).

Η κλίμακα DemTect είναι ένα νευροψυχολογικό τεστ διάρκειας 8-10 λεπτών κατάλληλο για την αναγνώριση της ΗΓΔ και των αρχικών σταδίων της άνοιας. Δεν επηρεάζεται από την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο και απαιτεί από το άτομο την εκτέλεση των ακόλουθων εργασιών: επανάληψη λίστας λέξεων, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση λίστας λέξεων, κωδικοποίηση αριθμών, σημασιολογική επάρκεια λόγου και δοκιμασία εύρους μνήμης ψηφίων. Οι

παραπάνω εργασίες καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα γνωστικών ικανοτήτων όπως τη μνήμη, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες και τη γλώσσα. Όπως και οι προηγούμενες δοκιμασίες διαλογής έτσι και η DemTect αποτελεί ένα εργαλείο ανίχνευσης γνωστικής εξασθένησης η οποία θα ακολουθηθεί, αν χρειαστεί, από πιο περίπλοκες νευροψυχολογικές δοκιμασίες και εκτενή νευροψυχολογική αξιολόγηση (56).

2.4.2. Κλίμακες Σταδιοποίησης της Γνωστικής Εξασθένησης

Εκτός από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, υπάρχουν επίσης συστήματα σταδιοποίησης της γνωστικής εξασθένησης οι οποίες βοηθούν στη μείωση της αβεβαιότητας ως προς τη λήψη αποφάσεων, τόσο για την αναγνώριση και την ταξινόμηση της σοβαρότητας της άνοιας και γενικά των γνωστικών διαταραχών, όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξής τους (48).

Η κλινική ταξινόμησης της άνοιας (CDR), είναι μια κλίμακα πέντε σημείων που αξιολογεί 6 κατηγορίες γνωστικής και λειτουργικής απόδοσης οι οποίες συνήθως επηρεάζονται στην άνοια τύπου AD: μνήμη, προσανατολισμός, κρίση και επίλυση προβλημάτων, συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες, συμμετοχή σε οικιακές εργασίες και τέλος χόμπι και ατομική φροντίδα. Ανάλογα με την τελική βαθμολογία τα άτομα ταξινομούνται στα εξής στάδια:

- 1) απουσία άνοιας (CDR: 0),
- 2) αμφισβητήσιμη (CDR: 0,5),
- 3) ήπια (CDR: 1),
- 4) μέτρια (CDR: 2), και
- 5) σοβαρή (CDR: 3) άνοια (57).

Σε σύγκριση με τη δοκιμασία MMSE, η κλίμακα CDR είναι πιο αξιόπιστη στην ταξινόμηση της σοβαρότητας της άνοιας, βασίζεται δε, στις πληροφορίες που δίνουν φροντιστές, για τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν άτομα με γνωστική εξασθένηση στην καθημερινότητά τους (48).

Η κλίμακα σφαιρικής επιδείνωσης (GDS), όπως και η CDR, είναι κλίμακα που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση και την ταξινόμηση της σοβαρότητας της γνωστικής εξασθένησης. Αφού συγκεντρωθούν όλες οι κλινικές πληροφορίες, ο αξιολογητής τάχιστα μπορεί να ταξινομήσει το άτομο, σε ένα από τα επτά στάδια της κλίμακας, που κυμαίνονται από το στάδιο της απουσίας οποιουδήποτε ενοχλήματος, έως το στάδιο της σοβαρής άνοιας:

- 1) Απουσία εμφανούς γνωστικής εξασθένησης
- 2) Πολύ ήπια γνωστική εξασθένηση.
- 3) Ήπια γνωστική διαταραχή
- 4) Μέτρια γνωστική διαταραχή (ήπια άνοια)
- 5) Μέτρια σοβαρή γνωστική διαταραχή (μέτρια άνοια)

- 6) Σοβαρή γνωστική διαταραχή (μέτρια σοβαρή άνοια)
- 7) Πολύ σοβαρή γνωστική διαταραχή (σοβαρή άνοια)

Μειονέκτημά της, όπως και στην κλίμακα CDR, είναι η δυσχερής αναγνώριση διακριτικών γνωστικών μεταβολών(48).

3. Σχέση Μεταξύ Γνωστικής Έκπτωσης και Ευπάθειας

Παρά την έλλειψη μιας μεθόδου αναφοράς στην ανίχνευση της ευπάθειας, υπάρχουν διάφορες μελέτες σε όλο τον κόσμο, που διερευνούν το ρόλο των γνωστικών διαταραχών υπό το πρίσμα αυτής, οι οποίες παρουσιάζουν μια ετερογένεια στις μεθόδους εξέτασης της ευπάθειας, αλλά και της γνωστικής λειτουργίας (58).

3.1. Συγχρονικές Μελέτες

Γνωστική δυσλειτουργία ανιχνεύθηκε στο 38,7% των ευπαθών, 22,3 % των προ-ευπαθών και στο 15,6% ατόμων χωρίς ευπάθεια, ηλικίας 65+ σε μια φτωχή περιοχή του Σάο Πάολο. Η δοκιμασία MMSE ανίχνευσε ευπαθείς ηλικιωμένους με σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στον προσανατολισμό στο χρόνο και στη βραχυπρόθεσμη μνήμη (59). Στην Ισπανία ηλικιωμένοι της κοινότητας, ηλικίας 75+ που χαρακτηρίστηκαν ως ευπαθείς και φυσιολογικοί είχαν γνωστική βλάβη σε ποσοστό 20% και 5,3% αντίστοιχα (60). Στην Ιαπωνία, σε μια μελέτη που διερευνούσε τη σχέση μεταξύ της ευπάθειας και των σχετικών παραγόντων κινδύνου, βρέθηκε ότι, οι ηλικιωμένες ευπαθείς γυναίκες, 65+ ετών, που εξετάστηκαν με τη δοκιμασία MMSE, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για επιδείνωση της γνωστικής τους ικανότητας (61).

Σε συνθήκες κλινικού περιβάλλοντος, άτομα 65+ ετών που επισκέφθηκαν το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Τουλούζης, ελέγχθηκαν για το σύνδρομο ευπάθειας και για την γνωστική τους κατάσταση. Το ποσοστό των γνωστικά διαταραγμένων ασθενών που εμφάνιζαν σωματική ευπάθεια ήταν 51% σε αντιδιαστολή με το 38% εκείνων με ακέραιες γνωστικές λειτουργίες. Επιπλέον, το συστατικό του συνδρόμου που είχε τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την γνωστική βλάβη ήταν η ταχύτητα βάδισης (62). Παρόμοια ευρήματα από μελέτη σε αγροτική κοινότητα στην Κορέα, όπου ο βαθμός της ευπάθειας σε ηλικιωμένα άτομα αύξανε την πιθανότητα για μειωμένη γνωστική ικανότητα σε 4 γνωστικούς τομείς (μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας, γνωστική ευελιξία και εργαζόμενη μνήμη), τα συστατικά δε της ευπάθειας που σχετίζονταν με μειωμένη γνωστική ικανότητα, ήταν η αδυναμία (δύναμη λαβής) και η βραδύτητα βάδισης (63). Ομοίως στην Κίνα, όπου οι ευπαθείς συμμετέχοντες παρουσίασαν χαμηλότερη επίδοση στη συνολική βαθμολογία, σε όλους τους τομείς της γνώσης, σε σχέση με τα προ-ευπαθή και τα μη ευπαθή άτομα (64). Η προ-ευπάθεια συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίδοση στην εξέταση της μνήμης και της ταχύτητας επεξεργασίας, με την τελευταία να συσχετίζεται σημαντικά με τη βραδύτητα βάδισης και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα (65). Σε μια μελέτη στην Ελλάδα (HELIAD study), με συμμετέχοντες 1454 άτομα, ηλικίας άνω 65 ετών, που διερευνούσε τις πιθανές σχέσεις μεταξύ της ΥΓΕ και της ευπάθειας, εκτιμώμενης με 3 διαφορετικούς ορισμούς (κριτήρια Fried, FI και TFI), φάνηκε, ότι η ΥΓΕ μπορεί σαφώς να υποδεικνύει ευπάθεια, σε ηλικιωμένους με μη εμφανή γνωστική διαταραχή (66). Τέλος σε μελέτη που αφορούσε Γάλλους ηλικιωμένους, ηλικίας 65-95 ετών, που ζούσαν στην κοινότητα, ο ευπαθής πληθυσμός ανέφερε περισσότερα παράπονα για υποκειμενική γνωστική διαταραχή και συμπτώματα

κατάθλιψη, σε σχέση με τα προ-ευπαθή και φυσιολογικά άτομα (67), ενώ σε μια συγχρονική ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη HALST στην Ταιβάν, και η προευπάθεια, αλλά κυρίως η ευπάθεια είχαν σημαντική θετική συσχέτιση με την ΥΓΕ σε άτομα ≥ 65 ετών (68).

Σε όλες τις μελέτες, η γνωστική βλάβη, μεταξύ άλλων παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, η συννοσηρότητα και τα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλληλεπιδρούσαν με την ευπάθεια.

3.2. Προοπτικές Μελέτες

Διάφορες μελέτες συσχετίζουν την ευπάθεια ή/και την προευπάθεια με διαφορετικές μορφές άνοιας και με διάφορα στάδια γνωστικής έκπτωσης. Πχ, άτομα με επιδείνωση της κατάστασης της ευπάθειάς τους παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου AD και παράλληλα, ο βαθμός και ο ρυθμός αυτής της επιδείνωσης με τη σειρά της επηρεάζει το ρυθμό της γνωστικής εξασθένησης (69). Αντιθέτως σε μια μελέτη σε 3 πόλεις, η ευπάθεια δε συσχετίστηκε καθόλου με την επίπτωση της νόσου AD, ήταν όμως ανεξάρτητος παράγοντας της αγγειακής άνοιας και η γνωστική βλάβη ήταν μείζον παράγοντας που συνέβαλλε στην ανάπτυξη μελλοντικής αναπηρίας (70). Ομοίως, ευρήματα από τη μελέτη ILSA στην Ιταλία, ανέδειξαν το μεγαλύτερο κίνδυνο, που διατρέχουν τα ευπαθή άτομα, εμφάνισης άνοιας αγγειακής αιτιολογίας (71).

Τέλος σε άλλη μελέτη στο Σιάτλ των ΗΠΑ, σε δείγμα ατόμων άνω των 65 ετών, η ευπάθεια συσχετίστηκε με την ανάπτυξη άνοιας, όχι όμως με άνοια τύπου AD, μετά από 16 έτη (46). Ωστόσο, παρόλο που οι παραπάνω μελέτες δε συμφωνούν ως προς τον τύπο της γνωστικής έκπτωσης, όλες συμπεραίνουν ότι η ευπάθεια συνδέεται με την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, γεγονός που επιβεβαιώνουν ευρήματα άλλων μελετών. Πχ, σε ευπαθείς ηλικιωμένους Μεξικανούς, μια αρχική βαθμολογία στη MMSE ίση με 21 τουλάχιστον, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών μετά από περίοδο 10 ετών(72). Επίσης, ευπαθή άτομα που ενώ αρχικά χαρακτηρίστηκαν φυσιολογικά, με εξαίρεση στον τομέα της αντιληπτικής ταχύτητας, μετά από ένα έτος κατά τη διάρκεια μιας 12ετής μελέτης, κινδύνευαν σοβαρά να αναπτύξουν ΗΓΔ, αφού παρουσίαζαν επιπλέον και μια ταχύτερη εξασθένηση της επεισοδιακής/σημασιολογικής μνήμης, της μνήμης εργασίας και της οπτικοχωρικής ικανότητας, σε σχέση με τα μη ευπαθή άτομα (13). Αντίστοιχα, μια τετραετής προοπτική μελέτη ανέδειξε την ανάπτυξη γνωστικής βλάβης σε ευπαθείς ηλικιωμένους ενήλικες χωρίς γνωστική εξασθένηση κατά την έναρξη της μελέτης (73). Η μελέτη πρόληψης της νόσου AD (Mart), εξέτασε τη σχέση της γνωστικής ικανότητας με το σύνδρομο ευπάθειας και παρουσίασε από τη μία ένα χαμηλότερο επίπεδο γνωστικής λειτουργικότητας στους ευπαθείς σε σύγκριση με τους προ-ευπαθείς. Από την άλλη οι ευπαθείς ηλικιωμένοι είχαν χαμηλότερη επίδοση σε δοκιμασίες των επιτελικών λειτουργιών και της προσοχής σε σύγκριση

με άτομα χωρίς ευπάθεια αλλά με γνωστικές βλάβες και παράλληλα παρουσίαζαν διαφορετικό υποφλοιώδες μετωπιαίο γνωστικό προφίλ σε σχέση με εκείνους που έπασχαν από τη νόσο AD (74).

Συμπερασματικά, η γνωστική έκπτωση φαίνεται να συνδέεται στενά με το σύνδρομο ευπάθειας, αλλά δεν είναι βέβαιο αν αυτή προηγείται ή έπεται του συνδρόμου. Ορισμένες μελέτες παρουσιάζουν τη γνωστική εξασθένηση ως αποτέλεσμα της σωματικής ευπάθειας, μια άποψη που συμπίπτει με τα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης που εξέτασε το μέσο γνωστικό προφίλ ευπαθών και προ-ευπαθών ατόμων που συμμετείχαν σε μελέτες παρατήρησης, κοορτής και συγχρονικές μελέτες. Αυτή η μελέτη απεφάνθη ότι η μείωση της γνωστικής ικανότητας είναι πιθανή συνέπεια της ευπάθειας (75), ενώ άλλες προτείνουν ότι η γνωστική αποτυχία μπορεί να είναι ένα πρώιμο σημάδι ευπάθειας (76).

4. Γνωστική Ευπάθεια

Αριθμός μελετών έχει συνδέσει το σύνδρομο ευπάθειας με τις γνωστικές διαταραχές είτε αυτές που γίνονται αντιληπτές μόνο από το ίδιο το άτομο, όπως συμβαίνει στην ΥΓΕ, ή μπορούν να επιβεβαιωθούν από αντικειμενικές γνωστικές δοκιμασίες (ΗΓΔ), είτε αφορούν πιο σοβαρές περιπτώσεις γνωστικής έκπτωσης (άνοια). Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αυξηθεί το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και παρά την έλλειψη συναίνεσης, το 2013 ομάδα ερευνητών της Διεθνούς Ακαδημίας Διατροφής και Γήρανσης και της Διεθνούς Ένωσης Γεροντολογίας και Γηριατρικής (IANA/IAGG), επιχείρησε για πρώτη φορά να αναγνωρίσει μια νέα κλινική οντότητα, τη Γνωστική Ευπάθεια, που αναφέρεται και στη σωματική και στη γνωστική εξασθένηση (14).

4.1. Γνωστική Ευπάθεια (IANA/IAGG)

Η ομάδα (IANA/IAGG), όρισε τη γνωστική ευπάθεια, ως μια ετερογενή κλινική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία σωματικής ευπάθειας και γνωστικής δυσλειτουργίας και παρά το γεγονός ότι χαρακτηρίζεται από μειωμένο γνωστικό αποθεματικό, διαφέρει από τη φυσιολογική γήρανση του εγκεφάλου. Τα λειτουργικά κριτήρια της γνωστικής ευπάθειας είναι:

- ❖ συνύπαρξη και των δύο καταστάσεων,
- ❖ παρουσία ΗΓΔ με CDR ίσο με 0,5 κατά την κλινική ταξινόμηση της άνοιας και,
- ❖ απουσία νόσου AD ή άλλης προοδευτικής νευρολογικής διαταραχής που οδηγεί σε άνοια

Η ομάδα συναίνεσης υποστήριξε, ότι υπό διαφορετικές συνθήκες η γνωστική ευπάθεια μπορεί να σηματοδοτήσει μια νευροεκφυλιστική διαδικασία. Ωστόσο δεν ασχολήθηκε με την πιθανότητα η γνωστική εξασθένηση να προηγείται και να αποτελεί παράγοντα εμφάνισης της φυσικής ευπάθειας, επειδή θεώρησε ότι οι μηχανισμοί που διαμεσολαβούν σε αυτήν την περίπτωση βασίζονται κυρίως σε νευροεκφυλιστικές βλάβες και είναι γνωστοί. Έτσι η γνωστική έκπτωση εξετάστηκε αποκλειστικά, ως δυνητικό αποτέλεσμα της σωματικής ευπάθειας και οι συστάσεις για την ανίχνευσή της συμπεριλαμβάνουν μια περιεκτική γνωστική αξιολόγηση εξέτασης της μνήμης αλλά και άλλων γνωστικών λειτουργιών, πχ των εκτελεστικών λειτουργιών, για όλα τα ευπαθή άτομα, που θα ακολουθηθεί από μια ολοκληρωμένη φυσική εξέταση, για την αναγνώριση των καταστάσεων που σχετίζονται με τα σωματικά ελλείμματα και τη διόρθωση, σε αυτό το σημείο, των αναστρέψιμων καταστάσεων, πριν προχωρήσουν σε πιο ιδιαίτερες διαγνωστικές τεχνικές όπως CT, MRI (14).

4.2. Άλλοι Ορισμοί Γνωστικής Ευπάθειας

Ο ορισμός της γνωστικής ευπάθειας από την IANA/IAGG, που εξ' ορισμού αποκλείει τα προ-ευπαθή άτομα, θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι δε βοηθά στην προοπτική της

αντιστρεψιμότητας αυτής της κατάστασης καθώς το ποσοστό των ατόμων στην κοινότητα, που εμπίπτει σ' αυτήν την κατηγορία, είναι πολύ μικρό και με βαθμό ευπάθειας που δεν ευνοεί τη βελτίωση της κατάστασης (77) και επομένως αναγνωρίζει ένα μικρό ποσοστό ατόμων υψηλού κινδύνου, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την εφαρμογή του όρου της γνωστικής ευπάθειας στην κλινική πράξη, με τα συνακόλουθα αποτελέσματα.

Την άποψη αυτή η άποψη στηρίζουν τα ευρήματα μιας προοπτικής μελέτης που εξέτασε ηλικιωμένα άτομα στην κοινότητα χωρίς άνοια, νόσο Parkinson και/ή ευπάθεια κατά την έναρξη, με σκοπό να διερευνήσει τον τρόπο με τον οποίο συνδυασμοί γνωστικής διαταραχής και προευπάθειας, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών επιπτώσεων. Η μελέτη ανέδειξε τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν άτομα με προ-ευπάθεια και γνωστική διαταραχή, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, για πτωχή ποιότητα ζωής, περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας, νοσηλεία και θνησιμότητα. Λόγω της εξελικτικής φύσης της ευπάθειας και της γνωστικής εξασθένησης, αλλά και της απουσίας φαρμακευτικού πλάνου για τη βελτίωσή τους, τονίστηκε η σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης ανωμαλιών, ακολουθώντας έτσι και την τρέχουσα τάση στην έρευνα για την άνοια. Για την ανίχνευση της γνωστικής διαταραχής σε εκείνο το χρονικό σημείο όπου η πολυσυστημική έκπτωση βρίσκεται ακόμα σε αρχικά στάδια, ελέγχθηκαν πρώιμες γνωστικές ανωμαλίες (π.χ. διαταραχές μνήμης, δυσχέρεια στην εξεύρεση λέξεων) σε σύγκριση με την έκπτωση σε πολλούς τομείς γνωστικών λειτουργιών με στόχο να εξακριβωθεί η δυνατότητα χρήσης τους ως κριτηρίων της γνωστικής διαταραχής ως προς την προγνωστική τους ικανότητα για τις δυσμενείς επιπτώσεις. Παρατηρήθηκε ότι όχι μόνο η καθολική γνωστική εξασθένηση αλλά και ελλείμματα σε έναν τομέα πχ μνήμη, γλώσσα, πράξη, μπορεί να είναι ικανά να χαρακτηρίσουν ομάδες με γνωστική διαταραχή ενώ παράλληλα αναδείχθηκε η σημασία της αναγνώρισης της κατάστασης της προ-ευπάθειας στην ανίχνευση μιας υποομάδας ατόμων που κινδυνεύουν να μεταπέσουν σε κατάσταση ευπάθειας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης η γνωστική ευπάθεια μπορεί να οριστεί ως η ταυτόχρονη παρουσία γνωστικής εξασθένησης (συνολικής/επιμέρους τομέα) και προ-ευπάθειας, που δεν οδηγεί απαραίτητα σε άνοια. Αυτός ο ορισμός αποκλείει την ανάγκη μιας ψυχιατρικής διάγνωσης, π.χ. της ΗΓΔ, όπως προτείνεται από την IANA/IAGG, ή να θεωρηθεί η γνωστική εξασθένηση μια πρόδρομη μορφή άνοιας (78).

Ομοίως η διαχρονική μελέτη I-Lan, η οποία επιχείρησε να εξετάσει τη σύνθετη σχέση ανάμεσα στο γήρας, τη φυσική ευπάθεια και τη γνωστικής εξασθένηση, όρισε τη γνωστική ευπάθεια ως την παρουσία γνωστικής δυσλειτουργίας σε οποιοδήποτε τομέα και δυναπενία, εκφραζόμενη με βραδύτητα ή/και αδυναμία (κριτήρια της Fried για την ευπάθεια). Εξετάζοντας παρόμοιο δείγμα ατόμων με την προηγούμενη μελέτη ως προς την ηλικία (65+), τόπο (κοινότητα) και κριτήρια αποκλεισμού (όχι ευπαθή άτομα, όχι άνοια/πιθανή άνοια), και συμπεριλαμβάνοντας

άτομα με δυναπενία (αδυναμία και βραδύτητα), η μελέτη εστίασε στην προσπάθεια ανίχνευσης ατόμων με, πιθανόν, αναστρέψιμες διαταραχές και στις σωματικές και στις γνωστικές λειτουργίες. Αυτά τα δυο συστατικά, που αντιπροσωπεύουν μια μείωση της μυϊκής δύναμης και της φυσικής δραστηριότητας, αναδείχθηκαν το πιο κοινό και ισχυρό σύμπλεγμα, ενώ παράλληλα τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι κλινικές συνέπειες της ευπάθειας με συστατικά κινητικού τύπου διέφεραν σημαντικά από εκείνα άλλου τύπου. Επιπλέον η δυναπενία συσχετίστηκε σημαντικά με τη γνωστική δυσλειτουργία σε τομείς εκτός της μνήμης ενώ η ευπάθεια συσχετίστηκε με καθολική γνωστική διαταραχή. Η συμμετοχή στη μελέτη των προεupaθών ατόμων, έκανε δυνατή την ανίχνευση ικανού αριθμού ατόμων με γνωστική ευπάθεια, στο χρονικό σημείο στο οποίο είναι πιθανόν να ανταποκριθούν θετικά στις όποιες παρεμβάσεις (79).

Σε αντίθεση με τους προηγούμενους συγγραφείς, που στον ορισμό της γνωστικής ευπάθειας, περιείχαν ή την ευπάθεια μόνο (14), ή την προεupaθεια (78,79), οι Ruan *et al.*, προέκτειναν τον ορισμό της και χαρακτήρισαν τη γνωστική ευπάθεια, ως ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο, που αποτελείται από την παρουσία ΗΓΔ ($CDR \leq 0.5$), προκαλείται από φυσικά αίτια (φυσική ευπάθεια και προ-ευπάθεια) και περιλαμβάνει δύο υποτύπους, την αναστρέψιμη και τη δυνητικά αναστρέψιμη γνωστική ευπάθεια. Η αναστρέψιμη μορφή υποδηλώνεται από την παρουσία: α) υποκειμενικής γνωστικής εξασθένησης (ΥΓΕ) ή/και βιοδεικτών συσσώρευσης β-αμυλοειδούς και νευροεκφυλισμού και β) φυσικής ευπάθειας ή προεupaθειας. Η ΥΓΕ ή/και θετικοί βιοδείκτες θα μπορούσαν να παρουσιαστούν στο τελευταίο στάδιο της προ-κλινικής AD ή στο προ-ΗΓΔ στάδιο εξαιτίας, όμως δε σχετίζονται με κάποια οξεία κατάσταση, κλινική διάγνωση νευροεκφυλιστικών ή νοητικών καταστάσεων αλλά οφείλονται σε φυσικά αίτια. Στη δυνητικά αναστρέψιμη γνωστική ευπάθεια, η υπεύθυνη γνωστική διαταραχή είναι η ΗΓΔ ($CDR=0,5$) (80). Ένα μοντέλο αναστρέψιμης γνωστικής ευπάθειας σε δείγμα 2150 ηλικιωμένων ατόμων που συμμετείχαν στη διαχρονική μελέτη ILSA, ήταν βραχυπρόθεσμος και μακροπρόθεσμος, προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης άνοιας, ειδικά αγγειακής άνοιας, και θνησιμότητας ανεξαρτήτου αιτίας (81). Επιπλέον σε δείγμα 2.373 ατόμων της ίδιας μελέτης και στα άτομα με υψηλούς δείκτες φλεγμονής το μοντέλο της δυνητικά αναστρέψιμης γνωστικής ευπάθειας θα μπορούσε, επιπρόσθετα, να έχει έναν σημαντικό προγνωστικό ρόλο ως προς τον κίνδυνο της αναπηρίας από ότι θα είχαν από μόνες τους η φυσική ευπάθεια ή η ΗΓΔ (82). Συμπερασματικά, η ΥΓΕ μπορεί να είναι καθοριστικός παράγοντας της ευπάθειας των ηλικιωμένων, χωρίς εμφανή γνωστική δυσλειτουργία και η συμπερίληψή της στην εκτίμηση και ανίχνευση της ευπάθειας θα βοηθήσει στην υλοποίηση κατάλληλου σχεδιασμού για τη διατήρηση του επιτυχημένου γήρατος (66). Οι ορισμοί της Γνωστικής Ευπάθειας παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 1**).

Kelaiditi <i>et al.</i> (2013) (14)	α) φυσική ευπάθεια + γνωστική διαταραχή β) κλινική ταξινόμησης της άνοιας (CDR)=0.5 γ) απουσία άνοιας
Yu <i>et al.</i> (2018) (78)	Γνωστική διαταραχή + στάδιο προευπάθειας
Liu <i>et al.</i> (2018)(79)	Γνωστική διαταραχή οποιουδήποτε τομέα+ δυναπενία (βραδύτητα και/ή αδυναμία)
Ruan <i>et al.</i> (2015)(80)	α) αναστρέψιμη γνωστική ευπάθεια: ΥΓΕ ή/και βιοδείκτες + φυσική ευπάθεια ή προευπάθεια β) δυνητικά αναστρέψιμη γνωστική ευπάθεια: ΗΓΔ + φυσική ευπάθεια ή προευπάθεια

Πίνακας 3. Ορισμοί Γνωστικής Ευπάθειας.

4.3. Επιδημιολογία της Γνωστικής Ευπάθειας

Η ΓΕ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών συνεπειών, όπως αναπηρίες (82,83), άνοια (84), πτωχή ποιότητα ζωής και θνησιμότητα (83). Υπάρχουν πολλά δεδομένα για τον επιπολασμό της ευπάθειας και της γνωστική έκπτωσης στα πλαίσια του συνδρόμου ευπάθειας, όχι όμως της γνωστικής ευπάθειας με την αυστηρή έκφραση του όρου, καθώς αποτελεί μια νέα κλινική οντότητα, που η ακριβής της ανίχνευση δυσχεραίνεται από τους ποικίλους λειτουργικούς ορισμούς. Ενδεικτικά τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν πως ο επιπολασμός είναι μικρός στην κοινότητα, αλλά αυξάνεται όταν στο δείγμα των ατόμων συμπεριλαμβάνεται και η προ-ευπάθεια, ενώ παρατηρείται σημαντική αύξηση σε συνθήκες κλινικού περιβάλλοντος, πχ στην καρδιακή ανεπάρκεια (77). Έτσι, όταν ο όρος συμπεριλαμβάνει τη φυσική ευπάθεια και την ΗΓΔ, ο επιπολασμός ήταν 1,0% (82), 1,2% (85), 2,7% (86) και 4,4% (87). Όταν στον ορισμό της ΓΕ συμπεριλήφθηκε και η προ-ευπάθεια, ο επιπολασμός παρουσίασε σημαντική αύξηση φτάνοντας στο ποσοστό του 9,8% (84) και 13.3% (79). Η ηλικία, το φύλο (γυναίκες) ήταν ενδεικτικό της γνωστικής ευπάθειας, όπως και η διαβίωση σε αγροτικές περιοχές (88).

5. Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί που Συνδέουν τη Γνωστική Έκπτωση με το Σύνδρομο Ευπάθειας

Η ευπάθεια χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργίες πολλαπλών συστημάτων, που οδηγούν σε απώλεια δυναμικής ομοιόστασης, μειωμένο φυσιολογικό αποθεματικό που εκδηλώνεται με διαταραγμένη απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες, οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο προς τη λειτουργική παρακμή και άλλα σοβαρά αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία. Από την άλλη πλευρά το σύνδρομο έχει συσχετισθεί με έναν αυξημένο κίνδυνο γνωστικής διαταραχής (89), στο βαθμό που, τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα να συζητά για μια νέα κλινική οντότητα, καλούμενη «Γνωστική Ευπάθεια» (14,79,84). Παρακάτω θα γίνει αναφορά στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που πιθανόν να συνδέουν το σύνδρομο ευπάθειας και τη γνωστική έκπτωση.

5.1. Φλεγμονή

Η γήρανση συνοδεύεται από ανοσολογικές, ορμονικές αλλαγές και αλλαγές των λιπών που οδηγούν σε μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, κυρίως παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) έχουν βλαπτική επίδραση στη γήρανση και επηρεάζουν την έναρξη της ευπάθειας, της γνωστικής εξασθένησης, και τα καρδιολογικά, νευρολογικά, και αγγειακά επεισόδια (90).

5.1.1. Φλεγμονή και Ευπάθεια

Η τρέχουσα κατανόηση της φλεγμονής και της ανοσίας στην ευπάθεια υποδηλώνει πολυδιάστατη δυσλειτουργία τόσο στο εγγενές, όσο και στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα των ευπαθών ηλικιωμένων ατόμων (91), που αφορά τόσο τους μοριακούς δείκτες φλεγμονής (ανοσορυθμιστικοί μεσολαβητές), όσο και τα ίδια τα κυτταρικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος. Κατά πρώτον η ευπάθεια και η προ-ευπάθεια συσχετίζονται με ανοσολογική ενεργοποίηση που εκφράζεται από την αύξηση μοριακών δεικτών χρόνιας φλεγμονής όπως της IL-6, της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (92) και του TNF- α (93). Η ανοσολογική ενεργοποίηση μπορεί να εμπλέκεται στην ευπάθεια όντας μια διαδικασία που οδηγεί στη χρόνια φλεγμονή, άποψη που υποστηρίζεται και από τα αυξημένα επίπεδα νεοπτερίνης, έναν μοριακό δείκτη για ανοσολογική ενεργοποίηση που διαμεσολαβείται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, που παρατηρήθηκαν σε ευπαθείς ηλικιωμένους, ανεξάρτητα από τα επίπεδα IL-6 (94). Κατά δεύτερον παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ ευπάθειας και προ-ευπάθειας με κυτταρικά συστατικά του φλεγμονώδους / ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα WBC (92), και μεταξύ της ευπάθειας με συγκεκριμένους υποπληθυσμούς τους, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων ενώ στον υποπληθυσμό των T-λεμφοκυττάρων, η ευπάθεια σχετίζεται με αυξημένους αριθμούς συμπλεγμάτων διαφοροποίησης (CD8⁺/CD28⁻, T-κύτταρα και CCR5⁺T-κύτταρα). Τέλος σε μελέτη της

ενεργοποίησης της φλεγμονώδους οδού σε ευπαθή ηλικιωμένα άτομα έχει φανεί αυξημένη έκφραση *in vivo* αρκετών γονιδίων φλεγμονώδους οδού που απαντούν στο στρες. Ένας πιθανός μηχανισμός για την ενεργοποίηση της ανοσοποιητικής και φλεγμονώδους οδού είναι η χρόνια λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (94).

Η χρόνια φλεγμονή συμμετέχει στην παθογένεια της ευπάθειας άμεσα, μέσω της καταβολικής δράσης των προ φλεγμονωδών κυτοκινών στους μύες. Στα ποντίκια, η καταστολή μονοπατιών φλεγμονής προάγει τη μυϊκή αναγέννηση, ενώ ο TNF- α οδηγεί σε *in vitro* μειωμένη παραγωγή μυϊκών ινιδίων και στον έλεγχο μεταγραφικών παραγόντων που εμπλέκονται στην διαφοροποίηση των γραμμωτών μυϊκών κυττάρων (90). Ο TNF- α και άλλα φλεγμονώδη σήματα αυξάνουν την παραγωγή της IL-6, η οποία με τη σειρά της πυροδοτεί την παραγωγή της CRP. Όλα είναι δείκτες της ίδιας φλεγμονώδους διαδικασίας με τις αντίστοιχες, δυσμενείς επιπτώσεις στους μύες (95). Έμμεσα η χρόνια φλεγμονή συμμετέχει μέσω των ζημιωτικών δράσεων της σε άλλα φυσιολογικά συστήματα όπως το μυοσκελετικό, ενδοκρινικό, καρδιαγγειακό και κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και στην αναιμία και στη διατροφική ρύθμιση (94). Όμως η φλεγμονή δεν είναι απαραίτητα ο μηχανισμός που οδηγεί στην ευπάθεια, καθώς η IL-6 συμβάλλει και στην ανάπτυξη και στη λύση της φλεγμονής. Η IL-6 προάγει την ανάπτυξη και ενεργοποίηση των T κυττάρων και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων ενώ μια βασική της λειτουργία της είναι ο αυτοπεριορισμός της φλεγμονώδους απόκρισης. Έτσι τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στην ευπάθεια μπορεί να στοχεύουν στην λύση μιας φλεγμονώδους αντίδρασης που πυροδοτείται από μια υποκλινική νόσο ή από αντιγόνα ιών (95). Από την άλλη πλευρά η φλεγμονή μπορεί να είναι απλώς ένας δείκτης του αιτιολογικού μηχανισμού και να εκφράζουν μια άλλη παθοφυσιολογικής διεργασία, όπως το υπερβολικό οξειδωτικό στρες, που μπορεί να είναι ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί σε ηλικιοεξαρτώμενη ευπάθεια (96). Τα ευπαθή άτομα φαίνεται πως έχουν αύξηση της μιτοχονδριακής δραστηριότητας, με μια αύξηση των προϊόντων οξειδωτικού στρες οδηγώντας τελικά σε μια αύξηση των επιπέδων παραγόντων φλεγμονής (92).

5.1.2. Φλεγμονή και Γνωστική Ευπάθεια

Εκτός από το ρόλο που παίζει η φλεγμονή στην ευπάθεια, φαίνεται πως επηρεάζει και την γνωστική ικανότητα (97). Μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες στηρίζουν τη σχέση μεταξύ συστηματικών δεικτών φλεγμονής και της γνωστικής εξασθένησης και άνοιας. Η νόσος AD μπορεί να πυροδοτείται από ένα σύνολο μηχανισμών των οποίων η φλεγμονή να είναι το άμεσο αίτιο ή ένας παράγοντας μεταξύ άλλων που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της νόσου (98). Η μικρογλοία είναι μέρος του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος και λαμβάνει μέρος σε όλες σχεδόν τις διαταραχές που αφορούν το ΚΝΣ. Η μικρογλοία ανταποκρίνεται ταχέως σε βλαπτικά ερεθίσματα ενεργοποιώντας τη φλεγμονώδη διαδικασία με περεταίρω λειτουργίες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της γενικής υγείας του ΚΝΣ

(99). Η φλεγμονώδης απάντηση της μικρογλοίας ελέγχεται από μονοπάτια όπως Trem2, Cx3cr1 και προγρανουλίνης, που δρουν αμυντικά για να διατηρήσουν υπό έλεγχο τη φλεγμονώδη απάντηση της μικρογλοίας, και τα μονοπάτια των υποδοχέων-ρακοσυλλέκτες, που προάγουν την κάθαρση βλαβερών ερεθισμάτων. Διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε αυτές τις λειτουργίες της μικρογλοίας μπορεί να προκύπτει από περιφερική επίδραση συστηματικής φλεγμονής ή του εντερικού μικροβιώματος και να επηρεάζει την έναρξη ή την πρόοδο μιας νευροεκφυλιστικής βλάβης (100). Ωστόσο σε έναν υγιή εγκέφαλο, η μικρογλοία, ενεργοποιείται άμεσα αλλά δεν απελευθερώνει απαραίτητα προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Στο γερασμένο εγκέφαλο, παρατηρείται υπέρμετρη και παρατεταμένη προφλεγμονώδης απάντηση, που εκδηλώνεται ως μια αυξημένη έκφραση των δεικτών ενεργοποίησης της μικρογλοίας (MHCII) και του υποδοχέα του συμπληρώματος (CD11b). Το αίτιο αυτής της αυξημένης αντίδρασης μπορεί να βρίσκεται στην αύξηση των γλυκοκορτικοειδών ορμονών που επίσης συνδέεται με τη γήρανση (101).

5.2. Νευροπαθολογικοί Παράγοντες

Νευροινδιακές συσσωρεύσεις (πρωτεϊνικές συσσωρεύσεις Ταυ) της μέλαινας ουσίας συσχετίστηκαν με την ταχύτητα βόδισης (102) και μεταθανάτιες βιοψίες εγκεφάλων ηλικιωμένων ατόμων, με ή χωρίς άνοια, αποκάλυψαν τη σχέση μεταξύ κατάστασης ευπάθειας κοντά στο θάνατο με παθολογία της νόσου AD (νευροινδιακές συσσωρεύσεις και νευριτικές πλάκες). Το γεγονός ότι πολλοί δείκτες κινητικής δομής και λειτουργίας, δύναμης λαβής, ταχύτητας βόδισης, παρκινσονικής βόδισης, ΔΜΣ και φυσικής δραστηριότητας αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες της AD, και κάποιοι έχουν συσχετισθεί με την παθολογία της, οδήγησαν στην πρόταση, η ευπάθεια να είναι μια μη γνωστική εκδήλωση AD παθολογίας πριν την εμφάνιση της άνοιας. Συγκέντρωση AD παθολογίας σε περιοχές του εγκεφάλου που προάγουν τις γνωστικές λειτουργίες, θα μπορούσε να επηρεάσει συστατικά της ευπάθειας, μέσω της διατάραξης νευρικών συστημάτων που εμπλέκονται στο σχεδιασμό και τον έλεγχο ακόμα και απλών κινήσεων. Εναλλακτικά παθολογία AD σε γνωστικές περιοχές μπορεί να αντιπροσωπεύει AD παθολογία σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν συστατικά της ευπάθειας (π.χ. φλοιός). Τέλος η ευπάθεια και η παθολογία AD μπορεί να έχουν κοινή υποκείμενη αιτιοπαθογένεια πχ αγγειακή παθολογία, παραγωγή ενέργειας, στρες (103).

5.3. Μυοσκελετικοί Παράγοντες

Η σαρκοπενία συνδέεται με την ευπάθεια και την προ-ευπάθεια (61). Ο επιπολασμός της σαρκοπενίας αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία όπως και ο ρυθμός της μυϊκής απώλειας. Πολλοί παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη σαρκοπενίας, συμπεριλαμβανομένων των αναπτυξιακών επιρροών στα πρώτα χρόνια της ζωής, της δίαιτας, έλλειψης φυσικής δραστηριότητας, χρόνιας νόσου, ειδικών φαρμακευτικών θεραπειών, και της γήρανσης μέσω αρκετών μηχανισμών όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονή, αλλαγές στις ορμόνες του

φύλου, αχρηστία, απώλεια κινητικών νευρώνων, ανεπαρκής διατροφή ή δυσαπορρόφηση θρεπτικών ουσιών και καχεξία (104).

5.3.1. Σαρκοπενία και Ευπάθεια

Η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μειωμένης σκελετικής μυϊκής μάζας ή/και μυϊκής ισχύος πχ, δύναμης λαβής, ή μειωμένης μυϊκής απόδοσης πχ, ταχύτητα βάδισης. Επί παρουσίας και των τριών μπορεί να διαγνωστεί σοβαρή σαρκοπενία. (EWGSOP) (105). Η αδυναμία και η βραδύτητα κίνησης, είναι βασικά χαρακτηριστικά της σαρκοπενίας αλλά και του συνδρόμου ευπάθειας, έτσι η σαρκοπενία είναι πιθανότατα ένας βασικός παθοφυσιολογικός παράγοντας της ευπάθειας ενδεχομένως μέσω της φλεγμονής η οποία επηρεάζει επιπλέον και την υγεία των οστών (94),αφού η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται, εν μέρει, από προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως την IL-6, η οποία διεγείρει την οστεοκλαστογένεση και την οστεοκλαστική δραστηριότητα, ενώ παράλληλα μειώνει την επιβίωση των οστεοβλαστών. Από την άλλη, αύξηση των CRP, IL-6, και TNF- α σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για οστεοπόρωση και κατάγματα. Η σχέση της σαρκοπενίας με τη φλεγμονή και την ευπάθεια μπορεί να οφείλεται και σε αγγειακούς παράγοντες που επηρεάζουν την αιματική ροή και ακολούθως την ιστική οξυγόνωση, στην προκειμένη περίπτωση των μυών. Είσοδος και συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στο αρτηριακό ενδοθήλιο ακολουθείται από οξειδωτικές αλλαγές της που ενεργοποιούν τη φλεγμονώδη διαδικασία, η οποία, με τη συμμετοχή κυτταρικών και μοριακών δεικτών, λειτουργεί ως αθηρογενετικός και προθρομβωτικός παράγοντας (90).

5.3.2. Σαρκοπενία και Γνωστική Ευπάθεια

Η σαρκοπενία συνδέεται με τη γνωστική διαταραχή των ηλικιωμένων. Η σχέση αυτή μπορεί να οφείλεται σε κοινούς αιτιοπαθολογικούς μηχανισμούς όπως είναι η χρόνια φλεγμονή, οι ορμονικές διαταραχές και η μεταβολική δυσλειτουργία (106).

5.4. Αγγειακοί Παράγοντες

Αγγειακοί παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν στην εμφάνιση ευπάθειας μέσω μιας χρόνιας συστηματικής υποάρδευσης ή/και φλεγμονής που οδηγούν σε σαρκοπενία.

5.4.1. Αγγειακοί Παράγοντες και Ευπάθεια

Η μελέτη CHS (Cardiovascular Health Study) έδειξε ότι η καρδιαγγειακή νόσος, ειδικά η καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και η υποκλινική νόσος εκτιμώμενη με υπέρηχο καρωτίδων, τον σφυροβραχιόνιο δείκτη, και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, συνδέονται με την ευπάθεια. Η αθηροσκλήρωση οδηγεί σε σαρκοπενία, άμεσα, λόγω της μείωσης της αιματικής ροής και της οξυγόνωσης των μυών, ή έμμεσα, λόγω της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας απόρροια της μειωμένης καρδιακής παροχής της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και

του εμφράγματος του μυοκαρδίου (107). Επιπλέον οι παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, όπως η αρτηριακή σκληρία, έχουν συσχετισθεί με τη σαρκοπενία. Λειτουργικές και δομικές αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος, απόρροια της γήρανσης, οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και μείωση της ευενδοτότητας, που μεταβάλλουν με τη σειρά τους τις τιμές της συστολικής (ΣΑΠ), και της διαστολικής (ΔΑΠ), αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή σκληρία, η άνοδος της πίεσης παλμών (ΠΠ) και της ΣΑΠ, σχετίζονται με στρεσογόνα γεγονότα και ανώμαλη αγγειακή απάντηση, όπως την πάχυνση των αρτηριών και την εναπόθεση αθηροσκληρωτικών πλακών οδηγώντας σε συστηματική υποάρδευση, συμμετέχοντας έτσι στην ανάπτυξη σαρκοπενίας. Ωστόσο και η μείωση των μέσων τιμών της ΔΑΠ, και συνακολούθως της ΜΑΠ που αναπαριστά την πίεση ιστικής άρδευσης, συσχετίστηκε με ελαττωμένη δύναμη λαβής και φυσική δραστηριότητα, συστατικά της ευπάθειας, ενώ για κάθε μείωση της τιμής της ΑΠ κατά 1 χιλιοστό, αύξανε η πιθανότητα εμφάνισης ευπάθειας κατά 1,4%. Η σχέση μεταξύ της μειωμένης ΔΑΠ και ΜΑΠ με τις μειωμένες τιμές στη δύναμη λαβής και στη φυσική δραστηριότητα μπορούν να εξηγηθούν σύμφωνα με το μοντέλο του σωματικού φαινότυπου. Κατά πρώτον άτομα με γενετικά χαρακτηριστικά που δεν τους ευνοούν και μακρόχρονη έκθεση σε παράγοντες στρες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκοπενίας. Επιπρόσθετη μείωση στη ΔΑΠ και ΜΑΠ, συστατικά της ΑΠ που επηρεάζουν την ιστική άρδευση, μπορεί να συμμετέχει στη διαδικασία της ατροφίας των μυϊκών ινών και στην απώλεια μυϊκής ισχύος. Ακολούθως, η έκπτωση της μυϊκής λειτουργίας είναι με τη σειρά της καθοριστικός παράγοντας μείωσης του βασικού μεταβολισμού και της έκτασης της φυσικής δραστηριότητας, ολοκληρώνοντας ένα φαύλο κύκλο ελλειμμάτων που επιδεινώνει τον φαινότυπο της ευπάθειας στους ηλικιωμένους (108).

Από την άλλη πλευρά νόσος των μικρών αγγείων και φλεγμονή χαμηλού βαθμού μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, την αιματική ροή και να επιδεινώσει τη σαρκοπενία, καθώς μια επαρκής ικανότητα για αύξηση της αιματικής ροής είναι βασική για την φυσιολογική μυϊκή λειτουργία (109). Επιπρόσθετα, η αθηροσκλήρωση, ως κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, μπορεί να οδηγήσει σε καταβολική κατάσταση, με τις συστηματικές εκδηλώσεις της να συμβάλλουν στην ευπάθεια. Η συνεχιζόμενη επούλωση, αναδιαμόρφωση και ασβεστοποίηση λόγω της συσσώρευσης αθηροσκληρωτικής πλάκας με την ηλικία, θα μπορούσε να συμβάλει στην απώλεια της άπαχης μάζας και στη μείωση της όρεξης, χαρακτηριστικά των χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων και της ευπάθειας. Σε άτομα που επιβιώνουν κάποιο οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο, μπορεί να διατηρείται μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, ως αποζημιωτικός μηχανισμός για αυτές τις εκτεταμένες βλάβες, επιφέροντας ωστόσο τις αρνητικές επιπτώσεις της χρόνιας φλεγμονής, όπως απώλεια δύναμης, μείωση της όρεξης, απώλεια βάρους και μείωση της φυσικής δραστηριότητας (107).

5.4.2. Αγγειακοί Παράγοντες και Γνωστική Έκπτωση

Η γνωστική έκπτωση επίσης έχει συνδεθεί με τη μείωση της αιματικής ροής και την ιστική υποάρδευση. Συγκεκριμένα η καρδιαγγειακή νόσος και η αθηροσκλήρωση των καρωτίδων έχουν συσχετισθεί με την AD, ασκώντας την παθολογία τους μέσω μιας επίμονης αλλά χρόνιας εγκεφαλικής υποάρδευσης, που αυξάνει τον κίνδυνο της γνωστικής εξασθένησης (110) ενώ ταυτόχρονα και οι τιμές της ΣΑΠ και ΔΑΠ επιδρούν στις γνωστικές ικανότητες ανάλογα με την ηλικία. Υψηλότερες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και γνωστικής διαταραχής αγγειακής αιτιολογίας, έχουν συσχετισθεί με τη γνωστική διαταραχή, εκτός από τις ηλικίες άνω των 85 ετών, όπου οι αυξημένες τιμές της ΣΑΠ και ΔΑΠ λειτουργούν προστατευτικά, ίσως λόγω των καλύτερων συνθηκών για την εγκεφαλική άρδευση (108). Αυτή η παρατεταμένη παθολογική διαδικασία συνήθως εξελίσσεται σε άνοια. Η καρδιαγγειακή νόσος, η νόσος των καρωτίδων και η κατά συνέπεια χρόνια εγκεφαλική υποάρδευση, τυπικά παραμένουν ασυμπτωματικές για δεκαετίες και γενικά υποκρύπτουν έκπτωση μιας προοδευτικής γνωστικής διαταραχής έως την προχωρημένη ηλικία (111).

Η χρόνια εγκεφαλική υποάρδευση είναι δείγμα μη φυσιολογικής λειτουργίας της εγκεφαλικής άρδευσης. Η εγκεφαλική αιματική ροή εκπίπτει λόγω γήρατος και υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε απουσία αγγειακής νόσου δεν προκαλεί σημαντική γνωστική βλάβη. Η αγγειακή υπόθεση της νόσου AD αφορά κυρίως τον εγκέφαλο, την καρδιά και την κυκλοφορία και αναφέρεται σε ένα υποθετικό μοντέλο που εξηγεί πώς οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου προκαλούν εγκεφαλική υποάρδευση με συνέπεια την ανάπτυξη γνωστικής εξασθένησης και τελικά άνοια. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία η καρδιαγγειακή νόσος και οι παράγοντες κινδύνου που την χαρακτηρίζουν προάγουν την εγκεφαλική υποάρδευση στα ηλικιωμένα άτομα με την πρόκληση εγκεφαλικών αιμοδυναμικών ελλειμμάτων και την μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής μέσω διαφόρων αγγειοπαθητικών μονοπατιών. Ένα πιθανό μονοπάτι είναι το επιπλέον βάρος που προσθέτουν αυτοί οι παράγοντες, στην ήδη μειωμένη, λόγω προχωρημένης ηλικίας, εγκεφαλική αιματική ροή. Αυτή η διπλή επιβάρυνση μπορεί να οδηγήσει σε μια νευρωνική ενεργειακή κρίση που χαρακτηρίζεται από μια εγκεφαλική υπομεταβολική κατάσταση, και τυπικά ακολουθείται από προοδευτική νευρολογική δυσλειτουργία και τελικά νευρωνικό θάνατο.

Το τρίπτυχο κρίση-δυσλειτουργία-θάνατος ξεκινά σε περιοχές ευαίσθητες στην ισχαιμία, όπως ο ιππόκαμπος και φλοιώδεις περιοχές και η πρώτη κλινική εκδήλωση είναι η ήπια διαταραχή της μνήμης. Μια επίμονη και προοδευτική εγκεφαλική υποάρδευση μπορεί τότε να επεκταθεί και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπου περισσότεροι νευρώνες ανθεκτικοί στην ισχαιμία, βραδέως καταστρέφονται και η κατάσταση φαίνεται να γίνεται ανεξέλεγκτη με την εγκατάσταση πλήρους νόσου AD από την επιπρόσθετη γνωστική βλάβη (112). Η αγγειακή υπόθεση έχει επιπλέον συσχετιστεί με την Αβ πρωτεΐνη στην παθογένεια της AD. Η εξέταση της λειτουργίας

του αρτηριακού ενδοθηλίου με τη μη επεμβατική μέθοδο FMD έδειξε σημαντική διαταραχή στα άτομα με AD, υποδεικνύοντας πιθανή αγγειακή παθολογία, ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Επίσης, ανιχνεύθηκε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε ασθενείς χωρίς νόσο που επηρεάζει την ακεραιότητα του αγγειακού ενδοθηλίου, που μπορεί να οφείλεται στην Αβ πρωτεΐνη. Πιθανόν η Αβ πρωτεΐνη να προκαλεί νευρωνική απώλεια, άμεσα ή έμμεσα, οδηγώντας σε υπεροξειδωση λιπιδίων και δραστικές μορφές οξυγόνου, και η ενδοθηλιακή βλάβη να επιταχύνει αυτό το φαινόμενο (113).

5.5. Μεταβολικοί Παράγοντες

Οι μηχανισμοί που συνδέουν την ευπάθεια με το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) σχετίζονται πιθανόν με διάφορες μεταβολικές, ανοσολογικές και ενδοκρινικές μεταβολές.

5.5.1. Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) και Ευπάθεια

Σε μια συγχρονική μελέτη με 690 συμμετέχοντες ≥ 50 ετών βρέθηκε μια σημαντική σχέση ανάμεσα στο ΜΣ και στην ευπάθεια που οφείλεται μάλλον στις βλαπτικές δράσεις μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (πχ, αλλαγμένοι δείκτες μεταβολισμού των υδατανθράκων, αύξηση δεικτών φλεγμονής, υπέρταση, πήξη και αντίσταση στην ινσουλίνη), στους ιστούς των οστών και των μυών που σχετίζονται με την ευπάθεια (114). Επιπρόσθετα η αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και η φλεγμονή (CRP) συνδέονται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης ευπάθειας. Μια εξήγηση για τη σχέση αυτή, είναι η περίπτωση οι δυο καταστάσεις να συνδέονται με μια πρωτοπαθή διαταραχή στο μεταβολισμό των μυών ή η φλεγμονή να αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την μυϊκή δυσλειτουργία (115).

5.5.2. Μεταβολικοί Παράγοντες και Γνωστική Έκπτωση

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) συσχετίστηκε με ήπια προς μέτρια ελλείμματα γνωστικών λειτουργιών, σε μη ανοϊκά άτομα, στον τομέα της μνήμης, ταχύτητα επεξεργασίας και γνωστικής ευελιξίας (116), και ήταν (T2 ΣΔ) παράγοντας κινδύνου της άνοιας οποιασδήποτε αιτιολογίας και της αύξησης του κινδύνου για την AD κατά 50% (117). Ομοίως κατά τη μέση ηλικία, οι υψηλές τιμές της ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο για διαταραγμένη γνωστική λειτουργία μετά από 20 έτη (118), ενώ υψηλές τιμές της HDL-C συσχετίστηκαν αρνητικά με τη γνωστική έκπτωση (119). Σε μια προοπτική μελέτη κοορτής σε γνωστικά υγιείς ηλικιωμένους, η παρουσία ΜΣ, ΣΔ, και 3 ή περισσότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου του ΜΣ, αύξανε τον κίνδυνο επίπτωσης της ΗΓΔ και της εξέλιξης της ΗΓΔ σε άνοια (120) και το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είχε θετική συσχέτιση με την αμνησιακού τύπου ΗΓΔ, ειδικά σε άτομα με APOE-E4 σε νεότερη ηλικία (121). Σε άλλη μελέτη, το ΜΣ συσχετίστηκε με την επεισοδιακή μνήμη και η ευπάθεια με την εκτελεστική δυσλειτουργία με το ΜΣ να κάνει πιο ισχυρή τη σχέση μεταξύ εκτελεστικών λειτουργιών και ευπάθειας. Οι εκτελεστικές λειτουργίες (EF) ρυθμίζουν τον κινητικό σχεδιασμό

που είναι απαραίτητος για την εκτέλεση κινήσεων, που διατηρούν τη λειτουργία των άνω και κάτω άκρων. Εξασθένηση των εκτελεστικών λειτουργιών προκαλεί σωματική εξασθένηση που μπορεί να εκδηλωθεί ως μειωμένη δύναμη λαβής και βραδύτητα βάδισης. Η χρόνια φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη, και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από το ΜΣ μπορεί να εμπλέκονται στη στήριξη αυτής της σχέσης. Άτομα με ΜΣ είναι προδιατεθειμένα στην χρόνια ανάπτυξη αυξημένων επιπέδων φλεγμονής που επηρεάζουν αρνητικά τις ΕΦ. Η ινσουλίνη τροποποιεί τη χρήση γλυκόζης μέσω υποδοχών που εντοπίζονται στον ιππόκαμπο και πρόσθιο φλοιό, που ιδιαίτερα σχετίζεται με τις ΕΦ. Εντωμεταξύ η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μια ανισορροπία υπέρ του καταβολισμού, προβλήματα που σχετίζονται με την μυϊκή ισχύ και μάζα. Τέλος, οι μεταβολές της ιστικής άρδευσης που ρυθμίζονται από την αρτηριακή πίεση, μπορεί να εξηγούν το βαθμό της ευπάθειας και τη γνωστική διαταραχή (114).

Κυρίως όμως όσον αφορά την ινσουλίνη υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τις δράσεις της στο ΚΝΣ όπου συμμετέχει στη ρύθμιση της συμπεριφοράς της διατροφής και της ομοιόστασης της ενέργειας, στη συντήρηση των νευρώνων, νευρογένεση, και στους νευροδιαβιβαστές και έχει ένα ρόλο στις γνωστικές λειτουργίες που υποστηρίζονται από νευρωνική δραστηριότητα, και στον έλεγχο ηλικιοεξαρτώμενων διεργασιών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), οδηγεί στην υπερινσουλιναιμία (HI), πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση ΣΔ και στην απότομη αύξησή της στο ΕΝΥ που επιδρά αρνητικά στη νευρωνική λειτουργία και επιβίωση. Χρόνια περιφερική υπερινσουλιναιμία προκαλεί μείωση της μεταφοράς ινσουλίνης στον εγκέφαλο, διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αφού συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα της ινσουλίνης, μέσω του οποίου η ινσουλίνη ασκεί τις δράσεις της και στους περιφερικούς ιστούς (122). Οι μηχανισμοί που σχετίζονται με την HI και την IR και μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη γνωστική εξασθένηση είναι:

- ❖ Η HI και η IR προάγουν τη συσσώρευση τελικών προϊόντων υψηλής γλυκοζυλίωσης (AGES), τα οποία μπορούν να επιδεινώσουν το οξειδωτικό στρες του ΚΝΣ, που πιστεύεται ότι συμβάλλει στις γνωστικές διαταραχές.
- ❖ Η ινσουλίνη και το β-αμυλοειδές (Αβ), το κύριο παράγωγο των νευριτικών πλακών, είναι συμπληρώματα του ενζύμου αποδόμησης ινσουλίνης (IDE), που στον εγκέφαλο, είναι ρυθμιστής των εξωκυττάρων επιπέδων Αβ. Η ινσουλίνη σε ένα μεγάλο βαθμό μπορεί να εμποδίσει την αποδόμηση του Αβ με ανταγωνιστική καταστολή του IDE στον εγκέφαλο, αυξάνοντας έτσι την εναπόθεση πλακών.
- ❖ Η HI ίσως επηρεάζει την προαγωγή της φωσφορυλίωσης της ταυ πρωτεΐνης, το κύριο συστατικό των νευροινδιακών αλλοιώσεων (NFTs). Επιπρόσθετα, υπάρχουν αρκετοί άλλοι δυνητικοί μηχανισμοί σχετιζόμενοι με μεταβολικές διαταραχές της ινσουλίνης που μπορεί επίσης να σχετίζονται με τις διαταραγμένες γνωστικές λειτουργίες π.χ. διάχυτη εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων και διαταραγμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης (123).

Από την άλλη πλευρά, αποτελέσματα μελετών που προήλθαν από νεκροψίες ανθρώπινων εγκεφάλων με AD, από ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο φαρμακευτικής πρόκλησης ΣΔ σε εγκέφαλο με γνωστική διαταραχή και μοριακά και παθολογικά χαρακτηριστικά που μιμούνται την AD, και από την προστατευτική δράση των PPAR αγωνιστών (θεραπεία του T2 ΣΔ), απέναντι στις νευροεκφυλιστικές, σχετιζόμενες με την AD, δράσεις της στρεπτοζοσίνης (STZ), προσφέρουν ισχυρές αποδείξεις που στηρίζουν την υπόθεση ότι η AD αναπαριστά μια μορφή ΣΔ που επιλεκτικά προσβάλλει τον εγκέφαλο. Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν επιδείξει βελτίωση και/ή στασιμότητα της γνωστικής διαταραχής σε άτομα με πρόωρη έναρξη της νόσου, έπειτα από θεραπεία με ενδορρινική ινσουλίνη ή με έναν PPAR αγωνιστή. Τα παραπάνω στηρίζουν την υπόθεση ότι η AD είναι μια νευροενδοκρινής νόσος που προκαλείται από επιλεκτικές διαταραχές μηχανισμών σηματοδότησης της ινσουλίνης και του IGF, συμπεριλαμβανομένων των ανεπαρκειών της τοπικής παραγωγής της ινσουλίνης και IGF, υποβοηθούμενη από σημαντική δραστηριοποίηση φλεγμονωδών μεσολαβητών, οξειδωτικού στρες, βλάβες DNA, και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, που συνοδεύουν τον T2 ΣΔ και T3 ΣΔ και συμβάλλουν στην εκφυλιστική διαδικασία επιδεινώνοντας την IR /IGF (124).

5.6. Ορμόνες

Η ευπάθεια εμπλέκει σύνθετα ρυθμιστικά συστήματα, με μεταβολές σε πολλούς άξονες ορμονών, που συντονίζονται από διάφορους παράγοντες, όπως η διατροφή, η άσκηση και η φλεγμονή. Υπάρχουν δεδομένα για διάφορες ορμόνες που μπορεί να σχετίζονται με την ευπάθεια αν και υποδεικνύουν ότι το συνολικό φορτίο των ορμονικών ανεπαρκειών μπορεί να είναι πιο σημαντικό από τους τύπους των ενδοκρινικών διαταραχών (125). Η ευπάθεια έχει αρκετά κοινά στοιχεία με τις ενδοκρινικές διαταραχές τόσο στα κλινικά χαρακτηριστικά της, πχ κόπωση, αδυναμία και απώλεια βάρους, όσο και στο χρονικό σημείο αναγνώρισης των κλινικών εκδηλώσεων (συχνά γίνονται αντιληπτές αρκετό καιρό μετά την έναρξη της διαταραχής (126).

5.6.1. Στεροειδή του Φύλου

Είναι πιθανό τα μειωμένα στεροειδή του φύλου, να είναι ένας παράγοντας για την ανάπτυξη της ευπάθειας.

5.6.1.1. Τεστοστερόνη, Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και Ευπάθεια

Η ηλικιοεξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας και ισχύος σχετίζεται με τα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες (127). Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης σχετίζονται με μειωμένες φυσικές λειτουργίες (128), ένα χαρακτηριστικό συστατικό της ευπάθειας (129) και με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (128). Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει τις θετικές επιδράσεις της τεστοστερόνης και σε νέους και σε ηλικιωμένους άνδρες. Πχ, η χορήγηση τεστοστερόνης σε ηλικιωμένους άνδρες με κινητικούς περιορισμούς, βελτίωσε τη μυϊκή ισχύ και την ικανότητα

ανόδου σκάλας (130), ενώ σε υγιείς ηλικιωμένους άντρες, στους οποίους είχε χορηγηθεί ένας διεγέρτης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, που μειώνει τα επίπεδα της τεστοστερόνης, βελτίωσε και τη μυϊκή μάζα και τη μυϊκή ισχύ (131). Η τεστοστερόνη αυξάνει τη μυϊκή μάζα και ακολούθως τη μυϊκή ισχύ με διάφορους μηχανισμούς. Προάγει τη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση και τη μυογενική διαφοροποίηση (πιθανόν μέσω ενός σηματοδοτικού μονοπατιού που διαμεσολαβείται από ανδρογονικούς υποδοχείς) και ενεργοποιεί τα κύτταρα δορυφόρους (132), και αυξάνει τη μυϊκή ισχύ, παρακάμπτοντας το μονοπάτι Wnt και διεγείροντας άμεσα τη β-κατενίνη (126).

Από την άλλη πλευρά η DHEA, ένα νευροστεροειδές του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (ΥΥΕ), είναι πρόδρομος μορφή των ανδρογόνων και οιστρογόνων και θεωρείται δείκτης μακροζωίας, λόγω της σχέσης των χαμηλών επιπέδων της με τον ανοσοεκφυλισμό, οστεοπενία, σαρκοπενία και τη γνωστική έκπτωση (101). Αντιστοίχως, τα υψηλά επίπεδα συσχετίστηκαν με καλύτερη φυσική κατάσταση σε άνδρες άνω των 60 ετών (133). Επιπλέον, , ανάλυση δεδομένων τριών ξεχωριστών μελετών, σε υγιή άτομα άνω των 60 ετών, έδειξε ότι, η DHEA και οι αλληλεπιδράσεις της με το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ήταν προγνωστικοί παράγοντες περισσότερων χαρακτηριστικών της ευπάθειας και τα επίπεδα της συσχετίστηκαν αρνητικά με την ευπάθεια (134). Η έκπτωση των ορμονών του φύλου καθιστά εμφανείς τις επιδράσεις της γήρανσης και η DHEA, μετά την εμμηνόπαυση, γίνεται η μείζων κυκλοφορούσα ανδρογονική ορμόνη. Υπάρχει μια θεωρία εξωγοναδικής σύνθεσης στεροειδών του φύλου, σε περιφερικούς ιστούς, όπου ανευρίσκονται όλα τα απαραίτητα στεροειδογόνα ένζυμα. Μια μείωση της επινεφριδιακής παραγωγής DHEA στην προχωρημένη ηλικία, θα είχε άλλες συνέπειες, σχετιζόμενες με τη μείωση στην παραγωγή των εξωγοναδικών οιστρογόνων ή της τεστοστερόνης σε περιφερικούς ιστούς (101).

5.6.1.2. Τεστοστερόνη, Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και Γνωστική Έκπτωση

Τα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στη γνωστική λειτουργία, δεδομένου ότι η τεστοστερόνη προάγει τη συναπτική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο, και ρυθμίζει τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (126). Σε άνδρες άνω των 60 ετών τα υψηλότερα επίπεδα DHEAS ορού συσχετίστηκαν με καλύτερη μνήμη εργασίας και μια τάση προς καλύτερη εκτελεστική λειτουργία (135).

5.6.2. Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη ασκεί συστηματικές και τοπικές δράσεις και πιθανόν να είναι ένας από τους παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση ευπάθειας και γνωστικής έκπτωσης πιθανόν λόγω διαταραχής της λειτουργίας του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (ΥΥΕ).

5.6.2.1. Κορτιζόλη και Ευπάθεια

Η ευπάθεια συσχετίστηκε θετικά με υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης πρωινής και προ ύπνου μέτρησης σε ιδρυματοποιημένα άτομα (136). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη χαμηλότερα πρωινά επίπεδα και υψηλότερα απογευματινά επίπεδα κορτιζόλης σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, υποδεικνύουν αμβλυμένη απάντηση της κορτιζόλης και σχετίζονται με κατάσταση ευπάθειας άρα η ευπάθεια μπορεί να συνδέεται περισσότερο με μια διαταραχή της ρύθμισης του άξονα ΥΥΕ παρά με τις απόλυτες τιμές της κορτιζόλης (137). Επίσης τα χρόνια αυξημένα ημερήσια επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη αρνητική ανατροφοδότηση στον υποθάλαμο και υπόφυση που ενδεχομένως προκύπτουν από σωρευτικές δράσεις της αλλόστασης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Ένα παράδειγμα αλλοστατικού φορτίου είναι η χρόνια φλεγμονή καθώς η IL-1, IL-6 και TNF-α ενεργοποιούν τον άξονα ΥΥΕ (138).

5.6.2.2. Κορτιζόλη και Γνωστική Έκπτωση

Η κορτιζόλη ασκεί τις δράσεις της και τοπικά, στον εγκέφαλο, συνδεδεμένη με οποιονδήποτε από τους δύο ενδοκυττάριους υποδοχείς της (MR ή GR). Ο εγκέφαλος εκφράζει υψηλά επίπεδα MRs και GRs με την υψηλότερη έκφραση MR κυρίως στον ιππόκαμπο (που σχετίζεται με τη συναπτική πλαστικότητα και ισχύ και άρα ικανότητα για σχηματισμό μνήμης). Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι βλάβης-επιδιόρθωσης κατά τη γήρανση απαιτούν επαναλαμβανόμενες αντιφλεγμονώδεις απαντήσεις που διαμεσολαβούνται από γλυκοκορτικοειδή. Αρχικά, ο ιππόκαμπος είναι ευαίσθητος στα γλυκοκορτικοειδή εξαιτίας της υψηλής έκφρασης των GR και MR υποδοχέων. Ωστόσο, έπειτα από αναρίθμητες απαντήσεις των γλυκοκορτικοειδών, ο ιππόκαμπος μειώνει την έκφραση των υποδοχέων. Η βάση της υπόθεσης των γλυκοκορτικοειδών τεκμηριώνει, ότι η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με τη σταδιακή απώλεια του ελέγχου της αρνητικής ανατροφοδότησης, με αποτέλεσμα τη μαζική σύρρευση κορτιζόλης όχι μόνο συστηματικά, αλλά και στον εγκέφαλο είτε λόγω της μειωμένης έκφρασης των MR και GR στον εγκέφαλο, ή λόγω της έλλειψης ευαισθησίας των MR and GR στη σύνδεση με τα γλυκοκορτικοειδή στον γερασμένο ανθρώπινο ιππόκαμπο (101).

5.6.3. Αυξητική Ορμόνη, Ινσουλινοειδής Αυξητικός Παράγων, Γκρελίνη

Τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) και του ινσουλινοειδή αυξητικού παράγοντα -1 (IGF-1) εκπίπτουν με την πρόοδο της ηλικίας (126). Και τα δύο σχετίζονται με αλλαγές στη σύσταση του σώματος. Η γκρελίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως στο στομάχι, διεγείρει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής, και τη γαστρική κινητικότητα (139).

5.6.3.1. GH, IGF1, Γκρελίνη και Ευπάθεια

Σε ηλικιωμένα άτομα, η 24-ωρη συγκέντρωση της GH είναι χαμηλή και είναι παρόμοια με τα επίπεδα που παρατηρούνται σε νέους ασθενείς με ανεπάρκεια GH. Παράλληλα με τη μείωση στα επίπεδα της GH παρατηρούνται αλλαγές και στη σύσταση του σώματος όπως μείωση της

άπαχης μάζας σώματος, πιο μετριοπαθείς αλλαγές στη μυϊκή ισχύ και αύξηση στην λιπώδη μάζα, κυρίως στο σπλαγχνικό λίπος, οστεοπενία και μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD). Η μείωση των συγκεντρώσεων της αυξητικής ορμόνης μπορεί να σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με τα επίπεδα κορτιζόλης (140). Θεραπεία υποκατάστασης μπορεί να αυξήσει την μυϊκή μάζα αλλά έχει ελάχιστη επίδραση στη μυϊκή ισχύ, εκτός αν συνδυαστεί με άσκηση ή με τεστοστερόνη. Ο IGF-1 που έχει συσχετιστεί με την ευπάθεια παράγεται στο ήπαρ υπό την επίδραση της GH και στους μύες (126). Η έκκριση και οι βιολογικές δράσεις του, επίσης ρυθμίζονται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της μυϊκής μάζας και ισχύος, προλαμβάνοντας την απόπτωση και έχοντας προστατευτικές ιδιότητες έναντι του οξειδωτικού στρες (141). Υπάρχουν δεδομένα για μια ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση των συγκεντρώσεων γκρελίνης στο πλάσμα (142), που μπορεί να σχετίζεται με την ανορεξία των ηλικιωμένων(143), με την πιθανή συμμετοχή της αυξημένης δραστηριότητας της χολοκυστενίνης (CCK) (144), η οποία σχετίζεται με καθυστερημένη γαστρική κένωση (145). Επίσης, η ηλικία και η ευπάθεια μπορούν να επιδράσουν στην μεταγευματική απάντηση της γκρελίνης αφού έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης νηστείας, σε ευπαθείς μεγαλύτερες γυναίκες, που δεν αποκαταστάθηκαν μετά από δοκιμασία γλυκόζης (146). Η ανορεξία των ηλικιωμένων μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, που παρατηρείται μερικές φορές σε αυτά τα άτομα, οδηγώντας ίσως σε καθυστερημένη αποκατάσταση της γκρελίνης και σε παρατεταμένο αίσθημα κορεσμού και αυτό το γεγονός ενδεχομένως να εξηγεί την απώλεια βάρους και τη σαρκοπενία (139).

Η γκρελίνη επιπρόσθετα μπορεί να είναι ένας δυναμικός παράγοντας που συνδέει την GH και τον IGF-I με τον άξονα ΥΥΕ. Η γκρελίνη και μια ποικιλία συνθετικών εκλυταγωγών της GH (GHS), των οποίων ο υποδοχέας έχει ανευρεθεί στην υπόφυση (GHS-R), έχουν φανεί να είναι ισχυροί διεγέρτες της έκκρισης της GH αλλά και της απελευθέρωσης ACTH. Σε αντίθεση με την GHRH, συγκεκριμένοι GHSs διεγείρουν την έκκριση ACTH και επομένως ενεργοποιούν τον άξονα ΥΥΕ , αλλά επίσης παρακάμπτουν τις ανασταλτικές δράσεις της χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας στην απελευθέρωση GH. Πρόσφατα στοιχεία προτείνουν ότι διαφορετικοί τύποι υποδοχέων (GHS-R) εμπλέκονται στη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς και τη διέγερση της GH. Επιπλέον μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή είναι απαραίτητα για την φυσιολογική έκφραση των GHS στον υποθάλαμο. *In vitro* μελέτες προτείνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή μειώνουν την έκφραση των υποδοχέων GHS. Και τα γλυκοκορτικοειδή και η γκρελίνη φαίνεται να έχουν παρόμοιες δράσεις στην όρεξη (140).

5.6.3.2. Γκρελίνη και Γνωστική Έκπτωση

Άνδρες ασθενείς με AD είχαν σημαντικά χαμηλότερη άπαχη σωματική μάζα σε σύγκριση με τους μάρτυρες, χωρίς να παρατηρηθεί, η αναμενόμενη, αύξηση στην έκκριση της γκρελίνης, με σκοπό να αντισταθμίσει την απώλεια βάρους, γεγονός που στηρίζει την υπόθεση, ότι

τουλάχιστον στους άνδρες ασθενείς με AD, η θετική δράση της γκρελίνης στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης έχει διακοπεί και μπορεί να συμβάλλει στις παρατηρούμενες μεταβολικές αλλαγές (147).

5.6.4. Βιταμίνη D

Χαμηλά επίπεδα 25(OH)D συσχετίζονται με μειωμένη ταχύτητα βάδισης, αυτοαναφερόμενη μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε γυναίκες (148) και με πτωχότερες φυσικές επιδόσεις και στα δύο φύλα (149). Επίσης συσχετίζονται με μειωμένη δύναμη λαβής (δείκτης μυϊκής ισχύος)(150), σαρκοπενία (151) και αύξηση του κινδύνου σαρκοπενίας (152), ενώ η αναπλήρωση με βιταμίνη D μειώνει τον κίνδυνο των πτώσεων (153). Το καθένα από τα παραπάνω μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της ευπάθειας.

5.6.4.1. Βιταμίνη D και Ευπάθεια

Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για μια αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην ευπάθεια και την υποβιταμίνωση D. Μια πιθανότητα είναι η βιταμίνη D να συνδέεται με την ευπάθεια μέσω της φλεγμονής καθώς μειώνει φλεγμονώδεις δείκτες όπως την IL-12 (154) και η ανεπάρκειά της μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (155), που μπορούν να επηρεάσουν τη μυϊκή ισχύ και απόδοση. Επιπρόσθετα τα χαμηλά επίπεδα συσχετίστηκαν με αυτοαναφερόμενη πτωχότερη κατάσταση υγείας και πολλαπλές συννοσηρότητες, και με αυτοαναφερόμενο σακχαρώδη διαβήτη και υπεργλυκαιμία. Πιθανόν η 25(OH)D αλλάζει τον μεταβολισμό των μυών, συγκεκριμένα την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη, που συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2(156) που με τη σειρά τους σχετίζονται με την ευπάθεια.

Η βιταμίνη D θα μπορούσε να συνδεθεί με την ευπάθεια άμεσα, μέσω της σχέσης της με τους μύες. Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία για μια άμεση δράση της βιταμίνης D στους μύες μέσω ειδικών υποδοχέων, παρόντες στον ανθρώπινο μυϊκό ιστό και ενδεχομένως σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων σε όλο το σώμα, που μπορούν να ενεργοποιηθούν από την τοπική παραγωγή 1,25-διυδροξυβιταμίνης D (156). Η δέσμευση της βιταμίνης D με τον πυρηνικό υποδοχέα της (VDR) στα σκελετικά μυϊκά κύτταρα οδηγεί στην de novo πρωτεϊνοσύνθεση (157). Ο δραστικός μεταβολίτης καλσιτριόλη, ξεκινά μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση και αυξάνει της συστατικές ιδιότητες των μυών (158). Η 1,25(OH)₂D μέσω του VDR ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων, η οποία οδηγεί στη σύνθεση συγκεκριμένων πρωτεϊνών που πιστεύεται ότι επηρεάζουν α) τη ρύθμιση του ασβεστίου των μυών που ελέγχει τη μυϊκή σύσπαση και χάλαση, β) τη μετακίνηση φωσφόρου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης που είναι απαραίτητος για δομικές και μεταβολικές ανάγκες των κυττάρων και γ) τη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των μυοκυττάρων. Μη γενομικοί μηχανισμοί επίσης διαμεσολαβούν τις δράσεις της 1,25(OH)₂D η οποία επηρεάζει την είσοδο ασβεστίου και τη

μυϊκή συσταλτικότητα. Υπάρχει η υποψία ύπαρξης ενός μη πυρηνικού υποδοχέα, με τον οποίο δεσμεύεται η 1,25(OH)₂D και προάγει το σχηματισμό ενός δευτέρου αγγελιοφόρου, με άμεσες δράσεις στο κύτταρο εντός δευτερολέπτων έως λεπτών. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι ο μη πυρηνικός υποδοχέας είναι ο ίδιος εσωπυρηνικός VDR, που μετατοπίζεται από τον πυρήνα στην πλασματική μεμβράνη (159). Η πρωτεΐνη VDR θα μπορούσε να εμπλέκεται και σε ενδομυϊκή φλεγμονή, καθώς έχει συσχετιστεί με την IL-6 στον ανθρώπινο σκελετικό μυ. Η μειωμένη έκφραση της VDR και 1-άλφα-υδροξυλάση οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 και του TNF-α, που αναστέλλουν την μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση και οδηγούν σε απόπτωση των σκελετικών μυών και αυξημένη διαφοροποίηση των μυογενετικών πρόδρομων κυττάρων σε λιποκύτταρα (158).

5.6.4.2. Βιταμίνη D και Γνωστική Έκπτωση

Σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων, η 25(OH)D συσχετίστηκε θετικά με γνωστικές λειτουργίες συγκεκριμένων τομέων και ειδικά με τις επιτελικές/εκτελεστικές λειτουργίες(160). Στη μελέτη CHIANTI ο κίνδυνος της γνωστικής έκπτωσης, εκτιμώμενος με τη δοκιμασία MMSE ήταν κατά 60 % υψηλότερος σε ηλικιωμένους Ιταλούς με σοβαρή ανεπάρκεια 25(OH)D σε σχέση με εκείνους που είχαν επαρκή επίπεδα (161). Χαμηλά επίπεδα της 25(OH) εμπλέκονται στην παθογένεση των νευρολογικών νόσων, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα αυτές οι σχέσεις να είναι το αποτέλεσμα της πορείας μιας νόσου από το να έχουν αιτιολογική συνάφεια. In vitro πειράματα και μελέτες σε ζώα προτείνουν ότι, η βιταμίνη D είναι νευροπροστατευτική μέσω αρκετών μηχανισμών, μεταξύ αυτών η αγγειοπροστασία και φαγοκυττάρωση αμυλοειδών και κάθαρση (157).

5.7. Οξειδωτικό Στρες

Υπέρμετρο οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι ο κεντρικός μηχανισμός που οδηγεί στην ηλικιοεξαρτώμενη ευπάθεια. Μια ποικιλία εξωγενών και ενδογενών παραγόντων μπορεί να προκαλέσει μια αύξηση στην παραγωγή των δραστικές μορφών οξυγόνου (ROS) σε κυτταρικό επίπεδο και στην ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών, οδηγώντας στην τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων που απαντούν στο στρες, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση πολυάριθμων αντιδράσεων που επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία και επιβίωση. Επιπλέον, από μόνη της η αύξηση των ROS, αν οι διαδικασίες αποκατάστασης δεν είναι επαρκείς, μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη σε μοριακό επίπεδο (DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια), οδηγώντας σε βλάβη οργανιδίων, που μπορεί να επηρεάσει άμεσα κυτταρικές απαντήσεις-κλειδιά. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχουν επακόλουθες απαντήσεις σε κυτταρικό επίπεδο (π.χ. φλεγμονή, πολλαπλασιασμός, απόπτωση, νέκρωση), που μπορούν να πυροδοτήσουν επιπρόσθετη παραγωγή ROS από ενδογενείς πηγές. Αλλαγές σε επίπεδο κυττάρων, μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε μια σειρά συστηματικών αντιδράσεων που

μπορούν να επιδράσουν, με το πέρασμα του χρόνου, στη διαδικασία της γήρανσης, στη δυσλειτουργία οργάνων, στις ηλικιοεξαρτώμενες νόσους αλλά και στην ευπάθεια (97).

5.7.1. Οξειδωτικό Στρες και Ευπάθεια

Έχει παρατηρηθεί μια στενή σχέση μεταξύ δεικτών οξειδωτικού στρες και της ευπάθειας (162,163) ή των συστατικών της (164). Οι ROS εμπλέκονται στην ευπάθεια κατά πρώτον μέσω του ρόλου τους στη βλάβη των σκελετικών μυών και τη σαρκοπενία. Η οξειδωτική βλάβη συσσωρεύεται με την ηλικία και προκαλεί γενετικές διαταραχές και βλάβες των μυών και λιπιδίων ικανών να βλάψουν τη λειτουργία κυττάρων και οργάνων. Οι ROS και ο πυρηνικός παράγοντας κΒ (NF-κΒ) διαμεσολαβεί τις καταβολικές δράσεις του TNF-α στον σκελετικό μυ. Η οξειδωτική βλάβη και η κυτταρική απόπτωση που υποκινείται από τον TNF-α φαίνεται να είναι υπεύθυνες για την ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση της μυϊκής μάζας και ισχύος (95). Η κεντρική παχυσαρκία είναι ένας άλλος παράγοντας-κλειδί της ευπάθειας μέσω αρκετών διαφορετικών μονοπατιών όπως με την παραγωγή φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, καθώς και με την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. Το μεταβολικά ενεργό σπλαγχνικό λίπος, θα μπορούσε να προκαλέσει πολλές μεταβολικές και φυσιολογικές αλλαγές μέσω ενδοκρινικών αλλά και παρακρινικών δράσεων, και συγκεκριμένα, μέσω της έκκρισης IL-6 και άλλων κυτοκινών από το λιπώδη ιστό και της εισόδου τους στην κυκλοφορία (97).

5.7.2. Οξειδωτικό Στρες και Γνωστική Έκπτωση

Η γήρανση στους ανθρώπους συνοδεύεται από στερεοτυπικές δομικές και νευροφυσιολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο και από ποικίλο βαθμό γνωστικής εξασθένησης. Η ηλικιοεξαρτώμενη γνωστική εξασθένηση και κινητική έκπτωση που παρατηρείται στα ζώα και στους ανθρώπους κατά τη γήρανση, μπορεί να σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες (ROS) και τη βλαπτική του επίδραση στον εγκέφαλο, λόγω της ανεπάρκειάς του εγκεφάλου σε προστατευτικά αντιοξειδωτικά συστατικά, της κατανάλωσης υψηλών ποσοτήτων οξυγόνου, των υψηλών συγκεντρώσεων σιδήρου και λιπαρών οξέων που εύκολα υπεροξειδώνονται, και της ίδιας, μη αναγεννητικής, φύσης του νευρικού ιστού. Η προοδευτική οξειδωτική βλάβη μπορεί να αποτελεί τον κεντρικό μηχανισμό ηλικιοεξαρτώμενης λειτουργικής έκπτωσης που πιθανόν να σχετίζεται με μια ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση της έκφρασης των γονιδίων απάντησης του οξειδωτικού στρες και τις απαντήσεις επιδιόρθωσης της βλάβης του DNA. Η σχέση της μείωσης των αντιοξειδωτικών του εγκεφάλου και του πλάσματος με την ηλικιοεξαρτώμενη διαταραχή μνήμης έχει φανεί από την κατασταλτική επίδραση διαιτητικών αντιοξειδωτικών σε πολλές ηλικιοεξαρτώμενες αλλαγές στην έκφραση γονιδίων στον εγκέφαλο των ποντικών, αλλά και από την ωφέλιμη δράση τους στη γνωστική εξασθένηση και στην πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης στον εγκέφαλο των γερασμένων επίμυων. Το οξειδωτικό στρες ίσως συμμετέχει και στις νευροεκφυλιστικές νόσους, εν μέρει, λόγω μιας σχετικής μείωσης των αντιοξειδωτικών ενζυμικών δράσεων. Επιπλέον, οι οξειδωτικές καταστάσεις προκαλούν και

αλλαγές σε σηματοδοτικά μονοπάτια ευαίσθητα στην οξειδοαναγωγή, όπως το μονοπάτι του υποδοχέα της ινσουλίνης, του οποίου η χαμηλή σηματοδότηση, επί απουσίας ινσουλίνης, αυξάνεται σημαντικά και διαταράσσει την αυτοφαγική δραστηριότητα, η διαταραχή της οποίας έχει συσχετιστεί με τη νευροεκφύλιση(97).

5.8. Διατροφή

Η διατροφή μπορεί να διαδραματίζει ένα ρόλο στην πρόληψη, καθυστέρηση ή την αναστροφή του συνδρόμου ευπάθειας (165). Η απώλεια ιστών του σώματος, είναι κοινή και στην ευπάθεια (ή τη σαρκοπενία) και στον υποσιτισμό, αν και η αιτιολογία αυτής της απώλειας διαφέρει. Στον υποσιτισμό η μυϊκή απώλεια, είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς πρόσληψης τροφής ή μη κάλυψης των αυξημένων πρωτεϊνικών και ενεργειακών αναγκών (166).

5.8.1. Διατροφή και Ευπάθεια

Υπάρχει πιθανότητα μια κυκλική-κλειστού κυκλώματος- σχέση μεταξύ της ευπάθειας και του υποσιτισμού, που οδηγεί προς έναν συνδυασμό των δύο καταστάσεων. Σε μια μελέτη κοορτής 2804 ενηλίκων της κοινότητας στην Σιγκαπούρη, αξιολογήθηκαν οι ατομικές και συνδυαστικές σχέσεις της ευπάθειας με τον υποσιτισμό ως προς τα δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία. Η πτωχή διατροφή επί απουσίας φυσικής ευπάθειας δε συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο επιπολασμό ή επίπτωση λειτουργικής αναπηρίας, πτωχής ποιότητας ζωής, ή θνησιμότητας, ενώ επί παρουσίας προευπάθειας και ευπάθειας, συσχετίστηκε με αυξημένο επιπολασμό και επίπτωση πτωχών λειτουργικών συνεπειών και θνησιμότητας, γεγονός που στηρίζει την πιθανότητα τα αναφερόμενα δυσμενή αποτελέσματα υγείας που αποδίδονται στην πτωχή διατροφή μπορεί συχνά να σχετίζονται με φυσική ευπάθεια (167). Η ευπάθεια και το συστατικό της, χαμηλότερη μυϊκή μάζα, σχετίζεται τόσο με το βάρος σώματος όσο και με την πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών ουσιών. Σε μελέτη που διερευνούσε τη σχέση μεταξύ της ευπάθειας, της σύστασης του σώματος και της διατροφικής κατάστασης, το 41,2% των 220 ηλικιωμένων ατόμων με χαμηλό βάρος και το 22,4% των υπέρβαρων ήταν ευπαθείς (168). Το 53% των ευπαθών ατόμων στη μελέτη CHIANTI είχαν χαμηλότερη πρόσληψη διατροφικών ουσιών από τα μη ευπαθή άτομα. Θερμιδική πρόσληψη μικρότερη από 21 Kcal/Kg συσχετίστηκε με μια σχεδόν 25% αύξηση στον κίνδυνο ανάπτυξης ευπάθειας (169). Η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών είναι ένα από τα κύρια διατροφικά ελλείμματα των ευπαθών (170). Η ευπάθεια αυξάνει τις αρνητικές επιδράσεις της γήρανσης στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών μέσω σειράς παραγόντων όπως μειωμένης μυϊκής μάζας και αύξηση στον καταβολισμό των μυών (171). Η σχέση του υποσιτισμού με την ευπάθεια μπορεί να οφείλεται στη φλεγμονή. Οι προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες προάγουν την ανάπτυξη υποσιτισμού. Αυξημένες τιμές TNF- α , και IL-6 έχουν μεταβολικές συνέπειες με αυξημένη λιπόλυση, μειωμένη σύνθεση λιπιδίων, μειωμένη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση, και αυξημένη πρωτεόλυση, ενώ ο TNF- α μειώνει τη γαστρική πλήρωση

και την περισταλτική δραστηριότητα. Μέσω της φλεγμονής, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, επίσης εμπλέκεται στο μηχανισμό του υποσιτισμού και συγκεκριμένα ο υποθαλαμικός πυρήνας, που εκφράζει υποδοχείς κυτοκινών οι οποίοι ενεργοποιούνται σαν απόκριση στη συστηματική φλεγμονή (90).

5.8.2. Διατροφή και Γνωστική Έκπτωση

Η διατροφή επιδρά στον εγκέφαλο σε όλη τη ζωή και εμπλέκεται στη γνωστική παρακμή και την άνοια. Αυτές οι επιδράσεις διαμεσολαβούνται από αλλαγές στην έκφραση πολλαπλών γονιδίων, και οι απαντήσεις στη διατροφή επηρεάζονται με τη σειρά τους από την ατομική γενετική μεταβλητότητα (172).

Οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την υγεία του εγκεφάλου μέσω αρκετών μηχανισμών όπως το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και νευροφλεγμονή, τις μεταβολικές διαταραχές και το μηχανισμό της αυτοφαγίας. Ο εγκέφαλος είναι ευάλωτος στο οξειδωτικό στρες (97), και τόσο το οξειδωτικό στρες όσο και η νευροφλεγμονή έχουν ενοχοποιηθεί στην ανάπτυξη ηλικιοεξαρτώμενης γνωστικής διαταραχής (173). Υπάρχει η άποψη ότι η τροποποιημένη ανοσολογική απάντηση στον εγκέφαλο προκαλείται από τη σχέση της συστηματικής χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής με την παχυσαρκία, το γήρας και χρόνια νόσο (174). Τέλος η σχέση μεταξύ της διαταραχής του μηχανισμού της αυτοφαγίας και της απορρύθμισης της σηματοδότησης των mTOR (ένας ρυθμιστής κλειδί της αυτοφαγίας), με το μεταβολισμό της γλυκόζης και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, προτείνεται πως επηρεάζει την εξέλιξη των γνωστικής έκπτωσης (175).

6. Πρόληψη και Αντιμετώπιση του Συνδρόμου Ευπάθειας και της Γνωστικής Έκπτωσης (Γνωστική Ευπάθεια)

Η ομάδα εργασίας του Διεθνούς Συνεδρίου Έρευνας για την Ευπάθεια και τη Σαρκοπενία (ICFSR), με στόχο τη διασφάλιση ότι σε όλους τους ηλικιωμένους που ζουν με ευπάθεια παρέχεται υψηλής ποιότητας, τεκμηριωμένη φροντίδα, ανέπτυξε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αναγνώριση και διαχείριση της φυσικής ευπάθειας, που βασίστηκαν σε δεδομένα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Αυτές οι οδηγίες απευθύνονται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που συμβάλλουν στη φροντίδα ηλικιωμένων, αφορούν κάθε ηλικιωμένο άτομο με ευπάθεια ή κίνδυνο ευπάθειας και χωρίς εγκατεστημένες αναπηρίες και ισχύουν τόσο για το νοσοκομείο όσο και για περιβάλλον πρωτοβάθμιας φροντίδας με απώτερο στόχο τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη βελτίωση της κατάστασης. Συνοπτικά οι ισχυρές συστάσεις περιλαμβάνουν:

- Την ανίχνευση όλων των ατόμων άνω των 60 ετών για ευπάθεια με ένα επικυρωμένο εργαλείο διαλογής κατάλληλο για το συγκεκριμένο περιβάλλον που θα χρησιμοποιηθεί από μια μεγάλη γκάμα κατάλληλα εκπαιδευμένων επαγγελματιών υγείας (γηρίατροι, PCPs, νοσηλευτές, ειδικευμένοι ιατροί και επικουρικοί επαγγελματίες υγείας).
- Την περαιτέρω κλινική αξιολόγηση όλων των ηλικιωμένων που ανιχνεύονται ως ευπαθείς ή προ ευπαθείς για ευπάθεια με διάφορα κριτήρια.
- Το σχεδιασμό ενός περιεκτικού πλάνου φροντίδας που θα εξετάσει συστηματικά την πολυφαρμακία, την αντιμετώπιση της σαρκοπενίας, ιάσιμα αίτια απώλειας βάρους (π.χ. φάρμακα, κατάθλιψη, ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, άνοια, υπερθυρεοειδισμός, υπερασβεστιαμία, νόσος Addison, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και τα αίτια της εξάντλησης όπως κατάθλιψη, αναιμία, υπόταση, υποθυρεοειδισμό και ανεπάρκεια βιταμίνης B12, ενώ παράλληλα θα πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια κόπωσης όπως καρδιακή ανεπάρκεια.
- Τη διαχείριση της ευπάθειας που θα πρέπει να περιλαμβάνει προγράμματα ποικίλης φυσικής δραστηριότητας που θα περιέχουν ασκήσεις αντίστασης προοδευτικής επιβάρυνσης.
- Σε όλα τα ευπαθή άτομα θα πρέπει να παρέχεται κοινωνική στήριξη παρά την παρουσία πολύ λίγων δεδομένων για την επίδραση τέτοιων πρακτικών και την ενσωμάτωσή τους στο σχέδιο αντιμετώπισης της ευπάθειας(176).

Από την άλλη πλευρά προτείνεται ότι, τουλάχιστον για εκείνα τα μοντέλα γνωστικής ευπάθειας στα οποία η γνωστική διαταραχή έπεται της έκπτωσης των φυσικών λειτουργιών, η καθυστέρηση της έναρξης της πρώτης χρόνιας αναπηρίας και άρα η πρόληψη της προόδου της γνωστικής ευπάθειας, θα είχε ευεργετικά αποτελέσματα σε άτομα με προχωρημένη ηλικία και γνωστική έκπτωση, που προκύπτει από φυσικά αίτια, αυξάνοντας τη διάρκεια της ζωής ή

τουλάχιστον βελτιώνοντας την ποιότητά της και τη λειτουργική ανεξαρτησία. Σε αυτήν την περίπτωση παρεμβάσεις για τη βελτίωση της φυσικής ευπάθειας, δυνητικά, θα απέτρεπαν την εγκατάσταση γνωστικής διαταραχής, στην πολύ προχωρημένη ηλικία. Έτσι στην αντιστρέψιμη γνωστική ευπάθεια, προτείνονται πρωτογενείς προληπτικές παρεμβάσεις, όπως προαγωγή της φυσικής δραστηριότητας, γνωστική διέγερση, άσκηση και μια υγιή διαίτα που ενισχύουν την ικανότητα του ασθενούς να αντιμετωπίσει τη νόσο και δευτερογενής πρόληψη για την γνωστική λειτουργία και τη φυσική ευπάθεια. Στη δυνητικά αντιστρέψιμη γνωστική ευπάθεια όπου υπάρχει εγκατεστημένη γνωστική διαταραχή (ΗΓΔ) απαιτείται δευτερογενής πρόληψη, που συνίσταται από μια γηριατρική αξιολόγηση για την αναζήτηση του αιτίου και την επιλογή, μιας βασισμένης σε επιστημονικά δεδομένα, εξατομικευμένης, πολυτομεακής παρέμβασης (177).

6.1. Άσκηση

Η άσκηση έχει θετικές επιδράσεις σε κάποιες φυσικές παραμέτρους και σε όλα τα αποτελέσματα που αφορούν τις λειτουργικές ικανότητες (178) και φαίνεται να έχει παρόμοια επίδραση και στα γνωστικά διαταραγμένα ευπαθή ηλικιωμένα άτομα (179–181). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στην κινητικότητα και λειτουργικότητα των ευπαθών ηλικιωμένων, εν μέρει υποδεικνύονται από τη μείωση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται με τη σαρκοπενία (104), ένα μείζον αίτιο της ευπάθειας, αλλά και της γνωστικής έκπτωσης (106) και η άσκηση μπορεί να αντιστρέψει τη σαρκοπενία με επιπρόσθετες θετικές δράσεις όχι μόνο στη λειτουργικότητα, αλλά και στη γνωστική λειτουργία και ποιότητα ζωής (181).

Δεν μπορεί να βγει συμπέρασμα για το ωφελιμότερο πρόγραμμα άσκησης, όσον αφορά τη συχνότητα, ένταση, διάρκεια και τον τύπο της άσκησης αλλά είναι παραδεκτό ότι χρειάζεται ένα ελάχιστο επίπεδο έντασης, επαρκούς χρονικής διάρκειας (176). Γενικά τα πιο αποτελεσματικά προγράμματα άσκησης για την ευπάθεια φαίνεται πως διαφέρουν από εκείνα που συστήνονται για τους υγιείς ηλικιωμένους, ωστόσο παρεμβάσεις που συμπεριελάμβαναν διάφορους τύπους άσκησης, διάρκειας ≥ 5 μηνών, σε συνεδρίες των 30–45 λεπτών για 3 φορές την εβδομάδα, είχαν γενικά καλύτερα αποτελέσματα (178). Όσον αφορά στον τύπο της άσκησης και η αεροβική άσκηση και οι ασκήσεις αντίστασης (ενδυνάμωσης), δείχνουν να επηρεάζουν θετικά τόσο τις φυσικές όσο και τις γνωστικές ικανότητες. Πχ ένα πρόγραμμα αεροβικής άσκησης (3 φορές την εβδομάδα για 12 εβδομάδες) βελτίωσε σημαντικά τους δείκτες της ευπάθειας (λειτουργικές ικανότητες και φυσική αντοχή), τις γνωστικές επιδόσεις (εκτελεστικές λειτουργίες, ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και εργαζόμενη μνήμη), και την ποιότητα ζωής (181), και οι ασκήσεις αντίστασης βελτίωσαν τη μυϊκή ισχύ, τη φυσική λειτουργικότητα και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, σε γνωστικά διαταραγμένους ευπαθείς ηλικιωμένους, παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο σκορ της

ευπάθειας μεταξύ των παρεμβάσεων (180). Οι τελευταίες συγκεκριμένα, ήταν ωφέλιμες για την προσοχή και την μνήμη εργασίας (182).

6.2. Διατροφή

Η ευπάθεια σχετίζεται τόσο με ποιοτικές (ποιότητα θρεπτικών συστατικών), όσο και με ποσοτικές(ενεργειακή πρόσληψη), διατροφικές παραμέτρους. Η δίαιτα με τροφές που έχουν υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ευπάθειας (165) Η μεσογειακή δίαιτα, πλούσια σε αντιοξειδωτικά συστατικά σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο επίπτωσης ευπάθειας σε ηλικιωμένους που ζουν στην κοινότητα (183). Δυνητικά αποτελεσματικές πρακτικές περιλαμβάνουν την πρόσληψη διατροφικών συμπληρωμάτων όπως βιταμίνη D, καροτενοειδή, κρεατίνη, dhea και β-υδροξυ β-μεθυλοβουτυρικό οξύ) (184). Προς το παρόν συστήνεται διατροφική αναπλήρωση πρωτεϊνών και ενέργειας επί παρουσίας απώλειας βάρους ή υποσιτισμού (176). Οι ωφέλιμες δράσεις μιας υγιούς διαίτας, όπως η μεσογειακή, έχουν παρατηρηθεί και στη γνωστική ευπάθεια (177).

6.3. Πολυτομεακές Παρεμβάσεις

Συστηματικές ανασκοπήσεις και κλινικές μελέτες στηρίζουν την επιλογή της πολυτομεακής προσέγγισης, δηλαδή ταυτόχρονες παρεμβάσεις σε περισσότερους από έναν τομείς (π.χ. φυσική άσκηση, διατροφή, φαρμακευτική, ψυχολογική και κοινωνική υποστήριξη) έναντι εκείνων που εστιάζουν σε έναν μεμονωμένο τομέα, στη διαχείριση της φυσικής ευπάθειας (185,186), αλλά και της γνωστικής ευπάθειας (182,187). Η άσκηση έχει ουσιώδη ρόλο στις πολυτομεακές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της φυσικής ευπάθειας, η οποία συνδυασμένη με διατροφικές παρεμβάσεις οδηγεί σε περαιτέρω βελτίωση (188). Η συνεργική δράση της διατροφής με την άσκηση υποδεικνύεται από τις θετικές επιδράσεις στην αύξηση της μυϊκής μάζας, βελτίωση της δύναμης λαβής και μείωση επιπλοκών που παρουσιάζουν ο συνδυασμός χορήγησης πρωτεϊνικών συμπληρωμάτων και ασκήσεων αντίστασης (80), και η διατροφική/πρωτεϊνική αναπλήρωση σε συνδυασμό με φυσική άσκηση συστήνονται κατά περίπτωση. Η αντιμετώπιση του υποσιτισμού θα μπορούσε, να βελτιωθεί με υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας/πρωτεΐνης (176), με σωματική άσκηση αλλά και με μια ασφαλέστερη προσέγγιση του γλυκαιμικού στόχου στους ευπαθείς διαβητικούς ηλικιωμένους, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (189). Ο συνδυασμός άσκησης και πρωτεϊνικής αναπλήρωσης φαίνεται πως δρα ευοδωτικά και για τις γνωστικές λειτουργίες των ευπαθών και προευπαθών ηλικιωμένων στους οποίους βελτίωσε την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών(182). Αποτελεσματικές πολυτομεακές παρεμβάσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση της γνωστικής ευπάθειας; προσανατολίζονται επιπλέον και στη μεταβολική και αγγειακή κατάσταση και σε αλλαγές στον τρόπο ζωής(80) και συμπεριλαμβάνουν τον έλεγχο της δυσλιπιδαιμίας και του ΣΔ, τη διατήρηση σωματικού βάρους, τη διακοπή καπνίσματος και λήψης αλκοόλ και τη μείωση της πολυφαρμακίας (190,191). Για παράδειγμα, ένα καλά

εδραιωμένο πρόγραμμα παρέμβασης στον τρόπο ζωής (Diabetes Prevention Program), με παρεμβάσεις και στις διαιτητικές και φυσικές δραστηριότητες, είχε θετικά αποτελέσματα στην παχυσαρκία και στα επίπεδα γλυκόζης, καταστάσεις που συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο και δεδομένης της σχέσης που παρατηρήθηκε μεταξύ των επιτελικών λειτουργιών, του μεταβολικού συνδρόμου και της ευπάθειας, πρότειναν, ότι οποιαδήποτε αυτών των παρεμβάσεων θα μπορούσε εν δυνάμει να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη ή αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου ή στην πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης και της ευπάθειας σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (114). Π.χ. συμπεριφορικές αλλαγές στον τρόπο ζωής που οδηγούν σε μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 5%–10%, γενικά επαρκούν να φέρουν σημαντικές βελτιώσεις σε μια ποικιλία παραγόντων κινδύνου χρόνιας νόσου και με τη συμμετοχή της αεροβικής άσκησης αμβλύνονται οι ενδεχόμενες αρνητικές συνέπειες της απώλειας βάρους στην άπαχη μάζα (σαρκοπενία) σε υπέρβαρες και παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (104). Από την άλλη πλευρά η ευπάθεια είναι συνέπεια σωρευμένων ελλειμμάτων στην υγεία που απαιτούν φαρμακευτικές θεραπείες. Υπάρχει μία αιτιολογική σχέση μεταξύ της ευπάθειας και της πολυφαρμακίας των ηλικιωμένων στους οποίους η παρουσία πολλών ηλικιοεξαρτώμενων νόσων χρήζει φαρμακευτικής αντιμετώπισης. Όμως η αγωγή με πολλούς συνδυασμούς φαρμάκων αυξάνει την πιθανότητα επιπρόσθετων ελλειμμάτων τα οποία σχετίζονται με τις φαρμακευτικές παρενέργειες. Για αυτό το λόγο, έχει προταθεί η μείωση της πολυφαρμακίας στους ευπαθείς ηλικιωμένους, ως ένας τρόπος διαχείρισης της ευπάθειας, αφού έχει προηγηθεί μια ολοκληρωμένη γηριατρική αξιολόγηση (192).

6.4. Φαρμακευτική Θεραπεία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών παρεμβάσεων σε ευπαθείς ηλικιωμένους, ως εκ τούτου η φαρμακευτική θεραπεία δε συστήνεται, εκτός από την αναπλήρωση της βιταμίνης D στην περίπτωση ανεπάρκειας. Παρά ταύτα η ανάπτυξη φαρμακευτικών θεραπειών για την ευπάθεια είναι υπό εξέλιξη και ίσως καταστεί δυνατό να ωφελήσει τις περιπτώσεις με παράλληλα προβλήματα υγείας που επιδεινώνουν την ευπάθεια (176).

6.4.1. Βιταμίνη D

Η αναπλήρωση με βιταμίνη D έχει επιδείξει ωφέλιμες δράσεις στη μυϊκή ισχύ, στις δοκιμασίες φυσικής απόδοσης, και στο ρυθμό των πτώσεων. Με αυτή τη λογική, παρόλο που δεν είναι γνωστές οι ιδανικές συγκεντρώσεις της 25(OH)D που θα είναι ωφέλιμες για τους μύες, προτείνεται ότι, η αναπλήρωση των αποθηκών της βιταμίνης D σε έναν γηράσκοντα πληθυσμό, μπορεί να είναι σημαντική για τη διατήρηση της φυσικής λειτουργικότητας και τη μείωση του κινδύνου των πτώσεων. Ωστόσο υπάρχουν ακόμα πολλά κενά στη γνώση για το αν η αναπλήρωση της βιταμίνης D επιδρά στη μυϊκή μάζα, τη μυϊκή συστολή ή και τα δύο, για

τους μοριακούς μηχανισμούς της δράσης της στα μυϊκά κύτταρα μέσω του VDR και εν τέλει για το αν οι μοριακές και κυτταρικές δράσεις σε επίπεδο ιστού μεταφράζονται σε κλινικές βελτιώσεις στη μυϊκή απόδοση (159). Από την άλλη πλευρά μεγάλο μέρος της ηλικιοεξαρτώμενης απώλειας μυϊκής μάζας οφείλεται στην απώλεια νευρομυικών μονάδων. Ενδεχομένως οι ευεργετικές δράσεις της βιταμίνης D να οφείλονται στην επίδρασή της στη νευρομυϊκή λειτουργία μέσω της μείωσης των επιπέδων της αγκρίνης. Η αγκρίνη, μια πρωτεογλυκάνη που έχει ρόλο στη διατήρηση της νευρομυϊκής λειτουργία, είναι αυξημένη σε ηλικιωμένους με σαρκοπενία ενώ τα επίπεδά της μειώνονται με αναπλήρωση με βιταμίνη D) (126).

6.4.2. Ορμονική Υποκατάσταση

Δεν υπάρχουν ακόμα δεδομένα που να στηρίζουν την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στην ευπάθεια εκτός κι αν συνυπάρχουν άλλα προβλήματα υγείας (176).

6.4.2.1. Τεστοστερόνη

Η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης στην ευπάθεια έχει δείξει θετική επίδραση στη μυϊκή μάζα, ισχύ και λειτουργικότητα, όμως η τεστοστερόνη αυξάνει την κατακράτηση υγρών γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει στην αύξηση του περιφερικού οιδήματος και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης έχει παρατηρηθεί μείωση στη νοσηλεία ηλικιωμένων ατόμων που ζούσαν σε περιβάλλον υποβοηθούμενης διαβίωσης όταν έλαβαν τεστοστερόνη σε συνδυασμό με ένα ενεργειακό συμπλήρωμα, όχι όμως όταν έλαβαν μεμονωμένα ένα από τα δύο (126).

6.4.2.2. DHEA

Η αναπλήρωση της DHEA αν και δεν οδήγησε σε αύξηση της μυϊκής μάζας ή ισχύος, βελτίωσε την επίδοση σε φυσικές δοκιμασίες όταν συνδυάστηκε με χορήγηση βιταμίνης D (126). Καταστάσεις οι οποίες υποθέτουν όφελος από τη χορήγηση DHEA , συνδέονται από το γεγονός ότι η φλεγμονή είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα όλων. Ομοίως, η νευροφλεγμονή φαίνεται πως έχει αιτιολογικό ρόλο στη νευροεκφύλιση. Έτσι, δεδομένης της αντιφλεγμονώδους δράσης της DHEA καθώς και του αντιφλεγμονώδους θεραπευτικού αποτελέσματος που έχει προταθεί θεωρητικά, αν αυξηθεί η παραγωγή σε κυτταρικό επίπεδο στο κεντρικό διαμέρισμα (πλάσμα), θα έπρεπε να ήταν δυνατή η μείωση ή η πρόληψη της νευροφλεγμονής και έτσι της νευροεκφύλισης. Σε μεγαλύτερους/ηλικιωμένους άνδρες η άσκηση μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη DHEA και τις συγκεντρώσεις της όμως το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται στην αύξηση της παραγωγής τεστοστερόνης από τις γονάδες. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου η γοναδική παραγωγή ανδρογόνων είναι λιγότερο πιθανή, οπότε είναι πιθανό η εξωγοναδική παραγωγή DHEA να είναι απάντηση στην άσκηση (101).

6.4.2.3. Αυξητική Ορμόνη IGF1

Η αναπλήρωση της GH βελτιώνει τη σύσταση του σώματος. Σε άτομα με ανεπάρκεια GH μειώνει το σωματικό λίπος, αυξάνει την άπαχη μάζα και βελτιώνει την ικανότητα άσκησης και ίσως την οστική πυκνότητα (BMD). Σε άντρες άνω των 60 ετών μειώνει το σωματικό λίπος, αυξάνει την άπαχη μάζα αλλά χωρίς επίδραση στις λειτουργικές ικανότητες (140). Η χορήγησή της στην ευπάθεια δε συστήνεται λόγω της απουσίας επίδρασης στη μυϊκή ισχύ και λόγω των μη αποδεκτών παρενεργειών (126).

Σε ποντίκια η εισαγωγή βλαστοκυττάρων σε μύες που εκφράζουν τον IGF-1, ή με υπερέκφραση του IGF-1, οδηγεί σε αύξηση της μυϊκής μάζας και ισχύος. Στους ανθρώπους, κλινικές μελέτες με ανασυνδυασμένο ανθρώπινο IGF-1 (rhIGF-1) στη νόσο κινητικού νευρώνα, έχουν δείξει κάποια αποτελέσματα κλινικής βελτίωσης, όχι όμως στη δοκιμασία manual μυϊκής ισχύος. Στη μυοτονική δυστροφία, ο rhIGF-1 αύξησε τη μυϊκή μάζα αλλά όχι την ισχύ. Σε ασθενείς με AIDS, ο rhIGF-1 αύξησε μόνο τη μυϊκή μάζα. Αυτά τα δεδομένα δεν στηρίζουν τη χρήση του rhIGF-1 στη σαρκοπενία (126).

6.4.2.4. Γκρελίνη

Η γκρελίνη, μια ορμόνη που παράγεται στο θόλο του στομάχου, αυξάνει την πρόσληψη τροφής και διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Κάποια δεδομένα στηρίζουν κάπως τη χρήση των μιμητικών γκρελίνης (π.χ. αναμορελίνη, MK-0677, καπρομορελίνη) στην αντιμετώπιση της σαρκοπενίας και της ευπάθειας παρόλο που δε συνεχίστηκε η έρευνα για τα 2 τελευταία (126).

6.4.3. Ανταγωνιστές Μυοστατίνης

Η μυοστατίνη αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα της (ActR2B), αναστέλλει την ανάπτυξη της μυϊκής μάζας μέσω της ενεργοποίησης της SMAD σηματοδότησης. Οι ανταγωνιστές μυοστατίνης όπως η Bimagrumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τους τύπου II υποδοχείς της ακτιβίνης (ActR2B), και εμποδίζει τη σύνδεση της μυοστατίνης, GDF11, και ακτιβίνης A με σκοπό την αποτροπή ενεργοποίησης του σηματοδοτικού καταρράχτη που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη μυϊκή ανάπτυξη (193).

6.4.4. Εντερικό Μικροβίωμα

Υπάρχουν στοιχεία για ισχυρές αρνητικές σχέσεις μεταξύ μικροβιακή ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος και της ευπάθειας (FI) τα οποία όμως δε διευκρινίζουν αν η ευπάθεια ήταν το αίτιο ή το αποτέλεσμα της μειωμένης μικροβιακής ποικιλότητας αλλά οι παρατηρούμενες αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα θα μπορούσαν να συνεισφέρουν, εν μέρει, στην επιδείνωση της υγείας που σχετίζεται με την ευπάθεια και αν αυτό ισχύει η διατήρηση ή

η βελτίωση της εντερικής ποικιλότητας θα ήταν ένας υποσχόμενος στόχος για τη βελτίωση της υγείας των ηλικιωμένων που θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής που αλλάζουν τους παράγοντες που την επηρεάζουν (194), πχ, με διατροφικές παρεμβάσεις. Η μεσογειακή δίαιτα συσχετίστηκε με συγκεκριμένες μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα υγιών και προεுπαθών ατόμων(195), ενώ η στοχευμένη τροποποίηση του μη ευνοϊκού μικροβιώματος μέσω προβιοτικών, πρεβιοτικών ή μεταμόσχευση μικροβίων από κόπρανα υγιών ατόμων (FMT) μπορεί να αποκαταστήσει την υγεία σε μια σειρά ποικίλων επιβλαβών φλεγμονωδών καταστάσεων. Τα προβιοτικά είναι συμβιωτικοί ζωντανοί μικροοργανισμοί που προάγουν την υγεία επιδρώντας θετικά στο ανοσοποιητικό σύστημα. Τα πρεβιοτικά είναι μη εύπεπτες ουσίες που θεωρούνται ότι επηρεάζουν θετικά τον ξενιστή μέσω της επιλεκτικής ανάπτυξης των προβιοτικών ειδών ενώ η μεταμόσχευση μικροβίων μεταβάλλει έντονα το εντερικό μικροβίωμα (196).

6.5. Άλλες Θεραπείες

Μια εναλλακτική, μη φαρμακευτική, χαμηλού κόστους θεραπεία βασίζεται στις αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αναγεννητικές και αντιπαθογονικές ιδιότητες του όζοντος, μέσω της ενεργοποίησης αρκετών μοριακών μηχανισμών (Nrf2-ARE, NF-κB, NFAT, AP-1, HIFα) που θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην γνωστική ευπάθεια. Το μείγμα οξυγόνου και όζοντος, προτείνεται ότι θα μπορούσε να διερευνηθεί και να δοκιμαστεί στη γνωστική ευπάθεια καθώς θα μπορούσε να τροποποιήσει την ανοσοποιητική, τη φλεγμονώδη, οξειδωτική, μεταβολική, ενδοκρινή, αναγεννητική διαδικασία αλλά και το εντερικό μικροβίωμα (197).

7. Συμπεράσματα

Το προσδόκιμο επιβίωσης έχει αυξηθεί τα τελευταία 100 χρόνια λόγω βελτιώσεων στα δημόσια συστήματα υγείας οδηγώντας σε έναν αυξανόμενο αριθμό ηλικιωμένων παγκοσμίως. Ωστόσο η αύξηση της ηλικίας συνεπάγεται περισσότερα προβλήματα υγείας, όπως αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας και ακολούθως αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης αναπηρίας και εξάρτησης (198) που συμμετέχουν με τη σειρά τους στην πτωχή ποιότητα ζωής αλλά και στη μείωση της διάρκειάς της. Λόγω της δυνητικά αναστρέψιμης κατάστασης της ευπάθειας, ιδιαίτερα στα αρχικά της στάδια, η έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση της αποτελεί σημαντική προτεραιότητα τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικών υγείας, κοινωνικής μέριμνας και φροντίδας ηλικιωμένων (176), με απώτερο στόχο την υλοποίηση προγραμμάτων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου. Η έλλειψη συναίνεσης ως προς έναν τυποποιημένο, λειτουργικό ορισμό της ευπάθειας επιφέρει επιπρόσθετα εμπόδια (198) στην επίτευξη αυτού του στόχου, που καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικός, αν ληφθούν υπόψη οι τεράστιες οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις του συνδρόμου. Στην εξεύρεση επιτυχημένων και οικονομικά αποδοτικών κοινωνικών παρεμβάσεων συμβάλλει επιπλέον η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση της ευπάθειας και η αντιμετώπισή της με έναν πολύπλευρο τρόπο (199). Από την άλλη πλευρά, η κατάσταση της υγείας του ευπαθούς ηλικιωμένου ατόμου επιπλέον επιδεινώνεται όταν περιπλέκεται με γνωστικές διαταραχές με τις ανάλογες οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες. Η προσέγγιση της σωματικής ευπάθειας και της γνωστικής δυσλειτουργίας μαζί ως ένα μοναδικό, σύνθετο φαινότυπο μπορεί να φανεί κρίσιμη και για την πρόληψη της άνοιας οποιασδήποτε αιτιολογίας (188). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η φυσική και η γνωστική ευπάθεια είναι φαινότυποι του συνδρόμου ευπάθειας, έχει προταθεί ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο για την αρχική, ασυμπτωματική φάση της άνοιας, τουλάχιστον για τα μοντέλα γνωστικής ευπάθειας στα οποία η έκπτωση των φυσικών λειτουργιών προηγείται της γνωστικής διαταραχής (177). Εύλογο είναι, ότι η γηριατρική ειδικότητα έχει ένα ρόλο κλειδί στη διαχείριση της ευπάθειας και των συνεπειών της και θα έπρεπε, ιδανικά, όλοι οι ευπαθείς και προευπαθείς ηλικιωμένοι να έχουν τη δυνατότητα γηριατρικής αξιολόγησης (176). Σε κάθε στρατηγικό σχεδιασμό για πολιτικές πρόληψης και αντιμετώπισης της ευπάθειας και των φαινοτύπων της, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η σύνθετη έννοια αυτής της κατάστασης, καθώς οι πολυτομεακές προσεγγίσεις μπορεί να αποβούν χρήσιμες στην πρόληψή αυτής της κατάστασης (177, 182, 185–187).

Εν κατακλείδι, παρεμβάσεις που εφαρμόζονται σε προσεκτικά επιλεγμένες, τεκμηριωμένες επιστημονικά περιστάσεις στηρίζουν τις κλινικές επενδύσεις στη διαχείριση της ευπάθειας και των επιπτώσεών της, όπως τη γνωστική εξασθένηση (200).

Βιβλιογραφία

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57.
2. Dziechciaż M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(4):835–8.
3. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020;19(2):1–21.
4. Barreto P de S, Greig C, Ferrandez AM. Detecting and categorizing frailty status in older adults using a self-report screening instrument. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(3):249–54.
5. Choi YS, Kim MJ, Lee GY, Seo YM, Seo AR, Kim B, et al. The association between frailty and disability among the elderly in rural areas of Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14):2481.
6. Vermeulen J, Neyens JCL, van Rossum E, Spreeuwenberg MD, de Witte LP. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2011;11:33.
7. Rodrigues RAP, Fhon JRS, Pontes M de L de F, Silva AO, Haas VJ, Santos JLF. Frailty syndrome among elderly and associated factors: comparison of two cities. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3100.
8. de la Rica-Escuín M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, Arjonilla-García MD, Silva-Iglesias M, Oliver-Carbonell JL, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: the FINAL study. *Maturitas*. 2014;78(4):329–34.
9. Cheng MH, Chang SF. Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(5):529–36.
10. Aliberti MJR, Cenzer IS, Smith AK, Lee SJ, Yaffe K, Covinsky KE. Assessing Risk for Adverse Outcomes in Older Adults: The Need to Include Both Physical Frailty and Cognition. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(3):477–83.
11. Crocker TF, Brown L, Clegg A, Farley K, Franklin M, Simpkins S, et al. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2019;28(8):2041–56.
12. Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: A systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29(10):1595–608.
13. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):248–55.
14. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S, et al.

- Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(9):726–34.
15. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
 16. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–7.
 17. 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(3):255–63.
 18. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(9):1532–9.
 19. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, 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(3):492–8.
 20. Bilotta C, Nicolini P, Casè A, Pina G, Rossi S, Vergani C. Frailty syndrome diagnosed according to the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) criteria and adverse health outcomes among community-dwelling older outpatients in Italy. A one-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):e23-8.
 21. Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2184–9.
 22. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489–95.
 23. Gobbens RJJ, Schols JMGA, Van Assen MALM. Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty indicator: A review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1739–52.
 24. Gobbens RJJ, van Assen MALM. Associations between multidimensional frailty and quality of life among Dutch older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;73:69–76.
 25. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240–6.
 26. Jicha GA, Rentz DM. Cognitive and brain reserve and the diagnosis and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(13):1180–1.
 27. Rentz DM, Parra Rodriguez MA, Amariglio R, Stern Y, Sperling R, Ferris S. Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(6):58.
 28. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367(9518):1262–70.
 29. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, et al.

- Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(5):368–75.
30. Jak AJ, Bangen KJ, Wierenga CE, Delano-Wood L, Corey-Bloom J, Bondi MW. Contributions of neuropsychology and neuroimaging to understanding clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:81–103.
 31. Jak AJ, Urban S, McCauley A, Bangen KJ, Delano-Wood L, Corey-Bloom J, et al. Profile of hippocampal volumes and stroke risk varies by neuropsychological definition of mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(6):890–7.
 32. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(3):296–311.
 33. Bondi MW, Jak AJ, Delano-Wood L, Jacobson MW, Delis DC, Salmon DP. Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2008;18(1):73–90.
 34. Jessen F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264 Suppl:S3-7.
 35. Jessen F. [Mild neurocognitive disorder - a disease? For]. *Nervenarzt*. 2014;85(5):630–1.
 36. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(6):844–52.
 37. Jessen F, Dodel R. [Prediction of Alzheimer's dementia]. *Nervenarzt*. 2014;85(10):1233–7.
 38. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(1):76–83.
 39. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:257–82.
 40. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):6–14.
 41. Scheltens NME, Galindo-Garre F, Pijnenburg YAL, Van Der Vlies AE, Smits LL, Koene T, et al. The identification of cognitive subtypes in Alzheimer's disease dementia using latent class analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):235–43.
 42. Cullen B, Neill BO, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. 2007;78(8):790–9.
 43. Burns A, Brayne C, Folstein M. Key Papers in Geriatric Psychiatry: mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. M. Folstein, S. Folstein and P. McHugh, *Journal of Psychiatric Research*, 1975, 12, 189-198. *Int J*

- Geriatr Psychiatry. 1998;13(5):285–94.
44. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922–35.
 45. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8):790–9.
 46. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W, et al. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(9):1083–90.
 47. Van Patten R, Britton K, Tremont G. Comparing the Mini-Mental State Examination and the modified Mini-Mental State Examination in the detection of mild cognitive impairment in older adults. *Int psychogeriatrics.* 2019;31(5):693–701.
 48. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5(6):349–358.
 49. Mitchell AJ, Malladi S. Screening and case finding tools for the detection of dementia. Part I: Evidence-based meta-analysis of multidomain tests. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(9):759–82.
 50. Mitchell AJ, Malladi S. Screening and case-finding tools for the detection of dementia. Part II: evidence-based meta-analysis of single-domain tests. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(9):783–800.
 51. Woo BKP, Rice VA, Legendre SA, Salmon DP, Jeste D V., Sewell DD. The clock drawing test as a measure of executive dysfunction in elderly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(4):190–4.
 52. Brodaty H, Green A. Defining the role of the caregiver in Alzheimer's disease treatment. *Drugs Aging.* 2002;19(12):891–8.
 53. Brodaty H, Green A. Who cares for the carer? The often forgotten patient. *Aust Fam Physician.* 2002;31(9):833–6.
 54. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, et al. The GPCOG: A new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):530–4.
 55. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
 56. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, et al. DemTect: A new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):136–43.
 57. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, Morris JC, Coben LA, Duchek J, et al. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol.* 1988;45(1):31–2.
 58. Sargent L, Brown R. Assessing the current state of cognitive frailty: Measurement properties. *J Nutr Heal Aging.* 2017;21(2):152–60.

59. Macuco CRM, Batistoni SST, Lopes A, Cachioni M, da Silva Falcão DV, Neri AL, et al. Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *Int psychogeriatrics*. 2012;24(11):1725–31.
60. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(3):625–31.
61. Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, et al. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2):120–4.
62. Fougère B, Daumas M, Lilamand M, Sourdet S, Delrieu J, Vellas B, et al. Association Between Frailty and Cognitive Impairment: Cross-Sectional Data From Toulouse Frailty Day Hospital. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(11):990.e1-990.e5.
63. Yoon DH, Hwang SS, Lee DW, Lee CG, Song W. Physical Frailty and Cognitive Functioning in Korea Rural Community-Dwelling Older Adults. *J Clin Med*. 2018;7(11):405.
64. Ma L, Zhang L, Sun F, Li Y, Tang Z. Cognitive function in Prefrail and frail community-dwelling older adults in China. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):53.
65. Umegaki H, Makino T, Shimada H, Hayashi T, Wu Cheng X, Kuzuya M. Cognitive Dysfunction in Urban-Community Dwelling Prefrail Older Subjects. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(4):549–54.
66. Margioti E, Kosmidis M-H, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, et al. Exploring the association between subjective cognitive decline and frailty: the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet Study (HELIAD). *Aging Ment Health*. 2020;24(1):137–47.
67. Ávila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, 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(3):453–61.
68. Hsieh TJ, Chang HY, Wu IC, Chen CC, Tsai HJ, Chiu YF, et al. Independent association between subjective cognitive decline and frailty in the elderly. *PLoS One*. 2018;13(8):1DUMMY.
69. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is associated with incident Alzheimer’s disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med*. 2007;69(5):483–9.
70. Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, Carrière I, Ritchie K, Rouaud O, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1708-12.
71. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, et al. Frailty

- syndrome and the risk of vascular dementia: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(2):113–22.
72. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1845–52.
 73. Auyeung TW, Lee JSW, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline - A four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(8):690–4.
 74. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ, et al. Neuropsychological Profile of ‘Cognitive Frailty’ Subjects in MAPT Study. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2016;3(3):151–9.
 75. Furtado GE, Letieri R, Hogervorst E, Teixeira AB, Ferreira JP. Physical Frailty and cognitive performance in older populations, part I: systematic review with meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2019;24(1):203–18.
 76. Gale CR, Ritchie SJ, Cooper C, Starr JM, Deary IJ. Cognitive Ability in Late Life and Onset of Physical Frailty: The Lothian Birth Cohort 1936. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(6):1289–95.
 77. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(4):667–75.
 78. Yu R, Morley JE, Kwok T, Leung J, Cheung O, Woo J. The Effects of Combinations of Cognitive Impairment and Pre-frailty on Adverse Outcomes from a Prospective Community-Based Cohort Study of Older Chinese People. *Front Med.* 2018;5:50.
 79. Lin M-H, Arai H, Lee W-J, Hwang A-C, Chen C-H, Shimada H, et al. Cognitive Frailty and Its Association with All-Cause Mortality Among Community-Dwelling Older Adults in Taiwan: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Rejuvenation Res.* 2018;21(6):510–7.
 80. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev.* 2015;1–10.
 81. Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, et al. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(1):89 e1-e8.
 82. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, Seripa D, Giannini M, Sardone R, et al. Additive Role of a Potentially Reversible Cognitive Frailty Model and Inflammatory State on the Risk of Disability: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(11):1236–48.
 83. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng T-P. Cognitive Frailty and Adverse Health Outcomes: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):252–8.

84. Shimada H, Doi T, Lee S, Makizako H, Chen L-K, Arai H. Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *J Clin Med.* 2018;7(9):250.
85. Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, et al. Impact of Cognitive Frailty on Daily Activities in Older Persons. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(7):729–35.
86. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(7):518–24.
87. Roppolo M, Mulasso A, Rabaglietti E. Cognitive Frailty in Italian Community-Dwelling Older Adults: Prevalence Rate and Its Association with Disability. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(6):631–6.
88. Ma L, Zhang L, Zhang Y, Li Y, Tang Z, Chan P. Cognitive Frailty in China: Results from China Comprehensive Geriatric Assessment Study. *Front Med.* 2017;4:174.
89. Brigola AG, Rossetti ES, Dos Santos BR, Neri AL, Zazzetta MS, Inouye K, et al. Relationship between cognition and frailty in elderly: A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(2):110–9.
90. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877–82.
91. Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis.* 2011;2(6):466–73.
92. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;31:1-8.
93. Hubbard RE, O’Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9B):3103–9.
94. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: An overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-41.
95. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology.* 2010;11(5):635–41.
96. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(6):575–84.
97. Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(9):756–60.
98. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: Results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1207:155–62.
99. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:367–402.
100. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat*

- Neurosci. 2018;21(10):1359–69.
101. Powrie YSL, Smith C. Central intracrine DHEA synthesis in ageing-related neuroinflammation and neurodegeneration: therapeutic potential? *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):289.
 102. Schneider JA, Li JL, Li Y, Wilson RS, Kordower JH, Bennett DA. Substantia nigra tangles are related to gait impairment in older persons. *Ann Neurol*. 2006;59(1):166–73.
 103. Buchman AS, Schneider JA, Leurgans S, Bennett DA. Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2008;71(7):499–504.
 104. Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Foster-Schubert KE, Kong A, et al. Influence of diet, exercise, and serum vitamin D on sarcopenia in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(4):607–14.
 105. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(3):177–80.
 106. Huang C-Y, Hwang A-C, Liu L-K, Lee W-J, Chen L-Y, Peng L-N, et al. Association of Dynapenia, Sarcopenia, and Cognitive Impairment Among Community-Dwelling Older Taiwanese. *Rejuvenation Res*. 2016;19(1):71–8.
 107. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M158-66.
 108. Fattori A, Santimaria MR, Alves RMA, Guariento ME, Neri AL. Influence of blood pressure profile on frailty phenotype in community-dwelling elders in Brazil - FIBRA study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(2):343–9.
 109. Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS, O'Neill D, Erkinjuntti TJ. Geriatric syndromes-vascular disorders? *Ann Med*. 2013;45(3):265–73.
 110. De La Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: Bench to bedside and beyond. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1–3):116–21.
 111. de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2010;9(3):218–25.
 112. de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;2012:367516.
 113. Dede DS, Yavuz B, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M, Ulger Z, et al. Assessment of endothelial function in Alzheimer's disease: Is Alzheimer's disease a vascular disease? *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(10):1613–7.
 114. Lin F, Roiland R, Chen DGD, Qiu C. Linking cognition and frailty in middle and old age: Metabolic syndrome matters. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(1):64–71.
 115. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Qian LX, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: The cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):635–41.

116. van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2009;1792(5):470–81.
117. Sutherland GT, Lim J, Srikanth V, Bruce DG. Epidemiological Approaches to Understanding the Link between Type 2 Diabetes and Dementia. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59(2):393–403.
118. Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Bandeen-Roche K, Coresh J, Ballantyne CM, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(2):167–77.
119. Svensson T, Sawada N, Mimura M, Nozaki S, Shikimoto R, Tsugane S. The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):26.
120. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):456–63.
121. Feng L, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Collinson SL, Yap P, et al. Metabolic syndrome and amnesic mild cognitive impairment: Singapore longitudinal ageing study-2 findings. *J Alzheimer's Dis.* 2013;34(3):649–57.
122. Neumann K, Rojo L, Navarrete L, Farias G, Reyes P, Maccioni R. Insulin Resistance and Alzheimers Disease: Molecular Links & Clinical Implications. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(5):438–47.
123. Zhong Y, Miao Y, Jia WP, Yan H, Wang BY, Jin J. Hyperinsulinemia, insulin resistance and cognitive decline in older cohort. *Biomed Env Sci.* 2012;25(1):8–14.
124. De La Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1101–13.
125. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):743–52.
126. Morley JE, Malmstrom TK. Frailty, Sarcopenia, and Hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):391–405.
127. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999;107(2):123–36.
128. Shores MM, Mocerri VM, Gruenewald DA, Brodtkin KI, Matsumoto AM, Kivlahan DR. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: a preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(12):2077–81.
129. Savela SL, Koistinen P, Stenholm S, Tilvis RS, Strandberg AY, Pitkälä KH, et al. Leisure-Time Physical Activity in Midlife Is Related to Old Age Frailty. *Journals Gerontol Ser A.* 2013;68(11):1433–8.

130. Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell WR, et al. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(10):1090–9.
131. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):678–88.
132. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(3):271–7.
133. Abbasi A, Duthie EHJ, Sheldahl L, Wilson C, Sasse E, Rudman I, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(3):263–73.
134. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 2009;38(4):401–6.
135. Hildreth KL, Gozansky WS, Jankowski CM, Grigsby J, Wolfe P, Kohrt WM. Association of serum dehydroepiandrosterone sulfate and cognition in older adults: Sex steroid, inflammatory, and metabolic mechanisms. *Neuropsychology*. 2013;27(3):356–363.
136. Holanda CM de A, Guerra RO, Nóbrega PV de N, Costa HF, Piuvezam MR, Maciel ÁCC. Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):e146-51.
137. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, Reincke M, Thorand B, Peters A, et al. Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E464-8.
138. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2):190-5.
139. Serra-Prat M, Palomera E, Clave P, Puig-Domingo M. Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1410–7.
140. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12(3):147–61.
141. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Buttò V, Bondi G, Cattabiani C, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*. 2013;5(10):4184–205.
142. Serra-Prat M, Fernández X, Burdoy E, Mussoll J, Casamitjana R, Puig-Domingo M. The role of ghrelin in the energy homeostasis of elderly people: a population-based study. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6):484–90.
143. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrà B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma

- ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol*. 2002;175(1):R1-5.
144. MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, Morris H, Jansen JB, Horowitz M, et al. Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5830–7.
 145. Di Francesco V, Zamboni M, Dioli A, Zoico E, Mazzali G, Omizzolo F, et al. Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(12):1581–5.
 146. Kalyani RR, VaRadhan R, Weiss CO, FRied LP, CaPPOla AR. Frailty status and altered dynamics of circulating energy metabolism hormones after oral glucose in older women. *J Nutr Heal Aging*. 2012;16(8):679–86.
 147. Theodoropoulou A, Metallinos IC, Psyroglannis A, VAGENAKIS GA, Kyriazopoulou V. Ghrelin and leptin secretion in patients with moderate alzheimer’s disease. *J Nutr Heal Aging*. 2012;16(5):472–7.
 148. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1425–31.
 149. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Apr;62(4):440–6.
 150. Kang SH, Do JY, Cho J-H, Jeong HY, Yang DH, Kim JC. Association between Vitamin D Level and Muscle Strength in Patients Undergoing Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(3):419–30.
 151. Kim MK, Baek KH, Song K-H, Il Kang M, Park CY, Lee WY, et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3250–6.
 152. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5766–72.
 153. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16):1999–2006.
 154. D’Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest*.

- 1998;101(1):252–62.
155. Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–59.
 156. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and multiple health conditions, physical performance measures, disability, and all-cause mortality: The concord health and ageing in men project. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3):417–25.
 157. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJM, Gallagher CJ, Hypponen E, et al. Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1567–77.
 158. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinouadaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas.* 2015;82(1):56–64.
 159. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):151–62.
 160. Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, Tieland M, van der Zwaluw NL, Steegenga WT, Adam JJ, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D is associated with cognitive executive function in dutch prefrail and frail elderly: A cross-sectional study exploring the associations of 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism, cognitive performance and depression. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(11):852.e9-17.
 161. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1135–41.
 162. Wu I-C, Shiesh S-C, Kuo P-H, Lin X-Z. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly chinese. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1666–71.
 163. Serviddio G, Romano AD, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(3):819–27.
 164. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol.* 2007;103(1):17–20.
 165. Lorenzo-López L, Maseda A, De Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):108.
 166. Wei K, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Frailty and Malnutrition: Related and Distinct Syndrome Prevalence and Association among Community-Dwelling Older Adults: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(12):1019–28.

167. Wei K, Nyunt M-S-Z, Gao Q, Wee S-L, Yap K-B, Ng T-P. Association of Frailty and Malnutrition With Long-term Functional and Mortality Outcomes Among Community-Dwelling Older Adults: Results From the Singapore Longitudinal Aging Study 1. *JAMA Netw open*. 2018;1(3):e180650.
168. São Romão Preto L, Dias Conceição M do C, Figueiredo TM, Pereira Mata MA, Barreira Preto PM, Mateo Aguilar E. Frailty, body composition and nutritional status in non-institutionalised elderly. *Enfermería Clínica*. 2017;27(6):339–45.
169. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):589–93.
170. Dominguez LJ, Barbagallo M. Perspective: Protein supplementation in frail older persons: often necessary but not always sufficient. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(1):72–3.
171. Morais JA, Ross R, Gougeon R, Pencharz PB, Jones PJ, Marliss EB. Distribution of protein turnover changes with age in humans as assessed by whole-body magnetic resonance image analysis to quantify tissue volumes. *J Nutr*. 2000;130(4):784–91.
172. Dauncey MJ. Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetics. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(11):1179–85.
173. d'Avila JC, Siqueira LD, Mazeraud A, Azevedo EP, Foguel D, Castro-Faria-Neto HC, et al. Age-related cognitive impairment is associated with long-term neuroinflammation and oxidative stress in a mouse model of episodic systemic inflammation. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):28.
174. Velloso LA, Folli F, Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota, and metabolic inflammation. *Endocr Rev*. 2015;36(3):245–71.
175. Dominguez LJ, Barbagallo M. The relevance of nutrition for the concept of cognitive frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):61–8.
176. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICF SR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771–87.
177. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, et al. Different Cognitive Frailty Models and Health-and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):993–1012.
178. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011;2011:569194.
179. Liu Z, Hsu FC, Trombetti A, King AC, Liu CK, Manini TM, et al. Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: The LIFE randomized clinical trial. *BMC Med*. 2018;16(1):1–10.

180. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):944–51.
181. Langlois F, Vu TTM, Chassé K, Dupuis G, Kergoat M-J, Bherer L. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2013;68(3):400–4.
182. van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M, Adam JJ, Hiddink GJ, van Loon LJC, et al. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: Secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev*. 2014;136–137:85–93.
183. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(4):783–8.
184. Cherniack EP, Florez HJ, Troen BR. Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly. *Altern Med Rev*. 2007;12(3):246–58.
185. Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: A systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:873–96.
186. Luger E, Dorner TE, Haider S, Kapan A, Lackinger C, Schindler K. 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;17(7):671.e9-671.e16.
187. Romera-Liebana L, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M, et al. Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(12):1674–88.
188. Panza F, Seripa D, Solfrizzi V, Tortelli R, Greco A, Pilotto A, et al. Targeting cognitive frailty: Clinical and neurobiological roadmap for a single complex phenotype. *J Alzheimer's Dis*. 2015;47(4):793–813.
189. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. *Endocr J*. 2018;65(1):1–11.
190. Morley JE. An Overview of Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):505–13.
191. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–63.
192. Nwadiugwu MC. Frailty and the Risk of Polypharmacy in the Older Person: Enabling and Preventative Approaches. *J Aging Res*. 2020;2020:6759521.

193. Cesari M, Fielding R, Bénichou O, Bernabei R, Bhasin S, Guralnik JM, et al. PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS IN FRAILTY AND SARCOPENIA: REPORT BY THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON FRAILTY AND SARCOPENIA RESEARCH TASK FORCE. *J frailty aging*. 2015;4(3):114–20.
194. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):8.
195. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69(7):1218–28.
196. Piggott DA, Tuddenham S. The gut microbiome and frailty. *Transl Res*. 2020;221:23–43.
197. Scassellati C, Ciani M, Galoforo AC, Zanardini R, Bonvicini C, Geroldi C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *Mech Ageing Dev*. 2020;186:111210.
198. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12:23–30.
199. Liotta G, Ussai S, Illario M, O’Caoimh R, Cano A, Holland C, et al. Frailty as the Future Core Business of Public Health: Report of the Activities of the A3 Action Group of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP on AHA). *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2843.
200. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults. *JBI Database Syst Rev Implement Reports*. 2018;16(1):140–232.