

# RAZVRSTAVANJE PACIJENATA OPĆE/OBITELJSKE MEDICINE U PODSKUPINE TEMELJEM RAZLIKA U STUPNJU IZRAŽENOSTI SINDROMA TJELESNE NEMOĆI TE AFEKTIVNIH I KOGNITIVNIH POREMEĆAJA

---

**Bekić, Sanja**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:168301>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Sanja Bekić

**RAZVRSTAVANJE PACIJENATA OPĆE/OBITELJSKE  
MEDICINE U PODSKUPINE TEMELJEM RAZLIKA U  
STUPNJU IZRAŽENOSTI SINDROMA TJELESNE NEMOĆI  
TE AFEKTIVNIH I KOGNITIVNIH POREMEĆAJA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Sanja Bekić

**RAZVRSTAVANJE PACIJENATA OPĆE/OBITELJSKE  
MEDICINE U PODSKUPINE TEMELJEM RAZLIKA U  
STUPNJU IZRAŽENOSTI SINDROMA TJELESNE NEMOĆI  
TE AFEKTIVNIH I KOGNITIVNIH POREMEĆAJA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Mentor rada: Ljiljana Trtica Majnarić, dr. sc. izv. prof.

Rad ima 160 stranica.

Najljepše zahvaljujem mentorici Ljiljani Trtica Majnarić, dr. sc. izv. prof. na svesrdnoj pomoći, savjetima, podršci i velikom razumijevanju koje mi je pružila prilikom izrade ove doktorske disertacije.

## SADRŽAJ

SADRŽAJ .....	I
POPIS KRATICA.....	III
POPIS TABLICA.....	V
POPIS SLIKA.....	VII
1. UVOD .....	1
1.1. Starenje populacije i kronične bolesti .....	1
1.2. Multimorbiditet .....	1
1.3. Razlike u stupnju zdravstvenog rizika osoba starije dobi s multimorbiditetom .....	3
1.4. Senzorni i funkcionalni poremećaji u osoba starije dobi s multimorbiditetom .....	
(gerijatrijski sindromi) .....	4
1.5. Sindrom tjelesne nemoći .....	4
1.6. Dijagnostički kriteriji i metode identifikacije sindroma tjelesne nemoći .....	6
1.7. Mentalni poremećaji u osoba starije dobi .....	9
1.8. Smanjena kognitivna funkcija i komorbiditet somatskih i mentalnih	
poremećaja .....	10
1.9. Povezanost multimorbiditeta, mentalnih i kognitivnih poremećaja, disabiliteta	
i stanja tjelesne nemoći .....	11
1.10. Teorije starenja i mehanizmi razvoja bolesti starenja .....	13
1.11. Analiza latentnih podskupina (klasa) u populacijskom uzorku kao novi	
pristup istraživanju multimorbiditeta i gerijatrijskih sindroma .....	17
2. HIPOTEZA.....	19
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	20
4. ISPITANICI I METODE .....	21
4.1. Ustroj istraživanja .....	21
4.2. Ispitanici.....	21
4.3. Metode .....	21
4.4. Statističke metode .....	22
5. REZULTATI.....	28
5.1. Rezultati prethodnog istraživanja - ispitivanje faktorske strukture ljestvica	
GDS i GAS .....	28
5.1.1. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GDS na ispitanicima .....	28
5.1.2. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GDS na drugom uzorku	
ispitanika .....	29
5.1.3. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GAS na ispitanicima .....	31
5.1.4. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GAS na drugom uzorku	
ispitanika .....	32

5.2.	Deskriptivna statistika.....	34
5.2.1.	Deskriptivna statistika za testove GDS, GAS, MMSE i <i>frailty</i> .....	34
5.2.2.	Deskriptivna statistika za ostale ispitivane varijable.....	36
5.3.	Rezultati analize latentnih klasa.....	47
5.3.1.	Određivanje broja latentnih klasa.....	48
5.3.2.	Opisivanje modela s četiri klase.....	50
5.3.3.	Demografska struktura klasa.....	55
5.3.4.	Ispitivanje utjecaja pojedinih domena testova GDS, GAS i MMSE na identificirane klase.....	56
5.4.	Rezultati ispitivanja razlika između klasa u ostalim varijablama.....	58
5.4.1.	Rezultati ispitivanja razlika između klasa u numeričkim varijablama.....	59
5.4.2.	Rezultati ispitivanja razlika između klasa u kategorijskim varijablama ...	61
5.5.	Regresijski modeli predviđanja pripadnosti ispitanika pojedinim klasama.....	77
6.	RASPRAVA.....	86
6.1.	Rasprava o rezultatima prethodnog istraživanja - ispitivanje faktorske strukture ljestvica GDS i GAS i deskriptivna statistika za testove GDS, GAS, MMSE i <i>frailty</i> .....	86
6.2.	Deskriptivna statistika za varijable korištene u istraživanju.....	88
6.2.1.	Sociodemografski čimbenici i stresni događaji.....	88
6.2.2.	Dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji.....	89
6.2.3.	Lijekovi i lijekovi s djelovanjem na mentalne funkcije.....	91
6.2.4.	Antropometrijske mjere.....	92
6.2.5.	Laboratorijski nalazi.....	94
6.3.	Rasprava o analizi latentnih klasa i opisivanje klasa.....	96
6.3.1.	Rasprava o analizi klasa.....	96
6.3.2.	Opisivanje klasa.....	98
6.4.	Opisivanje sociodemografskih i kliničkih obilježja ispitanika u klasama.....	104
6.4.1.	Sociodemografska obilježja i stresni događaji.....	104
6.4.2.	Klinička obilježja ispitanika u klasama.....	106
6.5.	Zbirno o klasama.....	123
6.6.	Ograničenja i znanstveni značaj istraživanja.....	125
7.	ZAKLJUČCI.....	128
8.	SAŽETAK.....	131
9.	SUMMARY.....	132
10.	LITERATURA.....	134
11.	ŽIVOTOPIS.....	153
12.	PRILOZI.....	160

## POPIS KRATICA

KVB	– kardiovaskularne bolesti
KV	– kardiovaskularni
CVB	– cerebrovaskularne bolesti
DM2	– dijabetes melitus tip 2
KOPB	– kronična opstruktivna plućna bolest
PZ	– primarna zaštita
SZO	– Svjetska zdravstvena organizacija
EU	– Europska unija
SAD	– Sjedinjene Američke Države
NICE	– Nacionalni institut za zdravstvo i izvrsnost zdravstvene skrbi
LDL	– lipoprotein male gustoće (engl. <i>Low Density Lipoprotein</i> )
HDL	– lipoprotein velike gustoće (engl. <i>High Density Lipoprotein</i> )
CRP	– C-reaktivni protein
MDRD	– engl. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
BMI	– indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i> )
MCI	– blagi stupanj kognitivnog oštećenja (engl. <i>Mild Cognitive Impairment</i> )
FI	– engl. <i>Frailty Index</i>
eFI	– elektronički zdravstveni zapis <i>frailty</i> indeksa
GDS	– engl. <i>Geriatric Depression Scale</i>
GAS	– engl. <i>Geriatric Anxiety Scale</i>
MMSE	– engl. <i>Mini Mental State Examination</i>
ANOVA	– engl. <i>Analysis of variance</i>
MANOVA	– engl. <i>Multivariate analysis of variance</i>
ML	– engl. <i>Maximum Likelihood</i>



LCA	– engl. <i>Latent Class Analysis</i>
MLR	– engl. <i>Robust Maximum Likelihood</i>
RMSEA	– engl. <i>Root Mean Squared Error of Approximation</i>
CFI	– engl. <i>Comparative Fit Index</i>
TLI	– engl. <i>Tucker-Lewis Index</i>
SRMR	– engl. <i>Standardized Root Mean Squared Residual</i>
AIC	– engl. <i>Akaike Information Criterion</i>
VIF	– engl. <i>Variance Inflation Factor</i>
LSD	– engl. <i>Least Significant Difference</i>
SSAdj BIC	– engl. <i>Sample-Size-Adjusted Bayesian Information Criterion</i>
LMR	– engl. <i>Lo-Mendell-Rubin</i>
VF	– visoko funkcionalni
KS	– kognitivno slabi
KTS	– kognitivno i tjelesno slabi
TS	– tjelesno slabi

## POPIS TABLICA

Tablica 1.1.	Fenotipski model sindroma tjelesne nemoći Fried i suradnika.....	7
Tablica 1.2.	Popis od 36 deficitarnih stanja sadržanih u eFI-ju.....	8
Tablica 1.3.	Lijekovi s utjecajem na mentalne funkcije .....	10
Tablica 1.4.	Kognitivni simptomi u osoba starije dobi s depresijom.....	11
Tablica 5.1.	Vrijednosti indeksa pristajanja modela za ljestvicu GDS testiranu konfirmatornom faktorskom analizom na ispitanicima .....	28
Tablica 5.2.	Deskriptivna statistika GDS-10 verzije ljestvice dobivene na ispitanicima .....	29
Tablica 5.3.	Konačna verzija upitnika GDS-10 .....	30
Tablica 5.4.	Vrijednosti indeksa pristajanja modela za ljestvicu GAS testiranu konfirmatornom faktorskom analizom na ispitanicima .....	31
Tablica 5.5.	Deskriptivna statistika GAS-10 verzije ljestvice dobivene na ispitanicima .....	32
Tablica 5.6.	Prikaz zadržanih čestica u upitniku GAS-10 .....	33
Tablica 5.7.	Postignuti rezultati na testovima GDS, GAS, MMSE i <i>frailty</i> , podjela prema spolu .....	34
Tablica 5.8.	Zastupljenost muških i ženskih ispitanika prema kategorijama <i>frailty</i> testa .....	35
Tablica 5.9.	Zastupljenost muških i ženskih ispitanika prema kategorijama MMSE testa ..	36
Tablica 5.10.	Sociodemografski pokazatelji .....	37
Tablica 5.11.	Stresni događaji.....	39
Tablica 5.12.	Dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji .....	40
Tablica 5.13.	Ukupan broj propisanih lijekova i lijekovi s djelovanjem na mentalne funkcije .....	43
Tablica 5.14.	Antropometrijske mjere .....	45
Tablica 5.15.	Laboratorijski nalazi .....	46
Tablica 5.16.	Potencijalno odgovarajući modeli dobiveni analizom latentnih klasa.....	48
Tablica 5.17.	Deskriptivni podatci dobivenih klasa (aritmetičke sredine vrijednosti brojčanih rezultata na <i>frailty</i> i MMSE testovima po klasama i F-omjeri jednostavne analize varijance) .....	51

Tablica 5.18. Broj i udio (%) ispitanika u klasama s pojedinim kategorijama kognitivnih poremećaja prema rezultatima MMSE testa .....	53
Tablica 5.19. Broj i udio (%) ispitanika u klasama klasificiranim na <i>frailty</i> testu kao normalni, <i>pre-frailty</i> i <i>frailty</i> .....	54
Tablica 5.20. Rezultati $\chi^2$ testa za jednakost frekvencija po klasama za varijablu spol.....	55
Tablica 5.21. Jednostavna ANOVA za varijablu dob s obzirom na pripadnost klasama .....	55
Tablica 5.22. Deskriptivna statistika i rezultati jednostavne analize varijance kojom su ispitane razlike između klasa s obzirom na ljestvice GAS, GDS i MMSE i njihove domene.....	56
Tablica 5.23. Razlike u numeričkim varijablama između klasa .....	59
Tablica 5.24. Razlike u kategorijskim varijablama: spol, sociodemografski pokazatelji, pokazatelji mentalnih aktivnosti i stresni životni događaji.....	61
Tablica 5.25. Razlike u kategorijskim varijablama: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji.....	66
Tablica 5.26. Razlike u kategorijskim varijablama: lijekovi s učinkom na mentalne funkcije .....	75
Tablica 5.27. Vjerojatnost pripadnosti određenoj klasi na osnovi rezultata na GAS, GDS i MMSE testovima .....	79
Tablica 5.28. Regresijski model: sociodemografska obilježja.....	80
Tablica 5.29. Regresijski model: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji.....	82
Tablica 5.30. Regresijski model: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji.....	83
Tablica 5.31. Regresijski model: lijekovi .....	84
Tablica 5.32. Regresijski model: antropometrijske mjere i laboratorijski nalazi .....	85

## POPIS SLIKA

Slika 1.1.	Sindrom tjelesne nemoći; rizični čimbenici, pretpostavljeni mehanizmi i ishodi .....	5
Slika 1.2.	Pretpostavljeni kronološki slijed koji povezuje multimorbiditet, tjelesnu nemoć i disabilitet.....	12
Slika 1.3.	Izvori upale povezani s mehanizmima starenja .....	16
Slika 5.1.	Faktorska struktura ljestvice GDS dobivena na dva nezavisna uzorka ispitanika iz populacije osoba dobi 60 i više godina koji žive na području grada Osijeka .....	30
Slika 5.2.	Faktorska struktura ljestvice GAS dobivena na dva nezavisna uzorka ispitanika iz populacije osoba dobi 60 i više godina koji žive na području grada Osijeka .....	33
Slika 5.3.	Prikaz prosječnih vrijednosti (aritmetička sredina) brojčanih rezultata MMSE i <i>frailty</i> testova po klasama .....	49
Slika 5.4.	Prikaz razlika na rezultatima MMSE i <i>frailty</i> testova između klasa.....	52
Slika 5.5.	Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable pokazatelje sociodemografskih obilježja i stresnih životnih događaja koje se značajno razlikuju između klasa .....	65
Slika 5.6.	Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable koje predstavljaju dijagnoze kroničnih bolesti i senzorne/funkcionalne poremećaje koji se značajno razlikuju između klasa .....	72
Slika 5.7.	Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable s granično značajnim razlikama između klasa koje predstavljaju dijagnoze kroničnih bolesti i senzorne/funkcionalne poremećaje.....	74
Slika 5.8.	Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable koje predstavljaju lijekove s učinkom na mentalne funkcije koje se značajno ili granično značajno razlikuju između klasa .....	77

## **1. Uvod**

### **1.1. Starenje populacije i kronične bolesti**

Starenje populacije u zemljama EU pokazuje uzlazni trend i procjenjuje se da će se takav trend nastaviti i u desetljećima koja nadolaze, što bi značilo povećanje broja osoba starije dobi ( $\geq 65$  god.) s 511 mil. u 2016. god. na 520 mil. u 2070. god. (1). To bi značilo i povećanje udjela *starog* stanovništva sa sadašnjih 29,6 % na čak 51,2 % u 2070. god. Takav negativan populacijski trend povezan je i s povećanjem ukupnih troškova skrbi, a što proizlazi iz specifičnih zdravstvenih potreba osoba starije dobi, kao što su dugotrajni oblici njege - kućna njega i institucionalni smještaj.

Ubrzano starenje populacije donosi sa sobom porast kroničnih bolesti, a koje i čine najveći dio opterećenja bolestima nekog društva te su i najvažniji uzroci mortaliteta (2). Pretežno se to odnosi na hipertenziju, dijabetes mellitus tipa 2 (DM2), kardiovaskularne bolesti (KVB), neurodegenerativne, muskuloskeletne i neke maligne bolesti. Do pojave tih bolesti dolazi zbog samog procesa starenja, tj. stohastičkog procesa trošenja i nakupljanja pogrešaka u makromolekulama, stanicama i tkivima, dok je kapacitet njihovog obnavljanja smanjen, kao i zbog postupnog gubitka homeostatičke regulacije fizioloških procesa (3, 4). Brzina procesa starenja, međutim, ovisna je i o okolinskim čimbenicima i stilovima života, a na koje je u određenoj mjeri moguće utjecati preventivnim mjerama. Pravovremeno započinjanje preventivnih mjera od posebne je važnosti zbog toga što je poznato da kronične bolesti imaju progresivni tijek i da, jednom kada nastanu, djeluju sinergistički na ubrzani razvoj daljnjih promjena.

### **1.2. Multimorbiditet**

Kronične bolesti se u iste osobe rijetko pojavljuju izolirano, već kao dvije ili više njih skupa, što se naziva multimorbiditetom (5). Učestalost multimorbiditeta povećava se s dobi, uz nagliji porast oko 60-e god. života (6). Multimorbiditet se smatra javnozdravstvenim problemom zbog negativnih posljedica kao što su: polifarmacija (uzimanje više lijekova), neželjene interakcije lijekova, povećano korištenje zdravstvenih usluga, češće hospitalizacije

te raniji nastup disabiliteta (poteškoća u obavljanju aktivnosti svakodnevnog života) i smrtnog ishoda (7). Problem u praksi je u tome što nema odgovarajućih integriranih modela skrbi koji bi odgovarali potrebama takvih pacijenata, već je današnji način organizacije zdravstvenog sustava takav da je on fragmentiran i usmjeren na liječenje pojedinačnih kroničnih bolesti ili organskih sustava (8). S problemom nedostatka integriranih pristupa skrbi za osobe s multimorbiditetom posebno se suočavaju liječnici opće/obiteljske medicine, kojima najveći dio radnog opterećenja i odlazi na integraciju i koordinaciju skrbi za pacijente starije dobi, od kojih su najčešći oni s multimorbiditetom (7). Zaključci analize provedene u Nacionalnom institutu za zdravstvo i izvrsnost zdravstvene skrbi (NICE) u Velikoj Britaniji, koji je i izdavač prvih smjernica o multimorbiditetu, bili su da je nedostatak takvih integriranih protokola posljedica činjenice da postojeća znanstvena baza o multimorbiditetu ne raspolaže odgovarajućim znanjem (9). To nalaže potrebu za novim pristupima u istraživanju multimorbiditeta, koji bi se razlikovali od današnjeg načina, koji se temelji na populacijskom mjerenju učestalosti kroničnih bolesti i stupnja multimorbiditeta.

Prevalencija multimorbiditeta značajno varira od istraživanja do istraživanja, ovisno o primijenjenim mjerama, zastupljenosti pojedinih kroničnih bolesti u populaciji te sociodemografskim značajkama populacije (10). Najvažniji sociodemografski čimbenici za koje se pokazalo da utječu na proširenot multimorbiditeta su starija dob, ženski spol i niži socioekonomski status (5). Neke kronične bolesti, kao što je npr. hipertenzija, koje pokazuju veliku učestalost u različitim populacijama osoba starije dobi, češće ulaze u kombinacije od dvije ili više kroničnih bolesti od nekih drugih bolesti čija učestalost u populaciji je manja, dok neke kronične bolesti pokazuju sklonost da se pojavljuju skupa češće nego što bi to bilo na osnovu njihove slučajne povezanosti, tj. sklonost da formiraju klastere (klase) (11). Ta sklonost ponekad se temelji na zajedničkoj patofiziološkoj osnovi, kao što je to slučaj s metaboličkim poremećajima i KVB-ima, dok u nekim slučajevima uzrok nije dovoljno poznat. Druga obilježja kroničnih bolesti i patofizioloških poremećaja s njima povezanih su da se preklapaju između pojedinih osoba te da se osobe koje imaju istu bolest međusobno razlikuju po stupnju razvoja te bolesti. Ta obilježja kroničnih bolesti razlog su ekstremne heterogenosti kliničkih fenotipova osoba starije dobi s multimorbiditetom, što čini poteškoće i u kliničkom pristupu takvim pacijentima i u istraživanju multimorbiditeta.

### **1.3. Razlike u stupnju zdravstvenog rizika osoba starije dobi s multimorbiditetom**

U dosadašnjim epidemiološkim i kliničkim istraživanjima o multimorbiditetu, naglasak je bio na istraživanju zdravstvenih ishoda i ekonomskih učinaka multimorbiditeta, dok su istraživanja rizičnih čimbenika i patogenetskih mehanizama bila slabije zastupljena (5). Iako je općenito poznato da osobe starije dobi s multimorbiditetom imaju kompleksne zdravstvene potrebe i povećani rizik od nastanka nepovoljnih zdravstvenih ishoda, uvidjelo se da nemaju sve te osobe jednak stupanj zdravstvenog rizika, niti jednako kompleksne zdravstvene potrebe (11). Neki od rizičnih čimbenika su utvrđeni, a čine ih kombinacije određenih bolesti (npr. s dijabetesom ili Parkinsonovom bolešću), smanjeno tjelesno i mentalno funkcioniranje te niži socioekonomski status.

Sve više raste znanje o tome da je multimorbiditet, čija se originalna definicija temeljila na brojanju dijagnoza kroničnih bolesti, usko i recipročno povezan s razvojem funkcionalnih poremećaja i to kako tjelesnih, kao što su npr. poremećaj hoda i smanjena snaga stiska šake, tako i mentalnih (afektivnih), kao što su anksioznost i negativno raspoloženje, te kognitivnih i senzornih, kao što su nestabilnost u održavanju ravnoteže i smanjenje sluha i vida (12). Osnovu te povezanosti čine zajednički patofiziološki putevi koji su i inače karakteristični za proces starenja, kao što je npr. kronična upala (13).

Nepoželjne interakcije lijekova, kao posljedica polifarmacije, mogu također interferirati s patofiziološkim procesima, dovodeći u nekih osoba starije dobi do pogoršanja njihovog zdravstvenog stanja i funkcioniranja (12).

Važnu ulogu u razvoju multimorbiditeta i nastanku negativnih zdravstvenih ishoda povezanih s multimorbiditetom pridaje se i psihosocijalnim i bihevioralnim čimbenicima (14). Tako je npr. utvrđena povezanost između kroničnog stresa, kao i načina odgovora na stres, s povećanim mortalitetom, što posebno dolazi do izražaja u osoba s multimorbiditetom (15). Socijalna izolacija i osjećaj usamljenosti, kao česte pojave u starosti, također mogu biti izvor kroničnog stresa (16).

#### **1.4. Senzorni i funkcionalni poremećaji u osoba starije dobi s multimorbiditetom (gerijatrijski sindromi)**

U gerijatrijskoj praksi često se zapaža da osobe starije dobi sa stanjima koja su uobičajena za tu dob, ali koja se ne mogu opisati dijagnozama kroničnih bolesti, imaju povećani rizik za nastanak negativnih zdravstvenih ishoda, kao što su hospitalizacije, ovisnost o drugim osobama u obavljanju aktivnosti svakodnevnog života, potreba za trajnom skrbi te prijevremena smrt (17,18). U ta stanja, nazvana gerijatrijski sindromi, ubrajaju se pojedini funkcionalni poremećaji kao što su inkontinencija, sklonost padovima, poremećaji spavanja, smanjena kognitivna funkcija, sklonost deliriju u akutnim pogoršanjima zdravstvenog stanja, tjelesni disabilitet, poremećaji hoda i ravnoteže, opća tjelesna nemoć, smanjena funkcija senzornih organa, vida i sluha, te kompleksni somatosenzorni poremećaji kao što je kronična bol.

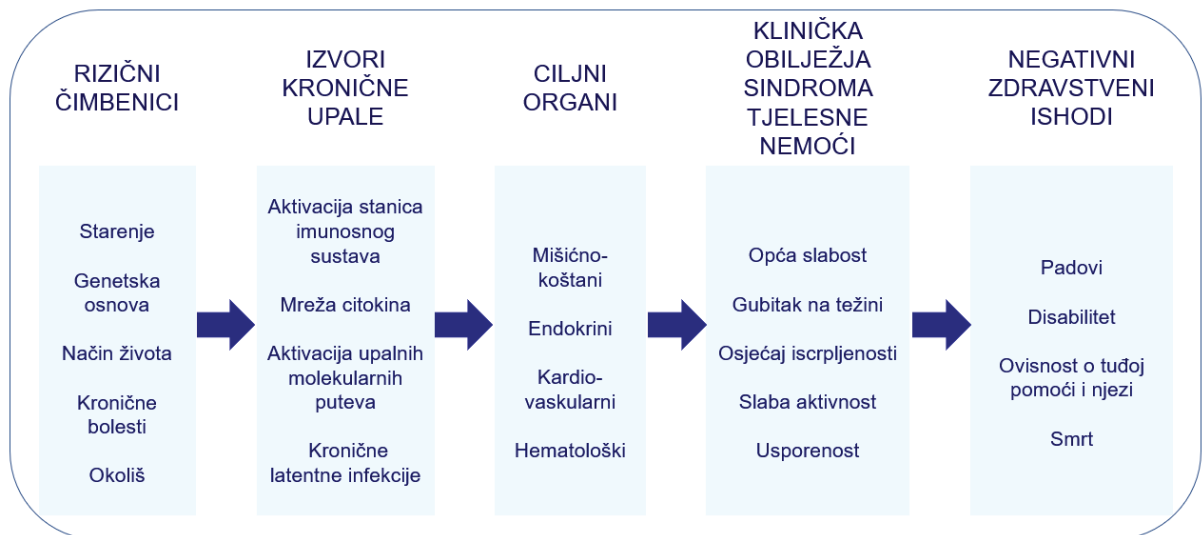
Ti sindromi još nisu dovoljno jasno definirani, ali im je zajedničko to da im je podrijetlo multifaktorijalno, da se preklapaju između pojedinih osoba te da prisutnost jednog sindroma potiče nastanak drugih. Zbog toga se ti sindromi sve više uzimaju u obzir pri cjelovitoj procjeni zdravstvenog stanja osoba starije dobi te kao znak prepoznavanja osoba koje su posebno vulnerabilne za daljnje narušavanje zdravstvenog stanja (11).

#### **1.5. Sindrom tjelesne nemoći**

Sindrom tjelesne nemoći (engl. *frailty*) smatra se stanjem smanjenih fizioloških rezervi multiplih tjelesnih sustava koje postupno progredira kao posljedica akumulacije patofizioloških promjena u sklopu procesa starenja i razvoja multimorbiditeta (19).

Osobe starije dobi s tim stanjem posebno su osjetljive na stresore, kao što su akutna bolest, pogoršanje kronične bolesti, povrede ili dodavanje novog lijeka već propisanim lijekovima, što može lako narušiti njihovu ionako labilnu homeostatsku ravnotežu i dovesti do nepoželjnih ishoda kao što su tjelesni disabilitet, padovi, ovisnost o drugim osobama, potreba za trajnom njegom i skrbi i prijevremena smrt (Slika 1.1.) (20).





Slika 1.1. Sindrom tjelesne nemoći; rizični čimbenici, pretpostavljeni mehanizmi i ishodi

Taj sindrom je teško prepoznatljiv samo inspekcijom pacijenta, pogotovo u ranim fazama razvoja. Klinički znakovi toga stanja su po prvi puta definirani na osnovi konsenzusa ekspertne skupine gerontologa i to kao: smanjena mišićna masa i snaga, osjećaj opće slabosti, usporen i/ili nestabilan hod, poremećaj održavanja ravnoteže, usporenost i smanjena aktivnost (21). U temeljnom istraživanju Fried i sur. su pokazali da se učestalost toga stanja u populaciji osoba starije dobi povećava s povećanjem broja kroničnih bolesti i s akumulacijom patofizioloških poremećaja kao što su: anemija, kronična upala, deficit nekih mikronutrijenata, poremećaj regulacije metabolizma glukoze, gubitak mišićne mase te poremećaj neuromuskularne funkcije (19).

Gledajući na razini pojedinca, tijekom vremena dolazi do povećanja broja i težine patofizioloških poremećaja, a s time i do postupnog razvoja sindroma tjelesne nemoći, od nižih prema višim stupnjevima razvijenosti toga poremećaja, sve dok, u jednom trenutku, promjene koje su još bile reverzibilne ne postanu nereverzibilne, a što je i znak razvijenog sindroma tjelesne nemoći (22). Naime, stanje tjelesne nemoći smatra se posljedicom gubitka fiziološke kompleksnosti organizma uslijed starenja i nakupljanja kroničnih bolesti i patofizioloških poremećaja te kao takvim i zajedničkim završnim putem (engl. *final pathway*) koji dalje vodi u disabilitet i smrt (23).

Na osnovi dosadašnjeg znanja, odrednice razvoja sindroma tjelesne nemoći mogu se podijeliti u tri skupine: 1) kronične bolesti i stanja disabiliteta, kao što su padovi i poremećaji hoda; 2) pokazatelji (biomarkeri) poremećaja patofizioloških sustava (laboratorijski nalazi); i 3)

socijalni i bihevioralni čimbenici, kao što su stanje nutricije, socioekonomski status i stupanj obrazovanja (20). U epidemiološkim istraživanjima pokazalo se da su neke kronične bolesti posebno povezane sa sindromom tjelesne nemoći, a to su DM2, KVB, maligne bolesti, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i kronično bubrežno zatajenje (24, 25). Zbirni obrasci multimorbiditeta, kao i obrasci psihosocijalnih obilježja, odnosno klinički fenotipovi koji su povezani sa stanjem tjelesne nemoći, nisu poznati.

Sve više je dokaza o tome da sindrom tjelesne nemoći u osoba starije dobi s multimorbiditetom znači povećani rizik za nastanak negativnih zdravstvenih ishoda i prijevremenog smrtnog ishoda (26). Zbog važnosti toga stanja za stratifikaciju rizika osoba starije dobi s multimorbiditetom, u prvim izdanim smjernicama NICE o multimorbiditetu, ističe se preporuka da za sve osobe starije dobi u primarnoj zaštiti (PZ) s više kroničnih bolesti treba vršiti probir na prisutnost toga sindroma (9).

#### **1.6. Dijagnostički kriteriji i metode identifikacije sindroma tjelesne nemoći**

Postoji više testova za identifikaciju osoba sa sindromom tjelesne nemoći. Ti testovi se značajno razlikuju po broju i vrsti komponenti koje se njima mjere, a manjkavost im je u tome što nisu dovoljno ispitivani na pojedinim populacijskim skupinama i u različitim sredinama da bi mogli služiti za rutinsku kliničku primjenu (27). Praktična vrijednost im je limitirana i time što su formirani u odnosu na neki zdravstveni ishod pa pomoću njih nije moguće razlikovati pojedine stupnjeve razvoja tjelesne nemoći, kao ni mjeriti učinak poduzetih intervencija na smanjenje stupnja tjelesne nemoći. Važna prepreka za izradu testa koji bi se mogao koristiti u svakodnevnom kliničkom radu za točno prepoznavanje osoba sa sindromom tjelesne nemoći i njegovih pojedinih razvojnih stupnjeva, je i nepostojanje operativne definicije toga stanja, a što je rezultat još uvijek nedovoljnog znanja o tome problemu.

Općenito, ti testovi mogu se podijeliti s obzirom na to služe li samo za mjerenje tjelesnog (fizičkog) aspekta toga poremećaja ili i drugih aspekata, kao što su kognitivni, psihološki i socijalni (27). Dva glavna testa koja su najviše korištena u dosadašnjim istraživanjima su fenotipski model Fried i sur. te kumulativni model deficita, tzv. *Frailty Index* (FI) (21, 28).

Prvi model temelji se na pet kriterija i najviše odgovara fenotipskom opisu sindroma tjelesne nemoći te mjeri uglavnom tjelesni (fizički) aspekt toga sindroma (Tablica 1.1.) (21). U skladu s evolutivnom prirodom sindroma tjelesne nemoći, taj model može razlikovati dva stupnja

toga poremećaja, kao predstadij (engl. *pre-frailty*), ako je pozitivan 1 – 2 kriterija, ili kao potpuno razvijeni sindrom (engl. *frailty*), ako su pozitivna 3 – 5 kriterija. Takva graduacija praktično je značajna jer označava razliku između pretežno reverzibilnog i pretežno nereverzibilnog stanja tjelesne nemoći. Za taj je model i najbolje dokazana njegova prediktivna vrijednost za više negativnih zdravstvenih ishoda kao što su: padovi, hospitalizacije, disabilitet i mortalitet.

Tablica 1.1. Fenotipski model sindroma tjelesne nemoći Fried i suradnika

5 kriterija:  1 – 2 – <i>pre-frailty</i>  ≥ 3 – <i>frailty</i>  1. smanjena brzina hoda 2. smanjena jačina stiska šake (mjerena dinamometrom) 3. osjećaj umora (iscrpljenosti) 4. nenamjerni gubitak tjelesne težine 5. smanjena tjelesna aktivnost
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Drugi model ima više holistički pristup jer se temelji na brojanju nastalih deficita koji mogu biti zdravstveni, kognitivni, psihološki i funkcionalni, izraženi kao simptomi i klinički znakovi ili mjereni pomoću kratkih funkcionalnih testova ili laboratorijskih nalaza (28). Do zajedničkog broja bodova (engl. *score*) dolazi se na osnovi 30 pa sve do 70 različitih komponenti. Taj instrument izrađen je na osnovi protokola koji se u gerijatrijskim bolničkim odjelima koristio za cjelovitu evaluaciju gerijatrijskih pacijenata (engl. *Comprehensive Geriatric Assessment*), a u svrhu prognoziranja neželjenih ishoda (29).

Oba modela inicijalno su razvijena u SAD-u i Kanadi, ali su kasnije prilagođena europskoj populaciji temeljem rezultata velikih epidemioloških istraživanja (30, 31). Iako su neke validacijske procedure za ta dva modela izvršene na općoj populaciji, to nije dovoljno da bi ti instrumenti postali standardni testovi za populacijska istraživanja, a pogotovo su istraživanja u općoj/obiteljskoj medicini bila oskudna (32). Pokušaji da se odaberu kratki upitnici ili testovi za ispitivanje pojedinačnih tjelesnih funkcija, kao što su npr. mjerenje brzine hoda ili

test podizanja sa stolice, a koji bi zbog kratkoće i jednostavnosti bili pogodni za primjenu u općoj/obiteljskoj medicini, nisu se pokazali uspješnima (33).

Bilo je pokušaja i da se razvije FI test koji bi se temeljio na primjeni podataka koji se rutinski prikupljaju u elektroničkim zdravstvenim zapisima u PZ-u, takozvani eFI (34). Međutim, taj test nije zaživio, vjerojatno zato što je dugačak i što u pojedinim sredinama postoje značajne razlike u načinu zapisivanja i strukturi podataka, tako da bi se i na različitim mjestima identificirani pacijenti sa sindromom tjelesne nemoći mogli međusobno bitno razlikovati po svojim obilježjima, što bi njihovo uspoređivanje činilo nemogućim (Tablica 1.2.).

Tablica 1.2. Popis od 36 deficitarnih stanja sadržanih u eFI-ju

Smanjena aktivnost	Srčana valvularna bolest	Polifarmacija
Anemija	Vežanost uz kuću	Potreba za dugotrajnom njegom
Artritis	Hipertenzija	Kronične respiratorne bolesti
Atrijalna fibrilacija	Hipotenzija/Sinkope	Dekubitusi
Cerebrovaskularna bolest	Ishemijska srčana bolest	Poremećaji spavanja
Kronična bubrežna bolest	Problemi pamćenja i razumijevanja	Socijalna izolacija
Dijabetes	Problemi u kretanju i korištenju prijevoza	Bolesti štitne žlijezde
Vrtoglavica	Osteoporoza	Urinarna inkontinencija
Dispneja	Parkinsonova bolest i tremor	Bolesti urogenitalnog trakta
Padovi	Peptički ulkus	Problemi s vidom
Ulkusi stopala	Periferna vaskularna bolest	Gubitak na tjelesnoj težini i anoreksija
Osteoporotične frakture		
Problemi sa sluhom		
Kronično srčano zatajenje		

Problem pri izboru postojećih testova namijenjenih za primjenu u općoj/obiteljskoj medicini je i u tome što većina tih testova ne uzima u obzir postupnost metode probira, kao tipičnog načina rada obiteljskih doktora. To podrazumijeva primjenu postupaka i metoda veće osjetljivosti u ranim fazama probira, nakon čega se, na prvobitno probrane osobe, primjenjuju postupci i metode veće specifičnosti (33). Problem je i u tome što pojedini od testova ne identificiraju iste osobe, odnosno osobe identificirane različitim testovima međusobno se razlikuju po kliničkim i sociodemografskim obilježjima.

## 1.7. Mentalni poremećaji u osoba starije dobi

Mentalni poremećaji u osoba starije dobi, najčešće su to opća anksioznost i depresija, privlače sve veću pažnju istraživača jer se pokazalo da ti poremećaji imaju vrlo nepovoljan utjecaj na zdravlje i kvalitetu života osoba starije dobi (35). Iako se tradicionalno smatra da se ti poremećaji pojavljuju u adolescentnoj i mlađoj odrasloj dobi, zapaženo je da se po prvi puta mogu pojaviti i u starijoj dobi, najčešće s početkom oko 60-e god. života. U tome slučaju, mentalni poremećaji obično se pojavljuju u komorbiditetu s kroničnim somatskim bolestima kao što su hipertenzija, DM2, KVB, osteoartritis i osteoporoza (36). Pokazalo se da prisutnost mentalnih poremećaja pogoršava tijek somatskih kroničnih bolesti te je povezana i s većim brojem hospitalizacija, ranijom pojavom disabiliteta i tjelesne nemoći te povećanim mortalitetom.

U osoba starije dobi afektivne reakcije su manje intenzivne nego u osoba mlađe dobi, a smanjuje se i percepcija stresa, posebno za stresne situacije koje proizlaze iz svakodnevnog života i međuljudskih odnosa, što su i najčešći izvori kroničnog stresa (37). Zbog toga su i simptomi mentalnih poremećaja u osoba starije dobi obično blaži nego u osoba mlađe dobi, često su nespecifični te promjenljivi u broju i trajanju (35).

Zbog čestog komorbiditeta s kroničnim somatskim bolestima te neurološkim stanjima, kao što su cerebrovaskularna bolest (CVB) i neurodegenerativne promjene mozga, simptomi mentalnih poremećaja često se preklapaju sa simptomima tih bolesti i stanja (38, 39).

Simptomi mentalnih poremećaja u osoba starije dobi mogu biti i posljedica uzimanja lijekova, budući da zbog propisivanja većeg broja lijekova, uslijed multimorbiditeta, postoji i povećana mogućnost njihovih interakcija. Tome u osoba starije dobi dodatno doprinosi i promijenjena farmakodinamika i farmakokinetika lijekova (Tablica 1.3.) (12).

Pacijenti starije dobi skloni su i pretjeranoj medikalizaciji, posebno s lijekovima kao što su benzodiazepini, analgetici i lijekovi sa sedativnim i hipnotičkim učinkom, što može imati značajne negativne učinke na njihove kognitivne funkcije te mentalno i ukupno zdravlje (40). Poznato je npr. da se benzodiazepini, lijekovi s anksiolitičkim i sedativnim djelovanjem, pretjerano propisuju osobama starije dobi, najčešće za poremećaje spavanja. Zbog brojnih neželjenih nuspojava na te lijekove, kao što su: kognitivne smetnje, pojačana anksioznost nakon prestanka njihovog uzimanja, ovisnost, inkontinencija i sklonost padovima,

preporučuje se primjena strogih pravila pri propisivanju tih lijekova osobama starije dobi (41).

Tablica 1.3. Lijekovi s utjecajem na mentalne funkcije

Benzodiazepini ili lijekovi sa sedativnim djelovanjem
Antidepresivi
Nesteroidni protuupalni lijekovi
Opioidni analgetici
Beta-blokatori
Diuretici
Antiulkusni lijekovi
Antihistaminici
Ostali lijekovi s djelovanjem na mozak kao što su antiepileptici i hipnotici
Hormoni
Kortikosteroidi

Naposljetku, pojedine društvene situacije s kojima se osobe starije dobi često susreću, kao što su tjelesni disabilitet i ograničena mogućnost kretanja, isključenost iz socijalne mreže i nedostatak socijalne podrške, mogu biti uzrokom distresa te potaknuti u njih pojavu simptoma mentalnih poremećaja i poremećaja raspoloženja (42).

Zbog svih tih razloga, mentalni poremećaji u osoba starije dobi često ostaju neprepoznati od strane obiteljskih liječnika iako je poznat njihov devastirajući učinak na zdravlje (41).

### **1.8. Smanjena kognitivna funkcija i komorbiditet somatskih i mentalnih poremećaja**

Smanjenje kognitivne funkcije smatra se sastavnim dijelom procesa starenja, što ima i svoju pato-anatomsku podlogu u obliku promjena na malim krvnim žilama mozga i u perivaskularnom moždanom tkivu (43). Razvoj tih strukturnih promjena mozga može biti ubrzan u prisutnosti kardio-metaboličkih komorbiditetnih stanja, putem mehanizama kao što su povećan stupanj upale i oksidacijskog stresa (44). Ta stanja su moždani udar, aterosklerotično suženje karotidnih arterija, hipertenzija i DM2 (45). Također i kronična bubrežna bolest, putem multiplih mehanizama, a posebno putem ubrzanog razvoja

aterosklerotičnih vaskularnih promjena, ima važnu ulogu u nastanku i progresiji kognitivnih poremećaja (46).

Kada se mentalni poremećaji nalaze u komorbiditetu sa somatskim kroničnim bolestima, to dodatno pojačava učinak somatskih kroničnih bolesti na razvoj kognitivnih poremećaja, mehanizmima kao što su povećan stupanj upale i interferencija s djelovanjem neurotransmitera (47). Zbog toga u osoba starije dobi često nije lako razlikovati mentalne od kognitivnih poremećaja. Tako je depresija u starijoj životnoj dobi često praćena subjektivnim pritužbama ili objektivnim znakovima (koje primjećuju druge osobe) poremećaja kognitivnih funkcija. S druge strane, simptomi depresivnog raspoloženja, apatija i povećana iritabilnost, čine i prominentne simptome dementnih bolesti, kao što su Parkinsonova i Alzheimerova bolest (36). Depresija u komorbiditetu s tim bolestima ubrzava razvoj demencije (Tablica 1.4.).

Tablica 1.4. Kognitivni simptomi u osoba starije dobi s depresijom

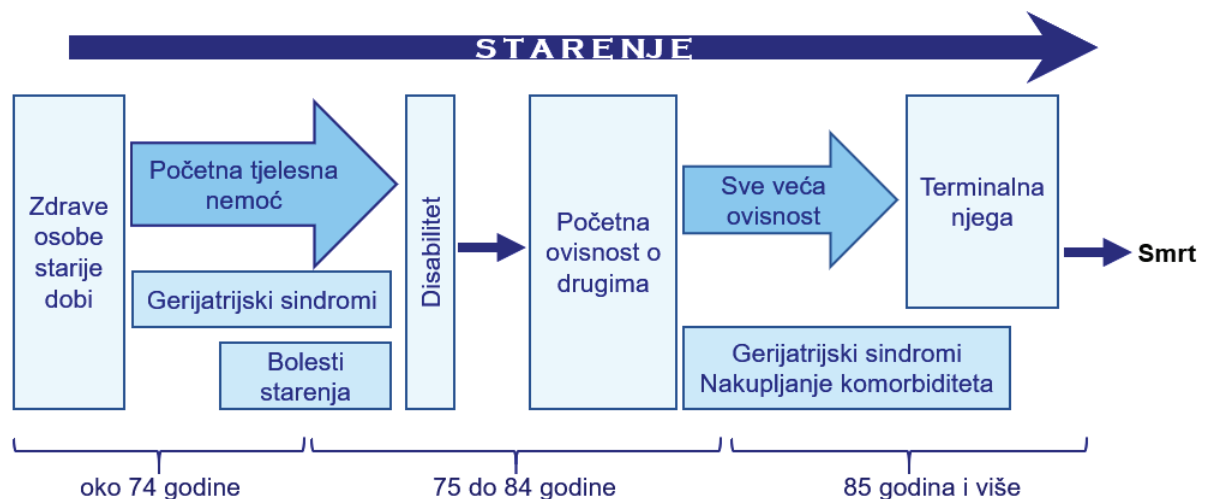
Smanjene izvršne funkcije - sposobnost izvršavanja svakodnevnih aktivnosti	Smanjena radna memorija
Smanjena sposobnost planiranja i rješavanja problema	Smanjena semantička i fenomenološka verbalna fluentnost
Smanjena mentalna fleksibilnost	Nedostatak inicijativnosti i povećana apatičnost
Smanjena sposobnost donošenja odluka	Psihomotorna usporenost
Smanjena inhibitorna kontrola uz smanjen uvid u realnost	Kronični umor
Smanjena trajna i fokusirana pažnja	Kronična bol

### 1.9. Povezanost multimorbiditeta, mentalnih i kognitivnih poremećaja, disabiliteta i stanja tjelesne nemoći

Termin disabilitet ili smanjeno funkcioniranje, prema definiciji SZO-a, označava smanjeno tjelesno funkcioniranje ili tjelesni nedostatak (invaliditet), smanjenu aktivnost, pretežno u smislu sposobnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, te smanjeno socijalno funkcioniranje (socijalnu izolaciju) (48).

Depresija se smatra visoko disabilitetnom bolešću jer je utvrđeno da je najviše od svih kroničnih bolesti povezana s narušavanjem zdravlja i smanjenim psihičkim i tjelesnim funkcioniranjem (36). Taj učinak je izraženiji ako se depresija nalazi u komorbiditetu sa somatskim kroničnim bolestima, nego ako je izolirana, što obično i je slučaj u osoba starije dobi (49). Ako su uz multimorbiditet prisutni i depresija i smanjena kognitivna funkcija, to predstavlja poticaj za još ubrzaniji razvoj disabiliteta (50).

I multimorbiditet i depresija su povezani sa sindromom tjelesne nemoći iako vremenski slijed kojim se ti poremećaji razvijaju nije poznat (51, 52). I multimorbiditet i depresija i stanje tjelesne nemoći povećavaju rizik nastanka disabiliteta (26, 36, 49). Jednom nastali disabilitet, potiče daljnji razvoj komorbiditeta i stanja tjelesne nemoći, što u konačnici vodi k terminalnom stanju procesa starenja (Slika 1.2.) (53).



Slika 1.2. Pretpostavljeni kronološki slijed koji povezuje multimorbiditet, tjelesnu nemoć i disabilitet

Ukratko, postojeći dokazi govore u prilog povezanosti mentalnih i kognitivnih poremećaja i stanja tjelesne nemoći u osoba starije dobi s multimorbiditetom. Za te poremećaje postoji i najviše dokaza o njihovoj povezanosti s nastankom disabiliteta te i drugih negativnih zdravstvenih ishoda, zbog čega se ti poremećaji smatraju znakovima vulnerabilnosti zdravstvenog stanja osoba starije dobi (11, 21). Međutim, učinak zajedničke pojave tih poremećaja (u obliku klastera ili fenotipova) u nekoj konkretnoj populaciji osoba starije dobi, kakvu susrećemo npr. u svakodnevnoj praksi obiteljskog liječnika, kao i s tim fenotipovima povezanog komorbiditeta kroničnih bolesti i drugih gerijatrijskih stanja, na zdravstvene ishode, slabo je poznat.



## 1.10. Teorije starenja i mehanizmi razvoja bolesti starenja

Na temelju brojnih dokaza iz observacijskih i molekularno-bioloških istraživanja, danas prevladava mišljenje da najčešće kronične bolesti čija se učestalost povećava sa starenjem, kao što su DM2, ateroskleroza, KVB, osteoporoza, demencije i neke maligne bolesti, dijele zajedničke patofiziološke mehanizme s procesom starenja - razlika je samo u brzini razvoja tih promjena (54). Ranija pojava bolesti starenja odraz je ubrzanijeg starenja, a već nastale kronične bolesti svojim mehanizmima ubrzavaju proces starenja i skraćuju životni vijek. Zbog toga se na starenje i na razvoj bolesti starenja može gledati kao na niz alternativnih vremenskih putanja (trajektorija) istog procesa, ali koji se odvija po različitim stopama ubrzanja, što je rezultat interakcije između genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika te načina života. Međutim, te putanje, kao i fenotipska obilježja osoba na pojedinim putanjama, nisu još poznati.

Pojam *biološke dobi* definiran je s ciljem da bi se naglasila razlika u brzini starenja između pojedinih osoba te u odnosu na njihovu *kronološku dob* (godine života), odnosno da bi se odredio položaj neke osobe na tim trajektorijama, a time i preciznije (individualizirano) kvantificirao rizik za nastanak nepovoljnih zdravstvenih događaja (55). Ubrzano se radi i na traženju molekularnih pokazatelja (biomarkera) biološke dobi. Povezivanje tih pokazatelja s tradicionalnim biokemijskim (laboratorijskim) nalazima i komorbiditetom osoba starije dobi, moglo bi pomoći u prepoznavanju zajedničkih kliničkih obilježja (kliničkih fenotipova) osoba koje stare podjednakom brzinom, a time i unaprijediti stratifikaciju zdravstvenih rizika u kliničkoj praksi.

Taj najnoviji, *integrirani koncept starenja*, dobro se uklapa u stariji koncept poznat kao *teorija kompleksnih sustava*, koji kaže da u kompleksnim sustavima, kao što su biološki sustavi, obilježja sustava proizlaze ne samo iz broja i vrste komponenti koje čine sustav nego i iz njihove uzajamne interakcije (56). Prema toj teoriji, starenje se smatra progresivnim gubitkom komunikacijskih kanala koji inače povezuju rad organa, kontrolnih sustava i regulacijskih homeostatičkih mehanizama (23). Gledajući iz perspektivne pojedine osobe, taj dezintegracijski proces dovodi do progresivnog smanjenja kapaciteta neke osobe starije dobi da odgovori na uobičajene stresore života, a što odgovara konceptu tjelesne nemoći (4, 23). Na populacijskoj razini, taj proces se očituje disperzijom fenotipova u obliku brojnih kroničnih bolesti i funkcionalnih poremećaja (23). Iako fenotipski heterogene, osobe starije dobi također su međusobno i slične, što je posljedica preklapanja bolesti i patoloških stanja

između pojedinih osoba, a čime se heterogenost osoba starije dobi može svesti na ograničeni broj skupina osoba sličnih obilježja (fenotipova) (11).

Takva gledišta o starenju nalaze svoje uporište i u okviru danas prevladavajuće teorije starenja, poznate kao upalna teorija starenja (engl. *inflammaging*) (57). Ta teorija kaže da je postupno povećanje stupnja kronične upale ujedno i posljedica i glavni pokretač procesa starenja i razvoja bolesti starenja, kao i uzrok ometanja komunikacije i usklađivanja rada tjelesnih organa i sustava. Ta teorija, originalno nastala na prijelazu između dva stoljeća, doživjela je već nekoliko modifikacija, ovisno o tome kako su pristizali novi dokazi o procesu starenja i izvorima upale tijekom starenja.

Najnovija shvaćanja procesa starenja, u okviru te teorije, ukazuju na to da do povećanja stupnja upale tijekom starenja dolazi zbog uzajmanog sinergističkog djelovanja upalnih procesa povezanih sa starenjem, nazvanih *inflammaging*, i metaboličkih promjena, nazvanih *metaflammation*, koje mogu biti dodatno pojačane u slučaju povećanog kalorijskog unosa (kalorijskog suficita) i prisustva pretilosti (58). Procesi *inflammaging* i *metaflammation* dijele zajedničke molekularne mehanizme, a koji su općenito i mehanizmi starenja.

Definirano je nekoliko glavnih izvora kronične upale u *inflammaging* (Slika 1.3.) (44, 58). To je, prije svega, dugotrajna stimulacija receptora nespecifičnog imunskog sustava i to i površinskih (kao što su *Toll-like* receptori) i unutarstaničnih (kao što su *inflammasome*). Kao stimulacijski agensi, važni su infektivni agensi s kojima se čovjek susreće tijekom života, a od kojih su za trajnu stimulaciju imunskog sustava od posebnog značaja kronične latentne infekcije, kao što je infekcija citomegalovirusom (CMV). U starijoj dobi, sve veću ulogu imaju i vlastite endogene molekule, koje nastaju kao posljedica oštećenja tkiva ili oksidacijskih i drugih promjena na makromolekulama. Tu nadalje spadaju i produkti probave hrane te molekularne strukture crijevnih komenzalnih bakterija.

Posljedica dugotrajne stimulacija nespecifičnog imunskog sustava je kontinuirano lučenje, u okolna tkiva i u cirkulaciju, pro-upalnih citokina i drugih upalnih medijatora, kao što su čimbenik tumorske nekroze alfa, TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-18 te interferon alpha (IFN- $\alpha$ ). Svojom sposobnošću razlaganja matriksa vezivnog tkiva, enzimi matriks-metaloproteinaze, MMP (engl. *matrix degrading metalloproteinases*) pomažu propagaciji upale u tkivima te sudjeluju i u procesu remodeliranja tkiva (44, 58).

Važan izvor upale tijekom starenja su i ostarjele stanice koje se nakupljaju u tkivima (engl. *cellular senescence*) (58, 59). Te stanice su izgubile svoju normalnu sposobnost dijeljenja, a stekle su tzv. sekretorni fenotip povezan sa starenjem, SASP (engl. *senescence-associated secretory phenotype*), tj. sposobnost lučenja velikih količina pro-upalnih medijatora. Posebno se u tome ističu matične i progenitorske mezenhimalne stanice.

Stanični mehanizmi do čijeg poremećaja dolazi tijekom starenja, a za koje se smatra da su najviše odgovorni za pokretanje unutarstaničnih upalnih signalnih puteva, su poremećaj funkcije i degradacije mitohondrija te autofagija (mehanizam kojim se stanica rješava oštećenih organela). Smanjeni su i mehanizmi odstranjenja disfunkcionalnih proteinskih molekula, što doprinosi nakupljanju takvih molekula u tkivima, a to dodatno mijenja arhitekturu tkiva i ometa proces obnavljanja tkiva, a takve molekule predstavljaju i izvor upale i oksidacijskog stresa (44, 58).

Starenje imunskog sustava (engl. *immunosenescence*), osim opisanih promjena u nespecifičnom imunskom sustavu, zahvaća i stanice specifičnog imunskog sustava. Te promjene se odnose i na promjene u broju i u funkciji limfocita, što se u krajnjoj liniji manifestira smanjenom sposobnošću toga sustava da odgovara na potrebe zaštite organizma od infekcija ili od rasta tumora, a povezano je i s povećanjem ukupnog stupnja upale (60).

Do povećanja stupnja upale aktivacijom specifičnog imunskog sustava dolazi najviše zbog toga što u uvjetima oštećenja i upale tkiva, kao što je to uslijed prisustva komorbiditetnih stanja, dolazi do narušavanja mehanizama periferne imunološke tolerancije, pri čemu se pomiče ravnoteža od dominantne aktivnosti tzv. regulacijskih T-limfocita (Treg), prema aktivaciji efektorskih Th<sub>17</sub>-limfocita. Aktivnost toga imunskog puta povezana je s podržavanjem kronične upale, mobilizacijom upalnih i imunskih stanica u tkiva, reakcijom na endogene antigene, kao i pojačanim remodeliranjem tkiva. Te aktivnosti su povezane s povećanom produkcijom pro-upalnih citokina tipa IL-17A, IL-6, IL-21 i IL-23 (62).

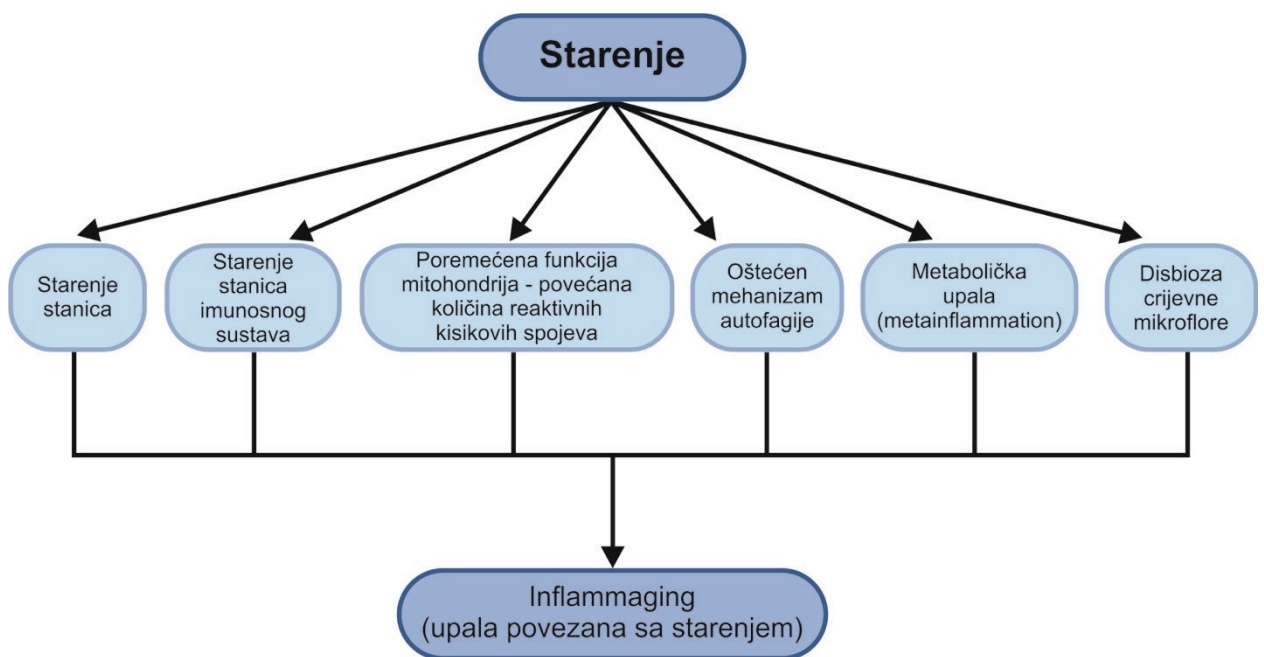
Dok se tradicionalno smatralo da je aktivacija nespecifičnog imunskog sustava najvažniji izvor upale u *inflammaging*, najnovija istraživanja ukazuju na to da bi glavnu ulogu u tome mogle imati starenjem promjenjeni CD4<sup>+</sup> T-limfociti, koji zbog poremećaja funkcije mitohondrija i povećanog unutarstaničnog oksidacijskog stresa bivaju potaknuti na dugotrajno lučenje citokina iz skupine IL-17A (62).

Danas se smatra da disbioza (poremećaj sastava i heterogenosti) crijevne mikroflore, koja nastaje sa starenjem, te s njom povezana povećana propusnost sluznice gastrointestinalnog

trakta za antigene iz crijeva, značajno doprinose i metaboličkim i upalnim promjenama, a koje se smatraju pokretačima razvoja bolesti starenja (44, 58).

Starenje i redistribucija masnog tkiva, posebno u uvjetima povećane nutritivne i pretilosti, izvor su upale i pokretač metaboličkih poremećaja povezanih sa starenjem, kao što su povećanje stupnja inzulinske rezistencije (smanjene osjetljivosti ciljnih tkiva na unošenje glukoze u stanice posredovanjem inzulina) i poremećaj homeostaze metabolizma glukoze (63).

Naposljetku, jedan od mehanizama starenja i povećanja upale je i poremećaj metilacije DNA i drugih epigenetskih mehanizama (58). Te promjene nastaju kao posljedica djelovanja različitih stresora tijekom života, a ujedno se mogu smatrati i generatorom mehanizama starenja. Određivanje stupnja toga poremećaja uz pomoć danas dostupne sofisticirane tehnologije, sve više se koristi za procjenu biološke dobi.



Slika 1.3. Izvori upale povezani s mehanizmima starenja

Zapažanja iz epidemioloških istraživanja da neke osobe starije dobi mogu doživjeti duboku dob (od 85 do preko 90 godina) u relativno dobrom funkcionalnom stanju i to unatoč prisustvu određenog stupnja komorbiditeta, dovela je do pretpostavke da brzina starenja ovisi o ravnoteži između djelovanja pro-upalnih i protu-upalnih i drugih zaštitnih mehanizama, a to je dovelo i do korekcije *inflammaging* teorije u teoriju nazvanu *inflammaging/anti-inflammaging* (64).

### **1.11. Analiza latentnih podskupina (klasa) u populacijskom uzorku kao novi pristup istraživanju multimorbiditeta i gerijatrijskih sindroma**

Pojave kao što su nelinearna povezanost između pokazatelja starenja (ako se jedan parametar povećava, to ne mora biti praćeno jednakim povećanjem drugog parametra), preklapanje bolesti i poremećaja između pojedinih osoba, kao i razlike u fazama razvoja pojedine kronične bolesti između osoba, podloga su ekstremnoj heterogenosti kliničkih fenotipova u osoba s multimorbiditetom (11). To je i razlog zbog kojega je multimorbiditet teško mjeriti, a teško je provoditi i istraživanja pojava povezanih s multimorbiditetom.

Ne postoji jedinstvena mjera multimorbiditeta, već se u tu svrhu danas koriste metode kao što su popis bolesti i poremećaja koji su navedeni u registrima ili zdravstvenim zapisima pacijenata, u području u kojem se vrši istraživanje, izračunavanje omjera između zapažene i očekivane frekvencije najčešćih kombinacija od dvije ili tri bolesti (tzv. dijade ili trijade), brojanje bolesti i poremećaja povezanih s glavnom (tzv. indeksnom) bolesti ili određivanje stupnja komorbiditeta pomoću zbirnih indeksa (npr. Charlsonov komorbiditetni indeks) (5). Kao ilustracija tih metodoloških problema, može poslužiti primjer populacijskog istraživanja provedenog u Njemačkoj, gdje je od 15 000 teoretski mogućih kombinacija triju kroničnih poremećaja, u ispitivanoj populaciji stvarno i identificirano 99 % takvih kombinacija (65).

Sve više se javljaju mišljenja među istraživačima da bi za istraživanje multimorbiditeta trebalo pronaći nove metode istraživanja i analize podataka, a koje bi bile različite od današnjih, koje se osnivaju na usporedbi ispitanika selekcioniranih prema strogo definiranim protokolima i prema entitetima kao što su dijagnoze bolesti, kao i na primjeni metoda za analizu podataka koje ne mogu odgovoriti na zadatke kao što je fenotipizacija ispitanika pomoću više obilježja. K tome, obilježja ispitanika s multimorbiditetom obino još i međusobno koreliraju ili se preklapaju između pojedinih ispitanika. Za istraživanja povezana s multimorbiditetom, sve više se zbog toga predlaže primjena metoda strojnog učenja podataka (engl. *Machine Learning*) (66).

Najviše primjenjivane metode do sada bile su metode klasteriranja i to u populacijskim istraživanjima, a cilj njihove primjene bio je smanjiti broj mogućih kombinacija kroničnih bolesti te usporedbom rezultata između pojedinih studija omogućiti stjecanje uvida u mehanizme odgovorne za zajedničko okupljanje pojedinih bolesti (67 - 69). Postoji više

metoda klasteriranja, dok se kao izvori podataka koriste podatci iz elektronskih zdravstvenih zapisa i nacionalnih registara.

U ovome istraživanju primjenjena je metoda analize latentnih podskupina ili klasa, LCA (engl. *Latent Class Analysis*) (70). To je probabilistička, a ne deterministička metoda, na kakvu smo navikli da se primjenjuje u klasifikacijama bolesti i stanja. To znači da se pomoću te metode ispitanici klasificiraju u podskupine (klase) prema vjerojatnosti pripadnosti određenoj podskupini, a na osnovi sličnosti/razlika u više ispitivanih obilježja, promatranih skupno, kao model. Identificirane podskupine međusobno se razlikuju po specifičnom profilu bolesti i poremećaja (kliničkom fenotipu), a nastaju kao rezultat „prirodnog“ grupiranja osoba (tj. bez njihove prethodne selekcije na osnovi teorijskog znanja).

Ta je metoda posebno pogodna za grupiranje osoba prema obilježjima koja se ne mogu izravno mjeriti, kao što su ona identificirana indeksnim mjernim instrumentima (npr. *Fried frailty test* u ovome istraživanju). Da bi se dobivene podskupine bolje razlikovale jedne od drugih, predlaže se njihova usporedba i s obzirom na druge ispitivane varijable, kao što su socio-demografska i klinička obilježja ispitanika.

## **2. Hipoteza**

Pacijenti opće/obiteljske medicine, stari 60 ili više godina, skloni multimorbiditetu, razvrstani u podskupine na osnovi razlika u stupnju tjelesne nemoći, kognitivnog deficita i mentalnih (afektivnih) poremećaja, anksioznog i depresivnog poremećaja, značajno se međusobno razlikuju po profilu komorbiditeta i drugim kliničkim i sociodemografskim značajkama.

### **3. Ciljevi istraživanja**

1. Cilj je utvrditi kako se ambulantni pacijenti opće/obiteljske medicine, stari 60 ili više godina i skloni multimorbiditetu, razvrstavaju u podskupine (klustere) na osnovi razlika u stupnju izraženosti funkcionalnih poremećaja: tjelesne nemoći, kognitivnog deficita i mentalnih (afektivnih) poremećaja, anksioznosti i depresije.
2. Usporediti dobivene podskupine i na druga obilježja koja mogu doprinosti njihovom razlikovanju, kao što su sociodemografska i klinička obilježja.
3. Cilj je i ispitati koji aspekti poremećenog kognitivnog i mentalnog funkcioniranja te koji od ispitivanih sociodemografskih i kliničkih obilježja mogu predvidjeti pripadnost ispitanika pojedinoj od definiranih podskupina (klastera).



## **4. Ispitanici i metode**

### **4.1. Ustroj istraživanja**

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje. Provedeno je u ambulanti opće/obiteljske medicine autorice istraživanja u Domu zdravlja Višnjevac, u prigradskom dijelu grada Osijeka.

### **4.2. Ispitanici**

Ispitanici su ambulantni pacijenti, tj. oni koji samostalno dolaze izabranom obiteljskom liječniku, eventualno uz pomoć pomagala ili u pratnji druge osobe, stari 60 ili više god. Odabir dobne granice temeljio se na postojećem znanju o dobi pojave multimorbiditeta, tzv. depresije starije dobi i sindroma tjelesne nemoći te se ta granica malo razlikovala od one prema definiciji SZO-a za stariju dob. Probir ispitanika vršio se redom dolaska u ambulantu i pozivanjem, sve dok se nije dostigla potrebna veličina uzorka.

Pacijenti su bili uključeni u istraživanje ako su se odazvali pozivu i ako su dali svoj pisani informirani pristanak. Samo nekoliko pacijenata nije se odazvalo pozivu. Isključni kriteriji bile su dijagnoze psihotičnih poremećaja, akutna egzacerbacija depresivnog ili anksioznog poremećaja ili dijagnoza demencije. Iz istraživanja su bili isključeni i nepokretni pacijenti na kućnoj njezi te oni na aktivnoj onkološkoj ili biološkoj terapiji.

Istraživanje je trajalo oko šest mjeseci (od ožujka do rujna 2019.).

### **4.3. Metode**

Za probir ispitanika na mentalne (afektivne) poremećaje, anksioznost i depresiju, korištene su ljestvice GAS (engl. *Geriatric Anxiety Scale*) i GDS (engl. *Geriatric Depression Scale*), koje u svome originalnom obliku sadrže 25 odnosno 30 čestica (71, 72). Te su ljestvice specifično namijenjene za probir u osoba starije dobi jer im je primjena jednostavna, po sadržaju

odgovaraju međunarodnoj klasifikaciji mentalnih bolesti i stanja te bolje od drugih ljestvica omogućuju razlikovanje anksioznosti od depresije, kao i simptome mentalnih i tjelesnih (vegetativnih) od kognitivnih poremećaja (73, 74). Navedene ljestvice nisu u kliničkoj primjeni u RH, ali ih je moguće koristiti u istraživačke svrhe i javno su dostupne. Za GAS ljestvicu zatražili smo i dobili dozvolu autora, gosp. prof. Daniela L. Segala za korištenje u našem istraživanju.

Za ove ljestvice napravili smo postupak dvostrukog prevođenja te prethodnu validaciju na sličnom uzorku od 182 ispitanika, uzetom iz paralelnog istraživanja mentorice. Ispitanici u tome uzorku također su bili u dobi od 60 ili više god., pacijenti jedne druge ambulante opće/obiteljske medicine s rubnog područja grada Osijeka (poglavlje *Rezultati, Prethodno istraživanje*).

Za probir ispitanika na kognitivne poremećaje korišten je MMSE test (engl. *Mini-Mental State Examination*) (75). Taj test je općenito najviše korišten test te vrste u istraživanjima, a primjenjuje se i u kliničkoj praksi, kako za bolničke pacijente, tako i za testiranje osoba u općoj populaciji, te je preveden na više jezika i validiran u više država, uključujući i RH (76, 77). To je test probira kojim se daje presjek razine funkcioniranja kognitivnih sposobnosti poput: orijentacije u vremenu i prostoru, ponavljanja, razumijevanja, imenovanja, pažnje, odgođenog verbalnog ponavljanja, pisanja, precrtavanja, čitanja i pamćenja. Namjena mu je gruba procjena mentalnih sposobnosti, a ne detaljna i konačna dijagnostika. Samim time test se sastoji od niza vrlo jednostavnih zadataka koje bi osobe starije dobi, ako nisu dementne, trebale moći riješiti. Broj bodova 25 – 30 znači dobro kognitivno funkcioniranje, 24 – 18 bodova znači blaži kognitivni poremećaj, dok 17 – 0 bodova označava teži kognitivni poremećaj. Kao test tzv. 0 (nulte) kategorije, može se koristiti, a ujedno se i preporučuje za početni probir na kognitivne poremećaje u općoj/obiteljskoj medicini (78). Taj je test kod nas već korišten za istraživanje u općoj/obiteljskoj medicini koje je prije nekoliko godina provedeno u gradu Zagrebu (79).

Za probir ispitanika na stanje tjelesne nemoći korišten je kriterijski sustav Fried i sur. zbog toga što je to najviše primjenjivan instrument u istraživanjima te je i najbolje dokazana njegova prediktivna vrijednost za više važnih zdravstvenih ishoda (21). Taj instrument pretežno mjeri tjelesni aspekt sindroma tjelesne nemoći, što se poklapa i s ciljevima ovoga rada, dok smo za ispitivanje mentalnih i kognitivnih poremećaja primijenili druge, prethodno navedene instrumente. Naime, sve dok ne bude postojao odgovarajući instrument za rutinsko ispitivanje sindroma tjelesne nemoći u općoj/obiteljskoj medicini, izbor instrumenta u svrhu

istraživanja temeljit će se na ciljevima istraživanja, aspektima sindroma tjelesne nemoći koje određeni instrument mjeri, kvaliteti validacijskog postupka te sličnosti populacija (80).

Navedeni instrument temelji se na određivanju pet kriterija, a to su: smanjena brzina hoda (mjerena na 4-metarskoj stazi); smanjena jačina stiska šake, mjerena dinamometrom JAMAR, Nottinghamshire (UK); osjećaj umora (iscrpljenosti); nenamjerni gubitak na tjelesnoj težini; te smanjena tjelesna aktivnost (21). Broj bodova 1 – 2 označava predstadij tjelesne slabosti (engl. *pre-frailty*), dok broj bodova 3 – 5 označava razvijeno stanje tjelesne slabosti (engl. *frailty*) (Tablica 1.1.).

Druga ispitivana obilježja predstavljena su sljedećim varijablama:

- Dob, spol i druga sociodemografska obilježja, kao što su: obrazovanje, bračni status, način stanovanja, životni stilovi (pušenje, pijenje alkohola), druge bitne odrednice mentalnog funkcioniranja (seksualna aktivnost, hobi, anksioznost/depresija u mlađoj dobi, osjećaj usamljenosti i nedostatka socijalne podrške) te stresni životni događaji u posljednje tri godine i njihov ukupan broj (operacija, hospitalizacija, smrt bliske osobe, bolest bliske osobe, razvod braka, nesreća/povreda, financijski gubitak, preseljenje) (16, 81).
- Ukupan broj lijekova te posebno ukupan broj i vrsta lijekova s učinkom na mentalne funkcije (*Uvod*, Tablica 1.3.).
- Dijagnoze kroničnih bolesti i njihov ukupan broj: hipertenzija, DM2, KOPB, alergijski rinitis/astma, kronično srčano popuštanje, koronarna srčana bolest, CVB, periferna arterijska bolest, bolesti gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, kronična bolest jetre, maligne bolesti (u stabilnom stanju), osteoporoza, teži stupanj osteoartritis (zahvaćen jedan ili više velikih zglobova ili izraženi osteoartritis šaka), lumbalni sindrom (bolna križa), Parkinsonova bolest, urogenitalne/kronične bubrežne bolesti, bolesti štitne žlijezde te anksioznost/depresija.
- Senzorni/funkcionalni poremećaji i njihov ukupan broj: smanjeni sluh i vid u stupnju koji ometa svakodnevne aktivnosti, padovi (s i bez prijeloma), inkontinencija i druge smetnje mokrenja, kronična bol te smetnje hoda (17, 18).
- Laboratorijski nalazi, pokazatelji hematoloških i biokemijskih poremećaja koji se tradicionalno koriste za određivanje zdravstvenog stanja osoba starije dobi i stanja tjelesne nemoći: glukoza u krvi natašte, ukupni kolesterol, LDL (engl. *Low Density Lipoprotein*) i HDL (engl. *High Density Lipoprotein*) kolesterol, trigliceridi, C-reaktivni protein (CRP),

hemoglobin, broj eritrocita, hematokrit, serumski kreatinin i stupanj glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*) (19, 81).

- Antropometrijske mjere, kao tradicionalni pokazatelji stanja uhranjenosti, metaboličkih poremećaja i mišićne mase u osoba starije dobi: indeks tjelesne mase, BMI (engl. *Body Mass Index*) - mjera opće pretilosti, obujam struka - mjera abdominalne pretilosti i obujam srednjeg dijela nadlaktice (engl. *Mid arm muscle circumference*) - mjera gubitka mišićne mase (82 - 84).

Podatci o sociodemografskim i kliničkim obilježjima pacijenata uzeti su iz elektroničkih zdravstvenih zapisa i putem intervjua s pacijentima. Za procjenu odstupanja postojećih laboratorijskih nalaza od preporučenih vrijednosti, koristili smo laboratorijske referentne vrijednosti te smjernice o dijabetesu i dislipidemijama, kao i smjernice o kroničnom bubrežnom popuštanju (85, 86). Određivanje stupnja glomerularne filtracije vršeno je pomoću mrežnog kalkulatora koji koristi formulu MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) (87).

#### **4.4. Statističke metode**

Izračun srednjeg efekta indeksa povezanosti temeljio se na *tau* korelacijskom koeficijentu između instrumenata GAS, GDS, MMSE i *frailty* model Fried i sur. (prema Chan i sur., 2010) (88). Značajan efekt veličina kretao se od  $r = -0,25$  do  $r = 0,29$ , što se prema Cohenu (1988) smatra malim efektom veličina (89). Uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,95 te MANOVA globalni efekt (kritični  $F = 2,15$ ), izračunato je da za istraživanje trebaju najmanje 172 ispitanika. Izračun je napravljen pomoću programa G\*Power 3.1 (2007) (90).

Prema relevantnoj literaturi, za konfirmatornu faktorsku analizu ne postoje čvrsta pravila za izračun veličine uzorka. Prema nekim izvorima, potrebna su najmanje četiri ispitanika po parametru u modelu (91). Prema renomiranim autorima iz toga područja (Hu i Bentler, 1992), veličina uzorka od 250 ispitanika smatra se dostatnom za jednostavnije faktorske modele (92). Ta procjena temelji se na činjenici da su rezultati *Maximum Likelihood* (ML) izračunske metode, koja je korištena i u ovome istraživanju, stabilni kod uzoraka te veličine. Prema

nekim novijim izvorima, uzorak od 200 ispitanika smatra se dovoljnim za manje kompleksne modele, kakav je i model u ovome istraživanju (93).

Vežano za primjenu metode analize latentnih klasa, također ne postoje čvrsta pravila za procjenu veličine uzorka, što može ovisiti o broju i/ili veličini klasa te o tipu istraživanja (epidemiološka ili klinička). Neki autori (Austin, 2010) npr. predlažu najmanje 30 ispitanika po klasteru, što je zbog prirode same metode teško primjenljivo jer se ne može unaprijed predvidjeti broj i veličina identificiranih klastera (94). Na temelju svih tih citiranih preporuka, kao minimalnu veličinu uzorka za predviđeno istraživanje uzeli smo broj od 250 ispitanika.

Za upitnike GAS i GDS, ispitana je njihova unutrašnja faktorska struktura konfirmatornom faktorskom analizom, koristeći polikorične korelacijske matrice i MLR (engl. *Robust Maximum Likelihood*) metodu ispitivanja modela, uz pomoć softvera Mplus 8.1 (Muthén & Muthén, 2015). Razlozi za odabir ove metode (umjesto uobičajene *Maximum Likelihood*) bili su dvojaki: razdioba koja odstupa od normalne, a što je tipično za testove probira, te dihotomni sustav odgovora u tim testovima (DA/NE). Pri tome su korištene sljedeće mjere pristajanja modela: (a) Satorra-Bentlerov ljestvični  $\chi^2$  (hi-kvadrat) test (SSAdj); (b) drugi korijen iz kvadrata srednje vrijednosti pogreške aproksimacije (RMSEA) (engl. *Root Mean Squared Error of Approximation*), gdje vrijednosti  $< 0,05$  znače dobro pristajanje modela, a vrijednosti  $0,05 - 0,08$  znače umjereno pristajanje modela; c) komparativni indeks pristajanja (CFI) (engl. *the comparative fit index*); d) Tucker-Lewisov indeks (TLI), čije vrijednosti između  $0,90$  i  $0,95$  znače prihvatljiv model, a vrijednosti iznad  $0,95$  znače dobro pristajanje modela; i e) standardizirani korijen iz kvadrata sredine rezidualnih vrijednosti (SRMR) (engl. *Standardized Root Mean Squared Residual*), gdje vrijednosti  $< 0,08$  znače dobro pristajanje modela (95 - 97). Za analize u kojima se uspoređuje nekoliko mogućih *non-nested* modela, kao što je bio slučaj s analizom ovih testova, preporučuje se i Akaikeov informacijski kriterij AIC (engl. *The Akaike Information Criterion*) (98).

U svrhu potvrde stabilnosti faktorske strukture dobivenih modela GAS i GDS za našu populaciju, ispitivanje je napravljeno i na drugom, sličnom uzorku ispitanika (poglavlje *Rezultati, Prethodno istraživanje*).

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela

koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona.

Podjela ispitanika u podskupine (klaster) na temelju sljedećih obilježja: anksioznost, depresija, kognitivni poremećaj i tjelesna nemoć, mjerenih ljestvicama GAS, GDS, MMSE i *frailty* model Fried i sur., izvršena je metodom analize latentnih klasa (LCA) (70, 99). To je hijerarhijska klasifikacijska metoda iz skupine nenadziranih metoda strojnog učenja (engl. *Unsupervised Learning Methods*), što znači da prethodno nije postojala pretpostavka o mogućem broju latentnih podskupina. Umjesto toga, izračuna se niz modela te uspoređi njihovo pristajanje postojećim podacima. Iterativnost (ponavljanje) postupka izračunavanja modela, pomoću velikog broja slučajno odabranih podskupina podataka, pomoću *Maximum Likelihood* izračunske metode, osigurava univerzalnost dobivenih klastera (klasa) (99).

Glavne su prednosti te metode, u odnosu na druge klasifikacijske metode, što se identifikacija klasa temelji na konstrukciji modela, broj klasa određuje se pomoću rigoroznih statističkih metoda koristeći skupinu pokazatelja kao što su: AIC, SSA<sub>adj</sub> BIC (engl. *Sample-Size Adjusted*), Entropy i LMR (Lo-Mendell-Rubin), te je fleksibilna za različite tipove upotrijebljenih skala (mjernih raspona) (95, 99). Rezultat analize je skupina dobro definiranih podskupina (klasa) ispitanika koje se međusobno isključuju. U konačnom odabiru modela ulogu igra i procjena istraživača o tome koji je model bolje interpretabilan od drugih dobivenih modela, a koji možda podjednako točno klasificiraju ispitanike u podskupine na temelju pokazatelja pristajanja modela (99).

Razlikovanje (neovisnost) klasa s obzirom na varijable upotrijebljene u klasama, MMSE i *frailty*, izvršeno je ANOVA metodom te Bonfferonijevim *post hoc* testom. Doprinos pojedinih poddomena (faktora) upotrijebljenih mjernih instrumenata na formiranje klasa ispitano je metodom MANOVA (metoda ispitivanja razlika varijanci za višestruke zavisne uzorke).

Za ispitivanje jednakosti frekvencija između klasa s obzirom na spol, dob i ostale ispitivane varijable, korištene su različite statističke metode što je ovisilo o tipu varijabli (kategorijske ili kontinuirane), normalnosti raspodjele varijabli te broju identificiranih klasa. Tako su razlike između kategorijskih varijabli ispitivane  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli ispitana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli, između više dobivenih podskupina (klasa), ispitane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim *rank sum* testom.

Razlikovanje u značajnim numeričkim varijablama između pojedinih klasa postigli smo primjenom Games-Howellovog *post hoc* testa. Taj test razlikuje se od klasičnih *post hoc* testova, Scheffeovog ili Tukeyevog LSD testa, po tome što strože proglašava razlike značajnima kako bi smanjio razinu pogreške tipa I (proglašavanje neznačajnih razlika statistički značajnima). Razlikovanje u značajnim kategorijskim varijablama između pojedinih klastera postigli smo grafičkim prikazom frekvencija, putem bar dijagrama.

Utjecaj nekih značajnih kliničkih i sociodemografskih čimbenika na pripadnost određenoj klasi ocijenjen je višestrukom (multinomijalnom) regresijskom analizom koja je preuzeta iz R-statistike. Podskupina (klasa) u kojoj su ispitanici imali najbolje mentalne i tjelesne performanse uzeta je kao kontrola. Sve p-vrijednosti bile su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ .

Sve varijable koje su potencijalno trebale ući u model prethodno su ispitane metodom jednostavne korelacijske analize te na multikolinearnost, primjenom indeksa inflacijski faktor varijance (VIF) (engl. *Variance Inflation Factor*). To je mjera koja pokazuje koliko se varijanca izračunatog regresijskog koeficijenta modela smanjuje ako se u model uvrsti varijabla koja korelira s nekim drugim varijablama u modelu. Općenito je prihvaćeno da vrijednost VIF indeksa oko 4 ili veća zahtijeva dodatne kombinacije modela, dok vrijednost od 10 ili veća znači značajnu kolinearnost i zahtijeva izbacivanje dotične varijable iz modela. Indeks AIC korišten je kao mjera prediktivne performance modela.

## 5. Rezultati

### 5.1. Rezultati prethodnog istraživanja - ispitivanje faktorske strukture ljestvica GDS i GAS

Za ljestvice GDS i GAS, koje još nisu korištene u RH, nakon postupka dvostrukog prevođenja, napravili smo ispitivanje faktorske strukture na našem (N=263) i na drugom, sličnom uzorku ispitanika (N=182) radi provjere valjanosti tih modela za našu populaciju.

#### 5.1.1. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GDS na ispitanicima

Ispitivanjem faktorske strukture GDS ljestvice na ispitanicima, kao najboljim modelom, prema vrijednostima indeksa pristajanja modela, pokazala se dvofaktorska ljestvica od 10 čestica (Tablica 5.1., masno otisnuto). Domene te ljestvice, nazvane disforija i odsutnost pozitivnog raspoloženja, pokazale su visok stupanj pouzdanosti (Cronbachov *alpha* 0,81 i 0,80) (Tablica 5.2.).

Tablica 5.1. Vrijednosti indeksa pristajanja modela za ljestvicu GDS testiranu konfirmatornom faktorskom analizom na ispitanicima

	$\chi^2$	CFI	TLI	RMSEA	SRMR	AIC*
<b>1-faktor (30 čestica)</b>	714,71	0,79	0,78	0,05 (0,05-0,06)	0,06	6573,72
<b>5-faktor (30 čestica)</b>	633,94	0,84	0,82	0,05 (0,04-0,06)	0,06	6496,07
<b>6-faktor (30 čestica)</b>	603,12	0,86	0,84	0,05 (0,04-0,05)	0,06	6468,13
<b>1-faktor (15 čestica)</b>	158,20	0,87	0,85	0,05 (0,04-0,07)	0,06	3356,85
<b>2-faktor (15 čestica)</b>	101,77	0,95	0,94	0,04 (0,01-0,05)	0,05	3005,84
<b>4-faktor (15 čestica)</b>	67,96	0,97	0,96	0,03 (0,000-0,05)	0,05	2809,62
<b>3-faktor (12 čestica)</b>	57,95	0,98	0,98	0,02 (0,000-0,05)	0,04	2761,97
<b>1-faktor (10 čestica)</b>	139,68	0,79	0,73	0,11 (0,09-0,13)	0,08	1677,86
<b>2-faktor (10 čestica)**</b>	<b>47,44</b>	<b>0,97</b>	<b>0,96</b>	<b>0,04 (0,000-0,06)</b>	<b>0,04</b>	<b>1547,80</b>



\*  $\chi^2$  - Satorra-Bentlerov ljestvični  $\chi^2$  test; CFI (engl. *The Comparative Fit Index*); TLI (Tucker-Lewisov indeks); RMSEA (engl. *The Root-Mean Squared Error of Approximation*); SRMR (engl. *Standardized Root Mean Squared Residual*); AIC (engl. *The Akaike Information Criterion*)

\*\* Najbolji model prema vrijednostima indeksa pristajanja modela

Tablica 5.2. Deskriptivna statistika GDS-10 verzije ljestvice dobivene na ispitanicima

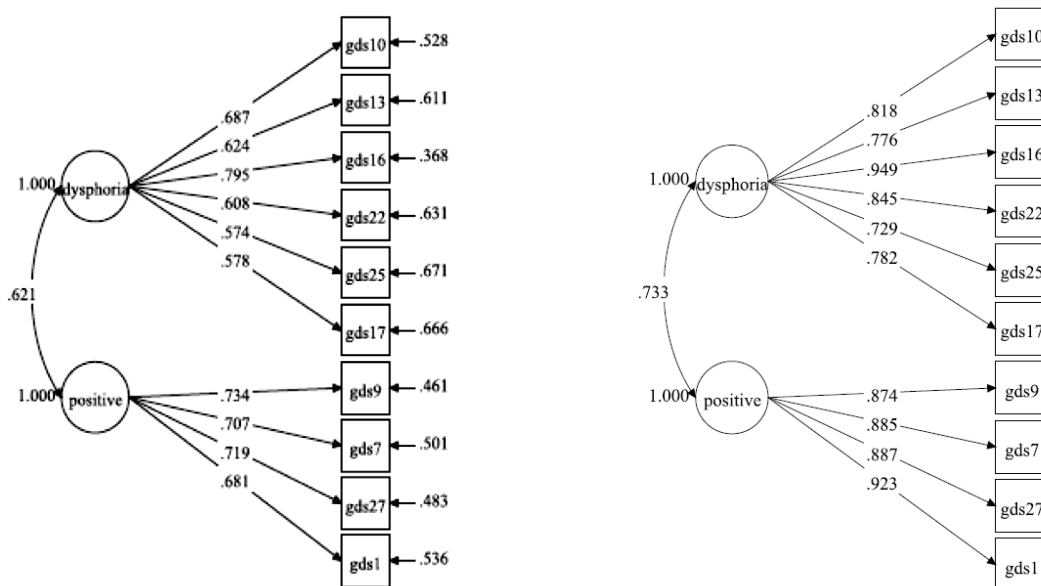
(N = 263)

	Min.	Maks.	Aritmetička sredina	SD*	Cronbachov $\alpha$
Disforija	0,00	6,00	1,43	1,80	0,81
Odsutnost pozitivnog raspoloženja	0,00	4,00	0,48	1,03	0,80

\* SD – standardna devijacija

### 5.1.2. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GDS na drugom uzorku ispitanika

Provjera valjanosti dobivenog modela GDS ljestvice na drugom, sličnom uzorku ispitanika, pokazala je dobro pristajanje modela i to po svim pokazateljima pristajanja modela i uz još bolje vrijednosti tih pokazatelja nego na uzorku ispitanika ( $\chi^2 = 38,30$ , CFI = 0,99, TLI = 0,99, RMSEA = 0,02 (0,00 – 0,05), SRMR = 0,05.) (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Faktorska struktura ljestvice GDS dobivena na dva nezavisna uzorka ispitanika iz populacije osoba dobi 60 i više godina koji žive na području grada Osijeka

(lijevo – ispitanici; desno – testni uzorak ispitanika)

Tablica 5.3. Konačna verzija upitnika GDS-10

1.	Jeste li zadovoljni životom? *
2.	Jeste li većinu vremena dobro raspoloženi?
3.	Jeste li većinu vremena sretni?
4.	Često se osjećate bespomoćno?
5.	Često ste zabrinuti oko budućnosti?
6.	Često ste potišteni i neraspoloženi?
7.	Osjećate se bezvrijedno?
8.	Smatrate li da se nalazite u bezizlaznoj situaciji?
9.	Često ste na rubu plača?
10.	S veseljem ustajete ujutro?

\* neobojena polja – pitanja za domenu odsutnost pozitivnog raspoloženja;

sivo obojena polja – pitanja za domenu disforija

Iz Tablice 5.3. vidljive su čestice originalne ljestvice GDS koje čine strukturu novoformirane GDS-10 ljestvice dobivene na ispitanicima (za originalnu GDS ljestvicu pogledati *Prilozi*).

### 5.1.3. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GAS na ispitanicima

Ispitivanje faktorske strukture GAS ljestvice na ispitanicima pokazalo je da se ispitanici mogu najbolje opisati pomoću jednofaktorske skale od 10 čestica (Tablica 5.4., masno otisnuto).

Tablica 5.4. Vrijednosti indeksa pristajanja modela za ljestvicu GAS testiranu konfirmatornom faktorskom analizom na ispitanicima

	$\chi^2$	CFI	TLI	RMSEA	SRMR	AIC*
<b>1-faktor (25 čestica)</b>	443,15	0,87	0,86	0,05 (0,41-0,06)	0,06	13112
<b>(hijerarhijski)</b>						
<b>1-faktor (25 čestica)</b>	486,70	0,84	0,83	0,05 (0,05-0,06)	0,07	13165
<b>1-faktor (25 čestica)</b>	362,10	0,93	0,92	0,04 (0,03-0,05)	0,05	13004
<b>3-faktor (25 čestica)</b>	445,94	0,89	0,86	0,05 (0,04-0,06)	0,06	13114
<b>(originalna verzija)</b>						
<b>1-faktor (10 čestica)</b>	<b>42,42</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>0,03 (0,00-0,06)</b>	<b>0,04</b>	<b>5346</b>

\*  $\chi^2$  – Satorra-Bentlerov ljestvični  $\chi^2$  test; CFI (engl. *The Comparative Fit Index*); TLI (Tucker-Lewisov indeks); RMSEA (engl. *The Root-Mean Squared Error of Approximation*); SRMR (engl. *Standardized Root Mean Squared Residual*); AIC (engl. *The Akaike Information Criterion*)

Ispitivanje korelacije između originalnog i dobivenog modela (Pearsonov korelacijski koeficijent = 0,94; p = 0,01) pokazalo je veliku sukladnost tih modela, što znači da je gubitak konvergentne valjanosti novog modela u odnosu na originalni model bio zanemariv (Tablica 5.4.).

Pouzdanost (Cronbachov *alpha*) pokazala se visokom (0,82), tj. bila je samo neznatno manja od originalne verzije upitnika (0,88) (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Deskriptivna statistika GAS-10 verzije ljestvice dobivene na ispitanicima

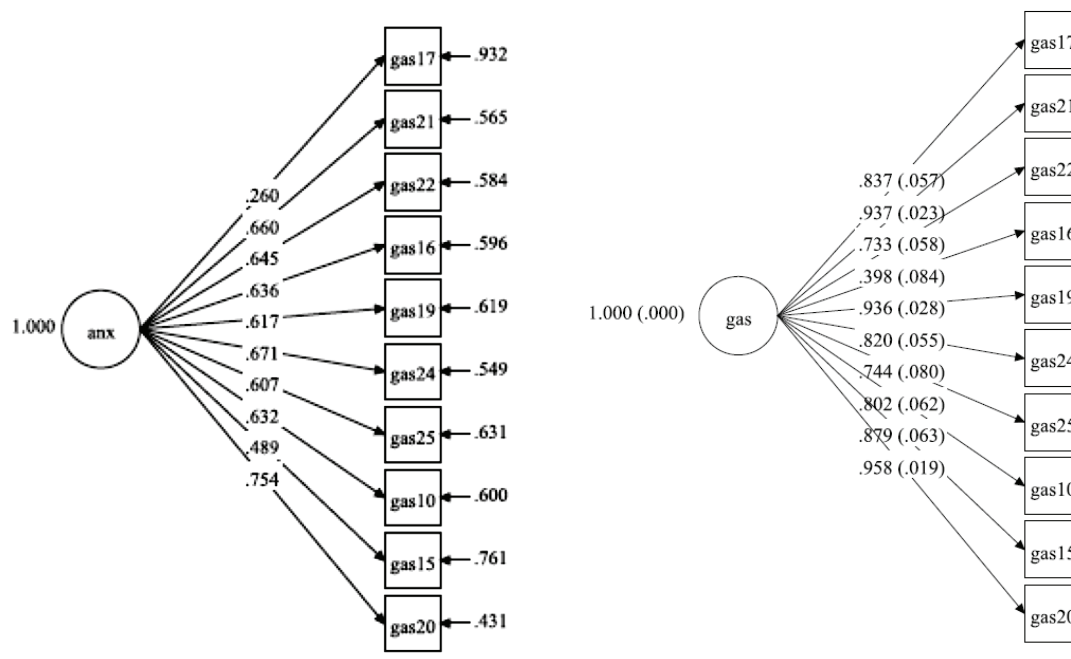
(N = 263)

	Min.	Maks.	Aritmetička sredina	SD*	Cronbachov $\alpha$
Anksioznost 25	0,00	59,00	13,72	10,43	0,88
Anksioznost 10	0,00	27,00	4,81	5,03	0,82

\* SD – standardna devijacija

#### 5.1.4. Ispitivanje faktorske strukture ljestvice GAS na drugom uzorku ispitanika

Rezultati testiranja indeksa pristajanja jednofaktorskog modela kratke verzije GAS potvrdili su se i na ponovljenom ispitivanju na novom uzorku ispitanika ( $\chi^2 = 49,50$ ;  $df = 34$ ; CFI = 0,99; TLI = 0,99; RMSEA = 0,08 (0,02 – 0,12); SRMR = 0,06) (Slika 5.2.).



Slika 5.2. Faktorska struktura ljestvice GAS dobivena na dva nezavisna uzorka ispitanika iz populacije osoba dobi 60 i više godina koji žive na području grada Osijeka

(lijevo – ispitanici; desno – testni uzorak ispitanika)

Tablica 5.6. Prikaz zadržanih čestica u upitniku GAS-10

10.	Nervozan sam.
15.	Osjećam se odvojeno i izolirano od drugih.
16.	Osjećam se ošamućeno.
17.	Ne mogu mirovati na jednom mjestu.
19.	Ne mogu kontrolirati zabrinutost.
20.	Osjećam se nemirno, ukočeno i na rubu.
21.	Osjećam se umorno.
22.	Mišići su mi napeti.
24.	Osjećam gubitak kontrole nad životom.
25.	Brinem se da će se nešto loše dogoditi.

U Tablici 5.6. prikazane su čestice originalne GAS ljestvice koje su zadržane u skraćenoj GAS-10 verziji dobivenoj na ispitanicima (za originalnu GAS ljestvicu pogledati *Prilozi*).

## 5.2. Deskriptivna statistika

Deskriptivna statistika napravljena je za testove GDS, GAS, MMSE i *frailty* i za ostale ispitivane varijable.

### 5.2.1. Deskriptivna statistika za testove GDS, GAS, MMSE i *frailty*

Žene su imale značajno veći stupanj anksioznosti od muškaraca ( $p = 0,001$ ) (Tablica 5.7.).

Na MMSE testu žene su imale značajno lošije rezultate na testu pažnje ( $p = 0,03$ ), a imale su i značajno veći stupanj tjelesne nemoći od muškaraca, izražen prosječnim broječanim rezultatom na *frailty* testu ( $p = 0,03$ ) (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Postignuti rezultati na testovima GDS, GAS, MMSE i *frailty*, podjela prema spolu

	spol	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t *	p
GDS Disforija	Muški	91	1,22	1,69	-1,38	0,17
	Ženski	172	1,54	1,86		
GDS Odsutnost pozitivnog raspoloženja	Muški	91	0,41	0,93	-0,83	0,41
	Ženski	172	0,52	1,07		
GAS-10 Ukupni rezultat	Muški	91	3,40	4,09	-0,39	<b>0,001</b>
	Ženski	172	5,56	5,33		
MMSE Orijehtacija u vremenu	Muški	91	4,51	0,82	-0,06	0,95
	Ženski	172	4,51	0,79		
MMSE Ponavljanje	Muški	91	1,97	0,23	-1,39	0,17
	Ženski	172	1,99	0,08		
MMSE Pažnja	Muški	91	3,98	1,71	2,21	<b>0,03</b>
	Ženski	172	3,45	1,90		

MMSE Odgođeno pamćenje	Muški	91	0,58	0,75	-1,09	0,28
	Ženski	172	0,69	0,79		
MMSE Razumijevanje	Muški	91	2,99	0,11	1,17	0,25
	Ženski	172	2,95	0,33		
MMSE Ukupni rezultat	Muški	91	25,48	3,40	0,73	0,47
	Ženski	172	25,16	3,40		
<i>Frailty</i> Brojčano	Muški	91	0,87	1,01	-2,24	<b>0,03</b>
	Ženski	172	1,24	1,40		

\* uz stupanjeve slobode  $\chi^2$  testa df=2; p-vrijednost, masno otisnuta – značajna razlika na razini značajnosti 0,05

Tablica 5.8. Zastupljenost muških i ženskih ispitanika prema kategorijama *frailty* testa

			<i>Frailty</i> kategorije *			Ukupno
			<i>Non-frail</i>	<i>Pre-frail</i>	<i>Frail</i>	
Spol	Muški	N	40	44	7	91
		% unutar spola	44,0 %	48,4 %	7,7 %	100,0 %
	Ženski	N	69	73	30	172
		% unutar spola	40,1 %	42,4 %	17,4 %	100,0 %
Svi		N	109	117	37	263
		% unutar spola	41,4 %	44,5 %	14,1 %	100,0 %

\*  $\chi^2$ test = 4,70; df = 2; p = 0,10

Razlike u zastupljenosti muškaraca i žena prema kategorijama *frailty* testa, mjerene  $\chi^2$  testom, nisu se pokazale značajnim, dakle, zastupljenost muških i ženskih ispitanika u kategorijama *frailty* testa je podjednaka (Tablica 5.8.).

Tablica 5.9. Zastupljenost muških i ženskih ispitanika prema kategorijama MMSE testa

			MMSE kategorije *			Ukupno
			Teški	Blagi	Normalno	
Spol	Muški	N	3	25	63	91
		% unutar spola	3,3 %	27,5 %	69,2 %	100,0 %
	Ženski	N	3	58	111	172
		% unutar spola	1,7 %	33,7 %	64,5 %	100,0 %
Svi		N	6	83	174	263
		% unutar spola	2,3 %	31,6 %	66,2 %	100,0 %

\*  $\chi^2$  test = 1,56; df = 2; p = 0,46; MMSE  $\geq$  24 – 30 – normalno kognitivno funkcioniranje; 18 – 23 – blagi kognitivni poremećaj; 0 – 17 – teži kognitivni poremećaj

Tablica 5.9. pokazuje da rezultat  $\chi^2$  testa nije značajan, dakle, zastupljenost muških i ženskih ispitanika u kategorijama MMSE je podjednaka.

### 5.2.2. Deskriptivna statistika za ostale ispitivane varijable

Ispitanici su u dobi 60-90 god. (medijan 71) i prevladavaju žene (65% : 35%) te su u prosjeku nižeg ili srednjeg stupnja obrazovanja (samo jedna osoba s nepotpuno završenom osnovnom školom, a njih 10 s visokom školom). Ispitanici su opisani nizom varijabli koje pokazuju njihove sociodemografske značajke, stresne događaje doživljene u zadnjih 3 godine života, dijagnoze kroničnih bolesti, postojeće senzorne i funkcionalne poremećaje, antropometrijske mjere, laboratorijske nalaze, ukupan broj propisanih lijekova te lijekove s djelovanjem na mentalne funkcije (Tablice 5.10. – 5.15.).



Tablica 5.10. Sociodemografski pokazatelji

<b>Varijabla</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Aritmetička sredina (SD)</b>	<b>Relativne frekvencije (%)</b>
Dob (godine)	60	90	71 (10)	71,11 (6,36)	
Spol					Ž – 65 M – 35
Obrazovanje					Nema ili osnovno – 115 (44 %) Srednje ili visoko – 148 (56 %)
Bračni status					S partnerom – 63 Sami – 37
Stanovanje					Sam – 63 Nije sam – 37
Seksualna aktivnost					Da – 26 Ne – 74
Pušenje					Da – 6,5 Ne – 60,5 Prestao/la – 33
Pijenje alkohola					Često – 0,03 Povremeno – 26 Uopće ne – 73,97

Hobi	Da – 34
	Ne – 66
Depresija/ anksioznost u mlađoj dobi	Da – 3
	Ne – 97
Osjećaj usamljenosti i nedostatka podrške	Pozitivan – 44
	Negativan – 56

Iz Tablice 5.10. vidljivo je da većina ispitanika ima partnera, ali da samo jedan dio njih živi s partnerom u stalnoj zajednici, što je vidljivo iz podatka da ispitanici većinom stanuju sami. Oko ¼ ispitanika je još seksualno aktivna, a oko 1/3 njih ima neku dodatnu aktivnost ili hobi kojim su redovito zaokupljeni. Malen dio ispitanika su aktivni pušači, dok je sklonost pijenju alkohola rijetka pojava. Iako je malen dio ispitanika imao mentalne poremećaje tipa anksioznosti i depresije u mlađoj dobi, gotovo polovina njih pati od osjećaja usamljenosti i nedostatka podrške.

Tablica 5.11. Stresni događaji

Varijabla	Min.	Maks.	Medijan (interkvartilni raspon)	Aritmetička sredina (SD)	Relativne frekvencije (%)
Broj stresnih događaja	0	6	1 (2)	1 (1,25)	
Operacija					Da – 23 Ne – 77
Hospitalizacija					Da – 37 Ne – 63
Smrt bliske osobe					Da – 35 Ne – 65
Bolest bliske osobe					Da – 33 Ne – 67
Razvod braka					Da – 0,04 Ne – 99,06
Nesreća					Da – 3 Ne – 97
Financijski gubitak					Da – 2 Ne – 98
Preseljenje					Da – 2 Ne – 98

Stresni događaji u starijoj dobi su općenito rijetki, a najčešće su to hospitalizacije te bolest i smrt bliske osobe (Tablica 5.11.).

Tablica 5.12. Dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji

<b>Varijabla</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Aritmetička sredina (SD)</b>	<b>Relativne frekvencije (%)</b>
Ukupan broj dijagnoza kroničnih bolesti	0	10	3 (2)	3 (1,79)	
Ukupan broj senzornih/ funkcionalnih poremećaja	0	5	2 (2)	2 (1,05)	
Hipertenzija					< 10 godina – 33 ≥ 10 godina – 45
Dijabetes tipa 2					< 5 godina – 10 ≥ 5 godina – 13 Ne – 77
Kronična opstruktivna plućna bolest					Da – 5 Ne – 95
Astma i/ili alergijski rinitis					Da – 8 Ne – 92
Kronično srčano popuštanje					Da - 6 Ne - 94

Koronarna srčana bolest	Da – 12 Ne – 88
Cerebro vaskularna boleat	Da – 7 Ne – 93
Periferna arterijska boleat	Da – 3 Ne – 97
Boleat gornjeg gastro intestinalnog trakta	Da – 43 Ne – 57
Kronična boleat jetre	Da – 0,03 Ne – 99,97
Maligne boleat	Da – 11 Ne – 89
Osteoporoz	Da – 10 Ne – 90
Osteoartritis	Da – 39 Ne – 61
Lumbalni sindrom	Da – 39 Ne – 61
Parkinsonova boleat	Da – 2 Ne – 98

Urogenitalne bolesti i kronične bolesti bubrega	Da – 13 Ne – 87
Bolesti štitne žlijezde	Da – 6 Ne – 94
Anksioznost/ depresija	Da – 46 Ne – 54
Inkontinencija i druge smetnje mokrenja	Da – 5 Ne – 95
Značajno smanjenje vida	Da – 86 Ne – 14
Značajno smanjenje sluha	Da – 26 Ne – 74
Padovi	S frakturom – 3 Bez frakture – 25
Smetnje hoda	Da – 7 Ne – 93
Kronična bol	Da – 39 Ne – 61

Prema podacima u Tablici 5.12. vidljivo je da broj dijagnoza kroničnih bolesti jako varira te da najveći dio ispitanika ima 1-5 dijagnoza (medijan i interkvartilni raspon). Najčešća bolest je hipertenzija, a zatim po učestalosti slijede bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta i bolesti mišićno-koštanog sustava i to osteoartritis i lumbalni sindrom (bolna križa). Dijagnoza DM2 zastupljena je u oko ¼ ispitanika.

Većina ispitanika ima više od jednog senzornog ili funkcionalnog poremećaja (medijan i interkvartilni raspon). Velik dio ispitanika ima oslabljen vid, zatim slijedi kronična bol, dok oko ¼ ispitanika ima i značajne probleme sa sluhom. Pad je doživjelo oko 1/3 ispitanika, ali rijetko s prijelomom.

Table 5.13. Ukupan broj propisanih lijekova i lijekovi s djelovanjem na mentalne funkcije

<b>Varijabla</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Aritmetička sredina (SD)</b>	<b>Relativne frekvencije (%)</b>
Ukupan broj propisanih lijekova	0	15	3 (3)	4 (2,15)	
Ukupan broj lijekova s učinkom na mentalne funkcije	0	9	3 (2)	3 (1,67)	
Benzodiazepini ili lijekovi					Da – 44 Ne – 56
Nesteroidni protuupalni lijekovi					Da – 64 Ne – 36

Antidepresivi	Da – 7
	Ne – 93
Opioidni analgetici	Da – 24
	Ne – 76
Beta-blokatori	Da – 38
	Ne – 62
Diuretici	Da – 51
	Ne – 49
Antiulkusni lijekovi	Da – 33
	Ne – 67
Antihistaminici	Da – 15
	Ne – 85
Hormoni	Da – 6
	Ne – 94
Kortikosteroidi	Da – 9
	Ne – 91

Prema rezultatima u Tablici 5.13. vidljivo je da postoji velika varijabilnost u broju propisanih lijekova i lijekova s djelovanjem na mentalne funkcije, ali da većina ispitanika ipak uzima po tri lijeka ukupno i da su to često lijekovi s djelovanjem na mentalne funkcije. Od tih lijekova, najčešće propisani su nesteroidni protuupalni lijekovi, benzodiazepini ili sedativi te beta-blokatori i antiulkusni lijekovi.



Tablica 5.14. Antropometrijske mjere

<b>Varijabla</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Aritmetička sredina (SD)</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,02	46,05	29,67 (5,73)	30,19 (4,49)
Obujam struka (cm)	50,00	143,00	99,00 (16,00)	99,91 (12,01)
Obujam nadmakice (cm)	18,00	45,00	31,00 (5,00)	31,41 (3,59)

Prema podacima u Tablici 5.14. vrijednosti mjerenih antropometrijskih mjera pokazuju velike varijacije između osoba, tako da npr. ima osoba s niskim vrijednostima BMI koje ukazuju na pothranjenost (minimalna vrijednost BMI 19,2 kg/m<sup>2</sup>) i osoba u stanju patološke pretilosti (maksimalna vrijednost BMI 46,05 kg/m<sup>2</sup>), no većina ispitanika je ipak u kategoriji prekomjerne tjelesne mase i početne pretilosti (medijan BMI 29,67 kg/m<sup>2</sup>). Jednake varijacije pokazuju i mjere obujam struka i obujam nadlaktice, s tim da većina ispitanika ima povećan obujam struka (>80 cm) (medijan i interkvartilni raspon), što ukazuje na prisutnost abdominalne pretilosti, dok je obujam nadlaktice u većine ispitanika u granicama za normalnu nutriciju, tj. >23 cm za M i 22 cm za Ž.

Tablica 5.15. Laboratorijski nalazi

<b>Varijabla</b>	<b>Min.</b>	<b>Maks.</b>	<b>Medijan (interkvartilni raspon)</b>	<b>Aritmetička sredina (SD)</b>
Glukoza u krvi natašte (mmol/L)	3,60	16,20	5,60 (1,7)	6,24 (1,94)
Ukupni kolesterol (mmol/L)	2,90	9,70	5,70 (1,7)	5,76 (1,34)
LDL kolesterol (mmol/L)	1,20	8,90	3,50 (1,4)	3,58 (1,20)
HDL kolesterol (mmol/L)	0,60	2,30	1,40 (0,4)	1,39 (0,32)
Trigliceridi (mmol/L)	0,60	7,70	1,70 (0,9)	1,82 (0,94)
Serum kreatinin ( $\mu$ mol/L)	7,00	358,00	69,00 (26)	77,40 (34,78)
Stupanj glomerularne filtracije (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	18,00	191,00	85,00 (37)	86,42 (26,84)
C-reaktivni protein (mg/L)	0,20	25,00	2,20 (3,2)	3,56 (3,98)

Hemoglobin (g/L)	54,00	177,00	138,00 (15)	137,10 (13,46)
Hematokrit (%)	0,22	4,04	0,42 (0,04)	0,43 (0,23)
Broj eritrocita (x 10 <sup>12</sup> /L)	2,70	5,87	4,59 (0,5)	4,57 (0,43)

Ispitanici pokazuju i veliku varijabilnost u vrijednostima laboratorijskih nalaza iako se u većine ispitanika (medijan i interkvartilni raspon) te vrijednosti ipak kreću unutar granica ili nešto izvan granica normalnih vrijednosti (Tablica 5.15.). To vrijedi za glukozu u krvi natašte i lipidne parametre te za hematološke parametre (hemoglobin, hematokrit i broj eritrocita). Vrijednosti stupnja glomerularne filtracije u većeg dijela ispitanika znatno variraju i kreću se od vrijednosti koje ukazuju na normalnu bubrežnu funkciju do onih koje ukazuju na smanjenu bubrežnu funkciju (<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pokazatelj upale, CRP, u većine ispitanika ima vrijednosti unutar granica za normalne vrijednosti, tj. ispod 5,0 mg/L.

### 5.3. Rezultati analize latentnih klasa

Da bi odgovorili na pitanje, postavljeno u ciljevima, kako se ispitanici razvrstavaju u podskupine (klustere) na osnovi razlika u stupnju izraženosti tjelesne nemoći, kognitivnog deficita i mentalnih (afektivnih) poremećaja, anksioznosti i depresije, upotrijebili smo brojčane rezultate testova GDS, GAS, *frailty* i MMSE i metodu analize latentnih klasa.

Dobivene podskupine su analizirane na razlike u pojedinim domenama testova GDS, GAS i MMSE i u drugim ispitivanim varijablama.

### 5.3.1. Određivanje broja latentnih klasa

Analiza latentnih klasa koja se temeljila na rezultatima svih testova, GDS, GAS, *frailty* i MMSE, nije dala odgovarajuće indekse pristajanja modela, a ni osobine dobivenih modela nisu bile interpretabilne. Analiza koja se temeljila na rezultatima *frailty* i MMSE testa dala je nekoliko potencijalno odgovarajućih rješenja (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Potencijalno odgovarajući modeli dobiveni analizom latentnih klasa

Model	AIC *	SSAdj BIC *	Entropy †	LMR ‡	Klase (n, %)
1 klasa	2117,83	2119,44			1) 100 %
2 klase	2018,67	2021,48	0,88	99,23	1) 82,38 % 2) 17,62 %
3 klase	2003,64	2007,66	0,81	19,84	1) 21,13 % 2) 65,74 % 3) 13,13 %
<b>4 klase</b>	<b>1971,55</b>	<b>1976,77</b>	<b>0,87</b>	<b>32,40</b>	<b>1) 61,22 %</b> <b>2) 23,95 %</b> <b>3) 7,98 %</b> <b>4) 6,85 %</b>

AIC – Akaike; SSAdj BIC – *Sample-Size Adjusted*; LMR – Lo-Mendell-Rubinov test – indeksi pristajanja modela

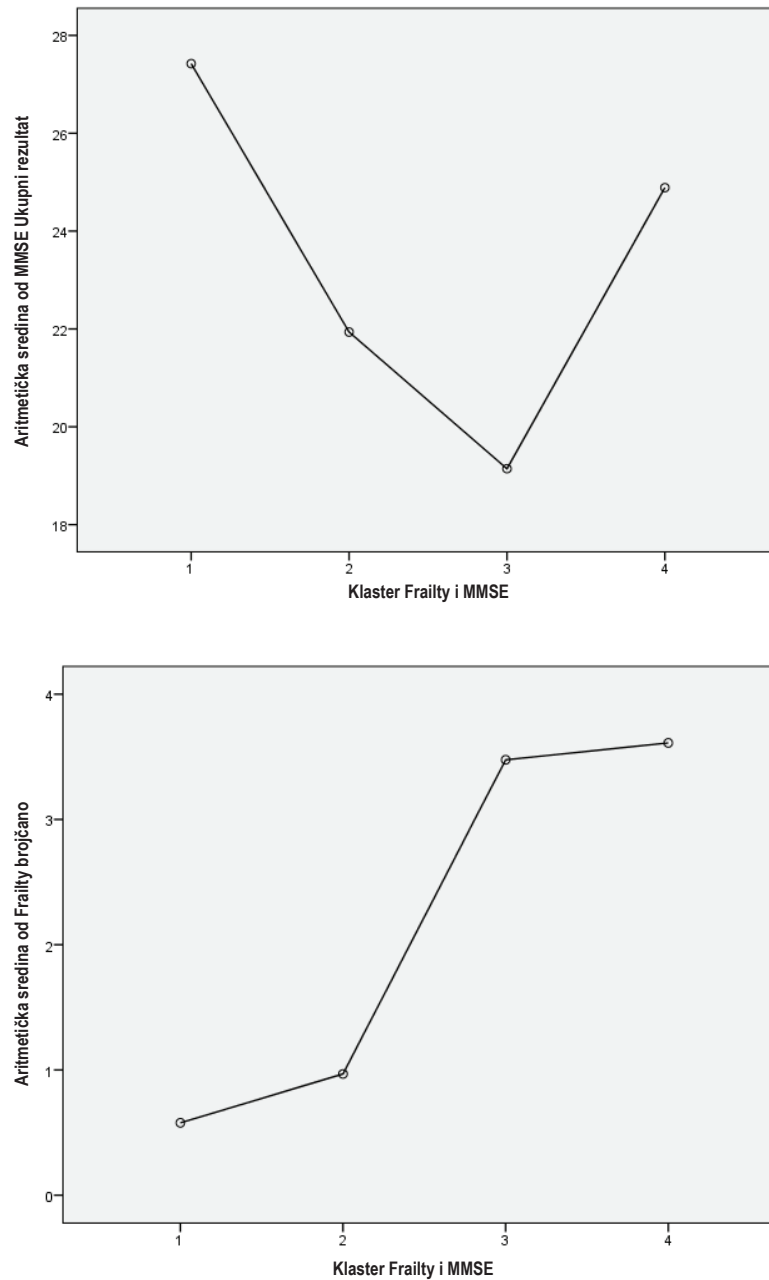
\*  $p < 0,05$  Manje vrijednosti indeksa AIC i SSAdj BIC ukazuju na bolje pristajanje modela.

† Indeks *Entropy* treba biti  $> 0,7$ . Što su vrijednosti toga indeksa bliže 1, to je bolje pristajanje modela.

‡ LMR – LMR indeks uzastopno uspoređuje dva susjedna modela, onaj s manjim i onaj s većim brojem klasa.

$p < 0,05$  pokazuje da se pokazatelji pristajanja modela ne povećavaju statistički značajno s modelom s četiri klase u odnosu na prethodni model s tri klase.

Iz Tablice 5.16. vidljivo je da model od četiri klase (masno otisnuti) pokazuje ukupno najbolje pristajanje postojećim podacima.



Slika 5.3. Prikaz prosječnih vrijednosti (aritmetička sredina) brojčanih rezultata MMSE i *frailty* testova po klasama

Prosječne vrijednosti (aritmetička sredina) brojčanih rezultata MMSE i *frailty* testova po klasama vizualno su prikazane na Slici 5.3. Vidljivo je npr. da klasa 1 ima najbolje rezultate i na MMSE i na *frailty* testu, dok klase 3 i 4 imaju najlošiji rezultat na *frailty* testu, a klasa 3 i na MMSE testu.

S obzirom na raspored ispitanika po klasama (Tablica 5.16.) te distribuciju prosječnih vrijednosti brojčanih rezultata MMSE i *frailty* testova po klasama (Slika 5.3.), model s četiri klase pogodniji je za interpretaciju od modela s tri klase. U tome modelu, ispitanici su ravnomjernije distribuirani po klasama, a i modeli s većim brojem klasa nude mogućnost boljeg razlikovanja ispitanika, što također ide u prilog modelu s četiri klase. Na to rješenje ukazuju i bolji indeksi pristajanja modela.

### **5.3.2. Opisivanje modela s četiri klase**

U svrhu ispitivanja međusobne neovisnosti dobivenih klasa, provedene su dvije jednostavne analize varijance u kojoj su klase tretirane kao nezavisna varijabla, a rezultati na *frailty* i MMSE testu kao zavisne varijable (Tablica 5.17.). Rezultati toga ispitivanja pokazali su da se obje zavisne varijable statistički značajno razlikuju između klasa. Analizom *post hoc* pomoću Bonfferonijevog testa, pokazalo se da su sve klase statistički značajno različite s obzirom na obje zavisne varijable, osim klasa 3 i 4 koje se međusobno ne razlikuju s obzirom na rezultat na *frailty* testu (obojeno sivo).

Tablica 5.17. Deskriptivni podatci dobivenih klasa (aritmetičke sredine vrijednosti brojčanih rezultata na *frailty* i MMSE testovima po klasama i F-omjeri jednostavne analize varijance)

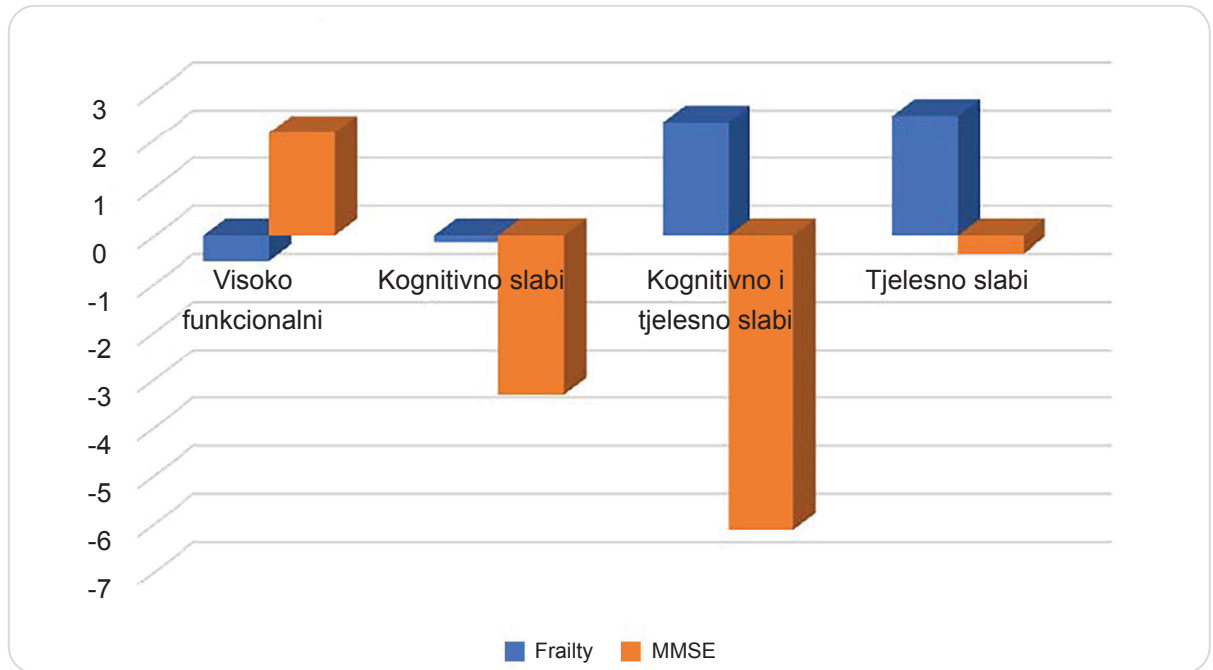
Klase*	N	Aritmetička sredina†	SD	F (3, 259)	p	
<i>Frailty</i>	1) VF	161	0,58	0,72	152,62	0,000
	2) KS	63	0,97	0,78		
	3) KTS	21	3,48	1,12		
	4) TS	18	3,61	0,78		
	<b>Ukupno</b>	<b>263</b>	<b>1,11</b>	<b>1,29</b>		
MMSE	1) VF	161	27,42	1,56	245,27	0,000
	2) KS	63	21,94	1,96		
	3) KTS	21	19,14	2,31		
	4) TS	18	24,89	1,81		
	<b>Ukupno</b>	<b>263</b>	<b>25,27</b>	<b>3,40</b>		

\* VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

† Veći rezultat na *frailty* testu označava veći stupanj tjelesne nemoći, dok veći rezultat na MMSE testu predstavlja bolje kognitivno funkcioniranje.

Slika 5.4. prikazuje dobivene klase vizualno, što olakšava njihovu interpretaciju. Rezultati su transformirani na način da je za svaku varijablu oduzet pripadajući iznos aritmetičke sredine na cijelom uzorku. Gledajući s lijeva nadesno, prva klasa ima bolje pokazatelje mentalnih sposobnosti (za 1,6 jedinica) i niže rezultate na *frailty* testu (za - 0,53 jedinice) od prosjeka te smo je opisali kao *visoko funkcionalni* ispitanici (VF). Druga klasa sastoji se od ispitanika koji imaju za 2,59 jedinica niži rezultat na MMSE-u te rezultat u razini prosjeka na *frailty* testu, a opisali smo je kao *kognitivno slabi* ispitanici (KS). Treću klasu obilježavaju pojedinci s visokim rezultatom na *frailty* testu (2,36 jedinice iznad prosjeka) uz znatno niži rezultat na MMSE-u (4,60 jedinice) od prosjeka te smo je nazvali *kognitivno i tjelesno slabi* ispitanici (KTS). Konačno, u četvrtoj klasi nalaze se osobe s prosječnim rezultatima na MMSE testu uz

visoki rezultat na *frailty* testu (2,50 jedinice iznad prosjeka) te smo je nazvali *tjelesno slabi* ispitanici (TS).



Slika 5.4. Prikaz razlika na rezultatima MMSE i *frailty* testova između klasa

Udio ispitanika u klasama s pojedinim kategorijama kognitivne i tjelesne slabosti, prema rezultatima MMSE i *frailty* testova, prikazan je u Tablicama 5.18. i 5.19. Vidljivo je npr. da su ispitanici s teškim kognitivnim poremećajem raspoređeni između klasa 2 (KS) i 3 (KTS), s predominacijom u klasi 3 (KTS), a da klasa 1 (VF) sadrži uglavnom ispitanike s normalnim kognitivnim funkcioniranjem (Tablica 5.18.). Iz Tablice 5.19. vidljivo je da klasa 4 (TS) sadrži samo ispitanike kategorizirane kao razvijena tjelesna nemoć (*frailty*), klasa 3 (KTS) većinom sadrži takve ispitanike i mali broj ispitanika kategoriziranih kao *pre-frailty*, dok se u klasi 1 (VF) nalaze ispitanici bez tjelesne nemoći i oni kategorizirani kao *pre-frailty*.



Tablica 5.18. Broj i udio (%) ispitanika u klasama s pojedinim kategorijama kognitivnih poremećaja prema rezultatima MMSE testa

			Unutar klase†				Svi
			VF	KS	KTS	TS	
Kategorije kognitivnog poremećaja prema rezultatu MMSE testa	Teški	Broj	0	1	5	0	6
		% unutar klase	0,0%	1,6 %	23,8 %	0,0 %	2,3 %
	Blagi	Broj	6	55	16	6	83
		% unutar klase	3,7%	87,3 %	76,2 %	33,3 %	31,6 %
	Normalno kognitivno funkcioniranje	Broj	155	7	0	12	174
		% unutar klase	96,3 %	11,1 %	0,0 %	66,7 %	66,2 %
Svi		Broj	161	63	21	18	263
		% unutar klase	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\* VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

† Pearson Chi-Square 226,52<sup>a</sup>; df = 6; p = 0,000

Tablica 5.19. Broj i udio (%) ispitanika u klasama klasificiranim na *frailty* testu kao normalni, *pre-frailty* i *frailty*

			Unutar klase†				Svi
			VF	KS	KTS	TS	
<i>Frailty</i> kategorije	normalni	Broj	89	20	0	0	109
		% unutar klase	55,3 %	31,7 %	0,0 %	0,0 %	41,4 %
	<i>pre-frailty</i>	Broj	71	43	3	0	117
		% unutar klase	44,1%	68,3 %	14,3 %	0,0 %	44,5 %
	<i>frailty</i>	Broj	1	0	18	18	37
		% unutar klase	0,6 %	0,0 %	85,7 %	100,0 %	14,1 %
Svi		Broj	161	63	21	18	263
		% unutar klase	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\* VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

† Pearson Chi-Square 246,005<sup>a</sup>; df = 6; p = 0,000

### 5.3.3. Demografska struktura klasa

Tablica 5.20. Rezultati  $\chi^2$  testa za jednakost frekvencija po klasama za varijablu spol

		Muški	Ženski	Ukupno
VF*	Opažane frekvencije	62	99	161
	% unutar spola	68,1 %	57,6 %	61,2 %
KS	Opažane frekvencije	22	41	63
	% unutar spola	24,2 %	23,8 %	24,0 %
KTS	Opažane frekvencije	6	15	21
	% unutar spola	6,6 %	8,7 %	8,0 %
TS†	Opažane frekvencije	1	17	18
	% unutar spola	1,1 %	9,9 %	6,8 %
Ukupno		91	172	263
% unutar spola		100 %	100 %	100 %

\* VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

† potkategorija statistički značajna na razini rizika od 1 %;  $\chi^2 = 8,14$ ;  $df = 3$

Iz Tablice 5.20. vidljivo je da su žene značajno više zastupljene od muškaraca u klasi 4 (TS).

Tablica 5.21. Jednostavna ANOVA za varijablu dob s obzirom na pripadnost klasama

	N	Aritmetička sredina	SD	F (3, 259)	p
VF*	161	69,40	5,46		
KS	63	72,33	6,61		
KTS	21	78,62	5,79	19,32	0,00
TS	18	74,72	6,52		
Cijeli uzorak	263	71,20	6,43		

\*VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

Prema Games-Howellovom *post hoc* testu razlike ispitanika u dobi ne postoje između klasa 2 (KS) i 4 (TS) te između klasa 3 (KTS) i 4 (TS), dok postoje između klasa 2 (KS) i 3 (KTS) te između klase 1 (VF) i svih ostalih klasa. Te usporedbe statistički su značajne na razini rizika od 5 % (Tablica 5.22.).

Pripadnici klase 1 (VF) značajno su mlađi od pripadnika svih ostalih klasa, a pripadnici klase 3 (KTS) značajno su stariji od pripadnika klasa 1 (VF) i 2 (KS). Pripadnici klase 4 (TS) ne razlikuju se značajno po dobi ni od pripadnika klase 2 (KS) ni od pripadnika klase 3 (KTS).

#### 5.3.4. Ispitivanje utjecaja pojedinih domena testova GDS, GAS i MMSE na identificirane klase

Analiza MANOVA pokazala je kako varijable uzete za identifikaciju klasa, pojedine domene testova GDS, GAS i MMSE, utječu na razlikovanje klasa. Vrijednosti: Wilksova lambda ( $\Lambda = 0,15$ );  $F(24; 731,48) = 28,57$ ;  $p < 0,01$  koje pokazuju kako se klase međusobno razlikuju s obzirom na zavisne varijable, navedene su u Tablici 5.22.

Tablica 5.22. Deskriptivna statistika i rezultati jednostavne analize varijance kojom su ispitane razlike između klasa s obzirom na ljestvice GAS, GDS i MMSE i njihove domene

Zavisna varijabla	Pripadnost klasi *	Aritmetička sredina	SD	F (3, 259)	$\epsilon^2 \ddagger$	Games-Howellov <i>post hoc</i> test
GDS Disforija	VF	1,06	1,53	9,35 <sup>†</sup>	0,10	VF < KTS, TS
	KS	1,60	1,85			
	KTS	2,66	2,35			
	TS	2,66	2,02			
	Ukupno	1,42	1,80			
GDS Odsutnost pozitivnog afekta	VF	0,40	0,91	2,10	0,02	-
	KS	0,46	1,04			
	KTS	0,66	1,23			
	TS	1,00	1,49			

	Ukupno	0,47	1,02			
Anksio- znost	VF	3,57	3,66			
	KS	4,80	3,99	20,46 <sup>†</sup>	0,19	VF < KTS, TS
	KTS	9,52	8,50			
	TS	10,38	6,74			
	Ukupno	4,81	5,03			
MMSE Orijentacija u vremenu	VF	4,73	0,54			
	KS	4,36	0,92	21,35 <sup>†</sup>	0,20	VF > KS, KTS; KS > KTS
	KTS	3,47	1,03			
	TS	4,22	0,87			
	Ukupno	4,50	0,80			
MMSE Ponavljjanje	VF	1,99	0,07			
	KS	1,96	0,25	0,82	0,01	-
	KTS	1,95	0,21			
	TS	2,00	0,01			
	Ukupno	1,98	0,15			
MMSE Pažnja	VF	4,73	0,71			
	KS	1,63	1,39	234,54 <sup>†</sup>	0,73	VF, TS > KS, KTS
	KTS	0,57	0,81			
	TS	4,33	1,23			
	Ukupno	3,63	1,84			
MMSE Odgođeno pamćenje	VF	0,90	0,79			
	KS	0,25	0,53	16,59 <sup>†</sup>	0,16	VF > KS, KTS, TS;
	KTS	0,33	0,73			
	TS	0,22	0,42			
	Ukupno	0,65	0,77			
MMSE Razumije- vanje	VF	3,00	0,01			
	KS	2,93	0,39	3,94	0,04	-
	KTS	2,80	0,51			
	TS	2,88	0,47			
	Ukupno	2,96	0,27			

\* VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi

†  $p < 0,01$ ; 0,000 – za GDS disforija; 0,000 – za GAS anksioznost; 0,000 – za MMSE orijentacija u vremenu; 0,000 – za MMSE pažnja; 0,000 – za MMSE odgođeno pamćenje

‡  $\epsilon^2$  (engl. *partial eta square*) – numerički izraz veličine efekta. Mogući raspon 0 – beskonačno. Interpretacija: mali efekt – do 0,06; srednji efekt – do 0,14; veliki efekt – iznad 0,14

Iz Tablice 5.22. vidljivo je da mentalni poremećaji, anksioznost i disforija, imaju značajan utjecaj na pripadnost klasama koje znače tjelesnu slabost, a to su klase 3 (KTS) i 4 (TS), pri čemu je utjecaj anksioznosti jači od utjecaja disforije (rezultati Games-Howellovog *post hoc* testa).

Nemaju sve domene MMSE testa značajan utjecaj na pripadnost određenim klasama, nego su to domene koje ukazuju na smanjene funkcije *orijentacije u vremenu*, *pažnje* i *odgođenog pamćenja*, a koje su značajno povezane s pripadnošću klasama čije obilježje je smanjena kognitivna funkcija, a to su klase 2 (KS) i 3 (KTS). Pri tome je najjači učinak domene *smanjena pažnja*. Domena *odgođeno pamćenje* pokazuje smanjene vrijednosti u sve tri klase u odnosu na klasu 1 (VF), tj. i u klasama koje znače smanjeno kognitivno funkcioniranje i u klasama koje znače tjelesnu slabost.

#### **5.4. Rezultati ispitivanja razlika između klasa u ostalim varijablama**

Da bi saznali koja su zbirna obilježja dobivenih klasa, ispitane su razlike između klasa i u drugim varijablama, kao što su sociodemografska i klinička obilježja ispitanika.

#### 5.4.1. Rezultati ispitivanja razlika između klasa u numeričkim varijablama

Tablica 5.23. Razlike u numeričkim varijablama između klasa

Varijabla	Medijan (interkvartilni raspon)				p-value ***	Games- Howellov <i>post hoc</i> test
	Aritmetička sredina ± SD*					
	VF	KS	KTS	TS**		
Broj stresnih događaja	1.00 (2.00)	1.00 (2.00)	2.10 (1.29)*	1.50 (1.00)	<b>0.02</b>	KTS > KS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.73 (5.58)	30.35 (4.45)*	28.13 (4.83)*	28.53 (4.85)	0.19	-
Obujam struka (cm)	99.0 (16.00)	101.70 (11.47)*	94.53 (11.18)*	96.61 (16.86)*	0.12	-
Obujam nadlaktice (cm)	32.00 (3.00)	31.59 (3.63)*	28.79 (3.12)*	30.25 (2.75)	<b>0.003</b>	KTS < VF, KS
Ukupan broj dijagnoza kroničnih bolesti	3.00 (2.00)	3.00 (2.00)	3.84 (2.19)*	4.67 (1.88)*	<b>0.0006</b>	TS > VF, KS
Ukupan broj propisanih lijekova	3.00 (3.00)	3.00 (3.00)	4.10 (1.97)*	5.17 (2.12)*	<b>0.005</b>	TS > VF, KS
Ukupan broj lijekova s učinkom na mentalne funkcije	3.00 (2.00)	2.00 (2.00)	3.10 (1.45)*	4.17 (1.62)*	<b>0.01</b>	TS > VF, KS
Ukupan broj senzornih/funkcionalnih poremećaja	2.00 (1.00)	1.00 (1.00)	2.00 (1.05)*	3.00 (1.00)	<b>0.009</b>	TS > VF, KS, KTS

Glukoza u krvi natašte (mmol/L)	5.50 (1.60)	5.90 (1.65)	5.30 (1.20)	5.70 (1.95)	0.18	-
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5.76 (1.35)*	5.75 (1.24)*	5.93 (1.37)*	6.23 (1.53)*	0.21***	
LDL kolesterol (mmol/L)	3.60 (1.40)	3.46 (1.06)*	3.46 (1.06)*	3.93 (1.32)*	0.55	-
HDL kolesterol (mmol/L)	1.40 (0.40)	1.30 (0.45)	1.22 (0.31)*	1.59 (0.37)*	<b>0.01</b>	KTS < TS
Trigliceridi (mmol/L)	1.70 (0.90)	1.80 (0.95)	1.50 (0.55)	1.40 (0.60)	0.10	-
Serum kreatinin ( $\mu$ mol/L)	68.00 (24.00)	73.00 (23.00)	76.00 (28.00)	77.00 (32.00)	0.27	-
Stupanj glomerularne filtracije (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90.43 (25.50)*	86.08 (29.07)*	67.53 (20.69)*	71.72 (24.08)*	<b>0.0001***</b>	KTS < VF, KS TS < VF
C-reaktivni protein (mg/L)	2.20 (3.20)	2.20 (3.25)	2.40 (4.85)	1.60 (2.10)	0.94	-
Hemoglobin (g/L)	138.00 (15.00)	137.00 (15.00)	130.60 (12.11)*	132.20 (22.80)*	<b>0.03</b>	KTS < VF
Broj eritrocita (x 10 <sup>12</sup> /L)	4.62 (0.43)*	4.56 (0.34)*	4.33 (0.40)*	4.62 (0.42)	<b>0.03</b>	KTS < VF
Hematokrit (%)	0.42 (0.04)	0.42 (0.40)	0.40 (0.04)*	0.41 (0.07)*	<b>0.02</b>	-

\*Raspodjela podataka prikazana kao aritmetička sredina i standardna devijacija

\*\*VF – visoko funkcionalni; KS – kognitivno slabi; KTS – kognitivno i tjelesno slabi; TS – tjelesno slabi



\*\*\* Za analizu razlika korištena ANOVA, u ostalim slučajevima korišten K-W rank sum test; masno otisnuto – varijable koje se značajno razlikuju između klasa

Iz tablice 5.23. vidljivo je da tjelesno slabe osobe, klasa 4 (TS), imaju prosječno veći broj dijagnoza kroničnih bolesti, broj svih propisanih lijekova i broj lijekova s učinkom na mentalne funkcije od osoba u drugim klasama te i slabiju funkciju bubrega (varijabla stupanj glomerularne filtracije) od visoko funkcionalnih osoba u klasi 1 (VF). Osobe koje su kognitivno i tjelesno slabe, klasa 3 (KTS), imaju veći broj stresnih događaja od osoba koje su kognitivno slabe, klasa 2 (KS), te manji obujam nadlaktice od osoba koje su kognitivno slabe, klasa 2 (KS), ali ne od osoba koje su tjelesno slabe, klasa 4 (TS). Osobe koje su kognitivno i tjelesno slabe, klasa 3 (KTS), imaju manje vrijednosti HDL kolesterola od osoba koje su tjelesno slabe, klasa 4 (TS), te slabiju funkciju bubrega od osoba u klasama 1 (VF) i 2 (KS), ali ne i od osoba u klasi 4 (TS). Također osobe u klasi 3 (KTS) imaju manje vrijednosti hemoglobina i manji broj eritrocita od osoba u klasi 1 (VF). Vrijednosti hematokrita su manje u osoba u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) nego u klasama 1 (VF) i 2 (KS).

#### 5.4.2. Rezultati ispitivanja razlika između klasa u kategorijskim varijablama

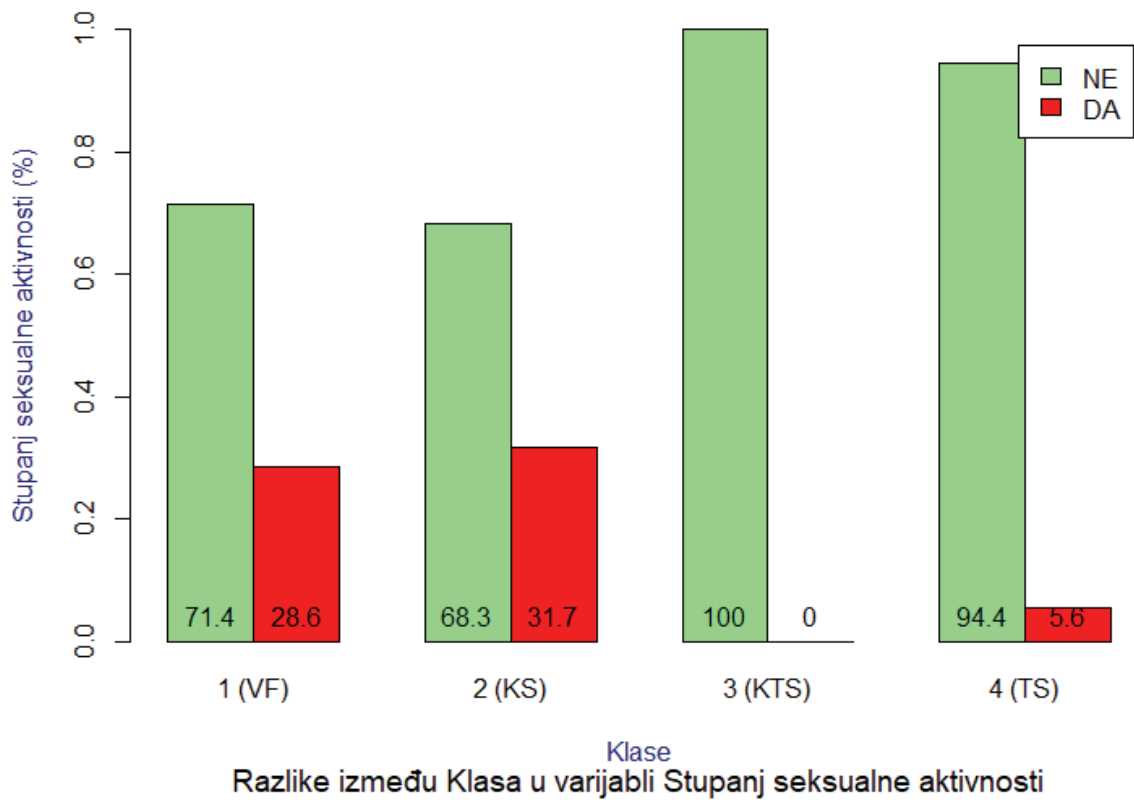
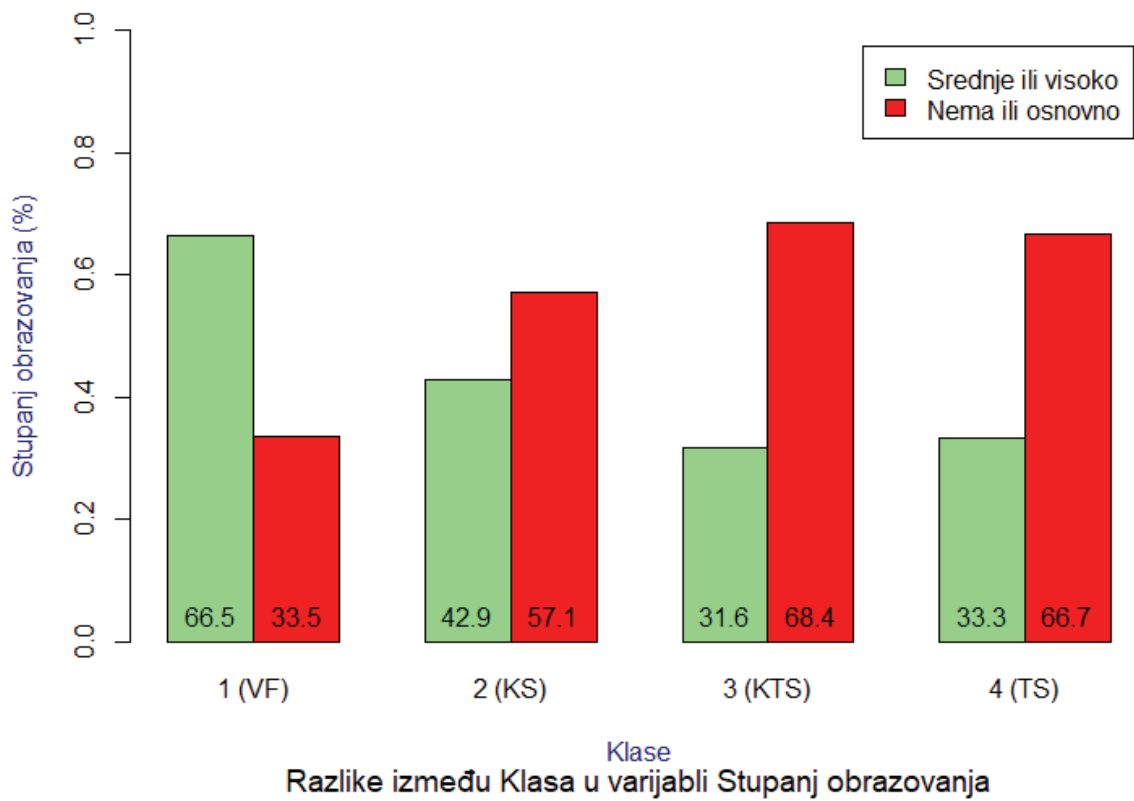
Tablica 5.24. Razlike u kategorijskim varijablama: spol, sociodemografski pokazatelji, pokazatelji mentalnih aktivnosti i stresni životni događaji

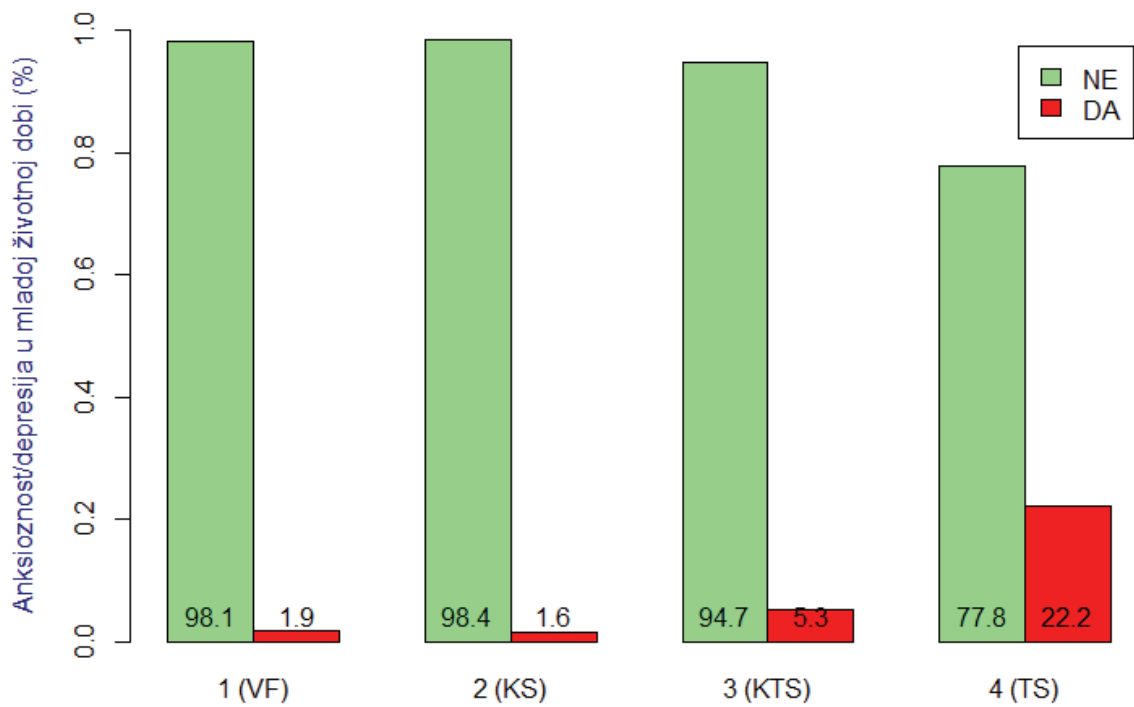
Varijabla	p*
Obrazovanje	<b>0,0002</b>
Bračni status	0,91
Stanovanje	0,59
Seksualna aktivnost	<b>0,01</b>
Pušenje	0,54
Pijenje alkohola	<b>0,34</b>

Hobi	<b>0,004</b>
Depresija/anksioznost u mlađoj dobi	<b>0,003</b>
Osjećaj usamljenosti i nedostatka podrške	0,52
Operacija	0,21
Hospitalizacija	<b>0,0005</b>
Smrt bliske osobe	0,55
Bolest bliske osobe	0,22
Razvod braka	<b>1,00</b>
Nesreća	<b>0,71</b>
Financijski gubitak	<b>0,33</b>
Preseljenje	<b>0,69</b>

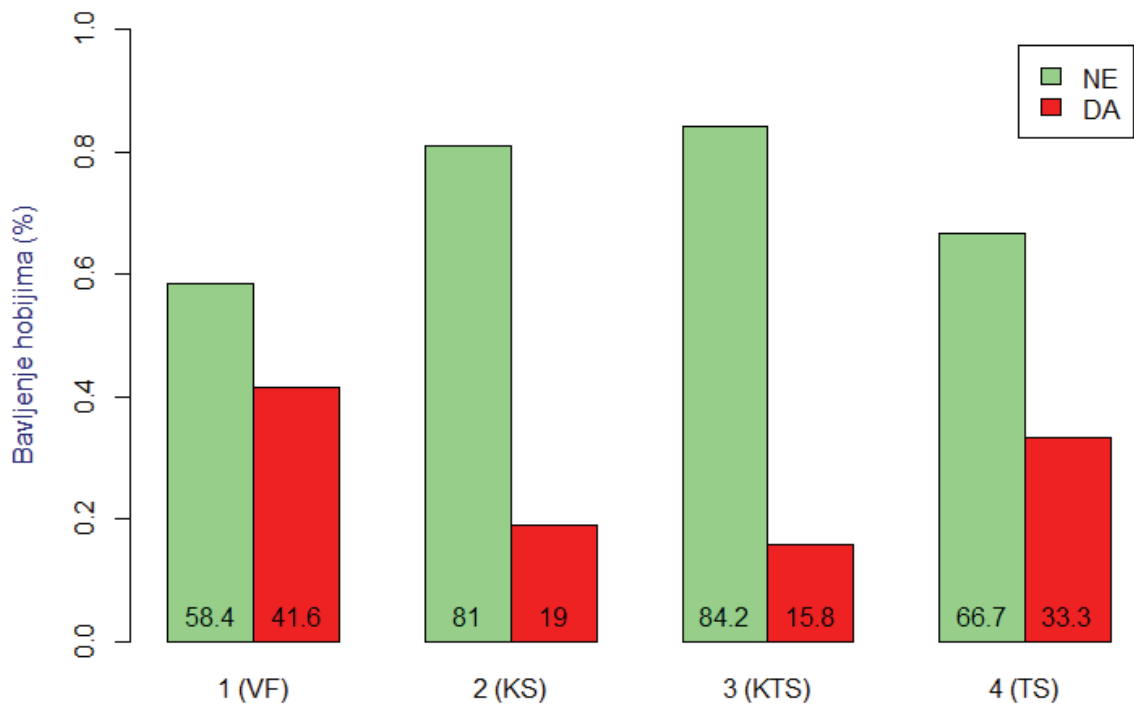
\* $\chi^2$  test ili Fisherov egzaktni test (sivo obojeno), kada je % ispitanika u nekom od klastera < 5 %, ili  $\leq 10$  ispitanika; masno otisnute vrijednosti – značajne p-vrijednosti

Sociodemografske varijable po kojima se ispitanici u pojedinim klasama značajno razlikuju su: stupanj obrazovanja, seksualna aktivnost, bavljenje hobiem, depresivni i/ili anksiozni poremećaji u mlađim godinama te bolničko liječenje (hospitalizacija) (Tablica 5.24.). Razlike u tim varijablama između klasa prikazane su grafički, pomoću bar dijagrama (Slika 5.5.).

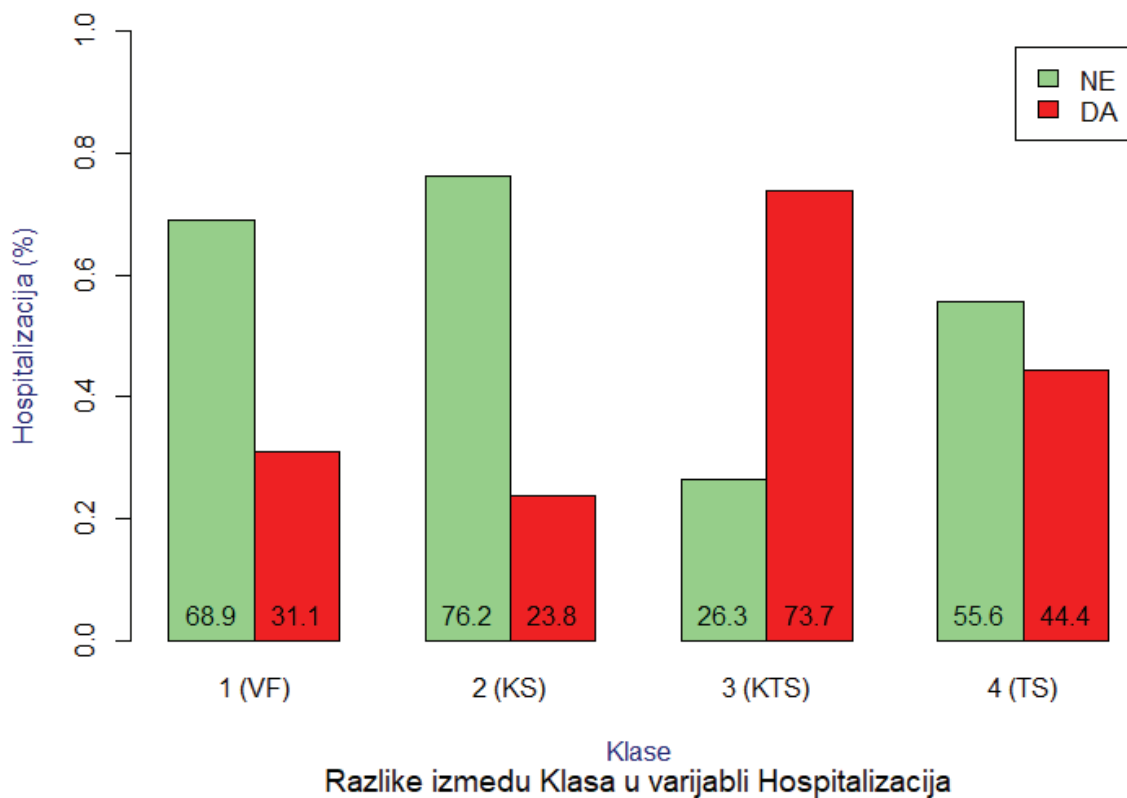




Razlike između Klasa u varijabli Anksioznost/depresija u mladoj životnoj dobi



Razlike između Klasa u varijabli Bavljenje hobijima



Slika 5.5. Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable pokazatelje sociodemografskih obilježja i stresnih životnih događaja koje se značajno razlikuju između klasa

Iz Slike 5.5. vidljivo je da je stupanj obrazovanja niži u ispitanika u klasama 3 i 4 (KTS i TS); ispitanici u klasama 1 i 2 (VF i KS) općenito su više seksualno aktivni; ispitanici u klasama 2 i 3 (KS i KTS) imaju značajno manji interes za hobije; depresivne ili anksiozne poremećaje u mlađoj dobi najviše su imali ispitanici u klasi 4 (TS); ispitanici u klasama 3 i 4 (KTS i TS) općenito su češće liječeni bolnički, posebno ispitanici u klasi 3 (KTS), od kojih je većina liječena bolnički.

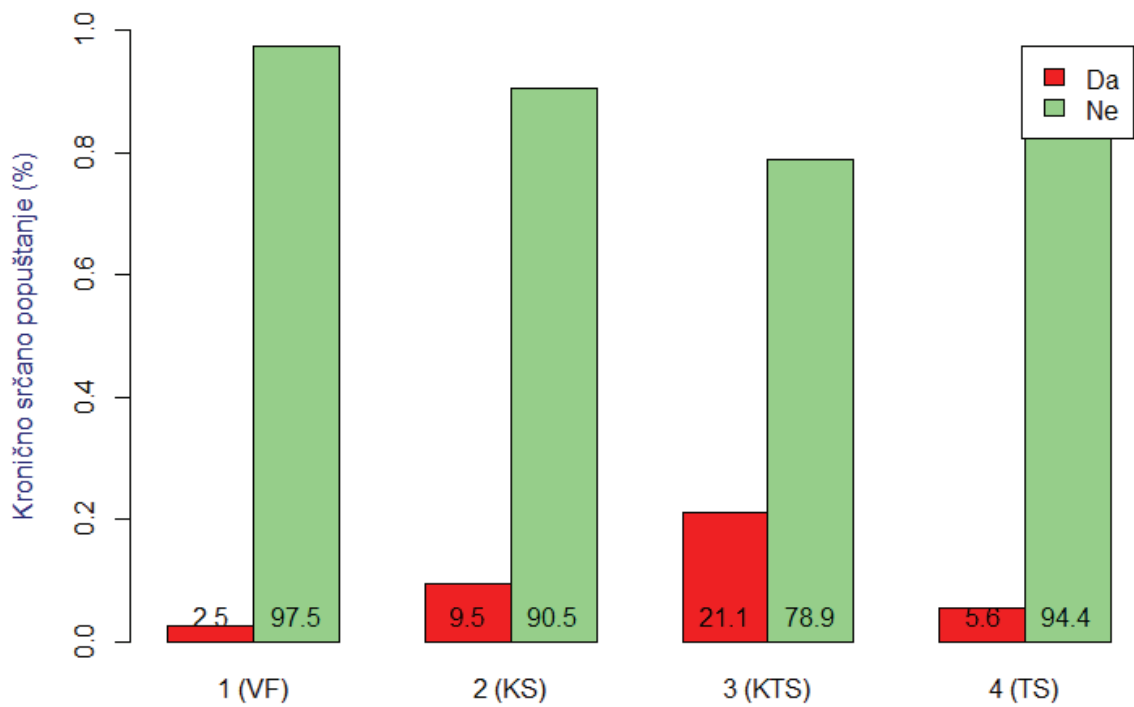
Tablica 5.25. Razlike u kategorijskim varijablama: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji

Dijagnoza	p*
Hipertenzija	0,14
Dijabetes tipa 2	0,08
Kronične opstruktivne plućne bolesti	<b>1,00</b>
Astma i/ili alergijski rinitis	0,58
Kronično srčano popuštanje	<b>0,005</b>
Koronarna srčana bolest	<b>0,04</b>
Cerebrovaskularna bolest	0,40
Periferna arterijska bolest	<b>0,05</b>
Bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta	<b>0,03</b>
Kronične bolesti jetre	<b>1,00</b>
Maligne bolesti (u stabilnom stanju)	0,20
Osteoporoza	<b>0,005</b>
Osteoartritis	0,08
Lumbalni sindrom	<b>0,01</b>
Parkinsonova bolest	0,38
Urogenitalne bolesti i kronične bolesti bubrega	0,18
Bolesti štitne žlijezde	0,32

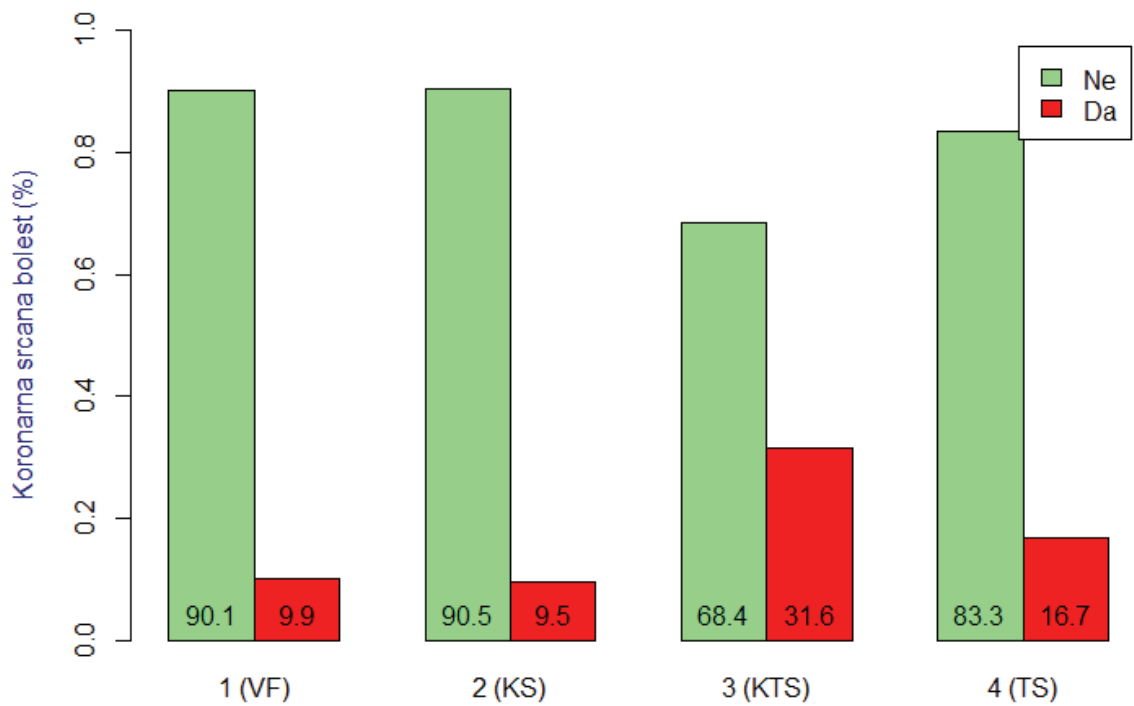
Anksioznost/depresija	<b>0,01</b>
Inkontinencija i druge smetnje mokrenja	<b>0,08</b>
Značajno smanjenje vida	0,38
Značajno smanjenje sluha	0,12
Padovi	<b>0,0004</b>
Smetnje hoda	<b>0,000</b>
Kronična bol	<b>0,01</b>

\* $\chi^2$  test ili Fisherov egzaktni test (sivo obojeno), kada je % ispitanika u nekom od klastera < 5 %, ili  $\leq 10$  ispitanika; masno otisnute vrijednosti – značajne p-vrijednosti

Dijagnoze kroničnih bolesti koje značajno doprinose razlikovanju ispitanika u pojedinim klasama su: kronično srčano popuštanje, koronarna srčana bolest, bolesti gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, osteoporoza, lumbalni sindrom (bolna križa) i depresija/anksioznost. Od senzorno/funkcionalnih poremećaja, to su: padovi, smetnje hoda i kronična bol (Tablica 5.25.) (Slika 5.6.). Dijagnoze i funkcionalni poremećaji koji su na granici značajnosti su: dijabetes tipa 2, periferna arterijska bolest, osteoartritis i inkontinencija (Tablica 5.25.) (Slika 5.7.).

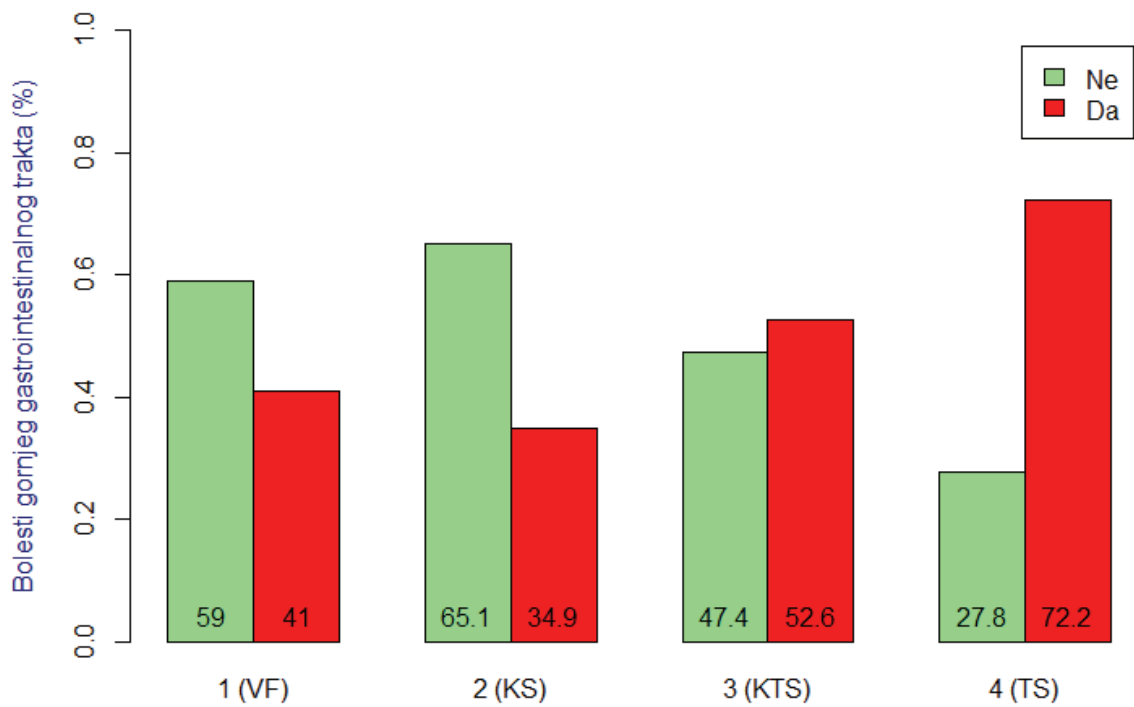


Klase  
Razlike između Klasa u varijabli Kronično srčano popuštanje

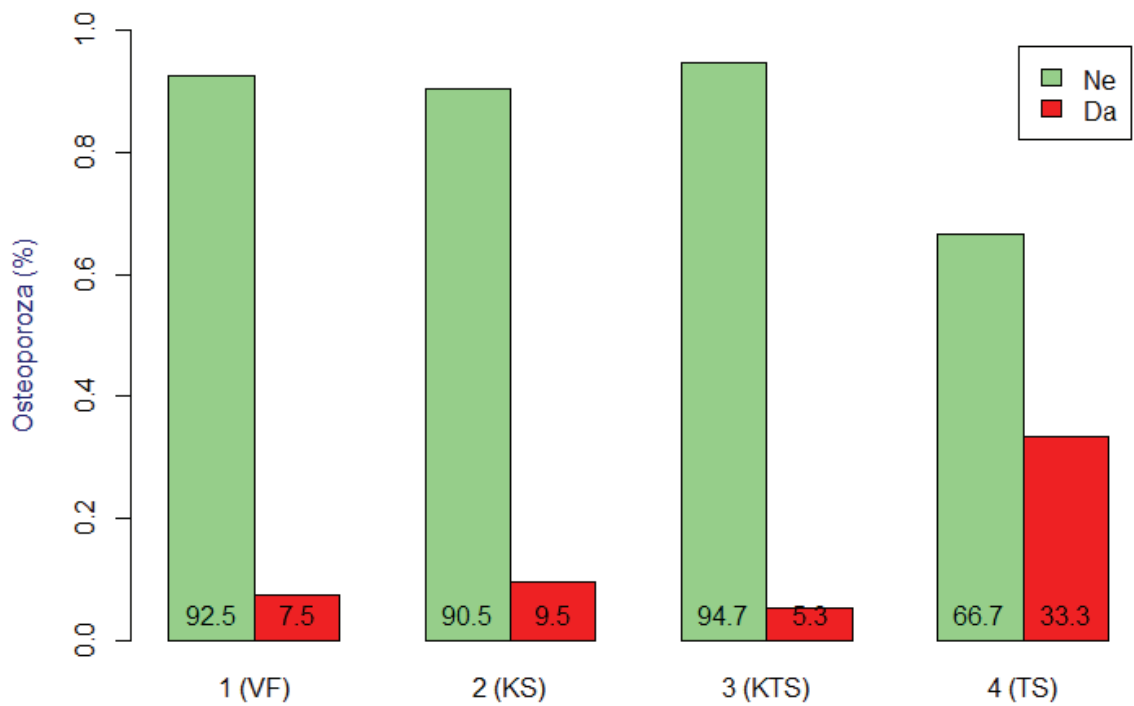


Klase  
Razlike između Klasa u varijabli Koronarna srčana bolest

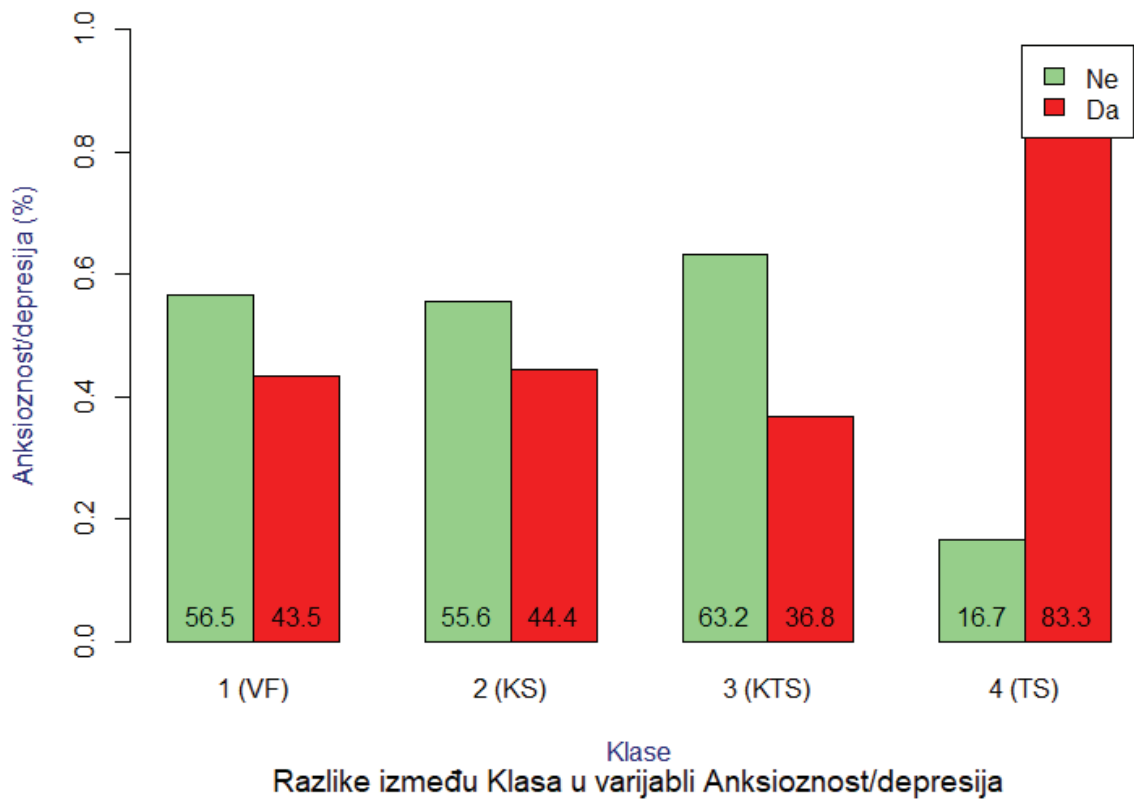
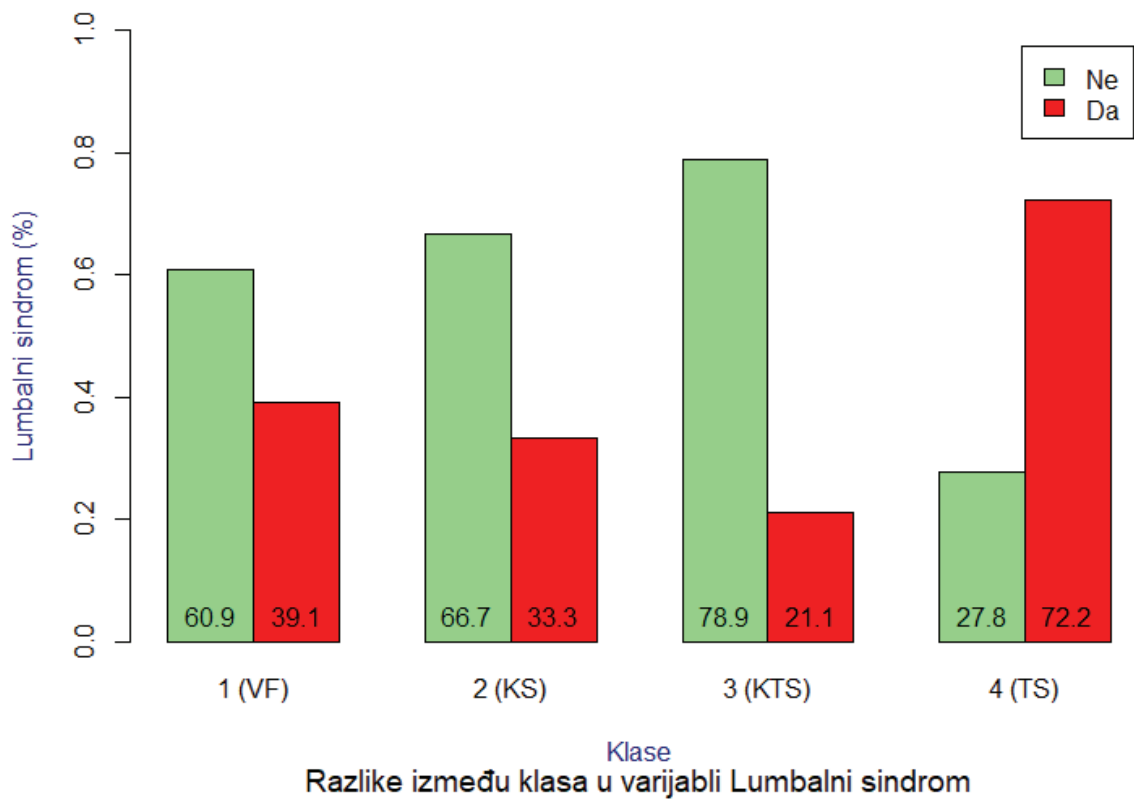


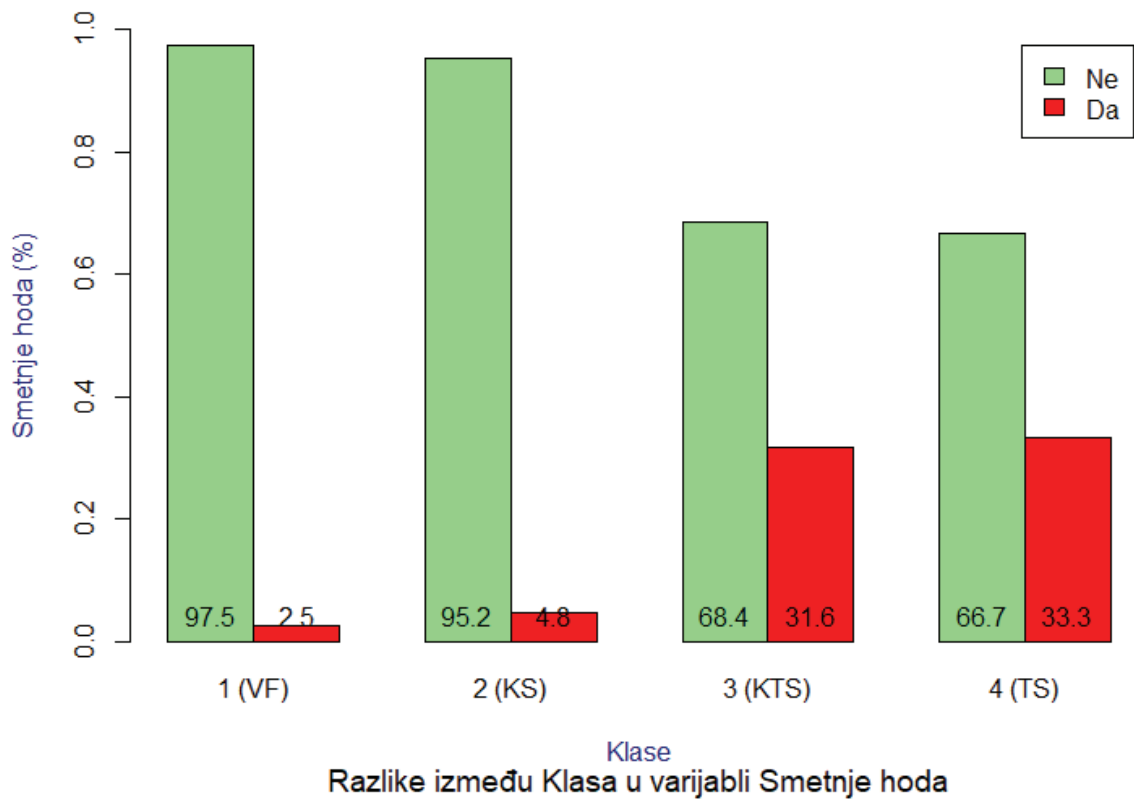
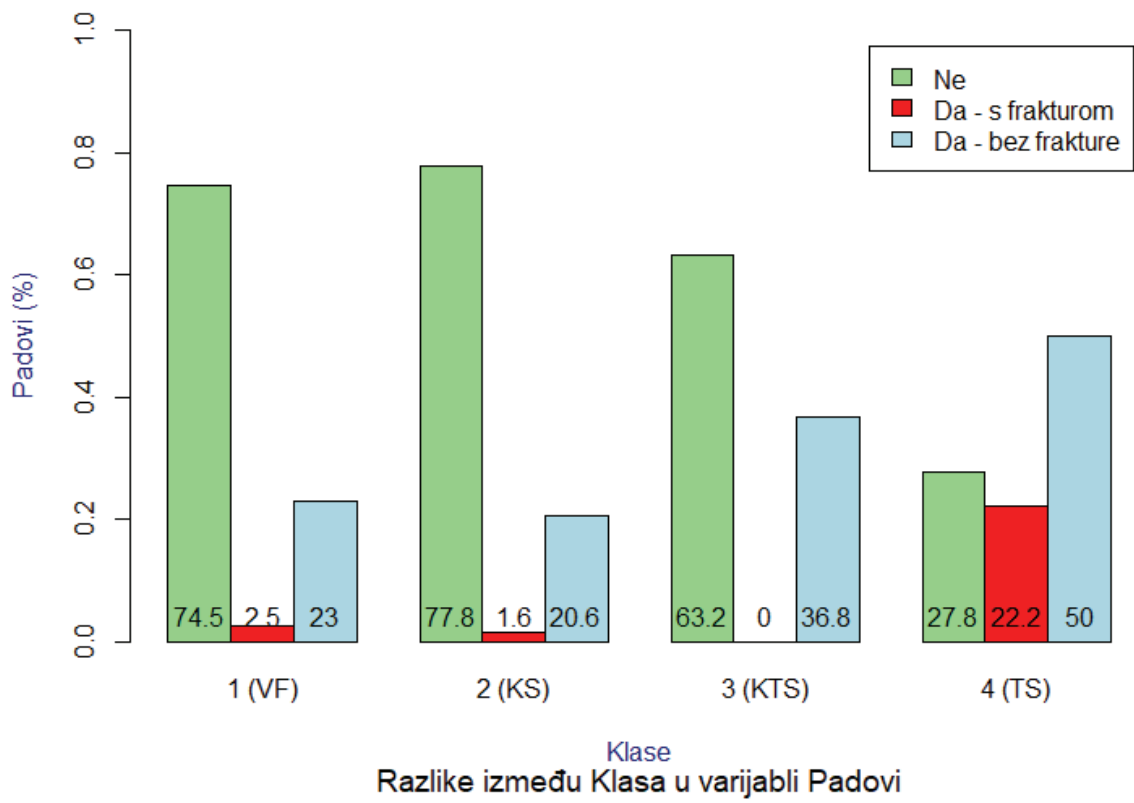


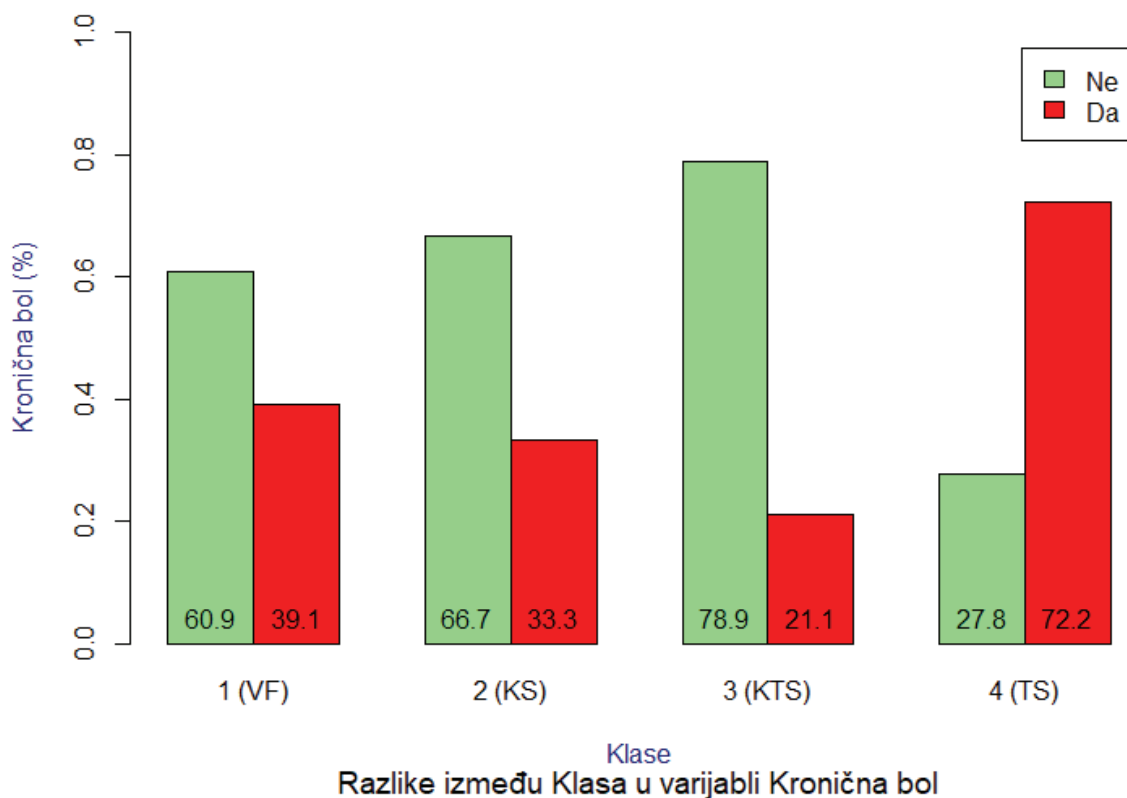
Razlike između Klasa u varijabli Bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta



Razlike između Klasa u varijabli Dg osteoporoza

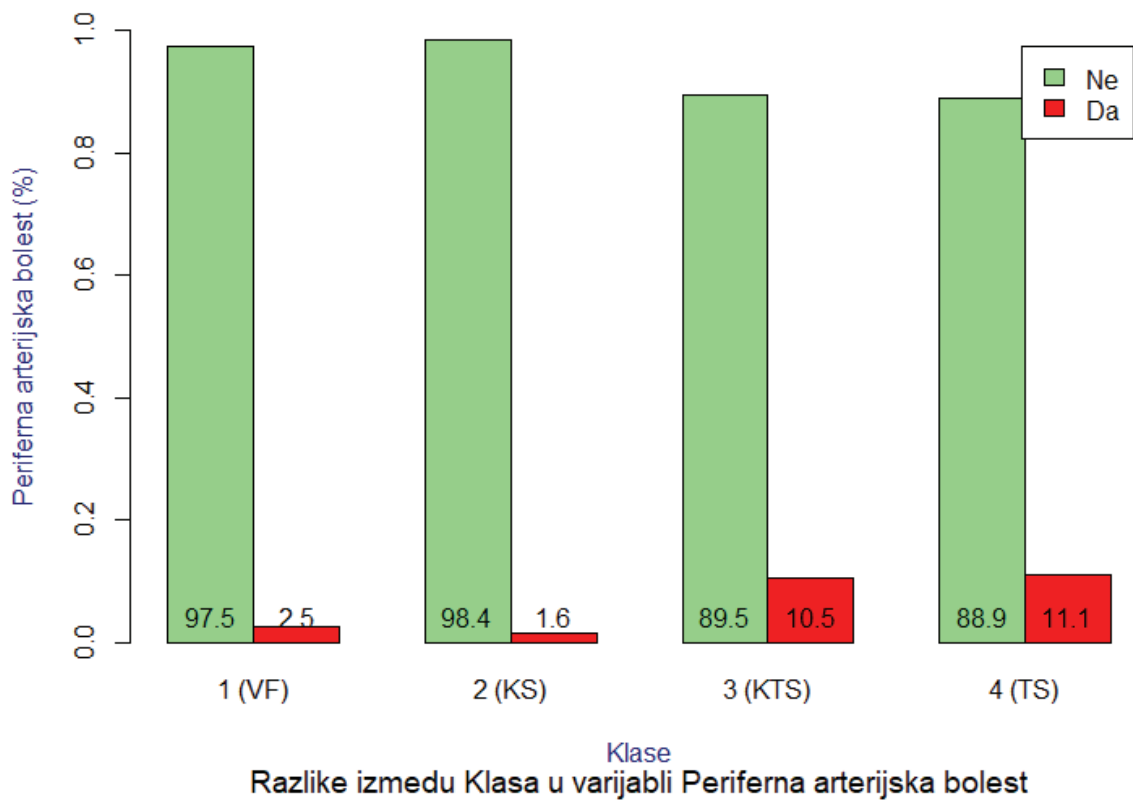
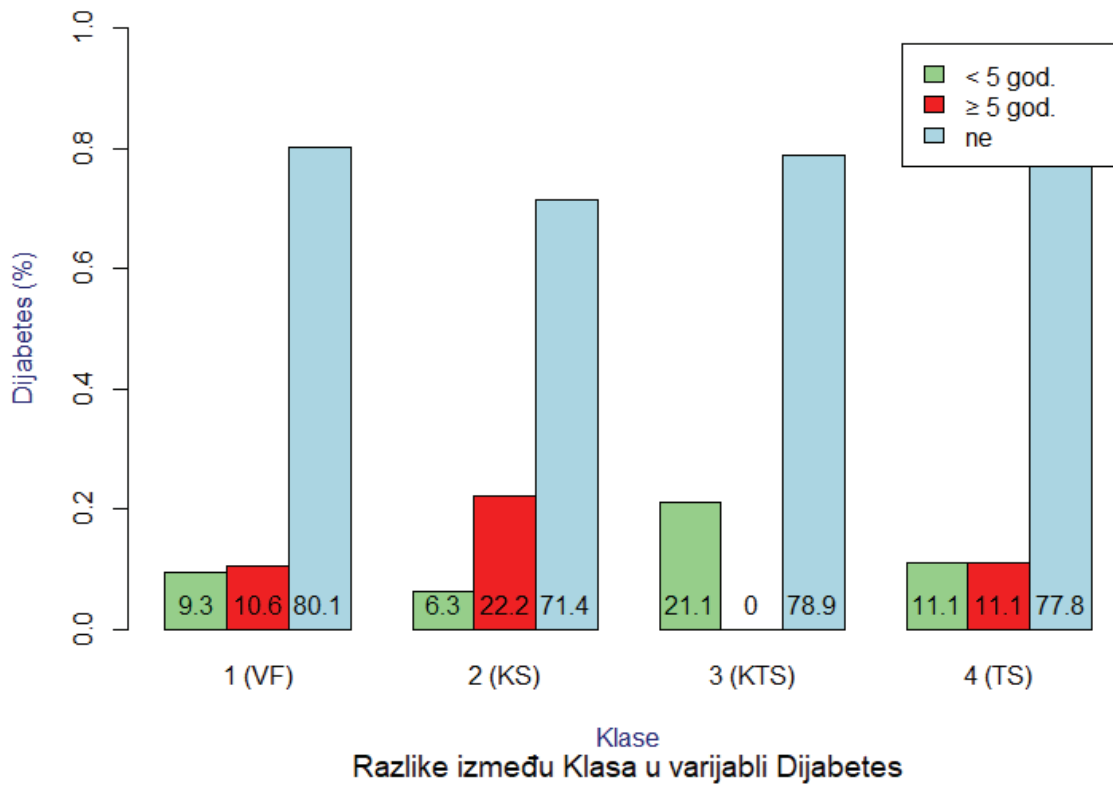


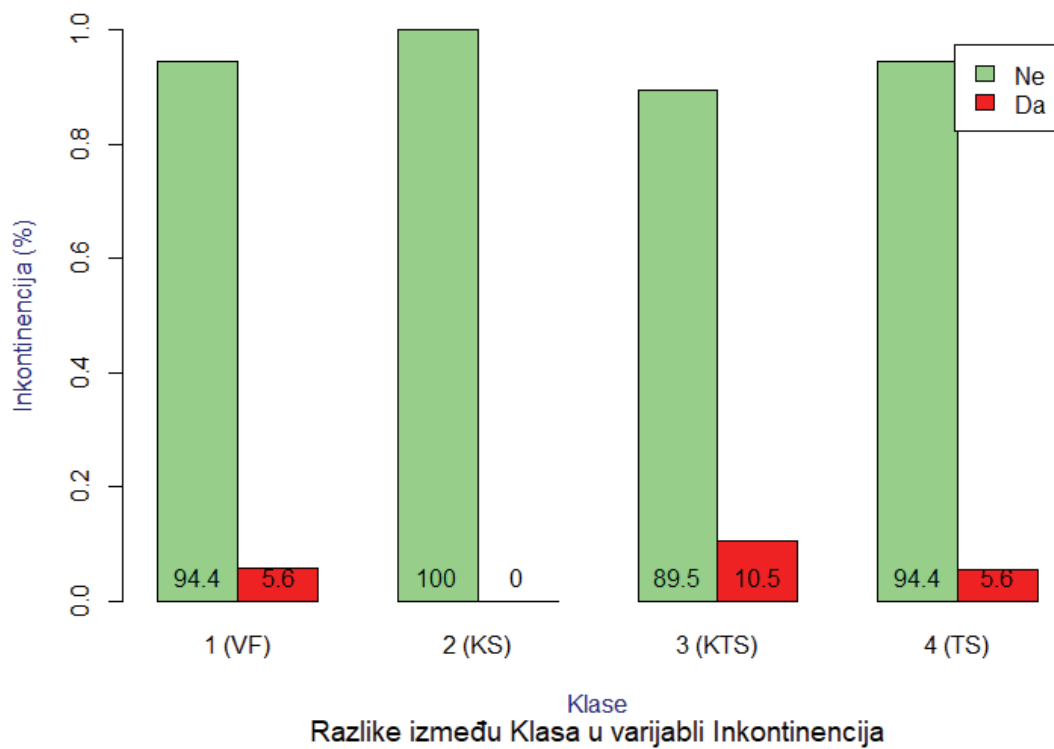
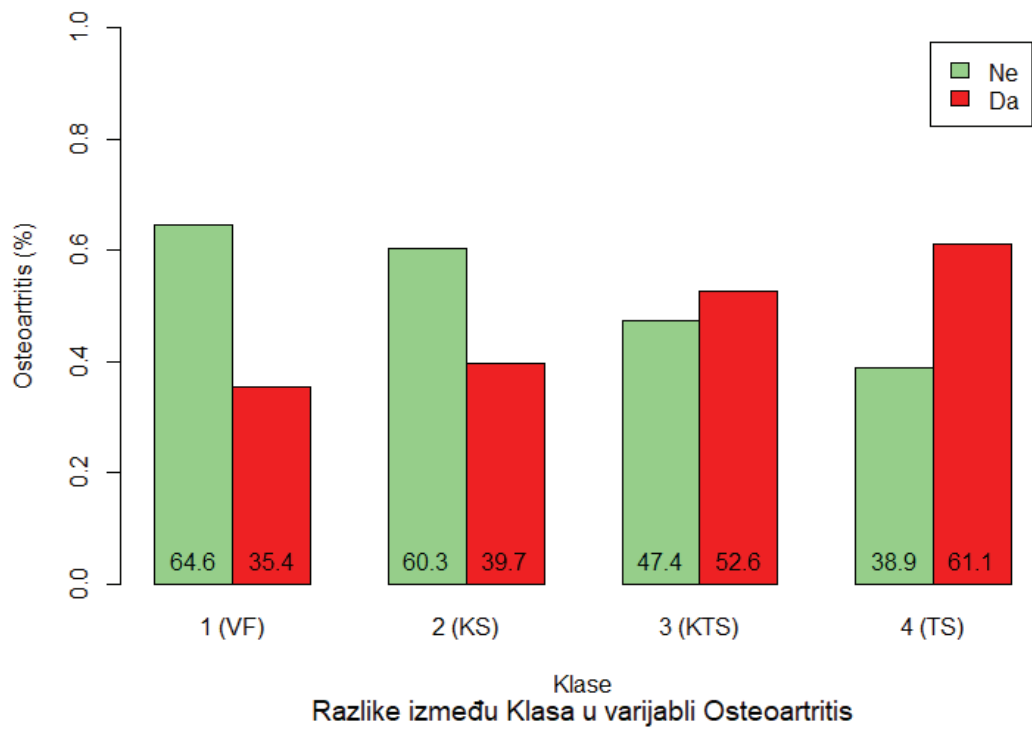




Slika 5.6. Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable koje predstavljaju dijagnoze kroničnih bolesti i senzorne/funkcionalne poremećaje koji se značajno razlikuju između klasa

Iz Slike 5.6. vidljivo je da se najviše ispitanika s kroničnim srčanim popuštanjem nalazi u klasi 3 (KTS) pa u klasama 2 (KS) i 4 (TS); koronarna srčana bolest najviše je zastupljena u klasi 3 (KTS) pa onda u klasi 4 (TS); dijagnoze bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta relativno su često zastupljene u svim klasama, s time da je najveći omjer takvih ispitanika u klasi 4 (TS); najveći broj ispitanika s osteoporozom i kroničnim lumbalnim sindromom nalazi se u klasi 4 (TS); dijagnoza anksiozno/depresivnog poremećaja relativno je česta u svim klasama, a daleko najveća u klasi 4 (TS); padove su više imali ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), a daleko najviše u klasi 4 (TS), gdje je i najviše osoba imalo pad s frakturom; subjektivni doživljaj otežanog hoda najviše su iskazali ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS); ispitanici s kroničnom boli relativno su često zastupljeni u svim klasama, ali daleko najviše u klasi 4 (TS).





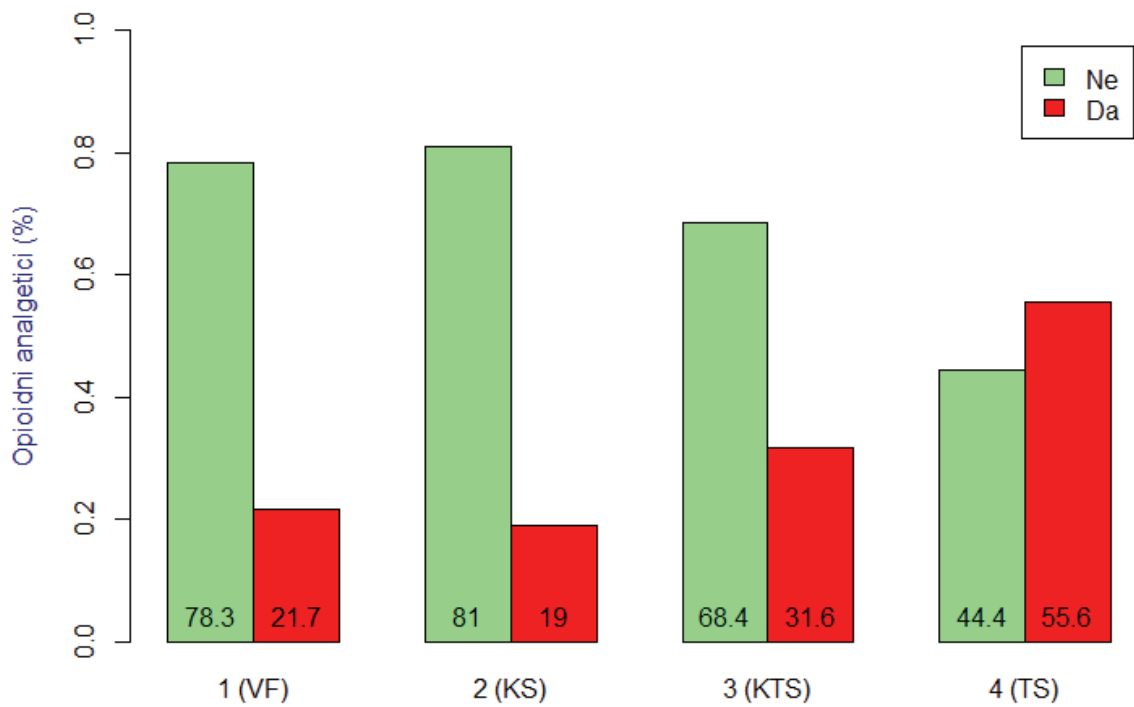
Slika 5.7. Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable s granično značajnim razlikama između klasa koje predstavljaju dijagnoze kroničnih bolesti i senzorne/funkcionalne poremećaje

Tablica 5.26. Razlike u kategorijskim varijablama: lijekovi s učinkom na mentalne funkcije

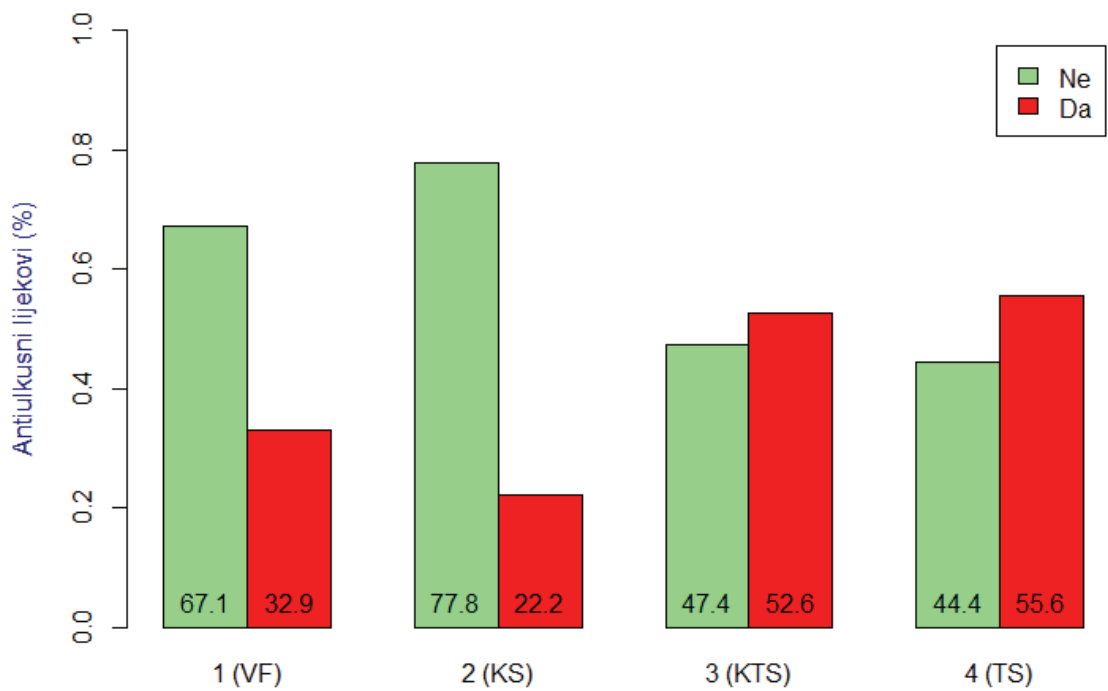
Lijek	p*
Benzodiazepini ili lijekovi sa sedativnim djelovanjem	0,07
Nesteroidni protuupalni lijekovi	0,64
Antidepresivi	0,33
Opioidni analgetici	<b>0,01</b>
Beta-blokatori	0,75
Diuretici	0,24
Antiulkusni lijekovi	<b>0,01</b>
Antihistaminici	0,30
Hormoni	0,32
Kortikosteroidi	0,64

\* $\chi^2$  test ili Fisherov egzaktni test (sivo obojeno);  
masno otisnute vrijednosti – značajne p-vrijednosti

Od lijekova s učinkom na mentalne funkcije, razlikovanju ispitanika između pojedinih klasa doprinose opioidni analgetici i antiulkusni lijekovi, dok benzodiazepini ili lijekovi sa sedativnim djelovanjem pokazuju graničnu značajnost (Tablica 5.26.) (Slika 5.8.).

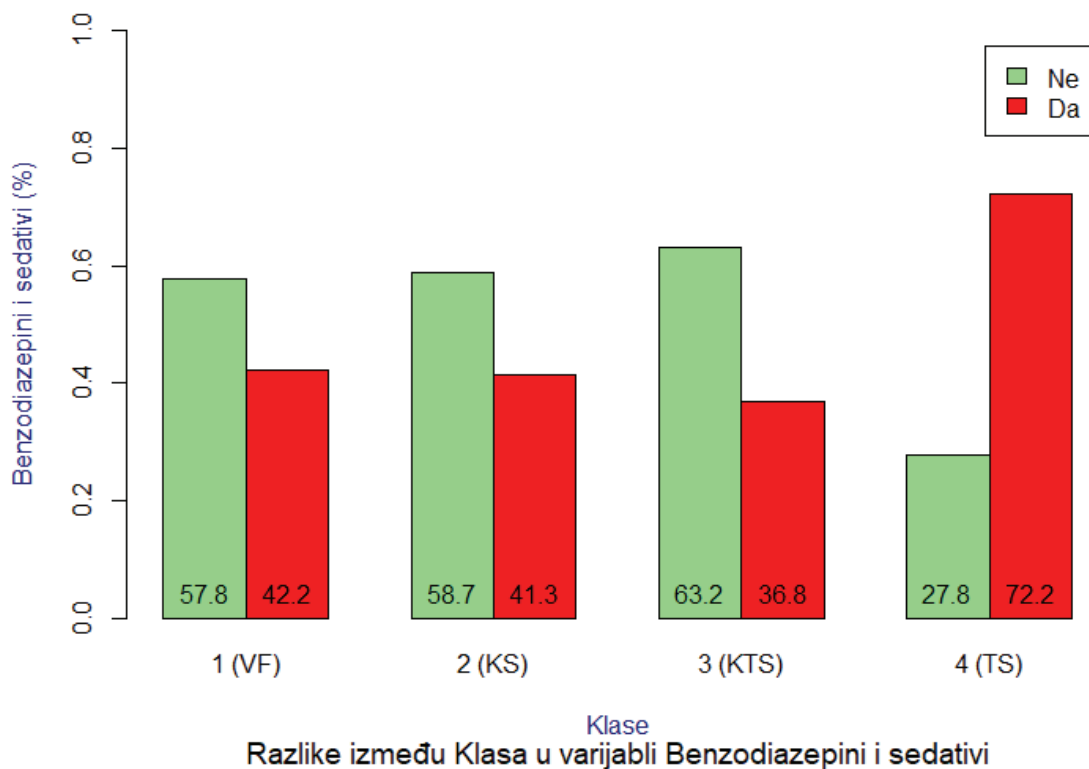


Razlike između Klasa u varijabli Opioidni analgetici



Razlike između Klasa u varijabli Antiulkusni lijekovi





Slika 5.8. Grafički prikaz frekvencija za kategorijske varijable koje predstavljaju lijekove s učinkom na mentalne funkcije koje se značajno ili granično značajno razlikuju između klasa

Opioidne analgetike više su uzimali ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), s tim da je u klasi 4 (TS) veći dio ispitanika uzimao te lijekove. Antiulkusne lijekove više su uzimali ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS). Najviše benzodiazepina i lijekova sa sedativnim djelovanjem propisano je ispitanicima u klasi 4 (TS).

### 5.5. Regresijski modeli predviđanja pripadnosti ispitanika pojedinim klasama

Prije početka formiranja regresijskih modela, potencijalne ulazne varijable ispitane su na kolinearnost, primjenom jednostavne linearne korelacije, te na multikolinearnost (slučaj kada nekoliko prediktorskih varijabli međusobno jako korelira), primjenom VIF indeksa.

Utvrđen je visoki stupanj linearne korelacije (koeficijent korelacije  $r$ ) između parova varijabli:

- kolesterol i LDL kolesterol (0,93)
- BMI i obujam struka (0,66)
- BMI i obujam nadlaktice (0,68)
- obujam struka i obujam nadlaktice (0,60)
- broj lijekova i broj lijekova s djelovanjem na mentalne funkcije (0,90).

Ispitivanjem multikolinearnosti, kao visoko problematična varijabla ( $VIF > 10$ ) pokazala se varijabla kolesterol te u manjoj mjeri varijable ukupan broj lijekova ( $VIF = 6,47$ ) i broj lijekova za mentalne bolesti ( $VIF = 7,15$ ), a u graničnom području značajnosti VIF indeksa bile su varijable obujam struka ( $VIF = 2,93$ ), BMI ( $VIF = 2,79$ ), serum kreatinin ( $VIF = 3,92$ ), broj eritrocita i hemoglobin ( $VIF = 2,04$ ).

Budući da su nađene visoke korelacije za pojedine varijable mogle utjecati na performance regresijskih modela, pojedine od potencijalno ulaznih varijabli za model oduzete su s prvobitnog popisa varijabli.

Od ponuđenih ulaznih varijabli postupak modeliranja automatski odabire one varijable koje imaju utjecaja na zavisne varijable, tj. na pripadnost određenim klasama, tako da su u modele ušle samo one varijable s vrijednostima ( $\Pr(>|z|)) < 0,05$ .

Tablica 5.27. Vjerojatnost pripadnosti određenoj klasi na osnovi rezultata na GAS, GDS i MMSE testovima

	Klasa 2 (KS)* N=63		Klasa 3 (KTS) N=21		Klasa 4 (TS) N=18	
	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)
MMSE 1 † = iznad**	-3,14	0,08 (0,00 - 0,3)	-4,88	0,00 (0,00 - 0,02)	-2,10	0,26 (0,09 - 0,7)
MMSE 3 = iznad	-6,75	0,00 (0,00 - 0,01)				
MMSE 4 = iznad	-4,13	0,06 (0,02 - 0,2)	-3,29	0,04 (0,01 - 0,2)	-3,08	0,13 (0,04 - 0,40)
Anksioznost = povećani stupanj					2,82	8,72 (2,46 - 30,87)
Disforija = povećani stupanj					2,14	3,98 (1,37 - 11,50)

AIC: 280,10

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*)

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

† MMSE 1 = orijentacija u vremenu; MMSE 3 = smanjena pažnja; MMSE 4 = odgođeno pamćenje

\*\*U model su ušle samo varijable s  $(Pr(>|z|)) < 0,05$ .

Rezultati na MMSE testu ispod srednje vrijednosti za cijeli uzorak te rezultati na testovima GAS i GDS iznad srednje vrijednosti za uzorak i to za domene koje su pokazale značajne razlike između klasa, uzete su u model kao nezavisne varijable za model (Tablica 5.27.). Postupkom modeliranja automatski se probire koje će nezavisne varijable i smjer njihove povezanosti (pozitivan ili negativan) sa zavisnim varijablama (pripadnost pojedinim klasama) biti sastavni dio modela.

Rezultati u Tablici 5.27. pokazuju da praktičnu prediktivnu vrijednost imaju domene povećan stupanj anksioznosti i disforija za pripadnost klasi 4 (TS). Pojedini aspekti smanjene kognitivne funkcije (negativan predznak) imaju utjecaja na pripadnost svim klasama s patološkim fenotipom, a to su klase 2 (KS), 3 (KTS) i 4 (TS), u odnosu na klasu 1 (VF). Ti specifični aspekti kognitivne funkcije ukazuju na poremećaje kao što su orijentacija u vremenu i odgođeno pamćenje. Aspekt kognitivne funkcije smanjena pažnja ima utjecaj specifično na pripadnost klasi 2 (KS).

Tablica 5.28. Regresijski model: sociodemografska obilježja

	Klasa 2 (KS)*		Klasa 3 (KTS)		Klasa 4 (TS)	
	N=63		N=21		N=18	
	z- vrijednost	OR (95% CI)	z- vrijednos	OR (95% CI)	z- vrijednos	OR (95% CI)
Obrazovanje = niže**	2.53	2.22 (1.32-3.73)	2.67	4.44 (1.78-11.1)	2.69	4.71 (1.82-12.16)
Hobi = da	-2.69	0.37 (0.20-0.68)				
Hospitalizacija = da			3.16	10.56 (3.09-36.107)		
Depresija/ anksioznost u ranijoj životnoj dobi = da					3.34	19.61 (4.53-84.94)

AIC: 503.75

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*)

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

\*\* U model su ušle samo varijable s  $(Pr(>|z|)) < 0,05$ . Budući da niti jedan ispitanik u klasi 3 (KTS) nije seksualno aktivan, iako je varijabla *seksualna aktivnost* = da načelno probrana u model, visoke vrijednosti separacijskih parametara z i OR mogle su se smatrati pogreškom klasifikacije (engl. *Misclassification Error*). Shodno tome, tu varijablu smo isključili iz modela te preračunali parametre modela.

Sve potencijalno ulazne varijable probrane su u model, osim varijable broj stresnih događaja (i uz iznimku varijable seksualna aktivnost). Model u Tablici 5.28. pokazuje da postoji značajan utjecaj nižeg stupnja obrazovanja na pripadnost svim trima patološkim fenotipovima, posebno fenotipovima koji predstavljaju razvijeno stanje tjelesne nemoći, a to su klase 3 (KTS) i 4 (TS).

Smanjen interes za hobije obilježje je klase 2 (KS) iako s malom prediktivnom vrijednosti. Podatak o prethodnim hospitalizacijama ima prediktivnu vrijednost za pripadnost klasi 3 (KTS), dok je podatak o postojanju anksioznosti/depresije u ranoj životnoj dobi indikativan za pripadnost klasi 4 (TS).

Tablica 5.29. Regresijski model: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji

	Klasa 2 (KS)* N=63		Klasa 3 (KTS) N=21		Klasa 4 (TS) N=18	
	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)
Komorbiditeti						
somatskih bolesti						
(ukupan broj dijagnoza kroničnih bolesti)**	2,88	1,47 (1,18 - 1,84)				
-----						
Bolesti gornjeg						
dijela gastro intestinalnog sustava = da	-2,15	0,43 (0,23 - 0,82)				
-----						
Potpomognut hod						
ili vidljive smetnje hoda = da (10 slučajeva)			2,82	13,46 (2,95 - 61,29)		
-----						
Ukupan broj						
senzornih/funkcionalnih poremećaja	-2,65	0,58 (0,41- 0,81)				

AIC: 512,84

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*)

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

\*\*U model su ušle samo varijable s  $(Pr(>|z|)) < 0,05$ .

Ulazne varijable za ovaj regresijski model bile su broj dijagnoza kroničnih bolesti i broj senzornih/funkcionalnih poremećaja, kao i sve dijagnoze i senzorni/funkcionalni poremećaji. Zbog izrazite nesimetričnosti klasa za neke varijable, te su varijable razdvojene u zasebne modele (Tablice 5.29. i 5.30.).

Značajnu prediktivnu vrijednost za pripadnost klasama s kognitivnim poremećajem, tj. klasama 2 (KS) i 3 (KTS), ima dijagnoza kroničnog srčanog popuštanja, dok veći broj komorbiditeta povećava vjerojatnost za postojanje patoloških fenotipova, što označava klasa 2 (KS) u odnosu na klasu 1 (VF).

Smanjen utjecaj na pripadnost klasi 2 (KS) imaju obilježja kao što su broj propisanih antiulkusnih lijekova i broj senzornih/funkcionalnih poremećaja, što ispitanike u toj klasi može razlikovati od ispitanika u drugim patološkim klasama, tj. klasama 3 (KTS) i 4 (TS).

Poteškoće hoda visoko su prediktivne za pripadnost klasi 3 (KTS), dok je podatak o prethodnim padovima indikativan za pripadnost klasi 4 (TS).

Tablica 5.30. Regresijski model: dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji

	Klasa 2 (KS) N=63		Klasa 3 (KTS) N=21		Klasa 4 (TS) N=18	
	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)
Kronično srčano popuštanje = da**	2,27	5,03 (1,56 -16,21)	2,60	8,19 (2,16 - 30,99)		
Prethodni padovi = da					3,32	6,63 (2,59 - 16,95)

AIC: 527,66

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*)

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

\*\*U model su ušle samo varijable s  $(Pr(>|z|)) < 0,05$ .

Tablica 5.31. Regresijski model: lijekovi

	Klasa 2 (KS)* N=63		Klasa 3 (KTS) N=21		Klasa 4 (TS) N=18	
	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)
Benzodiazepini i/ili sedativi = ne**			1,02	1,02 (0,26-3,17)		

AIC: 538,61

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*)

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

\*\*U model su ušle samo varijable s ( $\Pr(>|z|) < 0,05$ ).

Jedina varijabla, od potencijalne tri ulazne varijable, koja je ušla u model, je varijabla benzodiazepini i lijekovi sa sedativnim djelovanjem (Tablica 5.31.). Manje propisivanje tih lijekova ispitanicima u klasi 3 (KTS) u odnosu na ispitanike u klasi 1 (VF), nego što je to npr. slučaj s ispitanicima u klasi 4 (TS), može doprinijeti razlikovanju ispitanika u klasama 3 (KTS) i 4 (TS).



Tablica 5.32. Regresijski model: antropometrijske mjere i laboratorijski nalazi

	Klasa 2 (KS)* N=63		Klasa 3 (KTS) N=21		Klasa 4 (TS) N=18	
	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)	z-vrijednost	OR (95 % CI)
HDL				0,12		
Kolesterol (mmol/L)**			-2,11	(0.02 – 0.63)		
Glukoza u krvi natašte (mmol/L)	2,64	1,23 (1.1 – 1.4)				
Obujam nadlaktice (cm)			-2,15	0,84 (0.73 – 0.96)		
Stupanj glomerularne filtracije (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )			-2,35	0,97 (0.96 – 0.99)	-2,37	0,97 (0.95 – 0.99)
Hemoglobin (g/L)	3,04	1,06 (1.03 – 1.09)				

AIC: 491,98

OR (engl. *Odds Ratio*); CI (engl. *Confidence Interval*); za izračun 95% CI korištena je formula  $SE(\log OR)$ , u R-statistici, prema kojoj je  $95\% CI = \text{mean difference} \pm 1.96 \times SE$

\*klasa 2 (KS) = kognitivno slabi; klasa 3 (KTS) = kognitivno i tjelesno slabi; klasa 4 (TS) = tjelesno slabi; klasa 1(VF) (visoko funkcionalni ispitanici), N=161, je kontrolna klasa

\*\*U model su ušle samo varijable s  $(Pr(>|z|)) < 0,05$ .

Zbog multikolinearnosti, s popisa potencijalno ulaznih varijabli za model prikazan u Tablici 5.32. isključena je varijabla broj eritrocita, a ostavljena varijabla hemoglobin. Sve ostale potencijalno ulazne varijable probrane su u model. Pri tome su varijable glukoza u krvi natašte i hemoglobin bitne za pripadnost klasi 2 (KS), a smanjena bubrežna funkcija, predstavljena varijablom stupanj glomerularne filtracije, ukazuje na pripadnost klasama 3 i 4 (KTS i TS). Varijable koje ukazuju na smanjeni obujam nadlaktice te smanjenu vrijednost HDL kolesterola, specifične su za klasu 3 (KTS).

## 6. Rasprava

### 6.1. Rasprava o rezultatima prethodnog istraživanja - ispitivanje faktorske strukture ljestvica GDS i GAS i deskriptivna statistika za testove GDS, GAS, MMSE i *frailty*

Ljestvice GDS i GAS primijenjene su u ovome radu radi boljeg razlikovanja poremećaja mentalnog stanja od kognitivnog poremećaja i stanja tjelesne nemoći, a s ciljem utvrđivanja kombinacija tih poremećaja na način kako se oni pojavljuju u općoj populaciji (72, 73).

Za te ljestvice, koje prethodno nisu korištene u našoj sredini, obavljen je postupak dvostrukog prevođenja (pogledati *Prilozi za prijevod originalnih ljestvica*) te je ispitana njihova konstruktna valjanost za ispitivanu populaciju primjenom metode konfirmatorne faktorske analize. Za potvrdu valjanosti, provjereno je i pristajanje dobivenih modela na drugom, sličnom uzorku ispitanika.

Za GDS ljestvicu, koja u originalnoj verziji sadrži 30 čestica, kao najbolji model pokazao se model od 10 čestica i s faktorima nazvanim *disforija* i *odsutnost pozitivnog raspoloženja* (Tablice 5.1. – 5.3.). Disforija je definirana kao promijenjeno emocionalno stanje, stanje nezadovoljstva, nemira, osjećaja težine i manjka energije, koje se ne može poistovjetiti s depresijom niti mjeriti nekom jednoznačnom mjerom, ali koje smanjuje životne i djelatne kapacitete neke osobe te ima negativan utjecaj na razvoj tjelesnog komorbiditeta i kognitivno funkcioniranje (100). Utvrđene domene te nove, hrvatske verzije GDS testa, u skladu su s obilježjima depresije starije dobi, a to su nespecifični i obično blago izraženi simptomi (35).

Dobro pristajanje dobivenog modela na opću populaciju starije dobi s našeg područja potvrđeno je visokim stupnjem pouzdanosti testa (Cronbachov *alpha*) i to i na skupini ispitanika i na testnoj skupini (Tablica 5.2., Slika 5.1.). Slična istraživanja provedena u drugim zemljama pokazala su da broj domena i broj čestica GDS ljestvice može znatno varirati, ovisno o stupnju izraženosti depresije i kognitivnih poremećaja te o kulturološkim obilježjima ispitivane populacije, kao i o lingvističkim razlikama u značenju pojedinih izraza navedenih u ljestvici (100). Domene koje su se pokazale najstabilnijima su upravo ove dvije koje smo i mi utvrdili na našem uzorku ispitanika, dok se domena nazvana *socijalno povlačenje-apatija-kognitivni poremećaj* pokazala važnom na uzorcima ispitanika s jače izraženim kognitivnim i funkcionalnim poremećajima. Upravo zbog mogućnosti primjene i u takvih pacijenata, GDS ljestvica smatra se pogodnom za probir na depresiju u osoba starije

dobi. To jedino nije moguće u slučajevima jasno izražene demencije što je u našem istraživanju i bio isključni kriterij (74, 101).

Ispitivanje faktorske strukture GAS ljestvice pokazalo je da se ispitanici mogu najbolje opisati jednofaktorskom skalom od 10 čestica (Tablice 5.4. – 5.6.). U usporedbi s originalnim upitnikom, gubitak konvergentne valjanosti bio je zanemariv, dok je pouzdanost (Cronbachov *alpha*) bila samo neznatno manja. Dobro pristajanje ovoga modela na opću populaciju starije dobi u našoj sredini potvrđeno je i testiranjem modela na drugom, sličnom uzorku ispitanika (Slika 5.2.). Jednofaktorska skala, iako s punim brojem od 25 čestica u testu, dobivena je u validacijskim postupcima provedenim u nekim drugim europskim zemljama (102, 103).

Sustavno ispitivanje osoba starije dobi na anksioznost sve do nedavno bitno je zaostajalo za ispitivanjem na depresiju iz razloga što su simptomi anksioznosti manje specifični od simptoma depresije, posebno u osoba starije dobi, te su često istovjetni simptomima somatskih bolesti i stanja (104). Dosadašnja iskustva s primjenom GAS testa potvrđuju dobra svojstva toga testa u prepoznavanju stanja anksioznosti u osoba starije dobi pa čak i u onih s višestrukim somatskim poremećajima (73, 105). Podatci iz literature podudaraju se u činjenici da je taj poremećaj učestaliji u žena nego u muškaraca, s čime u skladu su i naši rezultati (104).

Ispitivanje naših ispitanika na kognitivnu funkcije MMSE testom pokazalo je da je prosječna vrijednost rezultata toga testa na razini normalnog funkcioniranja i to i za muškarce i za žene (MMSE 25,5 i 25,2 ± 3,4 SD) (Tablica 5.7.). Da se u ispitanika pretežito radi o blagom stupnju kognitivnog poremećaja govori i podatak da veći dio ispitanika s pozitivnim rezultatom testa ima blagi stupanj kognitivnog poremećaja (MMSE 23 – 18), dok ih samo nekolicina ima teži stupanj (MMSE ≤ 17) (Tablica 5.9.) (75).

Blagi kognitivni poremećaj (engl. *Mild Cognitive Impairment*) (MCI) smatra se prijelaznom fazom u kontinuitetu između normalnog starenja i nastanka demencija, posebno Alzheimerovog tipa, a koju je moguće objektivizirati psihometrijskim testovima (106). Iako je poznato da žene češće imaju taj tip demencije od muškaraca, u stanju blagog kognitivnog poremećaja takva spolna pristranost nije uočena. To se objašnjava činjenicom da postoji više tipova kognitivnih poremećaja koji se razlikuju po etiologiji (npr. Alzheimerov ili vaskularni tip), stupnju nastalih patoloških promjena u mozgu i vrsti i stupnju poremećaja na psihometrijskim testovima (107). To se smatra razlogom uočenih razlika između pojedinih osoba s blagim kognitivnim poremećajem u dinamici napredovanja prema demencijama.

Znatne uočene regionalne razlike u prevalenciji blagog kognitivnog poremećaja pripisuju se razlikama stanovništva u sociodemografskim i etnokulturalnim obilježjima (108). U istraživanju koje je prije nekoliko godina provedeno u gradu Zagrebu na populaciji pacijenata opće/obiteljske medicine starih 65 i više godina, primjenom MMSE testa je nađena učestalost toga poremećaja od 18,30 % (79). Veća učestalost toga poremećaja u našim rezultatima, od 31,6 %, može se objasniti lošijom ekonomskom situacijom u istočnom dijelu Hrvatske u odnosu na veći dio ostalog dijela RH te i lošijim socioekonomskim statusom ispitanika u ovome istraživanju i većom učestalošću kroničnih bolesti u odnosu na nacionalni prosjek (109).

Od pojedinih domena MMSE testa, domene *odgođeno pamćenje* (maksimalni broj bodova 3) i *razumijevanje* (maksimalni broj bodova 9) pokazuju najveće odstupanje prosječnih vrijednosti od maksimalno mogućeg broja bodova za te domene (Tablica 5.7.) (75). Te dvije domene mjere mnestičke funkcije i u dosadašnjim istraživanjima pokazale su se kao najvažnije u praćenju progresije blagog kognitivnog poremećaja prema demenciji (110). Od ostalih domena MMSE testa, odstupanje prosječnih vrijednosti rezultata nađeno je još i za domene *poremećena orijentacija u vremenu* i *smanjena pažnja*, koje se u literaturi također navode kao one funkcije čijim praćenjem se može povećati prognostička vrijednost MMSE testa za demencije (111, 112). U domeni *pažnja*, žene su pokazale značajno niže rezultate od muškaraca. Ako se uzme u obzir činjenica da smanjena pažnja može biti i simptom anksioznosti te da žene pokazuju veći stupanj anksioznosti od muškaraca, teško je reći koji je pravi uzrok smanjenja te funkcije - kognitivni ili anksiozni poremećaj (104, 113).

Testom za ispitivanje tjelesne nemoći nađen je ukupno viši stupanj tjelesne nemoći u žena nego u muškaraca (Tablica 5.7.) te žene imaju i veći udio u *frailty* stanju (17,4 % u odnosu na 7,7 %) iako se razlika nije pokazala statistički značajnom (Tablica 5.8.). U prethodnim istraživanjima utvrđeno je da je prevalencija *frailty* statusa općenito veća u žena nego u muškaraca te da se povećava s dobi (30, 80).

## **6.2. Deskriptivna statistika za varijable korištene u istraživanju**

### **6.2.1. Sociodemografski čimbenici i stresni događaji**

U našem istraživanju najviše ispitanika bilo je sa osnovnoškolskim ili srednjim obrazovanjem (Tablica 5.10.). Niži stupanj obrazovanja poznat je kao jedan od glavnih predisponirajućih

čimbenika za razvoj mentalnih poremećaja i demencija u osoba starije dobi te je utvrđen i kao čimbenik rizika za razvoj tjelesne nemoći (21, 35, 106). Većina ispitanika ima partnera, ali ne dijele uvijek s njima zajednički suživot, budući da ispitanici većinom stanuju sami. To ukazuje na potrebu osoba starije dobi koje žive same da ostvare povezanost i bliskost s drugom osobom. Poznato je da su samački život, isključenost iz obitelji i šire društvene zajednice situacije s kojima se osobe starije dobi često suočavaju, a koje u njih mogu potaknuti negativne emocije i nepovoljno utjecati na kognitivno funkcioniranje (42, 114). Još više nego samački život, kao izvor stresa u osoba starije dobi, u literaturi se navodi subjektivni osjećaj usamljenosti (16). Nešto manje od polovine ispitanika u ovome istraživanju (44 %) izjavilo je da ima takav osjećaj, što je veća proporcija od one koju čine ispitanici koji su bez partnera, a manja proporcija od one koju čine ispitanici koji stanuju sami. Čimbenici kao što su bavljenje hobiem ili nekom drugom aktivnošću te seksualna aktivnost rijetko se propituju u istraživanjima o starijim osobama, a mogli bi imati utjecaja na osjećaj usamljenosti te biti povezani s ukupnim tjelesnim, mentalnim i kognitivnim funkcioniranjem osoba starije dobi (115, 116). Oko 1/4 ispitanika u ovome istraživanju izjavilo je da je još seksualno aktivno, a oko 1/3 ispitanika da ima neku dodatnu aktivnost ili hobi. Važno je znati i podatak o postojanju mentalnih bolesti i poremećaja u mlađoj životnoj dobi jer su ti poremećaji obično kroničnog tijeka i mogu imati negativnog utjecaja na zdravstveno stanje i kognitivno funkcioniranje osoba starije dobi (104, 117). Oko 3 % naših ispitanika imalo je depresivni i/ili anksiozni poremećaj koji je započeo u mlađoj životnoj dobi. Što je bilo i za očekivati, navike kao što su pušenje i alkoholizam rijetke su u ovih ispitanika starije dobi. Mogući uzroci su izbjegavanje tih navika zbog prisustva kroničnih bolesti i polifarmacije te slabija percepcija stresa svakodnevnog života nego što je to u osoba mlađe dobi, a za koju je poznato da potiče nastanak takvih navika (37).

Od stresnih životnih događaja, najčešći su bili oni za koje se i u literaturi navodi da su tipični za osobe starije dobi, a to su osobna bolest i bolničko liječenje te bolest ili smrt bliskih osoba (Tablica 5.11.) (118).

### **6.2.2. Dijagnoze kroničnih bolesti i senzorni/funkcionalni poremećaji**

Ispitanici se znatno međusobno razlikuju po broju dijagnoza kroničnih bolesti (0 – 10) te broju senzornih/funkcionalnih poremećaja (0 - 5), što ukazuje na veliku heterogenost

kliničkih fenotipova, što je i glavno obilježje populacije osoba starije dobi opterećene kroničnim bolestima i multimorbiditetom (Tablica 5.12.) (11, 12). Ta heterogenost je razlog što rezultati epidemioloških istraživanja o multimorbiditetu nisu od osobite koristi lokalnim pružateljima zdravstvenih usluga, a zbog razlika koje postoje u učestalosti i strukturi tih bolesti između pojedinih regija (119).

U našem istraživanju najčešća dijagnoza bila je hipertenzija (Tablica 5.12.). Kao i inače najčešća kronična bolest u populaciji osoba starije dobi i praćena brojnim komorbiditetima kao što su pretilost, dislipidemija, poremećaj tolerancije glukoze, DM2 i KVB i kronična bubrežna bolest, hipertenzija se često nalazi u kombinacijama s drugim kroničnim bolestima te značajno doprinosi razvoju multimorbiditeta i slabljenju funkcionalnog kapaciteta osoba starije dobi (65, 120). Poznato je npr. da su KVB važan čimbenik rizika za razvoj kognitivnog deficita (45). DM2, KVB i kronična bubrežna bolest su prepoznate kao najvažnije pojedinačne bolesti koje dovode do stanja tjelesne nemoći (25, 121, 122). Zbog tih spoznaja, sve više se mogu čuti mišljenja stručnjaka da bi pri planiranju skrbi za osobe starije dobi s hipertenzijom trebalo uzeti u obzir i postojanje tjelesne nemoći te prateći komorbiditet i psihosocijalne čimbenike (120).

Među dijagnozama s najvećom učestalosti u ovome istraživanju su i dijagnoze osteoartritisa i bolnih križa (lumbalni sindrom), koje su i inače poznate kao najčešće mišićno-koštane bolesti (Tablica 5.12.) (123). To je u skladu sa starijom dobi i prevlašću žena u uzorku ispitanika, a koje su tim bolestima sklonije nego muškarci (124). Prema novijim spoznajama, mišićno-koštane bolesti se često nalaze u osoba s više komorbiditeta, posebno u socioekonomski slabije razvijenim sredinama (125). U velikom populacijskom istraživanju provedenom u Njemačkoj, kao šest najčešćih kroničnih bolesti i stanja utvrđene su bolesti iz kruga KVB i mišićno-koštanih bolesti, kao što su hipertenzija, dislipidemija, lumbalni sindrom, DM2, osteoartritis i koronarna srčana bolest. Te su bolesti bile odgovorne za gotovo polovinu pojavnosti multimorbiditeta (65).

Isti čimbenici, tj. starija dob ispitanika i veća zastupljenost žena nego muškaraca, mogli bi objasniti i veliku zastupljenost dijagnoze anksiozno-depresivnog poremećaja u našem istraživanju (Tablica 5.12.) (104, 117). Pri tome treba napomenuti da se dio tih dijagnoza odnosi na poremećaje spavanja, a zbog potrebe da se propisivanje lijekova veže s odgovarajućom dijagnozom bolesti. Obiteljski liječnici u našoj sredini za poremećaje spavanja skloniji su propisivati tradicionalne lijekove, kao što su lijekovi s anksiolitičkim i sedativnim djelovanjem, a koji su primarno indicirani za anksiozno-depresivne poremećaje,

nego novije lijekove specifično namijenjene za poremećaje spavanja, kao što su lijekovi s hipnotičkim djelovanjem [primjedba doktorandice na osnovi osobnih rezultata drugog istraživanja]. Međutim, poznato je i da postoji uska povezanost između kroničnih bolnih stanja izazvanih mišićno-koštanim bolestima, poremećaja spavanja i mentalnih poremećaja, posebno u žena starije dobi (126, 127). Da su kombinacije takvih stanja prisutne i u naših ispitanika, osim velike zastupljenosti dijagnoza anksiozno-depresivnog poremećaja i mišićno-koštanih bolesti, na to ukazuje i velika zastupljenost kronične boli među senzornim/funkcionalnim poremećajima (Tablica 5.12.).

Na osnovi ove rasprave, jasno je da bi pri planiranju skrbi za osobe starije dobi kronične bolesti i druga gerijatrijska stanja trebalo razmatrati kao skupine funkcionalno povezanih poremećaja, a ne kao niz pojedinačnih dijagnoza i poremećaja.

### **6.2.3. Lijekovi i lijekovi s djelovanjem na mentalne funkcije**

Najveći broj ispitanika uzima nekoliko lijekova iako broj može biti sve do ukupno 15 lijekova, što ukazuje na opće prisutnu polifarmaciju (Tablica 5.13.). Iako su od pojedinačnih lijekova analizirani samo lijekovi s utjecajem na mentalne funkcije, vidljivo je da veliki dio ispitanika uzima 1-5 takvih lijekova (medijan  $\pm$  interkvartilni raspon), što može imati utjecaja na njihove aktualne mentalne i kognitivne sposobnosti te i druge izvršne funkcije, kao što su koordinacija i stabilnost pri hodanju.

Znatan udio dijagnoza bolesti mišićno-koštanog sustava i anksiozno/depresivnih poremećaja, uz relativno veliku zastupljenost stanja kronične boli, objašnjavaju i visoki postotak ispitanika kojima se dugoročno propisuju lijekovi s analgetskim i anksiolitičkim ili sedativnim djelovanjem (Tablica 5.13.). Poznato je da lijekovi s anksiolitičkim ili sedativnim djelovanjem te opioidni analgetici, kao lijekovi izbora za medikamentno liječenje kronične boli, imaju najveći utjecaj, od svih lijekova koji se propisuju na recept, na mentalne funkcije, što posebno dolazi do izražaja u osoba starije dobi (128, 129). Pri tome je posebno opasan sinergistički sedativni učinak tih lijekova, a što je i česta pojava u osoba starije dobi koje zbog kroničnih bolova i smetnji spavanja često istovremeno uzimaju te dvije vrste lijekova.

Povećano propisivanje lijekova s analgetskim djelovanjem može objasniti i podatak o visokom postotku osoba kojima se propisuju antiulkusni lijekovi, a slijedom toga i visoki postotak osoba s dijagnozama bolesti gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (Tablice 5.12.



i 5.13.). Naime, antiulkusni lijekovi se dodaju analgeticima kao konkomitantna terapija, tj. u svrhu zaštite želučane sluznice od komplikacija koje bi mogle nastati uslijed dugotrajne primjene analgetika i drugih lijekova (130).

#### **6.2.4. Antropometrijske mjere**

Počevši od srednje dobi, sastav i oblik ljudskog tijela progresivno se mijenjaju i te promjene postaju još izraženije u kasnijoj dobi (83). Najvažnijim od tih promjena smatraju se smanjenje ukupne nemasne mase tijela (mišići i organi) i posebno mišićne mase te povećanje količine masti, što je praćeno i promjenama u distribuciji masnog tkiva, posebno povećanim nakupljanjem masnog tkiva u području abdomena i visceralnih organa.

Kao mjere tih promjena, u kliničkim i epidemiološkim istraživanjima te u kliničkoj praksi, tradicionalno se primjenjuju glavne antropometrijske mjere, kao što su: indeks tjelesne mase (BMI), koji služi kao mjera opće uhranjenosti i ukupne količine tjelesne masti, obujam struka, koji mjeri povećanje visceralnog masnog tkiva te obujam srednjeg dijela nadlaktice, čije smanjenje s dobi se pokazalo kao proporcionalno gubitku mišićne mase (83). Mjere BMI i obujam struka dugo godina se primjenjuju i kao mjere pretilosti u procjeni rizika za KVB, slijedom činjenice da povećana masa tijela odražava nutritivski suficit i s tim povezano povećano nakupljanje masnog tkiva u tijelu (131).

Međutim, sve više se uviđa da antropometrijske mjere nisu dovoljno dobre kao mjere starenja jer ne odražavaju zdravstvene rizike na isti način kao što je to u osoba mlađe dobi (83). Tako npr., vrijednosti BMI mogu ostati iste iako je došlo do značajnih promjena u sastavu tijela praćenih smanjenjem mase mišićnog, a povećanjem mase masnog tkiva. Isto tako, u osoba starije dobi je česta pojava da povećanje vrijednosti BMI ne prati razmjerno povećanje vrijednosti obujma struka. U velikoj epidemiološkoj Roterdamskoj studiji, utvrđeno je da samo pretilost abdominalnog tipa, čak i bez povećanja vrijednosti BMI, značajno povećava rizik nastanka KVB, dok samo povećan BMI, bez pretilosti abdominalnog tipa, ne povećava taj rizik (132).

Nadalje, gubitak na tjelesnoj masi u osoba starije dobi ima drugačije značenje nego u osoba mlađe dobi i obično je povezan s većim gubitkom mišićnog nego masnog tkiva, a time i s povećanim rizikom mortaliteta, posebno ako već od ranije tjelesna masa nije bila povećana (83). To je dovelo do zapažanja da, paradoksalno nalazima u općoj populaciji, u osoba starije



dobi, prednost u preživljavanju čini povećana, a ne smanjena tjelesna masa - pojava nazvana kao „paradoks pretilosti“ (engl. *obesity paradox*) (133). Štoviše, pojava da su u osoba starije dobi povišene, a ne snižene vrijednosti tradicionalnih KV čimbenika rizika, kao što su BMI, sistolički krvni tlak i serumski kolesterol, povezane s povećanim rizikom mortaliteta, nazvana je „paradoks čimbenika rizika“ (engl. *risk factors paradox*) ili „obrnuta epidemiologija“ (engl. *reverse epidemiology*) (134). Ta pojava je posebno povezana s uznapredovalim stupnjevima nekih kroničnih bolesti i stanja, kao što su kronična bubrežna bolest, kronično srčano popuštanje, KOPB i jetrena ciroza. Ta stanja su poznata i kao povezana s razvojem gerijatrijskih sindroma obilježenih smanjenjem tjelesne mase i veličine tijela (engl. *body shrinking*), kao što su sindrom tjelesne nemoći, malnutricija i sarkopenija (135, 136). Iako ti sindromi odražavaju različite patofiziološke procese u tijelu, svi su povezani s povećanim stupnjem upale (20). Razvoj tih sindroma može dijelom biti posljedica i smanjene mobilnosti i neadekvatne nutricije, što su česte pojave u osoba starije dobi, a na koje bi se moglo utjecati primjenom preventivnih mjera.

Stanje tjelesne nemoći originalno je definirano gubitkom mišićne i ukupne tjelesne mase, tj. smanjenjem veličine tijela (19). Utvrđeno je da su tjelesna nemoć i malnutricija srodni, ali ne potpuno identični sindromi (137). Nedavna meta-analiza pokazala je da oko 2/3 osoba starije dobi s malnutricijom ima i tjelesnu nemoć, a da je nešto manje od 10% osoba s tjelesnom nemoći i pothranjeno (136). Zanimljive podatke dalo je nedavno istraživanje koje je ukazalo na preklapanje između sindroma povezanih s gubitkom tkiva, kao što su sarkopenija, tjelesna nemoć, malnutricija i kaheksija, s tim da se pojedine osobe međusobno razlikuju po broju i zastupljenosti tih sindroma (138).

Pretilost, kao globalna pojava, zahvaća i osobe starije dobi i može dodatno modificirati sastav i oblik tijela, što doprinosi raznolikosti sindroma starenja, stvarajući kombinacije suficitarnih i deficitarnih stanja. Poznato je npr. da pretilost može biti uzrokom blažih stupnjeva tjelesne nemoći (139). Na prisustnost različitih kombinacija sindroma starenja ukazuje i slijedeći primjer. Mjerenjem pojedinih komponenti tijela metodom bioelektrične impedancije, u jednoj skupini osoba starije dobi, utvrđeni su sindromi kao što su: sarkopenija (smanjenje samo mišićne mase), osteopenija (smanjenje samo koštane mase), sarkopenična osteopenija (smanjenje i mišićne i koštane mase) te još i podjela tih sindroma s obzirom na prisutnost ili odsutnost pretilosti (140).

Naime, danas kada za to postoje tehnološki preduvjeti, moguće je direktno i precizno mjeriti sastav ljudskog tijela i vršiti usporedbu takvih nalaza s funkcionalnom sposobnošću osoba

starije dobi, kao i s različitim drugim kliničkim parametrima, a u svrhu definiranja pojedinih kliničkih fenotipova starenja koji odražavaju različite brzine starenja. Usporedbom tradicionalnih antropometrijskih mjera, koje su jednostavne za primjenu i lako dostupne, s rezultatima mjerenja sastava tijela, moguće je unaprijediti i kliničku primjenu tih starijih mjera. Tako npr. nađeno je da mjera obujam srednjeg dijela nadlaktice, koja je primijenjena i ovome istraživanju, dobro odražava gubitak mišićne mase izmjerene bioelektričnom impendacijom (84).

Shodno navedenoj heterogenosti u obliku tijela osoba starije dobi, izmjerene antropometrijske mjere u ovome istraživanju pokazuju veliku varijabilnost, od vrijednosti koje ukazuju na pothranjenost i sarkopeniju, do vrijednosti koje upućuju na ekstremnu pretilost (Tablica 5.14.).

#### **6.2.5. Laboratorijski nalazi**

U skladu s tom varijabilnošću antropometrijskih mjera te s razlikama u vrsti i stupnju komorbiditeta između ispitanika, za očekivati je, a kako naši rezultati i pokazuju, da između ispitanika postoji i velika varijabilnost u vrijednostima hematoloških i biokemijskih parametara (Tablica 5.15.). Tako su naši rezultati u skladu sa znanjem o tome da je starenje povezano s promjenama u brojnim fenotipskim obilježjima i funkcijama, a uz značajne razlike između pojedinih osoba u stupnju nastalih promjena. Tu heterogenost moguće je opisati jedino pomoću većeg broja parametara koji predstavljaju različite aspekte starenja (141).

Zapažene varijacije u hematološkim i biokemijskim parametrima mogu se donekle pripisati i djelovanju lijekova, posebno hipoglikemizantnim i hipolipemičkim lijekovima (nisu analizirani u ovome istraživanju) koji se propisuju osobama s dijagnozom DM2 i/ili KVB i koji mogu modificirati vrijednosti parametara kao što su glukoza u krvi natašte i ukupni i LDL kolesterol (142, 143). Poznato je da neki od tih lijekova imaju i protuupalno djelovanje, ali jačina toga učinka nije poznata. Na vrijednosti triglicerida i HDL kolesterola ti lijekovi nemaju direktnog utjecaja, s tim da u slučaju loše reguliranog DM2 (što dijelom može biti i posljedica neadekvatnog uzimanja lijekova), to se može odražavati i na povećanje vrijednosti triglicerida (143).

Kronična bubrežna bolest, koja nastaje u dijela osoba starije dobi kao dio tzv. neuspješnog puta starenja, tj. starenja praćenog prisutnošću metaboličkih poremećaja i KVB, povezana je s razvojem gerijatrijskih sindroma čije obilježje je gubitak mišićne i ukupne tjelesne mase, kao što su sindrom upale/malnutricije i sindrom tjelesne nemoći (25, 144, 145). To čini da prisustvo kronične bubrežne bolesti može djelovati značajno modificirajuće i na antropometrijske mjere i na brojne hematološke i biokemijske parametre (86). U tome smislu, i naši rezultati ukazuju na to da izračunata glomerularna filtracija, kao mjera bubrežne funkcije, pokazuje veliki raspon vrijednosti u ovih ispitanika starije dobi (Tablica 5.15.).

O povezanosti pojedinih patofizioloških stanja s promjenama u antropometrijskim mjerama i vrijednostima određenih hematoloških i biokemijskih parametara, govore brojne činjenice i primjeri iz literature. Poznato je npr. da pretilost abdominalnog tipa čini osnovu tzv. metaboličkog sindroma (MS), čiji osnovni patofiziološki poremećaj je inzulinska rezistencija (smanjena osjetljivost ciljnih stanica na djelovanje inzulina) i kojega obilježavaju metabolički poremećaji kao što su povišena glukoza u krvi natašte i trigliceridi te snižen HDL-kolesterol (146). Prema nekim istraživanjima, povišene vrijednosti hematoloških parametara, kao što su broj eritrocita, hemoglobin i hematokrit, predstavljaju obilježja sindroma inzulinske rezistencije (147).

Nađena je i povezanost stanja tjelesne nemoći s blagim stupnjem upale, mjerene parametrima kao što su IL-6 i CRP, te s blagim stupnjem anemije (parametar hemoglobin) (19, 148). Kao pokazatelji (biomarkeri) malnutricije, mjerene MNA (engl. *Mini Nutritional Assessment*) testom, pokazali su se sniženi BMI te hemoglobin i kolesterol (149). Zbog toga što ne postoje točne definicije tih gerijatrijskih sindroma, ni standardne mjere za njihovo prepoznavanje, nije moguće ni točnije definirati repertoar hematoloških i biokemijskih parametara koji ih obilježavaju.

Prema svemu što je rečeno, vrijednosti navedenih hematoloških i biokemijskih parametara u pojedine osobe starije dobi, odraz su zajedničkog učinka više čimbenika.

### 6.3. Rasprava o analizi latentnih klasa i opisivanje klasa

#### 6.3.1. Rasprava o analizi klasa

Misli se da se tjelesna nemoć (*frailty*) razvija postupno, no prirodni tijek toga razvoja slabo je poznat (22). Stanje koje kronološki prethodi *frailty* nazvano je *pre-frailty* i definirano prema kriterijima fenotipskog modela Fried i sur. kao stanje koje je u velikoj mjeri reverzibilno, a ima vrijednost u predviđanju nastanka i tjelesne nemoći (*frailty*) i demencija (21).

Blagi kognitivni poremećaj (MCI) koncept je kojega su definirale ekspertne skupine da bi se naglasio kontinuirani tijek razvoja kognitivnog deficita, a u svrhu poboljšanja predviđanja demencija, s tim da taj koncept ne može razlučiti radi li se o neurodegenerativnim ili vaskularnim promjenama mozga (106).

Iako je općenito prihvaćeno da su ta dva glavna sindroma starenja - tjelesna nemoć i kognitivni deficit, međusobno povezana, nije poznato koji sve fenotipski oblici postoje u konkretnoj populaciji osoba starije dobi. Iako je utvrđeno da su im mnogi mehanizmi jednaki, zajednički patofiziološki putevi razvoja tih dvaju funkcionalnih poremećaja, kao dijelova zajedničkih fenotipova, još nisu dovoljno poznati (150). Razlog je tomu taj što su se ti sindromi proučavali odvojeno, kao zasebni entiteti. Razlozi odvojenog istraživanja tih sindroma su nedostatak odgovarajućih radnih teorija i metodoloških istraživačkih pristupa.

Nedavno je međunarodna stručna skupina predstavila koncept kognitivno-tjelesne nemoći (engl. *cognitive frailty*), kao inačicu *frailty* sindroma (151). Taj koncept je definiran kao kombinacija *frailty* stanja i blagog kognitivnog poremećaja (MCI) utvrđenog psihološkim testovima - originalno pomoću ljestvice koja se koristi na američkom području, poznate kao „klinička bodovna ljestvica za demencije“ (engl. *Clinical Dementia Rating Scale*). Kognitivni deficit, kao dio toga koncepta, smatra se posljedicom vaskularnih i metaboličkih poremećaja, a ne primarnih neurodegenerativnih promjena. Stanje kognitivno-tjelesne nemoći može se naći u manjeg dijela osoba s tjelesnom nemoći (152). U prospektivnim studijama utvrđeno je da prisustvo i kognitivnog poremećaja, u usporedbi sa izoliranim stanjem tjelesne nemoći, povećava rizik od razvoja i tjelesnog disabiliteta i demencija (152, 153). Nedavno objavljena meta-analiza pokazala je da i tjelesna nemoć i izolirani kognitivni poremećaj i kombinirana kognitivno-tjelesna nemoć povećavaju rizik od nastanka demencija, s tim da je taj rizik najmanji kod izolirane tjelesne nemoći, a najveći kod kognitivno-tjelesne nemoći (154).

Nedavno je utvrđena prediktivna vrijednost za demencije za još raniju fazu kognitivnog deficita nego što je to blagi kognitivni poremećaj (MCI), a to je subjektivni osjećaj smanjene kognitivne funkcije (nazvan i *pre-MCI*) (155). Prepreka uvođenju toga koncepta u praksu je što je još slabo kvantificiran (152). Na osnovi toga novog koncepta, definirana su i dva podtipa *cognitive frailty* sindroma i to *reverzibilni* oblik (kognitivni dio sindroma subjektivni je doživljaj kognitivnog deficita) i *potencijalno reverzibilni* oblik (kognitivni dio sindroma je blagi kognitivni poremećaj) (156).

Teoretski su moguće sve kombinacije slijedećih stanja: dobra tjelesna i/ili mentalna kondicija, *pre-frailty*, *frailty*, *pre-MCI* i MCI, ili su moguće i drukčije skupine koje se temelje na još preciznijoj kvantifikaciji dvaju osnovnih poremećaja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita (152). Misli se da i novodefinirani, kombinirani entitet, *cognitive frailty*, zapravo predstavlja skupinu sličnih, djelomično preklapajućih poremećaja, a koja nastaju kao odraz zajedničkog učinka vaskularnih, upalnih, nutritivnih i metaboličkih čimbenika koji djeluju tijekom procesa starenja, dovodeći do sve jačeg slabljenja funkcionalne sposobnosti osoba starije dobi (156).

Postaje sve jasnije da tjelesna nemoć i kognitivni deficit koegzistiraju kao zajednički fenotip, da jedan poremećaj utječe na razvoj drugoga tijekom procesa starenja te da obadva poremećaja u uzajamnom djelovanju utječu na razvoj negativnih zdravstvenih ishoda (154). Zbog toga što su se ti poremećaji u dosadašnjim prospektivnim istraživanjima razmatrali zasebno, kao odvojeni entiteti, razlog je što su rezultati tih istraživanja često nekonzistentni u predviđanju određenih negativnih ishoda. Nije npr. dovoljno jasno prethodi li stanje tjelesne nemoći, posebno rani stadiji toga poremećaja, nastanku kognitivnog deficita, ili se, suprotno toj mogućnosti, kombinirani *cognitive frailty* poremećaj od samog početka razvija kao jedinstven, kombinirani poremećaj, koji odražava postojeće subkliničke neurološke i vaskularne poremećaje nastale u sklopu ranog stupnja akumulacije komorbiditetnih kroničnih stanja (153, 157, 158). Nije dovoljno jasno ni može li *frailty* stanje prethoditi samo vaskularnom ili i Alzheimerovom tipu demencije, s obzirom na to da su se KV čimbenici rizika pokazali i kao čimbenici rizika za demenciju Alzheimerovog tipa (45).

### 6.3.2. Opisivanje klasa

Primjenom metode latentnih klasa, optimalnim za naše ispitanike pokazao se model s četiri klase (Tablica 5.16.) koje se međusobno značajno razlikuju po rezultatima na *frailty* i MMSE testu (Tablica 5.17.).

Ispitanici u klasi 1 (44,1 % *pre-frail*; 0 % *frail*; 3,7 % MCI; 0 % teži stupanj MCI), za koje su zabilježena najmanja odstupanja u vrijednostima *frailty* i MMSE testova te koji se prosječno nalaze na razini normalnog funkcioniranja, nazvani su visoko funkcionalni (VF) (Tablice 5.17. – 5.19.) (Slike 5.3. i 5.4.). Po istom principu, ispitanici u klasi 2 (68,3 % *pre-frail*; 0 % *frail*; 87,3 % MCI; 1,6 % teži stupanj MCI), čije prosječne vrijednosti MMSE testa su na razini blagog kognitivnog poremećaja, dok su prosječne vrijednosti *frailty* testa na granici za *pre-frailty*, ali još uvijek ispod te vrijednosti, nazvani su kognitivno slabi (KS). Ispitanici u klasi 4 (100 % *frail*; 33,3 % MCI), čiji prosječni rezultat na *frailty* testu je na razini za razvijenu tjelesnu nemoć, dok je kognitivna funkcija na granici normalnog funkcioniranja, nazvani su tjelesno slabi (TS). Ispitanici u klasi 3 (14,3 % *pre-frail*; 85,7 % *frail*; 76,2 % MCI; 23,8 % teži stupanj MCI) koji su prosječno postigli najslabiji rezultat na MMSE testu, na granici za teški kognitivni deficit, te im je općenito i razina *frailty* stanja visoka i slična onoj u klasi 4, nazvani su kognitivno i tjelesno slabi (KTS).

Dobivene klase, iako se temelje na modelima te su u sebi heterogene, oponašaju glavne poznate entitete i to: blagi kognitivni poremećaj (klasa 2), stanje tjelesne nemoći (klasa 4) te kognitivno-tjelesnu nemoć (klasa 3) (152). Klasa 1 (VF) sadrži ispitanike koji su funkcionalno najmanje narušeni te je ta klasa i najbrojnija, dok ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), koji su u lošijem funkcionalnom stanju od onih u klasama 1 (VF) i 2 (KS), čine i najmanji udio u ukupnom broju ispitanika (ukupno te dvije klase čine 14,8 % ispitanika) (Tablica 5.17.). Slične četiri klase kao u našem istraživanju, sa sličnim omjerima ispitanika između klasa, dobila je i jedna druga skupina autora, koja je analizirala povezanost stupnja obrazovanja i smanjenog kognitivnog i tjelesnog funkcioniranja sa prisustvom disabiliteta, s tim da su za definiranje klasa ti autori primijenili više testova za ispitivanje tjelesne i kognitivne funkcije te drugu metodu identifikacije klasa (159). U jednom prospektivnom istraživanju, ali u kojemu su ispitanici bili definirani kao entiteti, a ne selekcionirani u klase kao što je to u ovome istraživanju, dobiveni su slični omjeri između „patoloških“ entiteta, tako da je izolirani kognitivni deficit imao veću učestalost od izoliranog stanja tjelesne nemoći i kombiniranog kognitivno-tjelesnog deficita (157). Čini se da omjeri između

pojedinih entiteta (identificiranih klasa), kako pokazuju ti prethodni radovi, ovise o prosječnoj dobi i drugim obilježjima ispitanika u uzorku. U našem prethodnom istraživanju, provedenom na manjem broju ispitanika i primjenom druge metode klasteriranja (k-means), ispitivali smo način grupiranja čimbenika povezanih s komorbiditetom i kognitivno i mentalno funkcioniranje kao i stupanj tjelesne nemoći (160). Kao optimalan broj klasa, u tome radu, pokazao se broj od tri klase, nazvane kao: *zdravi/pre-frailty*, *pre-frailty/frailty* i *cognitive frailty*.

Općenito se može reći da su istraživanja u kojima su primjenjene metode klasteriranja na osobe starije dobi s multimorbiditetom malobrojna te da su primarno orijentirana na traženje klastera kroničnih bolesti, koji se onda eventualno opisuju i pomoću sociodemografskih i drugih kliničkih obilježja, a s ciljem stjecanja uvida u zajedničke odrednice koje čine da se određene bolesti pojavljuju skupa (67 - 69). U ovome radu, mi smo krenuli obrnutim putem, tj. od definiranja fenotipova dva glavna funkcionalna poremećaja starenja, koje smo zatim opisali pomoću dijagnoza kroničnih bolesti i drugih kliničkih i sociodemografskih obilježja. Takav pristup odražava način akumuliranja patoloških promjena i komorbiditeta ovisno o razlikama između osoba u stupnju funkcionalnih poremećaja, a koji bolje od kronološke dobi odražavaju brzinu starenja (54, 55). Osim toga, prikazan je i odnos pojedinih fenotipova tih funkcionalnih poremećaja sa spolnom strukturom i kronološkom dobi ispitanika (Tablice 5.20. i 5.21.).

Ako se proces starenja shvati kao postupno povećanje entropije tijela, kako to opisuju teorija kompleksnih sustava i integrirana teorija starenja, tada se identificirane klase mogu smatrati relativno stabilnim stanjima entropije, kakva se mogu očekivati da postoje u populacijama osoba starije dobi koje imaju slična obilježja kao i naši ispitanici (23, 54). Naime, iako brojni čimbenici mogu utjecati na dinamiku procesa starenja, na populacijskoj razini, rezultat je ograničeni broj relativno stabilnih (iako u sebi donekle heterogenih) kliničkih fenotipova koji predstavljaju ravnotežna stanja između nastalih neuropatoloških promjena i tjelesne nemoći, a koja odražavaju intenzitet i strukturu nastalog komorbiditeta u osoba okupljenih u pojedinim fenotipovima (150, 156). U tome smislu, klase se mogu shvatiti i kao skupine osoba sličnog rizičnog profila pa time i sličnog potencijala za napredovanje prema nastanku negativnih ishoda, što bi moglo činiti i osnovu za planiranje preventivnih mjera i strategija liječenja.

Gledajući na identificirane klase na taj način, ne čudi što ni najzdravija skupina ispitanika, ona u klasi 1 (VF), nije posve homogena po ispitivanim obilježjima jer uz zdrave osobe sadrži i osobe s početno narušenom kondicijom. To se može smatrati posljedicom činjenice da je



razvoj komorbiditeta kontinuirani proces (156). Čak se ni te rane faze narušavanja tjelesne kondicije ne pojavljuju kao izolirani poremećaj, već se, u dijela ispitanika, nalaze u kombinaciji s blagim kognitivnim poremećajem (MCI). Nije isključena ni mogućnost da još veći dio tih ispitanika ima vrlo rani kognitivni poremećaj, u smislu subjektivnih kognitivnih pritužbi (nazvan pre-MCI) (Tablica 5.18.) (155). Fenotip predstavljen klasom 1 (VF) mogao bi se, prema shvaćanjima nekih autora o procesu razvoja tjelesne nemoći i disabiliteta, nazvati i primarnim (ranim) *frailty* stanjem (Slika 1.2.) (53).

Za klasu 2 (KS) može se smatrati da sadrži ispitanike s blagim kognitivnim poremećajem (MCI) i ispitanike s ranim stupnjem razvoja tjelesne nemoći (*pre-frailty*) ili i ispitanike s ranim stupnjem kognitivno-tjelesne nemoć (kao kombinacija *pre-frailty* s MCI ili možda i s *pre-MCI*). Okupljanje svih tih ispitanika u istu podskupinu moglo bi značiti njihov podjednak potencijal za razvoj demencija, a osnova čega bi bila prisutnost sličnih rizičnih čimbenika. U prilog povezanosti *frailty* stanja s nastankom demencija, ne samo vaskularnog nego i Alzheimerovog tipa, govore i neka prospektivna istraživanja, kao i činjenica da demencija vaskularnog tipa i Alzheimerovog tipa dijele brojne zajedničke čimbenike rizika, kao što su KV čimbenici rizika (45, 161).

Rane faze tjelesne nemoći i kognitivnog poremećaja, kao i dinamika njihovog međusobnog utjecaja na razvoj demencija i tjelesnog disabiliteta, općenito su slabo istražene (158). Zanimljivi su rezultati jednog prospektivnog istraživanja u kojemu se ispitala progresija tjelesne nemoći u osoba s prethodno već postojećim blagim kognitivnim deficitom (MCI) (162). Pokazalo se da se u ranijim stadijima kognitivnog deficita tjelesna nemoć pogoršava neovisno o pogoršanju kognitivne funkcije te da se u nekih osoba može i zadržati na istom stupnju razvoja ili čak i regredirati. Do napredovanja prema demenciji dolazi samo u osoba s jače narušenom kognitivnom funkcijom i to u starijoj dobi te pri brzom napredovanju kognitivnih promjena. Moguće je da bi se mnoge od dilema oko odnosa tjelesne nemoći i kognitivnog deficita na razvoj negativnih ishoda mogle razriješiti prospektivnim praćenjem ispitanika s blagim kognitivnim poremećajem i ranim *frailty* stanjem, okupljenih u zajedničku podskupinu (klaster), kao što su ispitanici u klasi 2 (KS). Naime, prema mišljenju nekih stručnjaka, da bi se spriječio ili usporio nastanak demencija ili disabiliteta te nastanak ovisnosti o drugim osobama, s preventivnim mjerama bi trebalo započeti u osoba u *pre-frailty* stanju (152). Prema našim rezultatima, to su ispitanici u klasama 1 (VF) i 2 (KS), čija početna dob je oko 64 godine (Tablica 5.21.).



Jači stupnjevi kognitivnog i *frailty* poremećaja u ispitanika u klasi 3 (KTS) (Tablice 5.17. – 5.19., Slika 5.4.), ukazuju na razvijeni stupanj kognitivno-tjelesne nemoći do kojega, kako je poznato, dolazi u uznapređevaloj životnoj dobi, kao posljedica nakupljanja brojnih komorbiditeta od kojih su najvažniji kardio-metabolički i vaskularni poremećaji (152, 156). To ujedno znači da je u tih osoba povećan i rizik za nastanak negativnih ishoda kao što su disabilitet, demencije i mortalitet (152, 153). Mogućnost preventivnog djelovanja u takvih osoba temeljila bi se na primjeni intervencija u smislu smanjenja KV čimbenika rizika te optimalnog liječenja bolesti kao što su hipertenzija, DM2 i KVB (151). Da bi takva prevencija bila moguća, govore rezultati prospektivnog istraživanja koje je pokazalo da s progresijom tjelesne nemoći napreduje i razvoj kognitivnog deficita, što znači da bi se usporavanjem razvoja tjelesne nemoći, putem djelovanja na usporenje razvoja komorbiditeta, mogao usporiti i razvoj kognitivnog deficita (163). Rezultati toga istraživanja pokazali su također da, ako se promatra obrnuto, progresiju kognitivnog poremećaja prati puno sporija (gotovo po zanemarivoj stopi) progresija tjelesne nemoći. Na osnovi toga i sličnih istraživanja, sve više je mišljenja da bi kognitivni deficit trebalo proučavati u kontekstu postojećih komorbiditeta kroničnih bolesti i funkcionalnih poremećaja. Sve više se istraživači slažu i oko stava da bi u svih osoba starije dobi s komorbiditetima, u stanju *pre-frailty* ili *frailty*, trebalo vršiti i sustavni probir na kognitivnu funkciju (158, 164).

Svi ispitanici u klasi 4 (TS) u stanju su prave tjelesne nemoći ili *frailty*, dok im je kognitivna funkcija uglavnom očuvana, te su se i okupili u zajedničku, neovisnu podskupinu. Stanje *frailty* se, prema saznanjima, razvija iz *pre-frailty* stanja, kakvo je npr. u dijela ispitanika u klasi 1 (VF), paralelno s razvojem komorbiditeta i nakupljanjem poremećaja u fiziološkim sustavima (Tablice 5.17. i 5.19.) (164). To su pokazali i Fried i sur. u svom temeljnom radu o sindromu tjelesne nemoći (19).

Prema našim rezultatima, a kako to predstavljaju ispitanici u klasi 4 (TS), tjelesna nemoć bi mogla postojati kao zasebni entitet, u smislu stabilnog stanja entropije koje nastaje na kraju završnog puta razvoja komorbiditeta. Na mogućnost postojanja takvog fenotipa ukazuju i rezultati nedavnog prospektivnog istraživanja koji su pokazali da ako se u prethodno zdravih osoba najprije razvije *frailty* stanje, to će umanjiti vjerojatnost nastanka demencija, dok će osobe u kojih se najprije razvio kognitivni deficit ili kombinirana kognitivno-tjelesna nemoć imati povećani rizik za nastanak demencija (157). Dio ispitanika u klasi 4 (TS) ipak ima nešto smanjenu kognitivnu funkciju, ali na granici za normalno funkcioniranje (Tablice 5.17. i 5.18.). Zbog nerazmjera između samo diskretno smanjene kognitivne funkcije i razvijenog

stanja tjelesne nemoći (kao definitivnog stanja entropije tjelesne nemoći), kao objašnjenje nameće se da su to početni kognitivni poremećaji. Alternativno objašnjenje je da su te diskretne promjene u globalnom kognitivnom funkcioniranju samo funkcionalne, tj. odraz (artefakt) jače izraženih mentalnih poremećaja u tih ispitanika (Tablica 5.22.).

Sve više se prepoznaje višedimenzionalna priroda koncepta tjelesne nemoći (20). Uvidjelo se da fizička (fiziološka) dimenzija toga sindroma, kako su je originalno definirali Fried i sur., ne može objasniti svu varijabilnost toga sindroma (21). Koncept kognitivno-tjelesne nemoći uveden je zbog prepoznate povezanosti kognitivnog poremećaja i tjelesne nemoći (151). Kreirani su brojni modeli za probir osoba starije dobi na tjelesnu nemoć koji osim fizičke (tjelesne) i kognitivne funkcije propituju i stanje emocija i socijalnih uvjeta života, tako da se osim kognitivnog, spominju i psihološki (afektivni) i depresivni i socijalni *frailty* fenotipovi (152, 165). Za razliku od fizičke i kognitivne dimenzije sindroma tjelesne nemoći, psihološke i socijalne komponente toga sindroma su puno slabije istražene. Poznato je npr. da poremećaji raspoloženja, posebno depresija, mogu djelovati modulirajuće na mehanizme koji sudjeluju u razvoju i tjelesne nemoći i kognitivnih poremećaja (152, 166).

Naši rezultati koji ukazuju na značajnu povezanost anksioznosti i disforije s pripadnošću klasama 3 (KTS) i 4 (TS), čiji ispitanici imaju naglašenu tjelesnu nemoć, u skladu su s podacima iz literature koji pokazuju da osobe starije dobi s komorbiditetom i tjelesnom nemoći, posebno žene, obično imaju i emotivne poremećaje tipa anksioznosti (Tablica 5.22.) (167). Na to u našim rezultatima ukazuje i značajna povezanost anksioznosti sa ženskim spolom (Tablica 5.7.) te značajan utjecaj anksioznosti i disforije na pripadnost klasi 4 (TS) (Tablica 5.27.), kao i pretežna zastupljenost žena u toj klasi (Tablica 5.20.). Ti rezultati bi mogli služiti i kao objašnjenje za smanjenu kognitivnu funkciju u dijela ispitanika u toj klasi. Upravo zbog mogućnosti interferencije anksioznih poremećaja s kognitivnom funkcijom, međunarodna stručna skupina koja se bavi definiranjem ranih faza kognitivnog poremećaja ističe da bi mentalne poremećaje trebalo isključiti u osoba u kojih se vrši probir na rani oblik kognitivno-tjelesne nemoći (155). Da mentalni poremećaji, ne samo da interferiraju sa simptomima kognitivnih poremećaja, nego mogu i utjecati na njihov razvoj, govore rezultati novijeg prospektivnog istraživanja, koji su pokazali da prethodno postojanje mentalnih poremećaja u osoba starije dobi može služiti kao prediktor budućeg narušavanja njihove kognitivne funkcije (168). Mnogi od tih neriješenih pitanja oko odnosa mentalnih i kognitivnih poremećaja mogli bi se riješiti prospektivnim praćenjem osoba kao što su one u klasi 4 (TS).

Analiza povezanosti pojedinih domena MMSE testa s klasama pokazala je da je mnestička funkcija, ovdje predstavljena domenama *odgođeno pamćenje* i *poremećaj orijentacije u vremenu*, narušena u klasama 2 (KS) i 3 (KTS), zajedničko obilježje kojih je smanjena kognitivna funkcija (Tablica 5.22.). Mnestičke funkcije i drugi izvori ističu kao one kognitivne funkcije koje su ključne za predviđanje progresije kognitivnog poremećaja (169). Za razliku od klasa 3 (KTS) i 4 (TS), smanjenje rezultata u navedenim domenama MMSE testa u ispitanika u klasi 4 (TS) je u nerazmjeru s njihovom relativno očuvanom globalnom kognitivnom funkcijom. Taj nerazmjer bi se mogao objasniti, kako je već spomenuto, interferirajućim djelovanjem mentalnih poremećaja na mnestičke funkcije, posebno povišenim stupnjem anksioznosti, kao bitnim obilježjem ispitanika u toj klasi. Alternativno objašnjenje je da se radi o početnom kognitivnom poremećaju, koji se manifestira samo pojedinim domenama MMSE testa. Iako i u regresijskom modelu domene koje ukazuju na narušene mnestičke funkcije određuju pripadnost ne samo klasama s kognitivnim poremećajem, tj. klasama 2 (KS) i 3 (KTS), nego i klasi 4 (TS), koju dominantno obilježava tjelesna nemoć, stvarni prognostički značaj tih domena za povezanost pojedinih klasa s nastankom demencija, bilo bi moguće ispitati samo prospektivnim praćenjem osoba u klasama.

Za razliku od tih domena koje mjere mnestičke funkcije i koje su narušene u sve tri klase sa smanjenom funkcionalnom sposobnošću, u odnosu na referentnu klasu 1 (VF), rezultat MMSE testa u domeni *pažnja*, koja je odraz složenih izvršnih funkcija, specifično je smanjen samo u klasama sa smanjenom kognitivnom funkcijom, tj. u klasama 2 (KS) i 3 (KTS) (Tablica 5.22.). Da bi smanjena pažnja mogla biti rani znak kognitivnih poremećaja, govori i rezultat da smanjeni rezultat u toj domeni značajno određuje pripadnost samo klasi 2 (KS), čije obilježje je blagi kognitivni poremećaj (Tablica 5.27.).

Razlika u stupnju smanjenja te funkcije, koja je nađena između ispitanika u klasi 2 (KS) i klasi 3 (KTS), mogla bi se iskoristiti za razlikovanje ispitanika s blagim kognitivnim poremećajem (MCI) od onih s kognitivno-tjelesnom nemoći, a na što ukazuju i rezultati nekih drugih istraživanja (Tablica 5.22.) (170). Štoviše, kako sugeriraju postojeći dokazi, izolirani test narušene *pažnje* mogao bi se koristiti u osoba s blagim kognitivnim poremećajem i za razlikovanje onih s vaskularnim od onih s Alzheimerovim tipom kognitivnog poremećaja, a što se temelji na činjenici da narušena pažnja odražava strukturne poremećaje u dijelovima mozga različitim od onih kojih su zahvaćeni patološkim procesima kod Alzheimerove bolesti (170).

Podjela ispitanika starije dobi u klastere, na osnovi razlika u stupnju glavnih funkcionalnih poremećaja starenja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita, kako je to učinjeno u ovome istraživanju, mogla bi biti od osobite koristi u prospektivnim istraživanjima. To sugeriraju podatci iz literature koji pokazuju da kada su narušene obadvije kognitivne funkcije - i mnestička i izvršna - to ima prognostičko značenje za nastanak demencija (169). U našem istraživanju, to je slučaj s klasama koje obilježava smanjena kognitivna funkcija, tj. klasama 2 (KS) i 3 (KTS), ali ne i s klasom 4 (TS), čije obilježje je tjelesna nemoć (Tablica 5.22.). Prospektivnim praćenjem ispitanika tako podijeljenih u klase, mogao bi se dobiti puno jasniji odgovor o povezanosti dinamike narušavanja pojedinih domena kognitivnog funkcioniranja, mentalnih poremećaja, kao i razvoja tjelesne nemoći, s nastankom demencija.

#### **6.4. Opisivanje sociodemografskih i kliničkih obilježja ispitanika u klasama**

Iz brojnih istraživanja poznato je da kognitivni poremećaji i tjelesna nemoć imaju mnoge zajedničke rizične čimbenike koji se kreću u širokom rasponu od sociodemografskih čimbenika, kao što su niži stupanj obrazovanja i niži socioekonomski status, ženski spol, sedentarni način života i mentalni poremećaji, do kliničkih čimbenika, kao što su KVB i KV čimbenici rizika, te dr. čimbenici, kao što su nutritivni, upalni i neuroendokrini (152, 156). Ipak, još nije poznato kako se osobe s različitim stupnjem tih funkcionalnih poremećaja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita, mogu prema tim obilježjima razlikovati. To je bio cilj ovoga rada.

##### **6.4.1. Sociodemografska obilježja i stresni događaji**

Ispitanici u klasi 3 (KTS) prosječno su stariji od ispitanika u klasama 1 (VF) i 2 (KS). Sukladno toj dobnoj razlici, ispitanici u klasi 3 (KTS) doživjeli su i veći broj stresnih životnih događaja od ispitanika u klasi 2 (KS), iako s njima dijele obilježje kognitivnog deficita, samo je taj deficit u ispitanika u klasi 3 (KTS) većeg stupnja. Po broju stresnih događaja, ispitanici u klasi 3 (KTS) slični su ispitanicima u klasi 4 (TS), s kojima su slični i po dobi, a s njima dijele i obilježje razvijene tjelesne nemoći (Tablice 5.17. i 5.23.). Ti rezultati odgovaraju znanju o tome da ponavljajući ili kronični stres, putem brojnih mehanizama, kao što su

neuroendokrini, metabolički, imuni, upalni i vaskularni, djeluje nepovoljno na različite vidove zdravlja, mentalnog i tjelesnog, te povećavaju i ukupni mortalitet (15, 171).

Akumulacija stresnih događaja bi mogla, u osoba sa smanjenim kognitivnim rezervama, kao što su oni s nižim stupnjem obrazovanja i/ili oni s početnim stupnjem tjelesne i kognitivne nemoći, dodatno utjecati na produbljivanje kognitivnog deficita i tjelesne nemoći u kasnijim godinama života (118, 172). Takav slučaj u našem istraživanju je s klasama 3 (KTS) i 4 (TS) čiji ispitanici su doživjeli više stresnih događaja, a nalaze se i u lošijem funkcionalnom stanju te su općenito i stariji i imaju i niži stupanj obrazovanja od onih u klasi 1 (VF) pa i od onih u klasi 2 (KS) (Tablice 5.17., 5.21., 5.23. i 5.24., Slika 5.5.).

Niži stupanj obrazovanja je od ranije dobro poznat rizični čimbenik za razvoj demencija, a utvrđen je i kao rizični čimbenik za razvoj tjelesne nemoći i funkcionalnog disabiliteta te je obično povezan i s nižim socioekonomskim statusom (172, 173). Mehanizmi putem kojih ti rizični čimbenici djeluju su, ne samo slabija nutricija i nezdrave životne navike, nego i maladaptivni načini odgovora na stresne situacije (118, 174). Da su negativne emocije povezane s putem starenja koji je obilježen bolestima i funkcionalnim deficitima, dobro je poznato od ranije, a s tim u skladu su i naši rezultati koji pokazuju da ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) imaju značajno veću razinu disforije i anksioznosti od ispitanika u klasama 1 (VF) i 2 (KS) (Tablica 5.22.) (36).

Poznato je i da osobe s mentalnim poremećajima koji se pojavljuju u mlađoj životnoj dobi čine posebnu rizičnu skupinu za razvoj somatskog komorbiditeta i narušavanje ukupnog zdravlja u kasnijim godinama života (52). Neki od mehanizama pri tome su nebriga o sebi te emocionalni i kognitivni poremećaji, što sve skupa negativno utječe na ponašanje i motivaciju za životne aktivnosti, a tu je i učinak dugotrajne primjene lijekova za liječenje mentalnih poremećaja na pogoršanje zdravstvenog stanja. U tom smislu govore i naši rezultati koji pokazuju da se najveći udio ispitanika s mentalnim poremećajima, koji su nastali u mlađim godinama života, nalazi u ispitanika klasi 4 (TS), koja predstavlja stanje razvijene tjelesne nemoći (Tablica 5.24., Slika 5.5.).

Kako je poznato od ranije, nemaju svi stresni događaji jednak učinak na sve osobe (81). Stresni događaj za kojega se pokazalo da posebno nepovoljno utječe na daljnji tijek bolesti i na zdravstvene ishode u osoba starije dobi su hospitalizacije (11). Broj hospitalizacija je i stresni događaj po kojemu se klase 3 (KTS) i 4 (TS), kao funkcionalno lošije, značajno razlikuju od funkcionalno boljih klasa 1 (VF) i 2 (KS) (Tablica 5.24., Slika 5.5.). Posebno se to odnosi na klasu 3 (KTS) za koju se broj hospitalizacija pokazao i kao prediktor pripadnosti

toj klasi, a što je u skladu s obilježjima ispitanika u toj klasi kao onima koji su i najlošijeg funkcionalnog stanja i prosječno najstariji (Tablica 5.28.).

Negativne emocije, kao što su anksioznost i depresija, te smanjene kognitivne rezerve, u osoba starije dobi, povezuju se i s njihovom smanjenom društvenom aktivnosti i smanjenom motivacijom za aktivnosti (152, 116). Naši rezultati pokazuju da se ispitanici u klasama 2 (KS) i 3 (KTS), čije zajedničko obilježje je smanjena kognitivna funkcija, značajno manje bave hobijima i dodatnim aktivnostima od ispitanika u druge dvije klase, koji su bez kognitivnih poremećaja (Tablice 5.17. i 5.24., Slika 5.5.). Ti rezultati bi ujedno mogli ukazivati i na smjer u kojem bi trebalo provoditi preventivne mjere u osoba s kognitivnim poremećajima.

Socijalna izolacija i osjećaj usamljenosti prepoznati su kao izvor značajnog kroničnog stresa i kao čimbenici u nastanku i tjelesne nemoći i kognitivnog poremećaja (16). Iako se gotovo polovina ispitanika izjasnila o postojanju osjećaja usamljenosti, izostao je učinak takvoga osjećaja na pripadnost bilo kojoj klasi, što može značiti da podjednak osjećaj usamljenosti ispitanici starije dobi mogu imati neovisno o svom zdravstvenom ili funkcionalnom stanju (Tablice 5.10. i 5.24.).

Rezultat o značajno više osoba koje su seksualno aktivne u klasama 1 (VF) i 2 (KS), u odnosu na klase 3 (KTS) i 4 (TS), može biti odraz mlađe dobi i boljeg funkcionalnog stanja osoba u tim klasama, ali to može značiti i da, kroz održavanje stabilne emotivne veze i partnerstva, seksualna aktivnost ima i povoljan povratni učinak na njihovo zdravlje (Tablica 5.24., Slika 5.5.).

#### **6.4.2. Klinička obilježja ispitanika u klasama**

Analiza razlika između klasa u varijablama koje opisuju klinička obilježja ispitanika omogućila je identifikaciju kliničkih fenotipova koji predstavljaju različite stupnjeve tjelesnog i kognitivnog funkcioniranja. Takav pristup istraživanju kroničnih bolesti i multimorbiditeta odražava novije shvaćanje o razvoju kroničnih bolesti kao o dijelu jedinstvenog procesa starenja, koji se može odvijati bržim ili sporijim tempom, a što se odražava i u razlikama između osoba starije dobi u stupnjevima funkcionalnog popuštanja. Podjela ispitanika u fenotipove, na način kako su oni definirani u ovome radu, mogla bi služiti kao osnova za

integrirani pristup zdravstenoj skrbi osoba starije dobi, što se i ističe kao potreba pri liječenju osoba s multimorbiditetom (8, 54).

Uzimajući u obzir podatak da su ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) prosječno stariji te da imaju prosječno i više dijagnoza kroničnih bolesti i više ukupno propisanih lijekova te su bili i više puta hospitalizirani nego ispitanici u klasama 1 (VF) i 2 (KS), to govori kakav oblik skrbi bi trebalo planirati za koje fenotipske skupine ispitanika (Tablice 5.21., 5.23. i 5.24.) (Slika 5.5.). Tako bi ispitanici u klasama 1 (VF) i 2 (KS), koji imaju više sačuvan funkcionalni status, trebali biti primarni cilj provođenja preventivnih mjera, dok bi za ispitanike u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), koji imaju uznapredovale i vrlo vjerojatno ireverzibilne funkcionalne promjene, trebalo provoditi optimalno liječenje postojećih stanja i planirati provođenje rehabilitacijskih mjera i zdravstvene njege.

Dakle, praktična korist od ovakvog pristupa istraživanju bila bi u tome što se heterogena populacija ambulantnih pacijenata starije dobi, a u kojih je još moguće odgoditi nastup nepovoljnih ishoda, kao što su funkcionalni disabilitet, ovisnost o tuđoj njezi ili smrt, može podijeliti u nekoliko podskupina osoba sličnih po stupnju funkcionalnosti. Na svaku od tih podskupina se tada mogu primijeniti odgovarajuće specifične zdravstvene mjere. Tako definirane podskupine mogle bi služiti i za istraživanje pokazatelja (biomarkera) starenja koji bi specifično odražavali različite stupnjeve funkcionalnih poremećaja (a time i različite brzine procesa starenja). U znanstvenim krugovima se sve više ističe potreba da se međunarodna klasifikacija kroničnih bolesti i stanja dopuni podacima o pokazateljima starenja tkiva i organa, što bi imalo za cilj precizniju stratifikaciju zdravstvenih rizika, a i potaklo bi daljnja istraživanja o mehanizmima starenja i o novim mogućnostima liječenja bolesti starenja (175).

Ispitanici u klasi 1 (VF) općenito su najmlađi i najzdraviji, iako ne potpuno bez kroničnih bolesti i stanja (Tablice 5.21. i 5.23., Slike 5.6. i 5.7.). Umjerena zastupljenost osoba s *pre-frailty* stanjem u toj klasi (44.1%) mogla bi se objasniti visokim vrijednostima obujma struka u većine ispitanika, dok mjera opće pretilosti (BMI) pokazuje varijabilne vrijednosti, ali koje su u većeg dijela ispitanika na granici za pretilost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), što sve skupa ukazuje na izraženu pretilost abdominalnog tipa (Tablica 5.23.). Prema najnovijim shvaćanjima procesa starenja, *metaflammation* (upala povezana s akumulacijom visceralnog masnog tkiva i s tim povezanih metaboličkih poremećaja) sastavni je dio *inflammaging* (niskog stupnja sistemske upale povezane sa starenjem) (58). Koncept *metaflammation* objašnjava promjene koje sa starenjem nastaju u masnom tkivu, pretežito subkutanom, u obliku hipertrofične degeneracije toga tkiva, a do čega dolazi zbog smanjene sposobnosti pretvorbe progenitorskih stanica u



masne stanice (adipocite) (63). U takvom disfunkcionalnom subkutanom masnom tkivu smanjen je kapacitet deponiranja viška slobodnih masnih kiselina iz krvi u obliku triglicerida pa se višak tih masnoća akumulira u visceralnom masnom tkivu (što je vidljivo po povećanju obujma struka) te na ektopičnim mjestima, između ostaloga i u skeletnim mišićima. Infiltracija skeletnih mišića masnim tkivom može pridonositi njihovoj smanjenoj kvaliteti i smatra se najvažnijim uzrokom određenog stupnja tjelesne nemoći u pretilih osoba (135, 139). Taj proces dolazi više do izražaja (ili započinje ranije u životu) u osoba koje su pretile i unose višak kalorija prehranom i/ili koje imaju obiteljsko opterećenje za DM2.

Promjene koje sa starenjem zahvaćaju masno tkivo značajno doprinose ukupnom stupnju upale u osoba starije dobi i to putem lučenja pro-upalnih citokina iz makrofaga, za koje se zna da masivno infiltriraju visceralno masno tkivo, te iz ostarjelih progenitorskih masnih stanica, koje starenjem gube sposobnost replikacije, a stječu sposobnost lučenja velikih količina pro-upalnih citokina (63). Najvažniji od tih citokina su: TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  te kemotaktični čimbenik za monocite, MCP-1 (engl. *monocyte chemotactic protein-1*), koji je odgovoran za nakupljanje makrofaga u masnom tkivu.

Upala u masnom tkivu mijenja unutarstanične signalne puteve inzulina i aktivnost inzulina u posredovanju pri transportu glukoze iz krvi u masne (i druge ciljane) stanice, što se naziva inzulinskom rezistencijom. Do pojave metaboličkih poremećaja, kao što su poremećena tolerancija glukoze (pre-dijabetes) i DM2 te s dijabetesom povezanih komorbiditetnih bolesti i stanja, kao što su masna infiltracija jetre i KVB, dolazi u kasnijoj dobi, s postupnim produbljanjem upalno-metaboličkih promjena (63).

Pomoću tih spoznaja mogle bi se razumijeti nađene razlike između ispitanika u klasama 1 (VF) i 2 (KS) u stupnju kardio-metaboličkog komorbiditeta, unatoč činjenici da su ispitanici u tim klasama slični po brojnim obilježjima, kao što su broj dijagnoza kroničnih bolesti, broj propisanih lijekova, antropometrijske mjere, metabolički KV čimbenici (glukoza u krvi natašte, trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL- i HDL-kolesterol) te relativno očuvana bubrežna funkcija (prosječna vrijednost GFR oko 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Tablica 5.23.). Naime, klinički fenotip u klasi 2 (KS) razlikuje se od onoga u klasi 1 (VF) po većem udjelu osoba s dijagnozom DM2, a dijabetes je i duljeg trajanja ( $\geq 5$  godina), kao i većim udjelom osoba s kroničnim srčanim popuštanjem (Tablica 5.25., Slike 5.6. i 5.7.).

Te komorbiditetne razlike mogle bi se objasniti značajnom razlikom u prosječnoj dobi između ispitanika u te dvije klase i produbljanjem, tijekom vremena, upalno-metaboličkih promjena



povezanih s *metaflammation* (Tablica 5.21.) (58, 63). Sukladno produbljivanju komorbiditeta i nakupljanju patofizioloških promjena u ispitanika u klasi 2 (KS), ti ispitanici imaju i veći udio osoba s *pre-frailty* stanjem (68.3%) u odnosu na ispitanike u klasi 1 (VF) (44.1%), a što su još i Fried i sur. u svojoj temeljnoj studiji pokazali kao način razvoja tjelesne nemoći (Tablica 5.19.) (19). Iako se te dvije klase ne razlikuju značajno po broju kroničnih bolesti ipak broj komorbiditeta značajno određuje pripadnost klasi 2 (KS) (Tablice 5.23. i 5.29.). Na sličan način su se varijable glukoza u krvi natašte (kao znak kronične glikemije) i hemoglobin (kao znak blage anemije uslijed prisustva kroničnih bolesti i metaboličko-upalnih poremećaja) pokazale značajnim prediktorima pripadnosti klasi 2 (KS) i to unatoč nepostojanju razlika u tim varijablama između ispitanika u te dvije klase (Tablice 5.23. i 5.32.) (176).

Ispitanici u te dvije klase obilježeni su početnim stupnjem tjelesne nemoći pa nije bilo ni za očekivati da se između njih nađu značajnije razlike u vrijednostima mjere obujam nadlaktice, koja može služiti kao pokazatelj promjena u masi skeletnih mišića, ako se uzme u obzir da je sarkopenija jedno od obilježja sindroma tjelesne nemoći (Tablica 5.23.) (135).

Nije bilo razlike ni u pokazatelju upale, varijabli CRP, iako bi se moglo očekivati da osobe u klasi 2 (KS), koje su prosječno starije i s jače izraženim kardio-metaboličkim komorbiditetom od osoba u klasi 1 (VF), imaju i veći stupanj sistemske upale (Tablica 5.23.). Međutim, takva razlika nije nađena ni između tih klasa, čije obilježje je početna tjelesna nemoć, i klasa 3 (KTS) i 4 (TS), čije obilježje je razvijena tjelesna nemoć. S tim u vezi, podatci iz novije literature ukazuju na to da ni jedan od postojećih pokazatelja (biomarkera) upale nije dovoljan, uzet samostalno, da bi mogao služiti kao univerzalni pokazatelj stupnja upale u kliničkim istraživanjima o starenju (59, 177). To je zbog toga što u upalnom procesu sudjeluju brojne stanice i upalni medijatori te zbog toga što proširenost upalnog procesa u pojedinim tkivima ne mora biti proporcionalna stupnju sistemske upale. U tome smislu govori i teorija o *inflammaging*. Ta teorija kaže da je izvora upale tijekom procesa starenja mnogo te da se upalni procesi isprepliću s drugim patofiziološkim procesima (58). Postoji velika varijabilnost između osoba i skupina osoba starije dobi u kliničkim obilježjima i čimbenicima koji mogu djelovati modificirajuće na serumsku koncentraciju pojedinih upalnih medijatora (177). Varijabilni utjecaj tih čimbenika može doći do izražaja posebno u presječnim istraživanjima (još ako su k tome uzorci ispitanika mali, kao što je to slučaj u ovome istraživanju), što čini da su rezultati tih istraživanja o važnosti pojedinih upalnih parametara često nekonzistentni.

Trenutno nema ni sporazuma između stručnjaka o tome koji pokazatelj(i) upale bi mogli najbolje predstavljati upalne procese tijekom procesa starenja te se predlaže da se u tu svrhu

koristi više pokazatelja, koji bi se i interpretirali zajedno, kao skupina parametara, a koja bi predstavljala međusobno isprepletene patofiziološke procese. Više upalnih parametara, razmatranih zbirno, kao skupina, bili bi otporniji (robustniji), od pojedinačnih pokazatelja, na varijabilnost modificirajućih čimbenika u pojedinim istraživanjima (59, 177).

Slijedom navedenog, nije ni za očekivati da se pokazatelj upale, varijabla CRP, pokaže kao pokazatelj razlika u stupnju tjelesne nemoći, kao što to i pokazuju rezultati ovoga rada. Naime, iako se smatra da je tjelesna nemoć dio *inflammaging*, postojeći dokazi ukazuju na slabu povezanost tradicionalnih pokazatelja upale, kao što su CRP i IL-6, s *frailty* stanjem (178, 179). U tome smislu, poznato je i da je stanje tjelesne nemoći multidimenzionalni sindrom, tj. sindrom ovisan o više čimbenika, a čiji utjecaj na izraženost toga sindroma u pojedinim skupinama osoba starije dobi može znatno varirati (20).

Obilježje po kojemu se ispitanici u klasi 2 (KS) bitno razlikuju od ispitanika u klasi 1 (VF), unatoč sličnostima u mnogim drugim obilježjima, je blagi kognitivni poremećaj (MCI), kojega u klasi 1 (VF) ima većina osoba (88,9%), dok je zastupljenost toga poremećaja u ispitanika u klasi 2 (KS) mala (3,7%) (Tablica 5.18.). Objašnjenje za tu razliku moglo bi se naći u navedenim razlikama u stupnju kardio-metaboličkog komorbiditeta između ispitanika u te dvije klase, a slijedom postojećih dokaza o povezanosti DM2 i KVB s nastankom kognitivnih poremećaja (180, 181). Posebno se to odnosi na srčano popuštanje, po kojoj dijagnozi se i ispitanici u te dvije klase međusobno značajno razlikuju (Tablica 5.25., Slika 5.6.).

Navedena kardio-metabolička komorbiditetna stanja ujedno su poznata i kao čimbenici povezani s tjelesnom nemoći (182, 183). Tjelesna nemoć u ispitanika u te dvije klase je podjednakog stupnja, ali više zastupljena u ispitanika u klasi 2 (KS) nego u ispitanika u klasi 1 (VF) (Tablice 5.17. i 5.19. i Slika 5.4.).

Međutim, ako se uzme u obzir nerazmjer između velikog postotka osoba u klasi 2 (KS) koje imaju kognitivni poremećaj i manjeg postotka osoba s nekom od navedenih dijagnoza kroničnih bolesti, samo prisustvo tih bolesti i stanja se ne bi moglo uzeti kao objašnjenje za puno veću zastupljenost kognitivnog deficita u tih ispitanika. Takvo objašnjenje moguće je naći u dinamičkoj prirodi *inflammaging/metaflammation* promjena, uzimajući u obzir činjenicu da je određeno dulje vrijeme potrebno da od početne degeneracije masnog tkiva nastanu metaboličke promjene u obliku sistemske inzulinske rezistencije i kronične hiperglikemije te u konačnici i kardio-metaboličke bolesti, kao što su DM2 i KVB (63). U tome smislu, u ispitanika u klasi 2 (KS), koji su prosječno značajno stariji od ispitanika u klasi

1 (VF), zbog duljeg djelovanja metaboličkih i s njima povezanih upalnih poremećaja (*inflammaging i metaflammation*), mogle su nastati i više uznapredovale neuro-vaskularne promjene na mozgu, za koje se smatra da se nalaze u podlozi razvoja kognitivnog deficita (44). Naime, prema najnovijim dokazima, prevalencija bolesti malih krvnih žila mozga se progresivno povećava s dobi populacije, tako da se takve promjene mogu naći u gotovo svih osoba starih 90 i više godina (43). Ta bolest smatra se dijelom *inflammaging*, što znači da se u nekih osoba, a to su one opterećene kardio-metaboličkim čimbenicima rizika, može razvijati ubrzanije od prosjeka populacije (44).

Osnova toga poremećaja je poremećaj funkcije vaskularnih endotelnih stanica (endotelna disfunkcija), uslijed čega dolazi do povećanja propusnosti krvno-moždane barijere (engl. *blood-brain barrier*) za imunosne stanice i medijatore upale iz periferne cirkulacije te do razvoja upale u perivaskularnom moždanom tkivu. Osim toga, poremećena je i drenaža  $\beta$ -amiloida iz moždanog tkiva u perifernu cirkulaciju, što čini osnovu za nakupljanje tih tvari i u moždanom tkivu i u malim moždanim krvnim žilama (43).

Utvrđena su dva tipa patoloških promjena malih moždanih arterija (44). To je artropatija malih perforantnih arterija, čiji nastanak se povezuje s postojanjem ateroskleroze većih moždanih krvnih žila, te amiloidna angiopatija, čiji nastanak se povezuje s jačim stupnjem systemske upale. Ti patološki procesi imaju i svoja predilekcijska mjesta u mozgu pa ovisno o predominaciji jednoga od ta dva patološka procesa, kao i o intenzitetu ukupno nastalih vaskularnih promjena u mozgu, mogu varirati i simptomi kognitivnog deficita između pojedinih osoba starije dobi. Ti simptomi se mogu kretati u širokom rasponu od kognitivnih poremećaja i poremećaja raspoloženja, do poremećaja motoričke funkcije i hoda te urinarne inkontinencije.

U skladu s *inflammaging/metaflammation* teorijom je i od ranije poznata činjenica da su KV čimbenici rizika predisponirajući čimbenici i za razvoj vaskularnog i Alzheimerovog tipa demencije (45). U tome smislu, ta teorija kaže da u razvoju bolesti malih moždanih krvnih žila sudjeluju brojni mehanizmi povezani s *inflammaging* (pogledati u Uvodu) (44, 58). Posebno se naglašava uloga disbioze crijevne mikroflore i povećane propusnosti sluznice gastrointestinalnog trakta za antigene iz crijevne mikroflore. Naime, zbog strukturne sličnosti s moždanim amiloidnim strukturama, antigeni crijevne mikroflore se dovode u vezu s razvojem amiloidnih bolesti mozga, a u koje spadaju i cerebralna amiloidna angiopatija i Alzheimerova bolest (184).

Razvrstavanje osoba starije dobi postupkom klasteriranja, kao što je to učinjeno u ovome radu, moglo bi ubrzati istraživanja o pokazateljima (biomarkerima) vaskularnih promjena mozga te omogućiti i povezivanje tih pokazatelja s određenim tipom i jačinom kognitivnih poremećaja.

U okviru patofiziološkog scenarija povezanog s *inflammaging/metaflammation*, lakše je shvatiti i rezultate klasteriranja u ovome radu. Tako bi se činjenica da kognitivni simptomi obilježavaju ispitanike u klasi 2 (KS), ali ne i ispitanike u klasi 1 (VF), mogla razumijeti kao rezultat duljeg trajanja ukupnih metaboličko-upalnih promjena u ispitanika u klasi 2 (KS), posebno kada se radi o pretilim osobama, te i duljeg vremena koje je bilo na raspolaganju za razvoj bolesti malih moždanih arterija. Smanjena pažnja, koja se u našim rezultatima pokazala kao prediktor pripadnosti klasi 2 (KS), mogla bi se shvatiti kao znak početnih kognitivnih poremećaja, što znači i značajnijih mikrovaskularnih promjena mozga u tih ispitanika, u odnosu na ispitanike u klasi 1 (VF) (Tablica 5.27.).

Ispitanici u klasi 3 (KTS) su slični ispitanicima u klasi 2 (KS) po smanjenoj kognitivnoj funkciji, s tim da je to smanjenje u ispitanika u klasi 3 (KTS) prosječno jačeg stupnja (Tablica 5.17. i Slika 5.4.). Ispitanike u klasi 3 (KTS) obilježava i razvijena tjelesna nemoć, što sve skupa ukazuje na kognitivno-tjelesnu nemoć kao na oblik funkcionalnog popuštanja koji obilježava ispitanike u toj klasi.

Za taj funkcionalni poremećaj poznato je da nastaje u osoba uznapredovale dobi, kakvi i jesu ispitanici u klasi 3 (KTS), a kao rezultat izraženih kardio-metaboličkih i vaskularnih poremećaja (Tablica 5.21.) (151). Iako kronično srčano popuštanje značajno određuje pripadnost i klasi 2 (KS) i klasi 3 (KTS), komorbiditet KVB je općenito više izražen u ispitanika u klasi 3 (KTS) nego u ispitanika u klasi 2 (KS) (Tablice 5.25. i 5.30., Slika 5.6.). Na to ukazuju podatci koji pokazuju da klasa 3 (KTS) sadrži veći udio osoba s kroničnim srčanim popuštanjem i veći udio osoba s koronarnom arterijskom bolešću nego klasa 2 (KS).

Koronarna srčana bolest, koja se često nalazi i u osnovi srčanog popuštanja, može se shvatiti kao manifestacija uznapredovale aterosklerotične bolesti (185, 186). Ateroskleroza je upalni patološki proces stijenke srednjih i velikih arterija koji postupno napreduje tijekom života te daje svoje kliničke znakove obično tek u kasnijim godinama života (185). Smatra se dijelom *inflammaging* (58, 178). Ta činjenica, kao i podatak u našim rezultatima da je kognitivna funkcija znatno smanjena u ispitanika u klasi 3 (KTS), mogli bi ukazivati na prisutnost uznapredovalih vaskularnih promjena u tih ispitanika i to i aterosklerotičnih (na srednje velikim i velikim arterijama) i bolesti malih moždanih krvnih žila. Naime, prema

*inflammaging* teoriji starenja, moglo bi se pretpostaviti da je u ispitanika u klasi 3 (KTS) postojao dulji period, nego u ispitanika u klasi 2 (KS), u kojemu su metaboličko-upalni čimbenici mogli djelovati na stijenke krvnih žila, a što je u tih ispitanika moglo dovesti do izraženijih vaskularnih promjena te do intenziviranja KV komorbiditeta. Takvo objašnjenje je u skladu s novijim shvaćanjem o tome da na KVB treba gledati kao na skupinu srodnih komorbiditeta te sa shvaćanjem da je *inflammaging/metaflammation* zajednička osnova razvoja bolesti starenja pa tako i KVB (58, 186).

U prilog intenziviranju KV komorbiditeta u ispitanika u klasi 3 (KTS), u odnosu na ispitanike u klasi 2 (KS), govore i podatci koji pokazuju da, za razliku od ispitanika u klasi 2 (KS), ispitanici u klasi 3 (KTS) imaju znatno smanjenu bubrežnu funkciju - do razine za kroničnu bubrežnu bolest (GFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (Tablica 5.23.) (86). Na osnovi rezultata epidemioloških istraživanja poznato je da kronična bubrežna bolest tipično nastaje u starijoj životnoj dobi, ali da se ne bi mogla smatrati jednostavnom posljedicom procesa starenja, već starenja opterećenog prisustvom kardio-metaboličkih komorbiditetnih stanja, kao što su pretilost, hipertenzija, MS i DM2, ateroskleroza i KVB (144). S druge strane, kronična bubrežna bolest je ujedno i značajan čimbenik rizika za ubrzani razvoj aterosklerotičnih promjena i KVB, mehanizmima kao što su povećan oksidacijski stres, upala i dislipidemija (187, 188). Poznato je da je kronična bubrežna bolest povezana s dislipidemijom koja između ostalog podrazumijeva i sniženu serumsku koncentraciju HDL kolesterola (189). To čini da HDL kolesterol gubi svoju poznatu protu-upalnu i anti-oksidacijsku ulogu i ulogu „čistača“ kolesterola iz aterosklerotičnih plakova, što je jedan od mehanizama ubrzane ateroskleroze u osoba s kroničnom bubrežnom bolešću (190).

Varijable, ukupni kolesterol, LDL i HDL kolesterol i trigliceridi, smatraju se standardom mjera za procjenu lipidnog statusa osoba starije dobi i rutinski se određuju u kliničkoj praksi u svrhu određivanja ukupnog KV rizika te imaju značenje tradicionalnih KV čimbenika rizika (131). Prema *inflammaging/metaflammation* konceptu, varijable koje ukazuju na lipidni status smatraju se pokazateljima imunosno-upalnih i metaboličkih promjena, odnosno stupnja odstupanja od metaboličke homeostaze (58).

U ovome istraživanju nisu utvrđene razlike između klasa u varijablama koje označavaju metaboličke i lipidne poremećaje, a to su varijable: BMI, obujam struka, glukoza u krvi natašte, ukupni i LDL kolesterol te trigliceridi (Tablica 5.23.). Jedino se pokazalo da ispitanici u klasi 3 (KTS) imaju najnižu prosječnu vrijednost HDL kolesterola te značajno nižu od

ispitanika u klasi 4 (TS). Sniženi HDL kolesterol i specifično određuje pripadnost klasi 3 (KTS) (Tablica 5.32.).

Ti rezultati o povezanosti sniženih vrijednosti HDL kolesterola s pripadnošću klasi 3 (KTS) mogli bi se razmotriti unutar konteksta znatno snižene bubrežne funkcije u ispitanika te klase. Međutim, ako se uzme u obzir podatak da ispitanici u klasi 4 (TS) imaju podjednako sniženu bubrežnu funkciju kao i ispitanici u klasi 3 (KTS), a da im je HDL kolesterol značajno viši, tada je jasno da bi u razmatranje te razlike u HDL kolesterolu trebalo uzeti i druge čimbenike koji su mogli sudjelovati u formiranju te razlike. Pri tome treba naglasiti da iako lijekovi s hipolipemičkim djelovanjem, kao što su statini, mogu modificirati vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola (propisuju se osobama s KVB i/ili s DM2, dok se u primarnoj prevenciji rijetko propisuju osobama starije dobi), poznato je da na vrijednosti HDL kolesterola uzimanje tih lijekova ne utječe, što daje realnu sliku dobivenih razlika između klasa u vrijednostima HDL kolesterola (131).

Naime, na dobivenu razliku u HDL kolesterolu između klasa 3 (KTS) i 4 (TS) trebalo bi gledati u širem kontekstu *inflammaging/metaflammation* promjena. Posebno se to odnosi na izraženiji KV komorbiditet i više narušenu kognitivnu funkciju u ispitanika u klasi 3 (KTS), u odnosu na ispitanike u klasi 4 (TS) (Tablice 5.17. i 5.25., Slike 5.4. i 5.6.). Prema *inflammaging/metaflammation* konceptu, te komorbiditetne razlike ukazivale bi na više uznapredovale metaboličko-upalne promjene i više narušene homeostatske mehanizme u ispitanika u klasi 3 (KTS).

Poznato je da je kronična bubrežna bolest povezana s gubitkom mišićne mase (sarkopenijom) do koje dolazi djelovanjem više mehanizama, a posebno mehanizmima kao što su povećani proteinski katabolizam i povećani stupanj upale (145). Iako se mislilo da sarkopenija nastaje tek u terminalnoj fazi kroničnog bubrežnog popuštanja, rezultati epidemioloških istraživanja su pokazali da gubitak mišićne mase započinje već od blagog stupnja kroničnog bubrežnog popuštanja te da se broj zahvaćenih osoba i jačina toga poremećaja povećavaju paralelno s povećanjem stupnjeva kroničnog bubrežnog popuštanja (191).

U tome smislu, tj. povezano sa znatno smanjenom bubrežnom funkcijom ispitanika u klasi 3 (KTS), značajno manjom nego u ispitanika u klasi 2 (KS), te uzimajući u obzir najviše izražen KV komorbiditet u ispitanika u klasi 3 (KTS), više izražen nego u ispitanika i u klasi 2 (KS) i u klasi 4 (TS), te i stariju dob ispitanika u klasi 3 (KTS), mogle bi se interpretirati i nađene razlike između ispitanika u tim klasama u pojedinim laboratorijskim nalazima i antropometrijskim mjerama (Tablica 5.23.). Naime, smanjena bubrežna funkcija i KVB, kao i

starija dob, su sve stanja povezana sa sarkopenijom, malnutricijom i tjelesnom nemoći, a u kontekstu napredovanja *inflammaging/metaflammation* promjena (135, 136, 145, 178, 182, 187).

Tako bi se za snižene vrijednosti varijabli hemoglobin, broj eritrocita, hematokrit i obujam nadlaktice, koje se značajno razlikuju u ispitanika u klasi 3 (KTS) u odnosu na ispitanike u klasi 2 (KS), te snižene vrijednosti varijable HDL kolesterol, po kojima se ispitanici u klasi 3 (KTS) značajno razlikuju od ispitanika u klasi 4 (TS), moglo reći da predstavljaju specifično zbirno obilježje ispitanika u klasi 3 (KTS), kao odraz brojnih, jače narušenih i međusobno preklapajućih homeostatskih mehanizama. Posebno je za HDL kolesterol poznato da ima brojne uloge u regulaciji upale i imunosne reakcije (192). U istom kontekstu bi se mogao shvatiti i rezultat koji pokazuje da svi ispitanici u klasi 3 (KTS) s dg DM2 imaju nedavno nastali DM2 (nastao unutar 5 god.), što bi mogao biti odraz tih uznapredovalih metaboličko-upalnih promjena u ispitanika u toj klasi (Slika 5.7.).

Na taj način, naši rezultati su u skladu s mišljenjem mnogih istraživača o tome da ne postoji ni jedan pojedini pokazatelj upale koji bi dobro predstavljao stanje kronične upale i koji bi mogao služiti za prilično točno predviđanje negativnih zdravstvenih ishoda (59, 177). Naime, brojni modificirajući čimbenici, od kojih su neki npr. dob, način prehrane i količina masnog tkiva u tijelu, mogu utjecati na serumsku koncentraciju pojedinog pokazatelja upale. Zbog velike ovisnosti vrijednosti pojedinog pokazatelja upale o kontekstu, smatra se da bi skupina upalnih parametara, pogotovo onih koji se okupljaju kao klaster, mogla bolje služiti kao stabilan (robustan) pokazatelj upale.

Sve više istraživača je i mišljenja da bi se tradicionalne mjere koje opisuju biološke promjene povezane sa starenjem, kao što su tradicionalni pokazatelji upale, antropometrijske mjere i lipidni parametri, trebali razmatrati zajedno s pokazateljima socio-demografskih obilježja i funkcionalnih poremećaja osoba starije dobi, što bi sve skupa trebalo služiti definiranju fenotipova osoba starije dobi koji bi odražavali razlike između osoba u brzini starenja (141). Povezivanjem tih fenotipova s novim pokazateljima biološke dobi, dobivenim molekularno-biološkim tehnikama, povećalo bi se razumijevanje odnosa između zdravstvenog statusa pojedinih osoba i biološke dobi (58).

Da bi se izbjegao varirajući utjecaj brojnih čimbenika na pojedine pokazatelje starenja u presječnim istraživanjima, neki istraživači predlažu prikazivanje cjeloživotnog kretanja određenih pokazatelja starenja koji se mogu naći u registrima epidemioloških istraživanja (82). Takvi dijagrami bi služili za usporedbu između osoba prema brzini starenja, a na osnovi



odstupanja njihovih vrijednosti za pojedine pokazatelje starenja od prosjeka vrijednosti populacije za dob.

Kao pristup skupnog prikazavanja pokazatelja brzine starenja, mogao bi biti i pristup pomoću klasteriranja glavnih funkcionalnih poremećaja starenja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita, te opisivanje tako dobivenih fenotipova pomoću niza drugih varijabli, na način kako smo to pokazali u ovome radu. Tako definirani fenotipovi mogli bi služiti i kao okvir za traženje novih pokazatelja (biomarkera) starenja te za prospektivno praćenje progresije tih fenotipova na negativne zdravstvene ishode, što bi povećalo razumijevanje odnosa između zdravstvenog stanja, stupnja funkcionalnog slabljenja i nastanka negativnih zdravstvenih ishoda.

Konkretno u slučaju ispitanika selekcioniranih u klasu 3 (KTS), ono na što postojeći dokazi ukazuju, ali u brojnim separatnim istraživanjima, naši rezultati pokazuju zbirno, kao obilježje jedinstvenog fenotipa, a to je povezanost između aterosklerotičnih promjena i komorbiditeta KVB te kroničnog bubrežnog popuštanja s razvojem jačih kognitivnih poremećaja i tjelesne nemoći, a do čega dolazi u uznapređovaloj životnoj dobi (25, 144, 151, 188, 193). Kako to pokazuju naši rezultati, a i prema podacima iz literature, takva obilježja čine tu podskupinu ispitanika posebno vulnerabilnom za nastanak i drugih funkcionalnih te senzornih poremećaja, a koje mogu značajno smanjiti kvalitetu života i sposobnost za samostalno obavljanje aktivnosti svakodnevnog života tih osoba, kao što su slabljenje vida, smetnje hoda, sklonost padovima, odsustnost seksualne aktivnosti, smanjen interes za hobije te inkontinencija, kao i činiti ih rizičnom skupinom za hospitalizacije (Tablice 5.24., 5.25. i 5.29., Slike 5.5., 5.6. i 5.7.) (17, 18).

Ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) razlikuju se od ispitanika u klasama 1 (VF) i 2 (KS) po stanju razvijene tjelesne nemoći (*frailty score* 3,6 i 3,5) te ih, a što je u skladu i s postojećim znanjem o nastanku tjelesne nemoći, obilježava i veća akumulacija komorbiditeta i veći broj ukupno propisanih lijekova. To posebno dolazi do izražaja u ispitanika u klasi 4 (TS), koji se osim toga odlikuju još i najvećim brojem senzornih i funkcionalnih poremećaja od svih klasa (Tablice 5.17. i 5.23.) (12, 51). Takva obilježja ispitanika u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) ujedno znače i smanjenu sposobnost tih osoba za samostalno obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti te smanjenu mogućnost preventivnog djelovanja, u smislu postizanja reverzibilnosti postojećeg stanja (11, 21, 22). Prema zastupljenosti u ispitivanom uzorku ispitanika, kao što je bilo i za očekivati s obzirom na strukturu ispitanika, te dvije klase su i najmanje po veličini (oko 8% i 7% svih ispitanika) (Tablica 5.17.).



Iako se pripadnici klasa 3 (KTS) i 4 (TS) ne razlikuju značajno po dobi i stupnju tjelesne nemoći, razlikuju se po tipu tjelesne nemoći (Tablice 5.17. i 5.21. Slika 5.4.). Iako dio ispitanika u klasi 4 (TS) prema rezultatima MMSE testa ima blagi kognitivni poremećaj, ti ispitanici, ukupno uzevši, a za razliku od ispitanika u klasi 3 (KTS), imaju očuvanu kognitivnu funkciju (*MMSE score* 24,9 nasuprot 19,1) (Tablice 5.17. i 5.18., Slika 5.4.).

Komorbiditet po kojemu se ispitanici u klasi 4 (TS) razlikuju od ispitanika u klasi 3 (KTS), a i od ispitanika u drugim klasama, čine mišićno-koštane bolesti, kao što su osteoporoza, lumbalni sindrom (bolna križa) i osteoartritis (Tablica 5.25., Slike 5.6. i 5.7.). S tim bolestima povezani funkcionalni poremećaji, kao što su padovi, smetnje hoda i kronična bol, također specifično obilježavaju ispitanike u toj klasi (Tablica 5.25., Slika 5.6.). Povećana anksioznost i disforija, mentalni poremećaji koji su se testovima probira mogli registrirati i u ispitanika u klasi 3 (KTS) i u ispitanika u klasi 4 (TS), specifično ipak određuju pripadnost samo klasi 4 (TS) (Tablice 5.22. i 5.27.).

Iako je bubrežna funkcija podjednako snižena i u ispitanika u klasi 3 (KTS) i u ispitanika u klasi 4 (TS), ispitanici u klasi 4 (TS) imaju manje izražen komorbiditet KVB, mjeren udjelom dijagnoza koronarne srčane bolesti i kroničnog srčanog popuštanja, nego ispitanici u klasi 3 (KTS) (Tablice 5.23. i 5.25., Slika 5.6.).

Još jedno obilježje po kojemu je klasa 4 (TS) specifična u odnosu na preostale tri klase (iako se radi o malom broju ispitanika u toj klasi) je dominantna zastupljenost ženskog spola (Tablica 5.20).

Mišićno-koštane bolesti privlače sve veću pažnju istraživača i pružatelja zdravstvenih usluga diljem svijeta zbog svoje rastuće prevalencije u populaciji osoba srednje i starije dobi te doprinosa kojega te bolesti imaju u nastanku multimorbiditeta i disabiliteta (125). Tim saznanjima odgovaraju i naši rezultati i to podatak o tome da ispitanici u klasi 4 (TS), čije specifično obilježje komorbiditeta su mišićno-koštane bolesti, imaju i najveći ukupni broj dijagnoza kroničnih bolesti i funkcionalnih poremećaja te da im se, shodno tome, propisuje i najviše lijekova (Tablica 5.23.). Ako se uzme u obzir još i podatak da su žene značajno više zastupljene od muškaraca jedino u toj klasi, naši rezultati se uklapaju u postojeće dokaze koji povezuju stanje tjelesne nemoći sa starijom dobi, ženskim spolom, nižim stupnjem obrazovanja, multimorbiditetom i tjelesnim disabilitetom (u smislu sposobnosti obavljanja aktivnosti svakodnevnog života) (Tablica 5.20.) (194). Niži stupanj obrazovanja u našim rezultatima obilježava ispitanike u svim klasama s povećanim patološkim promjenama, tj. u klasama 2 (KS), 3 (KTS) i 4 (TS), a u odnosu na funkcionalno bolju klasu 1 (VF) (Tablice

5.24. i 5.28., Slika 5.5.). Ono što naši rezultati dodaju tome opisu fenotipa tjelesne nemoći uzetom iz literature je da ističu mišićno-koštane bolesti kao glavno obilježje tjelesnoj nemoći pripadajućeg komorbiditeta.

Osteoporoza se već odavno smatra manifestacijom *inflammaging* (57, 178). Novije spoznaje ukazuju na to da bi i druge mišićno-koštane bolesti, istim mehanizmima kao i osteoporoza, a to su povećan stupanj upale i oksidacijskog stresa, mogle biti sastavni dio toga jedinstvenog procesa starenja. Ti zajednički mehanizmi u okviru *inflammaging* bi mogli činiti i osnovu zapažene povezanosti mišićno-koštanih bolesti s KVB i CVB i demencijama (195). Naši rezultati pokazuju da je dijagnoza osteoartrisa znatno zastupljena u ispitanika svih klasa, posebno u klasama s razvijenom tjelesnom nemoći, a to su klase 3 (KTS) i 4 (TS) (Slika 5.7.).

Unatoč nepostojanju razlika u dobi te u stupnju tjelesne nemoći i stupnju smanjenja bubrežne funkcije između ispitanika u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), ispitanici u klasi 4 (TS) imaju slabije izražen komorbiditet KVB od ispitanika u klasi 3 (KTS) (Tablice 5.17., 5.21. i 5.23., Slika 5.6.). To obilježje, prema *inflammaging* teoriji, moglo bi objasniti i manje narušenu kognitivnu funkciju u tih ispitanika (44, 58).

Pitanje koje proizlazi iz ovih rezultata je, nalazi li se u osnovi ovih razlika u kognitivnoj funkciji između klasa 3 (KTS) i 4 (TS) dominantna zastupljenost žena u klasi 4 (TS), s obzirom na činjenicu da žene sa zadržkom vremena, tj. tek u dobi nakon 70-te godine života, počinju dostizati muškarce u prevalenciji KVB (196). Kao alternativna mogućnost, a kako to sugeriraju rezultati nekih novijih istraživanja, tjelesna nemoć, koja je u ispitanika u klasi 4 (TS) dostigla stupanj razvijene tjelesne nemoći, mogla je onemogućiti razvoj jačeg stupnja kognitivnog deficita (157). Povezano s tom drugom mogućnošću, svi ispitanici u klasi 2 (KS), čije obilježje je blago smanjena kognitivna funkcija, su u stanju *pre-frailty*, dok su svi ispitanici u klasi 4 (TS), kojima je kognitivna funkcija sačuvana, u stanju *frailty*, tj. u stanju razvijene tjelesne nemoći (Tablice 5.17. – 5.19., Slika 5.4.). Postoji i mogućnost da jači stupanj anksioznosti, koji specifično obilježava ispitanike u klasi 4 (TS), predstavlja samo drugačiju (ili početnu) manifestaciju kognitivnog poremećaja, odnosno varijantu bolesti malih moždanih krvnih žila (38, 43, 168). Na ta pitanja, odgovore bi bilo moguće dobiti prospektivnim praćenjem ispitanika u klasi 4 (TS), ali u ponovljenom istraživanju, pripremljenom na većem uzorku ispitanika.

Prednost ovakve podjele ispitanika u klastere (latentne klase) prema stupnju tjelesne nemoći i kognitivnog deficita je u tome što pokazuje odnos fenotipova tih glavnih funkcionalnih poremećaja starenja s brojnim drugim čimbenicima koji obilježavaju ispitanike u klasama, a

time omogućiti generiranje novih hipoteza, koje inače ne bi mogle doći do izražaja. U tome smislu, metoda klasteriranja se smatra pogodnom za evaluacijska istraživanja (istraživanja „u dubinu“), tj. za otkrivanje još nepoznatih povezanosti između brojnih čimbenika, kao i dinamike njihovih promjena, u slučaju da se prethodno definirane klase prate prospektivno, a što naglašavaju i neki drugi autori koji su se bavili primjenom tih metoda u istraživanju multimorbiditeta (197).

Prema strukturi senzornih i drugih funkcionalnih poremećaja, ispitanici u klasi 4 (TS) imaju najviše padova od svih klasa, dok ih padovi s prijelomom (frakturom) razlikuju od ispitanika u klasi 3 (KTS), koji također pokazuju sklonost padovima (Tablica 5.25., Slika 5.6.). Padovi su tipičan oblik disabiliteta u osoba s mišićno-koštanim bolestima te i obilježavaju pripadnost klasi 4 (TS), u kojoj su te bolesti dominantno zastupljene (Tablica 5.30.). Padovi s frakturom, koji su također najviše zastupljeni u klasi 4 (TS), mogu se dovesti u vezu s najvećim udjelom ispitanika s dijagnozom osteoporoze u toj klasi ispitanika, s obzirom na činjenicu da se osteoporoza smatra najvažnijom disabilitetnom bolešću (198).

Zanimljiv podatak u našim rezultatima je i taj da se znatan udio osoba s padovima i smetnjama hoda nalazi i u ispitanika u klasi 3 (KTS), a ne samo u ispitanika u klasi 4 (TS), te da posebno smetnje hoda specifično određuju pripadnost klasi 3 (KTS) (Tablica 5.29., Slika 5.6.). Ti rezultati navode na zaključak da bi nastanku tih poremećaja, osim tjelesnog disabiliteta, mogli pridonositi i neurološki poremećaji. Prema novijim spoznajama, vaskularne promjene mozga, koje se nalaze u podlozi kognitivnih poremećaja, mogu se manifestirati različitim simptomima, između ostalog i poremećajima hoda (43). Kao dodatno objašnjenje, moguće je da tjelesni disabilitet, u osoba s kognitivno-tjelesnom nemoći u klasi 3 (KTS), barem dijelom proizlazi i iz njihove smanjene motivacije za aktivnosti pa time i smanjene mobilnosti, uzrok čemu bi mogao biti kognitivni deficit. Na takvu mogućnost u našim rezultatima ukazuje podatak da ispitanici sa smanjenom kognitivnom funkcijom, a to su oni u klasama 2 (KS) i 3 (KTS), imaju i manji interes za hobije od ispitanika u klasama bez kognitivnog poremećaja (Tablice 5.24. i 5.28., Slika 5.5.).

Čimbenik koji je mogao imati utjecaja na smetnje hoda i u ispitanika u klasi 3 (KTS) i u ispitanika u klasi 4 (TS) je uzimanje lijekova s učinkom na mentalne funkcije, a prema podatku u našim rezultatima da su se ispitanicima u tim klasama značajno više propisivali opioidni analgetici, a ispitanicima u klasi 4 (TS) i benzodiazepini i sedativi, nego ispitanicima u druge dvije klase, koji nemaju takvih poremećaja (Tablica 5.26., Slika 5.8.). Uzimanje takvih lijekova u tih osoba starije dobi s razvijenom tjelesnom nemoći i/ili kognitivnim

deficitom moglo se negativno odraziti na njihove motoričke funkcije i koordinaciju, a time i na ukupnu nestabilnost u hodu (199). Na takvo razmišljanje u našim rezultatima navodi podatak da su se benzodiazepini i sedativi, iako su se najmanje propisivali osobama u klasi 3 (KTS), pokazali kao značajne odrednice pripadnosti upravo toj klasi (Tablice 5.26. i 5.31. i Slika 5.8.).

Na mentalne funkcije utjecaja su mogli imati i antiulkusni lijekovi, koji su se također više propisivali ispitanicima u te dvije klase (Tablica 5.26., Slika 5.8.). Ti lijekovi se osobama starije dobi i s komorbiditetom mišićno-koštanih bolesti i KVB bolesti, a to su najviše ispitanici u klasama 3 (KTS) i 4 (KS), uobičajeno propisuju kao konkomitantna terapija pri dugotrajnom uzimanju nesteroidnih protuupalnih lijekova i aspirina, a sa svrhom prevencije nastanka gastrointestinalnih komplikacija (130). S tim podatkom povezan vjerojatno je i podatak o tome da je dijagnoza bolesti gornjeg gastrointestinalnog trakta specifičan predskazatelj pripadnosti tim klasama, a ne klasi 2 (KS) (Tablice 5.25. i 5.29., Slika 5.6.). Alternativno objašnjenje za istaknutu ulogu te dijagnoze u klasama s najviše narušenom funkcijom je da bi ta dijagnoza mogla ukazivati na jače narušenu propusnost sluznice gastrointestinalnog trakta, kao odraz ukupno jače narušenih homeostatskih mehanizama u ispitanika u tim klasama, a u skladu s razvojem disbioze komezalne crijevne mikroflore, kao mehanizmu *inflammaging* (58).

Sinergistički učinak lijekova s djelovanjem na mentalne funkcije mogao bi, a na što ukazuju postojeća saznanja, biti povezan i sa sklonošću padovima ispitanika u tim klasama (200). Također bi, osim drugih već prethodno navedenih objašnjenja, uzimanje takvih lijekova moglo pomoći u razumijevanju rezultata koji ukazuju na nešto smanjenu kognitivnu sposobnost u dijela ispitanika u klasi 4 (TS) (Tablica 5.18., Slika 5.4.) (129).

S obzirom na veći stupanj komorbiditeta u osoba u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) te s tim povezane polifarmacije, za očekivati je da su i neki drugi lijekovi, osim onih koji su se ispitivali u ovom istraživanju, mogli imati utjecaja na fiziološke procese i dati dodatni poticaj nastanku tjelesne nemoći, disabiliteta i funkcionalnih poremećaja (Tablica 5.26). Jedno istraživanje je pokazalo da mnogi od lijekova koji se propisuju osobama starije dobi mogu doprinosti razvoju gerijatrijskih sindroma, kao što su kognitivni deficit, delirijum, padovi, smanjen apetit, gubitak na tjelesnoj težini, urinarna inkontinencija i depresija, a da se najveći broj takvih lijekova može naći u osoba s padovima (199).

Među ispitanicima u klasi 4 (TS) nalazi se i najveći udio osoba s kroničnom boli (Tablica 5.25., Slika 5.6.), što je i za očekivati s obzirom na najveću zastupljenost mišićno-koštanih

bolesti u tih ispitanika. Jedno nedavno istraživanje pokazalo je da bi kronična bol u žena starije dobi s mišićno-koštanim bolestima mogla biti manifestacija tjelesne nemoći, a što je i obilježje pripadnika te klase (201).

Kronična bol i psihička neugoda koju takva bol izaziva, kao i poremećaji spavanja s tim povezani, mogli su biti uzrokom povećanog zahtjeva za propisivanjem lijekova s anksiolitičkim ili sedativnim djelovanjem u ispitanika u klasi 4 (TS) (39, 126). Na usku povezanost kronične boli s mentalnim poremećajima, kao što su anksioznost i disforija, ukazuju postojeća saznanja, a i naši rezultati, koji pokazuju da povećana razina anksioznosti i disforije, utvrđena na testovima probira u ispitanika u klasama 3 (KTS) i 4 (TS), značajno određuju pripadnost samo klasi 4 (TS) (Tablice 5.22. i 5.27., Slika 5.6.) (127).

Da bi anksioznost mogla biti i inherentna dijelu ispitanika iz te klase te bi mogla djelovati pojačavajuće na intenzitet i dugotrajnost osjećaja boli, a ne samo biti posljedicom kronične boli, na to ukazuje i podatak da je jedno od obilježja ispitanika u klasi 4 (TS) i postojanje anksiozno/depresivnih poremećaja u ranijoj životnoj dobi (Tablice 5.24. i 5.28., Slika 5.5.). Ima mišljenja da bi psihološka vulnerabilnost mogla biti zajednička prethodnica razvoja mišićno-koštanih bolesti i tjelesne nemoći u žena starije dobi, putem mehanizama kao što su neadekvatno reagiranje na stresore svakodnevnog života i posljedični razvoj nezdravih obrazaca života i nastanak pretilosti (127).

Za razliku od ispitanika u klasi 4 (TS), značajno povećanje anksioznosti i disforije, koje se testovima probira moglo registrirati i u ispitanika u klasi 3 (KTS), moglo je nastati sekundarno, kao prateća pojava akumuliranog somatskog komorbiditeta, ili kao simptom kognitivnog deficita, što znači i bez postojanja prethodne psihičke vulnerabilnosti (Tablica 5.22.) (38, 43, 202).

Prema našim rezultatima, zbirno bi se moglo reći da postoji razlika u vrsti funkcionalnih poremećaja ovisno o tome je li prisutna samo tjelesna nemoć, kao što je to u ispitanika u klasi 4 (TS) (specifični poremećaji su padovi s frakturom i kronična bol); je li prisutan samo kognitivni poremećaj, kao što je to u ispitanika u klasama 2 (KS) i 3 (KTS) (poremećaj je smanjeni interes za hobije); je li prisutna kognitivno-tjelesna nemoć, kao što je to u ispitanika u klasi 3 (KTS) (specifični poremećaji su smetnje hoda i inkontinencija); ili postoji opće loše tjelesno stanje, koje je često praćeno i pojačanim anksioznim ili disforičnim raspoloženjem, kao što je to u klasama 3 (KTS) i 4 (TS) (poremećaj je smanjena seksualna aktivnost).

Sveobuhvatno opisivanje kliničkih fenotipova koji se temelje na razlici u stupnjevima tjelesne i mentalne kondicije, a koji se mogu identificirati u nekoj konkretnoj populaciji osoba starije dobi, kao što je to učinjeno u ovome radu, moglo bi pomoći boljem razumijevanju povezanosti različitih čimbenika, uključujući i kronološku dob ispitanika, s tim fenotipovima. Tako smo za osobe u klasi 3 (KTS) mogli utvrditi da su čimbenici, kao što su najjače razvijen komorbiditet KVB od svih klasa, poremećaj mentalnih i određenih kognitivnih funkcija, smanjena mišićna masa i smanjen stupanj aktivnosti i mobilnost, oni čimbenici koji su povezani sa stanjem krajnje razvijene kognitivno-tjelesne nemoći. Kognitivno-tjelesna nemoć, prema nekim longitudinalnim epidemiološkim istraživanjima, povezana je s većim stupnjem disabiliteta nego izolirana tjelesna nemoć (203).

Većina ispitanika u ovome istraživanju je u dobi 60-80 godina (medijan i interkvartilni raspon), što znači da su predstavnici najstarije dobne skupine (više od 80 godina) slabo zastupljeni pa izostaje i informacija o eventualnom postojanju fenotipa funkcionalnih poremećaja koji bi bio specifičan za tu, još stariju dob (Tablica 5.10.). U pretpostavljenom tijeku razvoja tjelesne nemoći, a ovisno o povećanju kronološke dobi, Kuzuya i sur. su pokazali da su u dobi nakon 80 godina istovremeno prisutne tjelesna nemoć, multimorbiditet i disabilitet, samo još većeg stupnja razvijenosti nego u ranijoj dobi (Slika 1.2., Uvod) (53). Slično su pokazali i autori nedavno objavljenog rada (204). Ti autori su primjenom naprednih tehnika modeliranja podataka pokazali da su u populaciji osoba starijih od 80 godina istovremeno prisutni multimorbiditet, funkcionalni disabilitet i tjelesna nemoć te da postoji interakcija između tih poremećaja, tako da bi nastanak negativnih zdravstvenih ishoda u toj najstarijoj populacijskoj skupini mogao biti odraz te interakcije.

## 6.5. Zbirno o klasama

### **Klasa 1 (VF)**

Najmlađi po dobi (prosječna dob 69,4 god.)

Abdominalna pretilost

Samo početna tjelesna nemoć u dijela pripadnika toj klasi

Bolje obrazovanje nego u drugim klasama

Dobro funkcioniranje (nemaju smetnje hoda, seksualno dijelom još aktivni, najviše se bave hobijima u odnosu na pripadnike drugih klasa)

Najmanja akumulacija kardio-metaboličkog komorbiditeta:

Očuvana bubrežna funkcija

Manje dijagnoza dijabetesa tipa 2 te relativno više incidentnog dijabetesa (< 5 god.) u odnosu na dijabetes duljeg trajanja ( $\geq 5$  god.) u odnosu na starije ispitanike u klasi 2 (KS)

Najmanje dijagnoza kroničnog srčanog popuštanja

### **Klasa 2 (KS)**

Stariji nego u klasi 1 (VF) (prosječna dob 72,3 god.)

Abdominalna pretilost

Blagi kognitivni poremećaj, početna tjelesna nemoć

Veća akumulacija komorbiditeta i posebno kardio-metaboličkog komorbiditeta, nego u klasi 1 (VF):

- Ukupan broj dijagnoza kroničnih bolesti određuje pripadnost toj klasi
- Veća zastupljenost dijabetesa, posebno duljeg trajanja ( $\geq 5$  god.)
- Povećanje serumske koncentracije glukoze natašte i sniženje hemoglobina - određuju pripadnost toj klasi
- Više kroničnog srčanog popuštanje u komorbiditetu - određuje pripadnost toj klasi
- Početno smanjena bubrežna funkcija

Ostale funkcije:

- Poremećaji izvršnih (smanjena pažnja) i mnestičkih (orijentacija u vremenu i odgođeno pamćenje) mentalnih funkcija u odnosu na pripadnike klase 1 (VF) – značajno određuju pripadnost toj klasi
- Smanjen interes za hobije u odnosu na pripadnike klase 1 (VF) – značajno određuje pripadnost toj klasi
- Seksualna aktivnost kao u pripadnika klase 1 (VF), a slabija nego u pripadnika klase



3 (KTS) i 4 (TS)

### **Klasa 3 (KTS)**

Značajno stariji (prosječna dob 78,6 god.) od pripadnika klase 2 (KS) (obje klase s kognitivnim poremećajima), ali ne i od pripadnika klase 4 (TS) (obje klase s izraženom tjelesnom nemoći)

Posve razvijena tjelesna nemoć, kognitivni poremećaj jačeg stupnja nego u klasi 2 (KS)

Najviše stresnih događaja i značajno više nego u klasi 2 (KS) (obje klase s kognitivnim poremećajima)

Viši stupanj anksioznosti i disforije nego u klasi 2 (KS) i sličan kao u klasi 4 (TS), ali bez značajnog utjecaja na pripadnost toj klasi

Lijekovi s anksiolitičkim i sedativnim djelovanjem imaju značajan utjecaj na pripadnost toj klasi iako su manje propisivani nego u pripadnika klase 4 (TS)

Najviše hospitalizacija – značajno određuju pripadnost toj klasi

Manje senzornih i funkcionalnih poremećaja nego u pripadnika klase 4 (TS) (obje klase s izraženom tjelesnom nemoći), ali sličan stupanj komorbiditeta (ukupan broj dijagnoza kroničnih bolesti) i polifarmacije (broj propisanih lijekova te lijekova s učinkom na mentalne funkcije)

Najveći stupanj kardio-metaboličkog komorbiditeta od svih klasa:

- Jače snižena bubrežna funkcija (umjerenog do jačeg stupnja) nego u klasi 2 (KS) i slično kao u klasi 4 (TS) - značajan utjecaj na pripadnost toj klasi
- Najviše incidentnog dijabetesa
- Najviše dijagnoza kroničnog srčanog popuštanja - određuju pripadnost toj klasi
- Najviše dijagnoza koronarne arterijske bolesti
- Jače izražen gubitak mišićne mase (prema varijabli *obujam nadlaktice*) nego u klasi 2 (KS) i veći stupanj malnutricije i upale (prema varijabli HDL kolesterol) nego u klasi 4 (TS) (obje klase s izraženom tjelesnom nemoći) – određuju pripadnost toj klasi

Slabo funkcioniranje:

Slabo bavljenje hobijima, nema seksualne aktivnosti, više zastupljena inkontinencija nego u drugim klasama, izražene smetnje hoda te padovi - značajno obilježavaju pripadnost toj klasi

### **Klasa 4 (TS)**

Po dobi (prosječna dob 74,7 god.) odgovaraju pripadnicima klase 2 (KS) (od njih stariji) i klase 3 (KTS) (od njih mlađi)

Razvijena tjelesna nemoć

Blago smanjena kognitivna funkcija u dijela ispitanika, na granici normalnog funkcioniranja

Dominantan ženski spol



Veći stupanj komorbiditeta (broj dijagnoza kroničnih bolesti) i broj propisanih lijekova kao i lijekova s djelovanjem na mentalne funkcije nego u klasama 1 (VF) i 2 (KS) i slično kao u klasi 3 (KTS) (obje klase obilježava razvijena tjelesna nemoć)

Obilježja komorbiditeta:

- Dominantne mišićno-koštane bolesti (osteoporoza, lumbalni sindrom, osteoartritis)
- Podjednako izražen gubitak mišićne mase (varijabla *obujam nadlaktice*) kao u klasi 3 (KTS) (obje klase obilježeva razvijena tjelesna nemoć)
- Snižena bubrežna funkcija, slično kao u klasi 3 (KTS) - značajan utjecaj na pripadnost toj klasi
- Koronarna arterijska bolest i kronično srčano popuštanje u komorbiditetu, ali manje nego u klasi 3 (KTS)
- Dijagnoza anksiozno/depresivnih mentalnih poremećaja – najviše zastupljena od svih klasa
- Povećan stupanj anksioznosti i disforije, slično kao u klasi 3 (KTS) – određuje pripadnost samo toj klasi
- Anksiozno/depresivni poremećaji u mladosti – određuju pripadnost samo toj klasi
- Najveća primjena lijekova s anksiolitičkim ili sedativnim djelovanjem i opioidnih analgetika od svih klasa
- Povećan broj hospitalizacija, ali manje nego u klasi 4 (TS)

Funkcionalni i senzorni poremećaji:

- Najveći broj senzornih/funkcionalnih poremećaja od svih klasa
- Kronična bol - najviše izražena od svih klasa
- Smanjena seksualna aktivnost, smetnje hoda
- Najviše padova i padovi s frakturama – obilježavaju pripadnost toj klasi

## 6.6. Ograničenja i znanstveni značaj istraživanja

Glavna ograničenja ovoga istraživanja su relativno mali broj ispitanika, posebno mali broj ispitanika selekcioniranih u klase 3 (KTS) i 4 (TS). To je dijelom posljedica ustroja istraživanja u kojega su ušli samo pokretni ambulantni pacijenti, a ne predstavnici cijele populacije osoba starije dobi, kao što su slabo pokretne, nepokretne i terminalno bolesne osobe. Zbog toga su u ovome istraživanju i malo zastupljene vrlo stare osobe, one u dobi

preko 80 i 85 godina (raspon dobi ispitanika u ovome istraživanju je 60-90 godina, a interkvartilni raspon 60-80 godina). Nadalje, primijenjene mjere tjelesnog sastava su indirektne.

Kao evaluacijsko istraživanje, ovo istraživanje doprinosi boljem razumijevanju odnosa glavnih funkcionalnih poremećaja starenja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita, sa sociodemografskim i kliničkim obilježjima osoba starije dobi. Naime, starenje je kompleksan proces koji daje promjene u fenotipskim obilježjima i funkcijama osoba starije dobi, uz značajne razlike između pojedinih osoba u stupnju nastalih promjena. Sve više istraživača slaže se u tome da je takvu kliničku i funkcionalnu heterogenost osoba starije dobi moguće opisati samo pomoću veće skupine parametara koji bi opisivali najvažnije aspekte starenja, kao što su: 1) odnos između raspoložive energije i energetske potrebe organizma, 2) promjene u sastavu tijela, 3) poremećaji staničnih signalnih puteva važnih za održavanje homeostaze te 4) neurodegenerativne promjene (82, 141).

Iako su pokazatelji bioloških promjena, kao što su dijagnoze bolesti i druga gerijatrijska stanja, direktni pokazatelji procesa starenja, determinante starenja su i socijalni, ekonomski i okolišni čimbenici, zbog čega se istraživači slažu u tome da bi trebalo definirati pokazatelje starenja i iz tih skupina parametara (141). Podatci za mnoge od tih pokazatelja starenja dostupni su u registrima epidemioloških istraživanja ili elektronskim zdravstvenim zapisima, posebno u općoj/obiteljskoj medicini, što daje velike mogućnosti za evaluacijska istraživanja i za uspoređivanje rezultata istraživanja provedenim u različitim sredinama i na različitim populacijama. Ti podatci zadovoljavaju i mnoge od kriterija za koje se smatra da bi pokazatelji starenja trebali imati, a to je da pokazuju fiziološke, kognitivne i tjelesne funkcije neovisno o kronološkoj dobi te da su jednostavni za izvođenje, ponovljivi i da omogućuju točno mjerenje.

Ne postoje svobuhvatni modeli za mjerenje različitih brzina starenja, niti su poznate vremenske putanje (trajektorije) starenja populacije (54). U nedavno objavljenom istraživanju, korištenjem podataka iz registra Baltimorske longitudinalne studije, prikazano je cjeloživotno (longitudinalno) kretanje pojedinih pokazatelja starenja (82). Pokazalo se da krivulje tih pojedinih pokazatelja imaju različite oblike i uglavnom ne-linearne oblike. To znači da su im u određenoj dobi, običnoj mlađoj starijoj dobi, vrijednosti maksimalne, dok nakon 75 godine te vrijednosti obično počinju padati, što čini problem pri uspoređivanju vrijednosti tih pokazatelja u presječnim istraživanjima. Autori toga istraživanja predlažu takav način prikazivanja pokazatelja starenja kao metodu koja bi mogla služiti za uspoređivanje

pojedinih osoba prema brzini starenja, a na osnovi odstupanja njihovih vrijednosti za pojedine parametre od prosjeka populacije za dob.

Sve više se primjenjuju različite tehnike klasteriranja podataka da bi se na što realističniji način prikazao način okupljanja kroničnih bolesti i drugih komorbiditetnih stanja u populaciji osoba starije dobi te da bi se pokazalo kako se somatski i mentalni poremećaji pojavljuju skupa. Za razliku od današnjih radova koji se temelje na klasteriranju bolesti i poremećaja starenja, mi smo krenuli od definiranja klastera (latentnih klasa) najvažnijih funkcionalnih poremećaja povezanih sa starenjem - tjelesne nemoći i kognitivnog deficita (67, 68, 69). Takav pristup je bliži pojmu biološkog starenja, budući da razlikuje stupnjeve funkcionalnog slabljenja osoba starije dobi. Većinu podataka za ovo istraživanje smo uzeli iz elektronskih zdravstvenih zapisa pacijenata u općoj/obiteljskoj medicini. Mnogi od hematoloških i biokemijskih parametara koji služe za rutinsko praćenje zdravstvenog stanja osoba starije dobi ujedno su i tradicionalni pokazatelji starenja i povećanog KV rizika, kao što su glukoza u krvi natašte, lipidni parametri, CRP ili pokazatelj smanjenog rada bubrega.

Istraživanja ovoga tipa, putem određivanja klastera (klasa) tjelesne nemoći i kognitivnog deficita, mogla bi služiti i kao okvir za istraživanje novih bioloških pokazatelja (biomarkera) starenja i njihove povezanosti sa psihosocijalnim i kliničkim obilježjima osoba starije dobi. Prospektivno praćenje osoba u klasama moglo bi doprinijeti boljem razumijevanju odnosa između funkcionalnih poremećaja starenja i nastanka negativnih zdravstvenih ishoda, kao što su npr. demencije.

## 7. Zaključci

1. Ambulantni pacijenti u općoj/obiteljskoj medicini, stari 60 ili više godina i skloni multimorbiditetu, mogu se razvrstati u četiri podskupine, definirane njihovim okupljanjem u klastere (latentne klase) na osnovi razlika u stupnjevima funkcionalnih poremećaja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita. Te četiri podskupine razlikuju se i po prosječnoj dobi, komorbiditetu, izraženosti mentalnih poremećaja, anksioznosti i depresije, te drugim funkcionalnim i senzornim poremećajima.
2. Rezultati općenito pokazuju da su ispitanici u podskupinama s početnom tjelesnom nemoći prosječno mlađi i brojniji, dok su oni u podskupinama s razvijenom tjelesnom nemoći prosječno stariji i manje zastupljeni u uzorku ispitanika (s ukupno oko 15%), a imaju i veći stupanj komorbiditeta i primaju više lijekova te imaju više izražene mentalne poremećaje u obliku anksioznosti i disforije.
3. Podskupina ispitanika nazvana „visoko funkcionalni“ prosječno je najmlađa (prosječna dob 69,4 god.) i ima bolje obrazovanje od ispitanika u preostale tri podskupine koje su funkcionalno više narušene. Obilježja su joj početna tjelesna nemoć samo u dijela ispitanika, očuvana kognitivna funkcija, najmanja zastupljenost kardio-metaboličkog komorbiditeta (opisanog dijagnozama dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti i bubrežna funkcija) te bolje očuvane i druge funkcije, kao što su hodanje, seksualna aktivnost i interes za hobije.
4. Obilježja podskupine ispitanika nazvane „kognitivno slabi“ su prisutnost blagog kognitivnog poremećaja u većine ispitanika te veća zastupljenost početne tjelesne nemoći nego u podskupini „visoko funkcionalnih“ ispitanika, od kojih su ispitanici u ovoj podskupini i prosječno stariji (prosječna dob 72,3 god.) te obilježeni i većom akumulacijom kardio-metaboličkog komorbiditeta. Uz opće smanjenu kognitivnu funkciju, obilježava ih i poremećaj nekih specifičnih mentalnih funkcija, kao što su smanjena pažnja i smanjen interes za hobije, dok im je seksualna aktivnost podjednaka onoj u podskupini „visoko funkcionalnih“ ispitanika.
5. Ispitanici u podskupini nazvanoj „kognitivno i tjelesno slabi“ prosječno su stariji od ispitanika u podskupini „kognitivno slabi“ (prosječna dob 78,6 god.) te ih osim više

izraženog kognitivnog poremećaja obilježavaju i razvijena tjelesna nemoć te veća akumulacija kardio-metaboličkog komorbiditeta - više dijagnoza koronarne srčane bolesti i kroničnog srčanog popuštanja te smanjena bubrežna funkcija. Sukladno tim stanjima, te ispitanike obilježava i gubitak mišićne mase (mjeren obujmom nadlaktice) i poremećaj laboratorijskih parametara, kao što su smanjen hemoglobin i broj eritrocita te smanjen HDL kolesterol. Oslabljene su im brojne funkcije pa ih uz odsustvo seksualne aktivnosti obilježavaju i inkontinencija i smetnje hoda. Sličnost s podskupinom ispitanika „kognitivno slabi“, s kojom dijele obilježje smanjene kognitivne funkcije, čini poremećaj specifičnih mentalnih funkcija, kao što su smanjena pažnja i smanjen interes za hobije. Sličnost s podskupinom ispitanika „tjelesno slabi“, s kojom dijele obilježje razvijene tjelesne nemoći, je u više izraženim mentalnim poremećajima, kao što su anksioznost i disforija, nego što je to u podskupinama ispitanika s početnom tjelesnom nemoći.

6. Ispitanici u podskupini „tjelesno slabi“ se po dobi (prosječna dob 74,7 god.) nalaze između podskupina ispitanika „kognitivno slabi“ i „kognitivno i tjelesno slabi“ te ih obilježava razvijena tjelesna nemoć, dok im je kognitivna funkcija samo granično snižena. Ti ispitanici su specifični po dominantnoj zastupljenosti žena i po najviše senzornih i funkcionalnih poremećaja, dok su po stupnju komorbiditeta i broju propisanih lijekova (ukupno i lijekova s utjecajem na mentalne funkcije) slični ispitanicima u klasi 3 (KTS). Glavna obilježja komorbiditeta su im mišićno-koštane bolesti, kronična bol i anksiozno-depresivni poremećaji. Anksioznost i disforija i specifično obilježavaju ispitanike te podskupine. Sukladno tome, ispitanicima te klase su i najviše propisivani lijekovi s anksiolitičkim ili sedativnim djelovanjem te opioidni analgetici. Slično ispitanicima u podskupini „kognitivno i tjelesno slabi“, s kojima dijele obilježje razvijene tjelesne nemoći, ispitanici u ovoj podskupini imaju smanjenu seksualnu aktivnost, smetnje hoda i sklonost padovima, dok su im padovi s frakturama specifična obilježja. Za razliku od ispitanika u klasama sa slabijom kognitivnom funkcijom, klasama 2 (KS) i 3 (KTS), ispitanici u ovoj klasi imaju više očuvan interes za hobije.
7. Podskupine ispitanika definirane u ovome istraživanju pokazuju odnos fenotipova funkcionalnog slabljenja s kronološkom dobi ispitanika, što uz dodatno opisivanje tih fenotipova pomoću sociodemografskih i kliničkih parametara može služiti obiteljskim

doktorima kao osnova za planiranje integriranih preventivnih mjera za pacijente starije dobi te za određivanje optimalne dobi za započinjanje tih mjera. Tako definirani fenotipovi, budući da se temelje na razlikama u stupnjevima funkcionalnih poremećaja, mogli bi služiti i kao osnova za traženje novih bioloških pokazatelja (biomarkera) starenja. Također bi mogli služiti i kao osnova za prospektivna istraživanja, što bi omogućilo unapređenje znanja o povezanosti funkcionalnih poremećaja, zdravstvenog stanja i sociodemografskih obilježja osoba starije dobi s nastankom pojedinih negativnih zdravstvenih ishoda.

## 8. Sažetak

### Ciljevi istraživanja

Utvrđiti kako se pacijenti obiteljske medicine stari 60 ili više godina razvrstavaju u podskupine (latentne klase) na temelju funkcionalnih poremećaja, tjelesne nemoći i kognitivnog deficita.

### Nacrt istraživanja

Istraživanje je presječno istraživanje, provedeno 2018. godine u ambulanti obiteljske medicine u Osijeku.

### Ispitanici i metode

U istraživanju su sudjelovala 263 ispitanika koji su probirani redom dolaska u ambulantu. Za ispitivanje kognitivnih poremećaja korišten je MMSE test (engl. *Mini Mental State Examination*), a za stupanj tjelesne nemoći *frailty* test Fried i sur.

Za podjelu ispitanika u klase korištena je metoda analize latentnih klasa (softver Mplus 8.1, Muthén & Muthén, 2015), a za ispitivanje razlika u varijablama između klasa standardne statističke metode te multinomijalna regresijska analiza. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$  uz dvostrane p-vrijednosti.

### Rezultati

Identificirane su četiri podskupine (latentne klase) koje su nazvane: 1) visoko funkcionalni (N = 161) (aritmetička sredina bodova i SD na *frailty* testu  $0,58 \pm 0,72$ , a na MMSE testu  $27,42 \pm 1,5$ ); 2) kognitivno slabi (N = 63) (aritmetička sredina bodova i SD na *frailty* testu  $0,97 \pm 0,78$ , a na MMSE testu  $21,94 \pm 1,95$ ); 3) kognitivno i tjelesno slabi (N = 21) (aritmetička sredina bodova i SD na *frailty* testu  $3,48 \pm 1,12$ , a na MMSE testu  $19,14 \pm 2,30$ ) i 4) tjelesno slabi (N = 18) (aritmetička sredina bodova i SD na *frailty* testu  $3,61 \pm 0,77$ , a na MMSE testu  $24,89 \pm 1,81$ ).

### Zaključak

Osobe dobi 60 ili više godina mogu se razvrstati u podskupine prema funkcionalnim sposobnostima.

**Ključne riječi:** klaster analiza, multimorbiditet, tjelesna nemoć kognitivni poremećaj, anksioznost, depresija, opća/obiteljska medicina.

## 9. Summary

### **Classification of general/family medicine patients into subgroups based on differences in the degree of severity of frailty syndrome and affective and cognitive disorders**

#### **Aims and Objectives**

To determine how family medicine patients old 60 years or more are classified into subgroups (latent classes) based on their functional abilities represented as degrees of physical frailty and cognitive decline.

#### **Study Design**

The study is a cross-sectional study, conducted in 2018 in a family medicine residency in the town of Osijek.

#### **Subjects and Methods**

The study included 263 patients who were interviewed at regular encounters. The MMSE test (Mini Mental State Examination) was used to examine cognitive disorders, and the degree of physical frailty using the “frailty” test by Fried et al.

The latent class analysis method (software Mplus 8.1, Muthén & Muthén, 2015) was used to divide the examinees into classes, and the standard statistical method and multinomial regression analysis were used to examine the differences in the variables between the classes. The significance level was set to  $\alpha = 0.05$  with two-sided p-values.

#### **Results**

Four subgroups (latent classes) were identified, based on the results of MMSE and "frailty" tests and were identified as: 1) highly functional (N = 161) (the mean and SD of "frailty" test  $0.58 \pm 0.72$ , and of MMSE test  $27.42 \pm 1.5$ ); 2) cognitively weak (N = 63) (the mean and SD of “frailty” test  $0.97 \pm 0.78$ , and of MMSE test  $21.94 \pm 1.95$ ); 3) cognitively and physically weak (N = 21) (the mean and SD of “frailty” test  $3.48 \pm 1.12$ , and of MMSE test  $19.14 \pm 2.30$ ) and 4) physically weak (N = 18) (the mean and SD of “frailty test  $3.61 \pm 0.77$ , and of MMSE test  $24.89 \pm 1.81$ ).



**Conclusion**

Persons old 60 years or more can be classified into subgroups according to their functional abilities.

**Keywords:** cluster-analysis; multimorbidity; frailty; cognitive impairment; anxiety; depression; general/family medicine.

## 10. Literatura

1. European Commission. 2018 Ageing Report. Policy challenges for aging societies. News, 25 May 2018, Brussels. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/info/news/economy-finance/policy-implications-ageing-examined-new-report-2018-may-25\\_en](https://ec.europa.eu/info/news/economy-finance/policy-implications-ageing-examined-new-report-2018-may-25_en)  
Pristupljeno 10. rujna 2019.
2. Eurostat Statistics Explained. Health in the European Union—facts and figures. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Health\\_in\\_the\\_European\\_Union\\_%E2%80%93\\_facts\\_and\\_figures](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Health_in_the_European_Union_%E2%80%93_facts_and_figures)  
Pristupljeno 16. rujna 2019.
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Aging: a common driver of chronic diseases and a target for novel interventions. *Cell*. 2014 November 6;159(4):709-713. doi:10.1016/j.cell.2014.10.039.
4. Pomatto LCD, Davies KJA. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *J Physiol*. 2017;595(24):7275-309. doi:10.1113/JP275072
5. Lefevrè T, d'Ivernois J-F, de Andrade V, Crozet C, Lombrail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors and impact on health services organization. Elsevier Masson France. *Rev Epidemiol Public Health*. 2014;62:305-14.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
7. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ* 2015;350:h176.
8. Rijken M, Hujala A, van Ginneken E, Melchiorre MG, Groenewegen P, Schellevis F. Managing multimorbidity: profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy*. 2018;122:44-52.
9. NICE Clinical Guidelines. Multimorbidity: clinical assessment and management. Izdane 2016. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/resources/multimorbidity-clinical-assessment-andmanagement-pdf-1837516654789> Pristupljeno 15. travnja 2020.
10. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-

- analysis of observational studies. *J Comorb.* 2019;9:2235042X19870934.  
doi:10.1177/2235042X19870934
11. Onder G, Palmer K, Navickas R, Jurevičienė E, Mammarella F, Strandzheva M, et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the joint action on chronic diseases and promoting healthy ageing across the life cycle (JA-CHRODIS). *Eur J Intern Med.* 2015;26:157-9.
  12. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L, Mercer SW, Marengoni A, Onder G, et al. Multimorbidity and functional impairment- bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *J Intern Med.* 2019;285(3):255-71.
  13. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross AO. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol.* 2018;9:586.
  14. Griffith LE, Gruneir A, Fisher KA, Nicholson K, Panjwani D, Patterson C, et al. Key factors to consider when measuring multimorbidity. Results from an expert panel and online survey. *J Comorb.* 2018;8(1):2235042X18795306.  
doi: 10.1177/2235042X18795306
  15. Prior A, Fenger-Grøn M, Kjær Larsen K, Breinholt Larsen F, Magtengaard Robinson K, Germund Nielsen M, et al. The Association Between Perceived Stress and Mortality Among People With Multimorbidity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2016;184(3):199-210. doi: 10.1093/aje/kwv324
  16. Campagne DM. Stress and Perceived Social Isolation (loneliness). *Arch Gerontol Geriatr.* 2019 May - Jun;82:192-99. doi: 10.1016/j.archger.2019.02.007.
  17. Wang SY, Shamliyan TA, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Not just specific diseases: systematic review of the association of geriatric syndromes with hospitalization or nursing home admission. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(1):16-26. doi: 10.1016/j.archger.2013.03.007. Epub 2013 Apr 8.
  18. Davidson JGS, Guthrie DM. Older Adults With a Combination of Vision and Hearing Impairment Experience Higher Rates of Cognitive Impairment, Functional Dependence, and Worse Outcomes Across a Set of Quality Indicators. *J Aging Health.* 2019;31(1):85-108. doi: 10.1177/0898264317723407.
  19. Fried LP, Qian-Li X, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadham R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(10):1049-57.

20. Wleklik M, Uchmanowicz I, Jankowska EA, Vitale c, Lisiak M, Drozd M, et al. Multidimensional Approach to Frailty. *Front Psychol.* 2020;11:564. doi:10.3389/fpsyg.2020.00564
21. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
22. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Ling Han L. Transitions between frailty states among community-living older person. *Arch Intern Med.* 2006;166:418-23.
23. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging and the path to frailty. *Review Sci Aging Knowledge Environ.* 2004;16:pe16.
24. Hanlon P, Nicholl BI, Dinesh JB. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analyses of 493 737 UK biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018;3:e323-e332.
25. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):236-45.
26. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Dec 1;17(12):1163.e1-1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010.
27. Xie B, Larson JL, Gonzalez R, Pressler SJ, Lustig C, Arslanian-Engoren C. Components and Indicators of Frailty Measures: A Literature Review. *J Frailty Aging.* 2017;6(2):76-82. doi: 10.14283/jfa.2017.11.
28. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24.
29. Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment – a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract.* 2014;68(3):290-3.
30. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(6):675-81.
31. Schoufour JD, Erler NS, Jaspers L, Kiefte-de Jong JC, Voortman T, Ziere G, et al. Design of a frailty index among community living middle-aged and older people: The Rotterdam study. *Maturitas.* 2017;97:14-20.

32. Drubbel I, Numans ME, Kranenburg G, Bleijenberg N, de Wit NJ, Schuurmans MJ. Screening for frailty in primary care: a systematic review of the psychometric properties of the frailty index in community-dwelling older people. *BMC Geriatrics*. 2014;14-27.
33. Sutorius FL, Hoogendijk EO, Prins BAH, van Hout HPJ. Comparison of 10 single and stepped methods to identify frail older persons in primary care: diagnostic and prognostic accuracy. *BMC Fam Pract*. 2016;17:102. doi: 10.1186/s12875-016-0487-y
34. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Teale EA, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016;45(3):353-60.
35. Valiengo L da C, Stella F, Forlenza OV. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, management and challenges. *Neuropsychiatric Dis Treat*. 2016;12:2105-14.
36. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370:851-8.
37. Charles ST, Luong G, Almeida DM, Ryff C, Sturm M, Love G. Fewer ups and downs: daily stressors mediate age differences in negative affect. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010;65B(3):279-86. doi:10.1093/geronb/gbq002
38. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*. 2013;127:344-50.
39. Arola HM, Nicholls E, Mallen C, Thomas E. Self-reported pain interference and symptoms of anxiety and depression in community-dwelling older adults: can a temporal relationship be determined? *Eur J Pain*. 2010;14:966-71.
40. Bruin-Huisman L, Abu-Hanna A, van Weert HCPM, Beers E. Potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care in the Netherlands: a retrospective longitudinal study. *Age Ageing*. 2017 Jul 1;46(4):614-19.
41. NICE Clinical guidelines. Depression in adults: treatment and management (update). Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0725/documents/full-guideline-updated>. Pristupljeno: 30.studenog 2018.
42. Dahlberga L, McKea KJ. Social exclusion and well-being among older adults in rural and urban areas. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2018;(79):176-84.

43. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019; 92(24):1146-56. doi:10.1212/WNL.00000000000007654
44. Li T, Huang Y, Cai W, Chen X, Men X, Lu T, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. *Cell Death Dis*. 2020;11:932 <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03137-x>
45. Takeda S, Rakugi H, Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertension Res*. 2020;43:162-7.
46. Bugnicourt J-M, Godefroy O, Chillon J-M, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):353-63.
47. Wilkins VM, Kiosses D, Ravdin LD. Late-life depression with comorbid cognitive impairment and disability: nonpharmacological interventions. *Clin Interv Aging*. 2010;5:323-31.
48. World Health Organization. Disabilities. Dostupno na: <http://www.who.int/topics/disabilities/en/> Pristupljeno 30. lipnja 2018.
49. St John PD, Tyas SL, Menec V, Tate R. Multimorbidity, disability, and mortality in community-dwelling older adults. *Can Fam Physician*. 2014 May;6(5):e272-e280.
50. Aarts S, van den Akker M, Hajema KJ, van Ingen AM, Metsemakers JFM, van Boxtel MPJ. Multimorbidity and its relation to subjective memory complaints in a large general population of older adults. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(4):616-24.
51. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Joint Action ADVANTAGE WP4 Group. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):659-66. doi: 10.1093/gerona/gly110.
52. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1947-58.
53. Kuzuya M. Process of physical disability among older adults - contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci*. 2012 Feb;74(1-2):31-7.
54. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar; 12(5):61. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
55. Tuttle CSL, Maier AB. Towards a biological geriatric assessment. *Exp Gerontol*. 2018 Jul 1;107:102-7. doi: 10.1016/j.exger.2017.09.017. Epub 2017 Sep 28.

56. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*. 2002 Jan-Feb; 23(1):23-6. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00266-4.
57. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci*. 2000 Jun; 908:244-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x.
58. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576-90. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.
59. Pawelec G. Aging as an inflammatory disease and possible reversal strategies. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May;145(5):1355-6. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.022. Epub 2020 Mar 4.
60. Hickman SP, Turka LA. Homeostatic T cell proliferation as a barrier to T cell tolerance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360(1461):1713-21. doi:10.1098/rstb.2005.1699
61. Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. *Semin Immunol*. 2013 Nov 15;25(4):305-12. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.009. Epub 2013 Nov 5.
62. Kroemer G, Zitvogel L. CD4 T Cells at the Center of Inflammaging. *Cell Metabolism*. 2020 Jul;32(1):4-5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.016.
63. Spinelli R, Parrillo L, Longo M, Florese P, Desiderio A, Zatterale F, et al. Molecular basis of ageing in chronic metabolic diseases. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43:1373–89. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01255-z>
64. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and Anti-Inflammaging: A Systemic Perspective on Aging and Longevity Emerged from Studies in Humans. *Mech Ageing Dev*.2007; 128:92-105.
65. Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011;11:101.
66. Hassaine A, Salimi-Khorshidi G, Canoy D, Rahimi K. Untangling the complexity of multimorbidity with machine learning. *Mech Ageing Dev*. 2020; 190:111325.
67. Breinholt Larsen F, Hauge Pedersen M, Friis K, Glümer C, Lasgaard M. A latent class analysis of multimorbidity and the relationship to socio-demographic factors and health-

- related quality of life. A national population-based study of 162.283 Danish adults. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169426.
68. Violán C, Foguet-Boreu Q, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Cabrera-Bean M, Formiga F, et al. Soft clustering using real-world data for the identification of multimorbidity patterns in an elderly population: cross-sectional study in a Mediterranean population *BMJ Open*. 2019;9:e029594.
  69. Marengoni A, Roso-Llorach A, Vetrano DL, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Violán C, et al. Patterns of multimorbidity in a population-based cohort of older people, sociodemographic, lifestyle, clinical, and functional differences. *J Gerontol A-Biol*. 2020; 75(4): 798–805.
  70. Kongsted A, Nielsen AM. Latent Class Analysis in health research. *J Physiother (Australian Physiotherapy Association)*. 2017;63(1):55-8. doi: 10.1016/j.jphys.2016.05.018.
  71. Segal DL, June A, Payne M, Coolidge FL, Yochim B. Development and initial validation of a selfreport assessment tool for anxiety among older Adults: The Geriatric Anxiety Scale. *J Anxiety Disorders*. 2010;24:709-14.
  72. Blackburn P, Wilkins-Ho M, Wiese BS. Depression in older adults: diagnosis and management. *BC Med J*. 2017;59(3):171-5.
  73. Yochim BP, Mueller AE, June A, Segal DI. Psychometric properties of the Geriatric Anxiety Scale: comparison to the BeckAnxiety Inventory and Geriatric Anxiety Inventory. *Clin Gerontologist*. 2011;34:21-33.
  74. Brown PJ, Woods CM, Storandt M. Model stability of the 15-item Geriatric Depression Scale across cognitive impairment and severe depression. *Psychol Aging*. 2007;22(2):372-9.
  75. Mini-Mental State Examination (MMSE) Dostupno na: <file:///C:/Users/Ljiljana/AppData/Local/Temp/media-1.pdf> Pristupljeno 23.ožujak 2020.
  76. Stein J, Luppá M, Kaduszkiewicz H, Eisele M, Weyerer S, Werle J, et al. Is the short form of MMSE a better screening instrument for dementia in older primary care patients than the original MMSE? Results of the German study on aging, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Psychol Assess*. 2015;27(3):895-904.
  77. Boban M, Malojčić B, Mimica N, Vuković S, Zrilić I, Hof PR, et al. The reliability and validity of the Mini Mental State Examination in the elderly Croatian population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(6):385-92.



78. Jongstra S, van Gool WA, van Charante EPM, van Dolen J-W, Eurelings LSM, Richard E, et al. Improving prediction of dementia in primary care. *Ann Fam Med*. 2018;16:206-10.
79. Hanzevacki M, Ozegovic G, Simovic I, Bajic Z. Proactive approach in detecting elderly subjects with cognitive decline in general practitioners' practices. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2011;1:93-102.
80. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
81. Seematter-Bagnoud L, Karmaniola A, Santos-Eggimann B. Adverse life events among community-dwelling persons aged 65-70 years: gender differences in occurrence and perceived psychological consequences. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(1):9-16. doi: 10.1007/s00127-009-0035-3.
82. Kuo PL, Schrack JA, Shardell MD, Levine M, Moore AZ, An Y, et al. A roadmap to build a phenotypic metric of ageing: insights from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med*. 2020 Apr;287(4):373-94. doi: 10.1111/joim.13024. Epub 2020 Feb 27.
83. Seidell JC, Visscher TLS. Body weight and weight change and their health implications for elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(3):S33-S39.
84. Bohannon RW, Chu J, Stefl M. Association of older women's limb circumferences and muscle mass as estimated with bioelectrical impedance. *J Phys Ther Sci*. 2016;28:1016-19.
85. European Society of Cardiology. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;00:169. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
86. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guidelines for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;63(5):713-35.
87. MDRD for Adults (Conventional Units). Dostupno na: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/mdrd-adults-conventional-units> Pristupljeno 16 rujna 2019.

88. Chan DCD, Tsou HH, Chen CY, Chen CY. Validation of the Chinese-Canadian study of health and aging clinical frailty scale (CSHA-CFS) telephone version. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(3):e74-e80.
89. Cohen J. *The effect size index*:d. U: Hillsdale, NJ, ur. 2. izd. *Statistical power analysis for the behavioral science.* New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1988. Str. 284-8.
90. Heine H. *G\*Power inačica 3.1. Statistical Power Analyses for Windows and Mac.* Njemačka: Sveučilište u Düsseldorfu; 2007. Dostupno na: <http://www.gpower.hhu.de/> Pristupljeno 14.siječanj 2020.
91. Tinsley HE, Brown SD. *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling.* Cambridge (USA): Academic Press; 2000.
92. Hu LT, Bentler PM, Kano Y. Can test statistics in covariance structure analysis be trusted? *Psychol Bull.* 1992;112(2):351.
93. Iacobucci D. Structural equations modeling: Fit indices, sample size and advanced topics. *J Consumer Psychol.* 2010;20(1):90-8.
94. Austin PC. Estimating multilevel logistic regression models when the number of clusters is low: a comparison of different statistical software procedures. *Int J Biostat.* Apr 22 2010;6(1):article16. doi: 10.2202/1557-4679.1195.
95. Satorra A, & Bentler PM. A scaled difference chi-square test statistic for moment structure analysis. *Psychometrika.* 2001;66(4),507-14.
96. Steiger JH. Point estimation, hypothesis testing, and interval estimation using the RMSEA: Some comments and a reply to hayduk and Glaser. *Structural Equation Modeling.* 2000;7(2):149-62.
97. Hu LT, & Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal.* 1999;6(1):1-55.
98. Akaike H. Factor analysis and AIC. *Psychometrika.* 1987;(52):317-32.
99. Hageenars JA, McCutcheon AL. *Applied latent class analysis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
100. Kim G, DeCoster J, Huang CH, Bryant AN. A meta-analysis of the factor structure of the Geriatric Depression Scale (GDS): the effects of language. *Int Psychogeriatr.* 2013;25(1):71-81.
101. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, Padulo C, Fairfield B. Assessment of late-life depression via self-report measures: a review. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2021-44. doi:10.2147/CIA.S178943.

102. Gatti A, Gottschling J, Brugnera A, Adorni R, Zarbo C, Compare A, et al. An investigation of the psychometric properties of the Geriatric Anxiety Scale (GAS) in an Italian sample of community-dwelling older adults. *Aging Ment Health*. 2018;22(9):1176-84.
103. Gottschling J, Segal DL, Häusele C, Spinath FM, Stoll G. Assessment of anxiety in older adults: translation and psychometric evaluation of the German version of the Geriatric Anxiety Scale (GAS). *J Psychopathol Behav Assess*. 2016;38(1):136-48.
104. Ramos K, Stanley MA. Anxiety Disorders in Late Life. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):55-64. doi: 10.1016/j.psc.2017.10.005. Epub 2017 Dec 7.
105. Segal DL, Mueller AE. Evidence of validity of the Geriatric Anxiety Scale for use among medically ill older adults. *J Anxiety Depress Forecast*. 2019;2 (1): article1010.
106. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011;7(3):270-79.
107. Janoutová J, Serý O, Hosák L, Janout V. Is Mild Cognitive Impairment a Precursor of Alzheimer's Disease? Short Review. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(4):365-7.
108. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *Plos One* 2015;10:e142388.
109. Državni zavod za statistiku RH. Statističke informacije. Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/StatInfo/pdf/StatInfo2018.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/StatInfo/pdf/StatInfo2018.pdf) Pristupljeno 15.siječnja 2020.
110. Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer`s disease. *BioMed Res Int*. 2015;748212. doi: 10.1155/2015/748212.
111. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):916-24.
112. O`Keeffe E, Mukhtar O, O`Keeffe ST. Orientation to time as a guide to the presence and severity of cognitive impairment in older hospital patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:500-4.
113. Hamel R, Köhler S, Sisternans N, Koene T, Pijnenburg Y, van der Flier W, et al. The trajectory of cognitive decline in the pre-dementia phase in memory clinic visitors:

- findings from the 4C-MCI study. *Psychol Med.* 2015;45(7):1509-19. doi: 10.1017/S0033291714002645.
114. Evans JEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Living alone and cognitive function in later life. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2019;81:222-33.
  115. Pressman SD, Matthews KA, Cohen S, Martire LM, Scheier M, Baum A, et al. Association of enjoyable leisure activities with psychological and physical well-being. *Psychosom Med.* 2009;71: 725–32.
  116. Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21: 65–73.
  117. Ellison JM, Kyomen HH, Harper DG. Depression in later life: an overview with treatment recommendations. *Psychiatr Clin North Am.* 2012 Mar;35(1):203-29. doi: 10.1016/j.psc.2012.01.003.
  118. Hardy SE, Concato J, Gill TM. Stressful life events among community-living older persons. *J Gen Intern Med.* 2002;17(11):841-7. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.20105.x
  119. de Goede J, Putters K, van der Grinten T, van Oers HAM. Knowledge in process? Exploring barriers between epidemiological research and local health policy development. *Health Res Policy Syst.* 2010;8:26.
  120. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol.* 2020 Feb;43(2):99-107. doi: 10.1002/clc.23303. Epub 2019 Dec 11.
  121. Sinclair AJ, Rodriguez-Mañas L. Diabetes and frailty: Two converging conditions? *Can J Diabetes,* 2016;40(1):77-83.
  122. Kleipool EEF, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, Handoko ML, Huisman M, Peters MJ, et al. Frailty in older adults with cardiovascular disease: Cause, effect or both? *Aging Dis.* 2018;9(3):489-97.
  123. Disease GBD. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017 September 16;390(10100):1211-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
  124. Wijnhoven H, de Vet H, Picavet H. Prevalence of musculoskeletal disorders is systematically higher in women than in men. *Clin J Pain.* 2006;22:717-24.

125. Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N, Walker-Bone K, Conaghan PG, Margham T, et al. The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(2):129-44. doi: 10.1016/j.berh.2017.09.004
126. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, Pieh C. Chronic Pain and Sleep Disorders in Primary Care. *Pain Res Treat*. 2017;9081802. doi: 10.1155/2017/9081802
127. Nicholas M. Mental disorders in people with chronic pain: An international perspective. *Pain*. 2007;129(3):231-2. doi: 10.1016/j.pain.2007.03.011
128. Greene Naples J, Gellad WF, & Hanlon JT. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2016;32(4):725-35. doi: 10.1016/j.cger.2016.06.006
129. Kim HS, McCarthy DM, Courtney DM, Lank PM, & Lambert BL. Benzodiazepine-opioid co-prescribing in a national probability sample of ED encounters. *American Journal of Emergency Medicine*, 2017;35(3):458-64. doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.054
130. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, & Rangaswami J. A. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and Disease*, 2018;9(1):143-50. doi: 10.14336/AD.2017.0306
131. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts) Developed with the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (Eacpr). *Eur Heart J*. 2016; 37:2315-81.
132. Dhana K, Koolhaas CM, van Rossum EFC, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154273. doi:10.1371/journal.pone.0154273.
133. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):142-50. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.003. Epub 2018 Jul 5.
134. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J*

- Am Med Dir Assoc. 2015 Nov 1;16(11):933-9. doi: 10.1016/j.jamda.2015.07.014. Epub 2015 Sep 9.
135. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the coin. *Front Aging Neuroscience*. July 2014; 6:article192.
  136. Verlaan S, Ligthart-Melis GC, Wijers SLJ, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. High Prevalence of Physical Frailty Among Community-Dwelling Malnourished Older Adults-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 May 1;18(5):374-82. doi: 10.1016/j.jamda.2016.12.074. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238676.
  137. Kurkcu M, Meijer RI, Lonterman S, Muller M, de van der Schueren MAE. The association between nutritional status and frailty characteristics among geriatric outpatients. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Feb;23:112-6. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.11.006. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29460785.
  138. Gingrich A, Volkert D, Kiesswetter E, Thomanek M, Bach S, Sieber CC, et al. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatr* 2019;19(1):120. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1115-1> Pristupljeno 17.ožujka 2021.
  139. Porter Starr KN, McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical frailty in older adults: A scoping review of intervention trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:240-50.
  140. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone*. 2017;104:101-5. doi:10.1016/j.bone.2017.06.010
  141. Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, Fusco D, Ciciarello F, Tagliaferri L, et al. Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment. *Curr Oncol Rep*.2020; 22(11):115.
  142. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, Chiaravalotti A, De Sarro G, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol*. 2018; 9:1236. doi:10.3389/fimmu.2018.01236
  143. Taqueti VR, Ridker PM. Lipid-Lowering and Anti-Inflammatory Benefits of Statin Therapy: More Than Meets the Plaque. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):e006676. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006676
  144. Walker SR, Hons BSc, Wagner M, Tangri N. Chronic kidney disease, frailty, and unsuccessful aging: a review. *J Renal Nutrition*. 2014;24(6):364-70.

145. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far?. *J Nephrol*. 2020.  
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00840-y>
146. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011; 9:48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>
147. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Semolic A, Chendi E, Ius M, Situlin R, et al. The association between hematological parameters and insulin resistance is modified by body mass index - results from the North-East Italy MoMa population study. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101590.doi: 10.1371/journal.pone.0101590
148. Saedi AA, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2019;14:389-98. doi:10.2147/CIA.S168687
149. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):829. doi:10.3390/nu9080829
150. Canavelli M, Cesati M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: how do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18:43-50.
151. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013. Sep;17(9):726-34.
152. 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 Alzheimers Dis*. 2018;62(3):993-1012.  
doi: 10.3233/JAD-170963
153. Avila-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.  
doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x
154. Grande G, Haaksma ML, Rizzuto D, Melis RJF, Marengoni A, Onder G, et al. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:96-103.  
doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.001. Epub 2019 Sep 3.
155. Jassen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. Subjective cognitive decline initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual



- framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10:844-52.
156. Sargent L, Nalls M, Starkweather A, Hobgood S, Thompson H, Amella EJ, et al. Shared biological pathways for frailty and cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2018 Nov;47:149-58. doi: 10.1016/j.arr.2018.08.001
  157. Chu NM, Bandeen-Roche K, Tian J, Kasper JD, Gross AL, Carlson MC, et al. Hierarchical development of frailty and cognitive impairment: clues into etiological pathways. *J Gerontol Series A.* 2019;74(11):1761-70.
  158. Canevelli M, Cesari M. Cognitive frailty: far from clinical and research adoption. *JAMDA.* 2017;18:816-8.
  159. Bandelow S, Xu X, Xiao S, Hogervorst E. Cluster analysis of physical and cognitive ageing patterns in older people from Shanghai. *Diagnostics (Basel).* 2016 Mar;6(1):11. doi: 10.3390/diagnostics6010011
  160. Bekić S, Babič F, Filipčić I, Trtica Majnarić Lj. Clustering of mental and physical comorbidity and the risk of frailty in patients aged 60 years or more in primary care. *Med Sci Monit.* 2019;25:6820-35.
  161. Kojima G, Taniguchi Y, Ilife S, Walters K. Frailty as a predictor of Alzheimer disease, vascular dementia, and all dementia among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:881-8.
  162. Chong MS, Tay L, Chan M, Lim WS, Ye R, Tan EK, et al. Prospective longitudinal study of frailty transitions in a community-dwelling cohort of older adults with cognitive impairment. *BMC Geriatr.* 2015 Dec 29;15:175. doi: 10.1186/s12877-015-0174-1.
  163. Godin J, Armstrong JJ, Rockwood K, Andrew MK. Dynamics of Frailty and Cognition After Age 50: Why It Matters that Cognitive Decline is Mostly Seen in Old Age. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):231-42.
  164. Qingwei R, Zhuowei Y, Ma Ch, Zhijun B, Jin Li, Wei He. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev.* 2015;20:1-10.
  165. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(5):356-64.
  166. Paulson D, Lichtenberg PA. Vascular depression: an early warning sign of frailty. *Aging Ment Health.* 2012;17:85-93.



167. El-Gabalawy R, Mackenzie CS, Shooshtari S, Sareen J. Comorbid physical health conditions and anxiety disorders: a population-based exploration of prevalence and health outcomes among older adults. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(6):556-64.
168. Leoutsakos JS, Wise EA, Lyketsos CG, Smith GS. Trajectories of neuropsychiatric symptoms over time in healthy volunteers and risk of MCI and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Dec; 34(12):1865-73. doi: 10.1002/gps.5203.
169. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(8):916-24.
170. 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 Alzheimers Dis*. 2016;3(3):151-9.
171. Mariotti A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain–body communication. *Future Sci OA*. 2015 Nov;1(3):FSO23. doi: 10.4155/fso.15.21
172. Meng X, D’Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS One*. 2012;7(6):e38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
173. Brigola AG, da Silva Alexandre T, Inouye K, Yassuda MS, Iost Paviani SC, Mioshi E. Limited formal education is strongly associated with lower cognitive status, functional disability and frailty status in older adults. *Dement Neuropsychol*. 2019 Apr-Jun;13(2):216-24. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-020011
174. Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive Decline, Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun;20(11):2842.
175. Calimport SRG, Bentley BL, Stewart CE, Pawelec G, Scuteri A, Vinciguerra M, et al. To help aging populations, classify organismal senescence. *Science*. 2019; 366(6465):576-8. doi:10.1126/science.aay7319
176. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500. Epub 2018 Nov 6.
177. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013 Jan;109(1) :S1-34. doi: 10.1017/S0007114512005119.

178. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22. doi:10.1038/s41569-018-0064-2
179. 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 Nov;31:1-8. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.006. Epub 2016 Aug 31.
180. Harkness K, Heckman GA, McKelvie RS. The older patient with heart failure: high risk for frailty and cognitive impairment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Jun;10(6):779-95. doi: 10.1586/erc.12.49
181. Halling A, Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. *Eur J Gen Pract*. 2006;12(3):114-9.
182. Frisoli A Jr, Ingham SJ, Paes ÂT, Tinoco E, Greco A, Zanata N, et al. Frailty predictors and outcomes among older patients with cardiovascular disease: Data from Fragicor. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Jul-Aug;61(1):1-7. doi: 10.1016/j.archger.2015.03.001. Epub 2015 Mar 14.
183. Sinclair AJ, Rodriguez-Mañas L. Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? *Can J Diabetes*. 2016 Feb;40(1):77-83. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.09.004. Epub 2015 Dec 9.
184. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):48-60. doi:10.5056/jnm18087
185. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:73-102. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-163936. Epub 2013 Aug 7.
186. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, McFarland Horne F, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149-61. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022
187. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract*. 2010;116(1):c19-24. doi: 10.1159/000314545. Epub 2010 May 12.
188. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 Oct;39(10):1938-66. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312705. Epub 2019 Aug 15.

189. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):189-96. doi: 10.1159/000321845. Epub 2011 Jan 10.
190. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, Franczyk B. The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):601. Published 2020 Jan 17. doi:10.3390/ijms21020601
191. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007;27(3):279-86. doi: 10.1159/000101827. Epub 2007 Apr 17.
192. Kaji H. High-density lipoproteins and the immune system. *J Lipids.* 2013;2013:684903. doi:10.1155/2013/684903
193. Hou P, Xue HP, Mao XE, Li YN, Wu LF, Liu YB. Inflammation markers are associated with frailty in elderly patients with coronary heart disease. *Aging (Albany NY).* 2018;10(10):2636-45. doi:10.18632/aging.101575
194. Wong CH, Weiss D, Sourial N, Karunanathan S, Quail JM, Wolfson C, et al. Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res.* 2010 Feb;22(1):54-62. doi: 10.3275/6675
195. Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F, Birmingham TB, Shoemaker JK. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Apr;26(4):462-70. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.011. Epub 2018 Feb 2.
196. Reynolds, H.R.; Srichai, M.B.; Iqbal, S.N.; Slater, J.N.; Mancini, G.B.J.; Feit, F.; Pena-Sing, I.; Axel, L.; Attubato, M.J.; Yatskar, L.; et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2011, 124, 1414–1425.
197. Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, Rodriguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns, a study of ‘real-world’ data. *BMJ Open.* 2018; 8: e018986.
198. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, Kerani RP, Schreiner PJ, Zheo Y, et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the Fracture Intervention Trial (FIT) Osteoporosis International. 2003;14:69-76.

199. Saraf AA, Peterson AW, Simmons SF, Schnelle JF, Bell SP, Kripalamis S, et al. Medications associated with geriatric syndromes (MAGS) and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *J Hosp Med*. 2016 October;11(10):694-700. doi:10.1002/jhm.2614
200. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):622-6.
201. Otones Reyes P, García Perea E, Pedraz Marcos A. Chronic Pain and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Pain Manag Nurs*. 2019 Aug; 20(4):309-15. doi: 10.1016/j.pmn.2019.01.003. Epub 2019 May 16.
202. Dehoust MC, Schulz H, Härter M, Volkert J, Sehner S, Drabik A, et al. Prevalence and correlates of somatoform disorders in the elderly: Results of a European study. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2017 Mar;26(1). doi: 10.1002/mpr.1550.
203. 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.
204. Pivetta NRS, Marincolo JCS, Neri AL, Aprahamion I, Yassuda MS, Borim FSA. Multimorbidity, frailty and functional disability in octogenarians: A structural equation analysis of relationship. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Jan - Feb;86:103931. DOI: 10.1016/j.archger.2019.103931.

## **11. Životopis**

### **Osobni podatci**

Ime i prezime: **Sanja Bekić**

Datum i mjesto rođenja: 4. listopada 1965., Osijek, Hrvatska

Kućna adresa: Reisnerova 135, Osijek

Telefon: 091 27 000 27

Adresa e-pošte: sanja.bekic1@gmail.com

### **Obrazovanje**

1990. završila Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1990. – 1991. liječnički staž u OB-u Osijek

1992. položila državni ispit

2008. položila specijalistički ispit iz obiteljske medicine u Zagrebu

2011. stekla akademski stupanj magistra znanosti, znanstvena grana medicinska mikrobiologija, MEFOS

2006. izabrana u naslovno suradničko zvanje asistenta na MF-u Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, znanstvena grana obiteljska medicina

2015. upisala poslijediplomski doktorski studij: Biomedicina i zdravstvo

2016. – danas: mentor za specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine

### **Radno iskustvo**

listopad 1990. – listopad 1991. pripravnički staž za OB Osijek (današnji KBC)

1992. – 2000. zaposlena u Domu zdravlja Osijek kao liječnik opće medicine

2000. – 2010. u ugovornom odnosu sa HZZO-om za obavljanju privatne prakse iz opće medicine

2010. – danas: koncesionar u obavljanju liječničke privatne prakse u Specijalističkoj ordinaciji obiteljske medicine dr. Sanje Bekić, Višnjevac

### **Akademski naslovi**

1990. doktor medicine

2011. magistar znanosti

### **Članstva**

Hrvatska liječnička komora, od 2008.

Hrvatski liječnički zbor, od 2019.

Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine, od 2013.

Hrvatska udruga ugovornih ordinacija (HUGO), 2020.

Hrvatsko društvo za PZZ Hrvatskog liječničkog zbora, 2020.

### **Stručne aktivnosti i publikacije**

2006. koautor rada objavljenog u *Clinical Microbiology and Infection*: Vraneš J, Bekić S, Ljubin-Štermak S, Bedenić B, Bauk N, Mlinarić-Galinović G, Glavaš-Obrovac Lj. Effect of subinhibitory concentration of antibiotics on the morphology and adherence ability of *Pseudomonas aeruginosa* wild-type strains. *Clinical Microbiology and Infection*, 2006;(4):1162.

2015. predavač na domaćem kongresu HDOD-a – Sanja Bekić: *Paneli: pokazatelji učinkovitosti liječnika ili nesuradljivosti bolesnika*, Vodice

2015. sudjelovala u znanstvenom projektu VIF2015-MEFOS-13 naslovljenom *Zdravstveni učinci multimorbiditeta*, Osijek; voditelj doc. dr. sc. Ljiljana Trtica Majnarić

2016. međunarodni 84. EAS kongres – koautor rada izloženog kao poster – LJ. Majnarić, M. Mikić, S. Bekić, S. Guljaš: *The number of requests for high sensitive troponin I measurement and the number of patients diagnosed with acute myocardial infarction*, Innsbruck

2016. predavač na 21. međunarodnom kongresu WONCA *Europe Conference 2016.* – Lj. Majnarić, Š. Šabanović, S. Bekić, D. Stolnik, T. Solocki, T. Zelić: *Metabolic syndrome burden in hypertensive patients registered through the panel support tools for chronic disease surveillance in eHRs*, Kopenhagen

2016. predavač na VII. međunarodnom kongresu DNOOM-a – Sanja Bekić: *Funkcionalna nadutost, opstipacija i dijareja*, Zagreb

2016. predavač na domaćem XXIII. kongresu HUOM-a, Osijek:

*Infektivna teorija etiologije Alzheimerove bolesti*

*Otpornost na antitrombocitne lijekove*

*KMAT u ordinaciji obiteljske medicine: važnost i mogućnost praćenja hipertenzije kroz 24 sata*

2016. predavač na tečaju stalnog medicinskog usavršavanja III. kategorije Psihijatrija i obiteljska medicina: *Proširenost primjene benzodiazepina u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*, Osijek

2016. predavač na XVI. domaćem kongresu HDOD-a – Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek, Luka Pfeifer: *Proširenost primjene benzodiazepina u obiteljskoj medicini*, Opatija

2017. koautor rada objavljenog u *Universal Journal of Public Health*: Janković D, Herceg M, Stolnik D, Volarić N, Bekić S, Majnarić TLJ. General Medical Examination of the Employed for Screening for Increased Cardiovascular Risk. *Universal Journal of Public Health*. 2017;5(6):315-319. DOI: 10.13189/ujph.2017.050605

2017. koautor rada objavljenog u *Croatian Medical Journal*: Nejašmić D, Miošić I, Vrdoljak D, Hajdarović PS, Tomičić M, Gmajnić R, Lisica DI, Hreljanović SJ, Pleh V, Cerovečki V, Tomljenović A, Bekić S et al. Awareness and use of evidence-based medicine information among patients in Croatia: a nation-wide cross-sectional study. *CMJ*. 2017;58:300-9. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.300

2017. suradnik u istraživanju u znanstvenom projektu VIF2017-MEFOS-18 naslovljenom *Komorbidityetne razlike u pacijenata sklonih uzimanju analgetika s obzirom na prisustvo (ili ne) mentalnih bolesti*, Osijek; voditeljica doc. dr. sc. Ljiljana Trtica Majnarić

2017. suradnik u istraživanju u projektu *Program kontinuiranog mjerenja glukoze u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u ordinaciji liječnika obiteljske medicine*, Zagreb; glavni istraživač dr. sc. Valerija Bralić Lang, dr. med.; financiran iz sredstava DNOOM-a

2017. predavač na poslijediplomskom tečaju trajnog usavršavanja liječnika I. kategorije: *Prepoznavanje i nefarmakološko liječenje mentalnih poremećaja u obiteljskoj medicini* Osijek; voditeljica doc. dr. sc. Ljiljana Trtica Majnarić

2017. predavač na XXIV. domaćem kongresu HUOM-a – Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek, Marko Samardžić Ilić: *Biološki biljezi starenja*, Dubrovnik

2017. predavač na XVII. domaćem kongresu HDOD-a – Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek, Marko Samardžić Ilić: *Atopijski dermatitis i komorbiditet*, Opatija

2017. predavač na VIII. međunarodnom kongresu DNOOM-a – Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek: *Spolno prenosive infekcije u svjetlu novih spoznaja*, Zagreb

2017. predavač na 22. međunarodnom kongresu WONCA *Europe Conference*, Prag

Dva usmena izlaganja:

1. Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek: *The prevalence of benzodiazepines in one practice of family medicine*, Prag

2. Sanja Bekić, Ivana Kokić, Ana-Marija Šestak, Ljiljana Trtica Majnarić: *Sleep disorder in older women with multimorbidity*, Prag

2017. glavni istraživač u kliničkom ispitivanju *Prospektivna evaluacija upućivanja bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca u primarnoj zdravstvenoj zaštiti na temelju natriuretskog peptida –PREFER-CLZ696B<sub>3402</sub>*, Švicarska

2017. završila tečaj trajnog usavršavanja liječnika: *Oftalmoskopija u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite*, Zagreb; Sekcija za dječju oftalmologiju i strabizam Hrvatskog oftalmološkog i optometrijskog društva

2018. prvi autor rada u *Periodicum Biologorum*: Bekić S, Drenjančević D, Talapko J, Kotris I, Škrlec I, Vraneš J. The effect of subminimal inhibitory concentrations of antibiotics on the



adherence ability of *Pseudomonas aeruginosa* to epithelial cells i vitro. *Periodicum Biologorum*. 2018;120(2-3):119-24. DOI: 10.1805-4/pb.v120i2-3.6749

2018. prvi autor rada objavljenog u *Medical Science Monitor*: Bekić S, Šabanović Š, Šarlija N, Bosnić Z, Volarić N, Majnarić TLJ. Lack of relationships between serum prolactin concentration and classical cardiovascular risk factors in eastern croatian older adults. *Med Sci Monitor*. 2018;24:6900-9. DOI: 10.12659/MSM.909970

2018. koautor preglednog znanstvenog rada objavljenog u *Medicina Familiaris Croatica*: Majnarić TLj, Bekić S, Bosnić Z, Volarić M. Mood disorders in later life and challanges of care in general/family medicine. *Med Fam Croat*. 2018;26(1-2):39-55.

2018. predavač na 23. međunarodnom kongresu *WONCA Europe Conference*, Krakov

Dva usmena izlaganja:

1. Šefket Šabanović, Sanja Bekić, Ivon Matic, Nikola Volarić, Ljiljana Trtica Majnarić: *The modifying effect of hypertension duration and age of onset in menopausal women on other cerebrovascular risk factors*, Krakov

2. Sanja Bekić, Vjenceslav Martinek, Mila Vasilj Mihaljević: *Atopic dermatitis and comorbidity*, Krakov

Poster prezentacija – Renata Božinović, Sanja Bekić, Mirjana Markutović, Stjepan Kelčić, Vesna Dejanović, Ljiljana Trtica Majnarić : *Burnout syndrome in general practitioners in the Osijek area, eastern Croatia*, Krakov

2018. IX. međunarodni kongres DNOOM-a, Zagreb

1. predavač – Sanja Bekić, Ljiljana Trtica Majnarić : *Sindrom nemoći*, Zagreb

2. poster prezentacija – Mila Vasilj Mihaljević, Sanja Bekić, Ljiljana Trtica Majnarić: *Kada pomisliti na rijetke bolesti kao što je manjak alfa-1-antitripsina?*, Zagreb

2018. koautor rada objavljenog u *Collegium Antropologicum*: Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Bekić S, Včev A. From Bacteriophage to Antibiotics and Back. *Collegium Antropologicum*. 2018;42(2):73-79.

2019. X. međunarodni kongres DNOOM-a, Zagreb

1. Predavač – Sanja Bekić, Ljiljana Trtica Majnarić : *Prepreke implementaciji smjernica u praksi obiteljskih liječnika*

2. Dvije poster prezentacije:

1) D. Stolnik, I. Matić, T. Pandurić, T. Solocki-Matić, S. Kelčić, Z. Bosnić, S. Bekić, LJ. Trtica Majnarić: *Analgetici u obiteljskoj medicini – tko, što i zašto?*

2) I. Matić, D. Stolnik, Z. Bosnić, M. Vasilj Mihaljević, S. Bekić, LJ. Trtica Majnarić: *Izvori informacija medicine temeljene na dokazima među studentima šeste godine medicine, Zagreb*

2019. koautor rada objavljenog u *CPQ Neurology and Psychology*: Trtica Majnarić Lj, Bekić S, Filipčić I. Comorbid Mental and Somatic Disorders: The Two Sides of the Coin. 2019;2(1):01-04.

2019. predavač na domaćem tečaju II. kategorije (broj: 145-1437/19): *Problemi oka i vida u praksi obiteljskih liječnika*, Osijek; voditelji tečaja izv. prof. dr. sc. Ljiljana Trtica Majnarić i prof. dr. sc. Josip Barać

2019. koautor u priručniku *Vještine u općoj/obiteljskoj medicini*; autori: doc. dr. sc. Ljiljana Trtica Majnarić, prof. dr. sc. Aleksandar Včev, Medicinski fakultet Osijek, 2019.

2019. prvi autor rada objavljenog u *Medical Science Monitor*: Bekić S, Babič F, Filipčić I, Trtica Majnarić Lj. Clustering of Mental and Physical Comorbidity and the Risk of Frailty in Patients Aged 60 Years or More in Primary Care. 2019;25:6820-6835. DOI: 10.12659/MSM.915063

2019. koautor rada objavljenog u *CD MAKE, 2019.LNCS*: Babič F, Trtica Majnarić Lj, Bekić S, Holzinger A. Machine Learning for Family Doctors: A Case of Cluster Analysis for studying Aging Associated Comorbidities and Frailty. 2019;11713:178-94. DOI: 10.1007/978-3-030-29726-8\_12

2019. koautor rada objavljenog u ASSRJ-u: Kokić I, Martinek V, Bekić S, Volarić M, Trtica Majnarić Lj. Recognizing elderly with sleep problems and falls from interaction on comorbidities and medication in a continuous use. *Advances in Social Sciences Research Journal*, 2019;6(9):1-9. DOI: 10.14738/assrj.69.7051

2020. prvi autor rada objavljenog u *Healthcare MDPI*: Bekić S, Martinek V, Talapko J, Majnarić Lj, Vasilj Mihaljević M, Škrlec I. Atopic dermatitis and comorbidity. 2020;8,70. DOI:10.3390/healthcare8020070

2020. predavač na tečaju trajne edukacije I. kategorije: *Kronične respiratorne bolesti na sučelju primarne i sekundarne zaštite; Kronični rinitis i astma: dobne skupine, komorbiditet: analiza prakse*, Osijek, 27. – 28. ožujka 2020.

2020. korespondirajući autor rada objavljenog u *Medical Science Monitor*: Majnarić LJ, Bekić S, Babič F, Puzstová L, Paralič J. Cluster analysis of the association among physical frailty, cognitive impairment and mental disorders. *Med Sci Monit* 2020;26:e924281 DOI: 10.12659/MSM.924281

## **12. Prilozi**

- 1. Gerijatrijska skala depresije (GDS)**
- 2. Gerijatrijska skala anksioznosti (GAS)**

## 1. Gerijatrijska skala depresije (GDS)

Odaberite odgovor koji najbolje opisuje kako ste se osjećali proteklog tjedna?

	DA	NE
1. Jeste li zadovoljni životom?		
2. Jeste li smanjili broj aktivnosti i interesa?		
3. Smatrate li da vam je život neispunjen?		
4. Često vam je dosadno?		
5. Nadate li se boljoj budućnosti?		
6. Muče li vas misli koje ne možete izbaciti iz glave?		
7. Jeste li većinu vremena dobro raspoloženi?		
8. Strahujete li da će vam se nešto loše dogoditi?		
9. Jeste li većinu vremena sretni?		
10. Često se osjećate bespomoćno?		
11. Često ste nervozni?		
12. Provodite li većinu vremena kod kuće, ne volite izlaziti i raditi nove stvari?		
13. Često ste zabrinuti oko budućnosti?		
14. Imate li više problema s pamćenjem od drugih ljudi?		
15. Smatrate li da je život predivan?		
16. Često ste potišteni i neraspoloženi?		
17. Osjećate se bezvrijedno?		
18. Brinete li o prošlosti?		
19. Smatrate li da je život uzbudljiv?		
20. Teško započinjete nove projekte?		
21. Puni ste energije?		
22. Smatrate li da se nalazite u bezizlaznoj situaciji?		
23. Smatrate li da je drugim ljudima bolje nego vama?		
24. Sitnice vas često uzrujavaju?		
25. Često ste na rubu plača?		

26. Imate li problema s koncentracijom?		
27. S veseljem ustajete ujutro?		
28. Izbjegavate li društvena događanja?		
29. Lako donosite odluke?		
30. Razmišljate li razumno i bistro?		

## 2. Gerijatrijska skala anksioznosti (GAS)

U tablici su navedeni uobičajeni simptomi anksioznosti i stresa. Molimo da ih proučite i označite koliko ste ih često doživjeli u proteklih tjedan dana, uključujući današnji dan.

	UOPĆENE	PONEKAD	VEĆINU VREMENA	ČITAVO VRIJEME
1. Srce mi lupa snažno i ubrzano				
2. Ostajem bez daha				
3. Imam želučanih tegoba				
4. Doživljam osjećaj nestvarnosti i izvantjelesno iskustvo				
5. Osjećam gubitak kontrole				
6. Strah me osude drugih				
7. Bojim se poniženosti i neugodnosti				
8. Teško utonem u san				
9. Budim se tijekom noći				
10. Nervošan sam				
11. Imam ispade bijesa				
12. Teško držim koncentraciju				
13. Lako me uplašiti i uzrujati				
14. Imam smanjeni interes za aktivnosti koje volim raditi				
15. Osjećam se odvojeno i izolirano od drugih				
16. Osjećam se ošamućeno				
17. Ne mogu mirovati na jednom mjestu				
18. Previše se brinem				
19. Ne mogu kontrolirati zabrinutost				
20. Osjećam se nemirno, ukočeno i na rubu				
21. Osjećam se umorno				

22. Mišići su mi napeti				
23. Imam bolove u leđima, vratu i grčeve u mišićima				
24. Osjećam gubitak kontrole nad životom				
25. Brinem se da će se nešto loše dogoditi				
26. Zabrinjavaju me financije				
27. Zabrinjava me zdravlje				
28. Zabrinjavaju me moja djeca				
29. Osjećam strah od smrti				
30. Strah me da ću postati teret obitelji i djeci				

Somatska podskala (1., 2., 3., 8., 9., 17., 21., 22., 23.): \_\_\_\_\_

Kognitivna podskala (4., 5., 12., 16., 18., 19., 24., 25.): \_\_\_\_\_

Afektivna podskala (6., 7., 10., 11., 13., 14., 15., 20.): \_\_\_\_\_