

Jolanta Życzkowska¹, Tomasz Grądalski^{1, 2}

¹Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum* w Krakowie

²Hospicjum im. św. Łazarza w Krakowie

Zespół słabości (*frailty*) — co powinien o nim wiedzieć onkolog?

Frailty — an overview for oncologists

Adres do korespondencji:

Dr med. Jolanta Życzkowska
Katedra Chorób Wewnętrznych
i Gerontologii
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
e-mail: jz@astor.com.pl

STRESZCZENIE

Frailty — zespół słabości — występuje w populacji osób starszych z przewlekłymi problemami zdrowotnymi i wiąże się z postępującym zmniejszaniem się sprawności fizycznej. Jest to syndrom fizjologiczny, charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw i odporności na czynniki stresogenne. Zespół słabości wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak utrata samodzielności, konieczność częstszych hospitalizacji, podatność na częstsze zachorowania czy nawet śmierć z powodu niekiedy nawet początkowo błahego powodu. Wzrost stężenia markerów zapalnych, zaburzenia krzepnięcia, związane z wiekiem zmiany w układzie hormonalnym oraz utrata masy mięśniowej lub sarkopenia wydają się ściśle związane z powstawaniem tego zespołu. Kliniczne kryteria rozpoznania to: zmniejszenie masy ciała, osłabienie, wyczerpanie, spowolnienie chodu i obniżona aktywność fizyczna.

Słowa kluczowe: zespół słabości, zespół kruchości, zespół wyczerpania rezerw, sarkopenia, kacheksja

ABSTRACT

Frailty syndrome defines the elderly population with chronic health care problems losing the physical efficiency. It is a physiological syndrome consisted of the diminishing physical reserves and also decreasing resistance for the various stressors. It can lead to the social dependence and the increased risk of hospitalization, morbidity and mortality rate, even due to the trivial causes. High level of inflammatory mediators, coagulation disturbances, age related changes in hormone levels, muscle loss or sarcopenia appear to be connected with this syndrome. Clinical diagnosis consists of the weight loss, asthenia, fatigue, walking slowness and physical capacity deterioration.

Key words: frailty, pre-death syndrome, asthenia, sarcopenia, cachexia

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 2: 79–84

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, tom 6, nr 2, 79–84
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Liczba pacjentów cierpiących z powodu chorób nowotworowych stale wzrasta [1]. Każdego roku odnotowuje się około 9 mln nowych zachorowań, a przewiduje się, że w 2030 roku liczba ta przekroczy 15 mln [2]. W przeciągu ostatnich stu lat oczekiwany czas trwania życia (LE, *life expectancy*) wzrastał liniowo o 3 miesiące na rok [3], co przełożyło się na zwiększenie populacji osób starszych, w tym również cierpiących na choroby nowotworowe. Obecnie ponad 50% nowych za-

chorowań na nowotwory dotyczy osób starszych, zatem można się spodziewać, że odsetek pacjentów onkologicznych, którzy ukończyli 65. rok życia, będzie się stale powiększał. Starzenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania schorzeń, zwłaszcza przewlekłych, związanych z postępującymi procesami biologicznymi, w których procesy degeneracyjne przeważają nad wzrostem i regeneracją. Problem doboru, a następnie kontynuacji optymalnego leczenia przyczynowego schorzeń nowotworowych w tej grupie chorych, utrudniają niejednokrotnie współistniejące schorzenia przewlekłe

oraz ograniczenia sprawności zarówno fizycznej, jak i intelektualnej.

W czwartym numerze czasopisma *Gerontologia Polska*, w artykule *Całościowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa* dr hab. Krzysztof Krzemieniecki zaproponował algorytm kwalifikujący chorych do całościowej oceny geriatrycznej (COG) i dalszego postępowania onkologicznego. Jednym z istotnych elementów tego schematu jest *frailty syndrom* (zespół wyczerpania rezerw), którego rozpoznanie może decydować o zakwalifikowaniu chorego jedynie do postępowania objawowego [4]. W niniejszym artykule autorzy chcieli przybliżyć pojęcie *frailty syndrom*, jego patomechanizm, obraz kliniczny oraz konsekwencje i powikłania.

Pojęcie i definicja zespołu słabości

W ostatnim czasie obok powszechnie znanych problemów osób w wieku podeszłym, określanymi jako „wielkie problemy geriatryczne” (demencja, upadki, nietrzymanie zwieraczy), *frailty syndrom* (zespół słabości) stał się kluczowym tematem zainteresowań geriatrów, zarówno w aspekcie praktyki klinicznej, jak i badań naukowych. Zespół słabości nie jest synonimem zaawansowanego wieku kalendarzowego, jednak jest on bardziej rozpowszechniony w populacji osób najstarszych [5, 6].

Frailty, tłumaczone na język polski jako „zespół słabości”, „zespół kruchości”, „zespół wąłości” lub „zespół wyczerpania rezerw”, stał się powszechnie stosowanym terminem, związanym z populacją osób starszych z przewlekłymi problemami zdrowotnymi i określającym postępujące zmniejszanie się sprawności fizycznej. Jednak mimo rosnącego w ostatnim okresie zainteresowania tym zespołem oraz intuicyjnych umiejętności lekarzy klinicystów prowadzących leczenie starszych osób w zakresie oceny stanu pacjentów [chory „słaby/kruchy” (*frail*)] dotychczas brakuje jednej, powszechnie akceptowanej definicji oraz jednoznacznych kryteriów rozpoznawania.

Jedną z pierwszych i nadal często używanych definicji zespołu słabości jest określenie wprowadzone przez Lindę Fried. Mówi ono, że jest to „syndrom fizjologiczny, charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw i odporności na czynniki stresogenne, wynikający ze skumulowania się obniżonej wydolności różnych systemów/układów fizjologicznych, co w konsekwencji prowadzi do podatności na wystąpienie niekorzystnych następstw” [7]. W innej definicji zespół słabości to „utrata rezerwy fizjologicznej, połączona z zaburzeniem regulacji endokrynologicznej i dysfunkcją układu immunologicznego” [8]. W obu tych definicjach podkreśla się rolę zmniejszonej rezerwy fizjologicznej jako istotnego czynnika warunkującego powstanie i manifesta-

cję tego zespołu. U zdrowych, młodych osób w prawidłowych warunkach podczas funkcjonowania wielu narządów i układów aktywnie wykorzystywany jest jedynie ich niewielki procent, podczas gdy reszta stanowi rezerwę czynnościową. Przy zachwianiu tej proporcji, gdy organizm angażuje większą część swoich potencjalnych możliwości do utrzymania homeostazy w warunkach podstawowych, proporcjonalnie zmniejsza się wielkość rezerwy fizjologicznej, co z kolei ogranicza lub nawet niekiedy uniemożliwia adekwatną regulację i dostosowanie się do nowych warunków. Tłumaczy to, dlaczego zespół słabości wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, takich jak utrata samodzielności, konieczność częstszych hospitalizacji, wzrost zachorowań czy nawet śmierć z powodu niekiedy nawet początkowo błahego powodu [5, 9].

U pacjentów z zespołem słabości występuje sarkopenia, czyli utrata masy mięśniowej, zmniejszenie masy ciała/niedożywienie, zmniejszenie siły, tolerancji wysiłku, spowolnienie ruchowe, zaburzenia równowagi, zmniejszona aktywność fizyczna, pogorszenie funkcji poznawczych oraz zwiększona wrażliwość na działanie czynników stresogennych.

Rozpoznawanie zespołu słabości

Wielokrotnie próbowano znaleźć jednoznaczne kryteria lub skale pozwalające zidentyfikować osoby z zespołem słabości, uwzględniając zarówno objawy, pomiary fizykalne, jak i sytuację socjalną badanych. Jak dotąd nie udało się ustalić jednej, powszechnie zaakceptowanej metody, która mogła by być metodą referencyjną w procesie diagnozowania omawianego zespołu. Stanowi to znaczną trudność zarówno w praktyce klinicznej, jak również w prowadzeniu badań naukowych i możliwości porównywania wyników otrzymywanych przez różne grupy badaczy. W praktyce jednym z najczęściej używanych sposobów do rozpoznania zespołu słabości są kryteria zaproponowane przez Fried i wsp. w 2001 r. [6]:

- niezamierzone zmniejszenie masy ciała (> 5 kg w ciągu 12 miesięcy);
- osłabienie — oceniane na podstawie zmierzonej dynamometrem siły dłoni, z uwzględnieniem wieku i wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*);
- wyczerpanie — określane przy użyciu skali depresji (CES-D, *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) [10];
- spowolnienie chodu — mierzone szybkością przejścia (15 stóp — ok. 4,6 m) z uwzględnieniem płci i wzrostu badanej osoby;
- obniżona aktywność fizyczna — na podstawie skróconej wersji *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* [11].

Zespół słabości można rozpoznać, jeśli stwierdzi się co najmniej trzy spośród wymienionych powyżej kryteriów. Przy obecności jednej lub dwóch z powyższych patologii można zidentyfikować osoby obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia w przyszłości zespołu słabości — *pre-frail*.

Wśród innych skal i narzędzi, którymi można posługiwać się w diagnostyce zespołu słabości, znajdują się: *Clinical Global Impression of Change*, *Frailty index*, *DSM-III-R criteria for diagnosis of frailty*, *CSHA Function Scale*, *CSHA rules-based definition of frailty*, *CSHA Clinical Frailty Scale*, *Cumulative Illness Rating Scale*, *Modified Mini Mental State examination* [6, 12–14].

Epidemiologia zespołu słabości

W cytowanym badaniu Fried i wsp. rozpoznali zespół słabości u 7% populacji osób po 65. rż. i u 30% spośród badanych, którzy byli w wieku 80 lat lub starszych. Badanie uwidoczniło również znamienne wzrost ryzyka wystąpienia w ciągu kolejnych 3 lat obserwacji takich powikłań, jak: częstość hospitalizacji — 59%, upadki — 28%, pogorszenie aktywności dnia codziennego — 34% i śmierć — 18% w porównaniu z grupą osób bez zespołu słabości (odpowiednio 33%, 15%, 8% i 3%) [6]. Należy jednak zaznaczyć, że dane dotyczące częstości występowania zespołu słabości są różne, co wynika z różnic w badanej populacji (np. przyjęte kryterium wieku) oraz przyjętych kryteriów rozpoznania. W badaniu *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) zespół słabości rozpoznano u 19% badanych, którzy ukończyli 65. rż., czyli prawie 3-krotnie częściej niż w badaniu cytowanym wcześniej [15].

Zespół słabości a niesprawność i wielochorobowość

Niekiedy pojęcie zespołu słabości mylone jest lub utożsamiane z wielochorobowością lub niepełnosprawnością. Jednak mimo istnienia powiązań pomiędzy powyższymi pojęciami zależność i związek między nimi nie jest prosty. W opublikowanym w 2001 r. badaniu Fried i wsp. wykazali, że w grupie 2762 badanych, u których stwierdzono zespół słabości i/lub wielochorobowość (obecność dwóch lub więcej schorzeń przewlekłych) i/lub niesprawność (trudność lub uzależnienie od osób drugich w wykonywaniu czynności dnia codziennego — ADL), u 26,6% badanych, którzy spełniali kryteria zespołu słabości, nie stwierdzono współistniejących schorzeń ani niesprawności [6]. Wyniki te mogą sugerować niezależną drogę rozwoju zespołu słabości jako związanych z wiekiem wielu zmian fizjologicznych prowadzących do osłabienia. Zespół słabości

w tym ujęciu można traktować jako stan subklinicznego osłabienia systemów fizjologicznych, podczas gdy wielochorobowość czy pojedyncze schorzenie jest obrazem uszkodzenia tych systemów [16]. Niesprawność natomiast może być konsekwencją zarówno zespołu słabości, jak i wielochorobowości. Niesprawność może być także konsekwencją pojedynczej patologii na przykład udaru mózgu. Stan funkcjonalny osób niesprawnych często jest stabilny, podczas gdy pacjent z zespołem słabości i niesprawnością reaguje nawet na błahy uraz załamaniem się homeostazy [17].

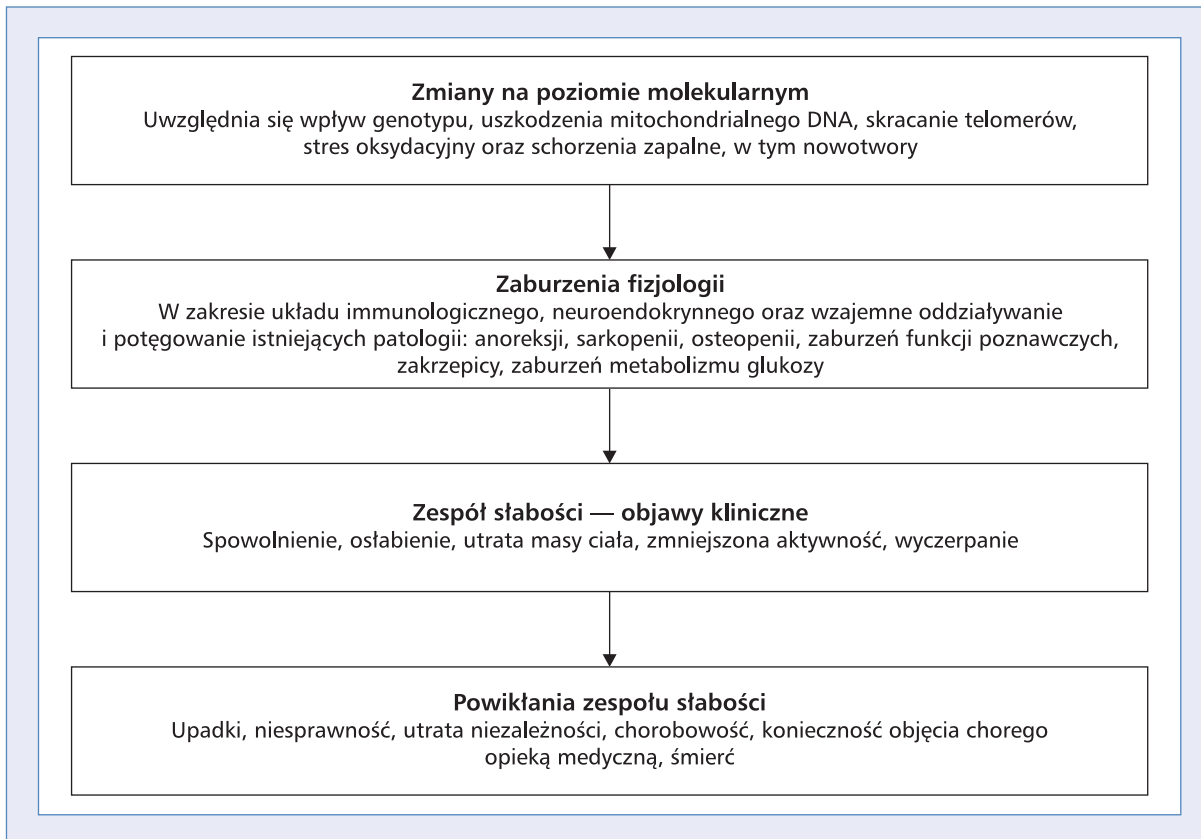
Patofizjologia

Dotychczas w pełni nie poznano pierwotnej etiologii zespołu słabości. Uwzględnia się wiele mechanizmów, które mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu omawianego zespołu. Użyteczne może być postrzeganie zespołu słabości jako stanu krytycznej równowagi pomiędzy stanem stabilnym i stanem patologicznym, nadmiernej wrażliwości na czynniki stresogenne [18]. Wzrost stężenia markerów zapalnych, zaburzenia krzepnięcia oraz związane z wiekiem zmiany w układzie hormonalnym wydają się ściśle wiązać z powstawaniem tego zespołu [19]. W wielu badaniach wykazano związek zespołu słabości z podwyższonymi parametrami procesu zapalnego: białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), czynnika VII, fibrynogenu, D-dimerów, cytokin, takich jak interleukiny 6 i 1B (IL-6, IL-1B), czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) oraz z obniżeniem stężenia IL-2 [20–22].

W zakresie systemu neuroendokrynnego charakterystyczne dla zespołu słabości jest zmniejszenie stężenia hormonów płciowych (estrogeny, testosteron), hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), siarczanu dehydroepiandrosteronu oraz zaburzenia wydzielania kortykoidów [8].

Niezależnie od zasadniczego mechanizmu patofizjologicznego utrata masy mięśniowej związana z wiekiem lub sarkopenia są charakterystycznymi cechami zespołu słabości [18, 23]. Istotny jest fakt, że siła mięśniowa jest ważniejszą cechą zespołu słabości niż sama masa mięśniowa, co tłumaczy fakt, że omawiany zespół może być również rozpoznawany u osób otyłych, u których dochodzi do odkładania się tkanki tłuszczowej trzewnej w mięśniach [18, 24, 25].

Sarkopenia, czyli obniżenie masy mięśniowej, w zespole słabości potęgowana jest z jednej strony przez działanie kataboliczne cytokin (IL-6, TNF α), a z drugiej przez zmniejszone stężenie hormonów anabolicznych (hormony płciowe, hormon wzrostu) i zaburzenia w wydzielaniu glikokortykoidów. Zmiany w układzie



Rycina 1. Rozwój zespołu słabości

Figure 1. Frailty syndrom development

immunologicznym i zaburzenia regulacji układu neuroendokrynnego oddziałują wzajemnie na siebie, pogłębiając istniejące wcześniej patologie i tworząc „cykl” lub „spirale” słabości [7].

Rozwój zespołu słabości schematycznie przedstawiono na rycinie 1 [6, 8, 18–20].

Konsekwencje i powikłania zespołu słabości

Większy stopień zaawansowania „słabości” wiąże się z większym ryzykiem uruchomienia kaskady zdarzeń/procesów zakończonych zgonem nawet przez błąhy czynnik. Uruchamiana jest bowiem tak zwana „kaskada dekompensacyjna” zespołu słabości. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem/prawdopodobieństwem wystąpienia zespołu słabości to przede wszystkim osoby w bardzo zaawansowanym wieku, z zaburzeniami widzenia, upośledzeniem funkcji poznawczych i z obniżonym nastrojem, ze słabością kończyn, zaburzeniami chodu i równowagi, stosujący leki uspokajające oraz ci, u których współistnieją liczne choroby przewlekłe.

Rozpoznanie zespołu słabości może w istotny sposób pomóc lekarzowi przewidzieć możliwość wystąpienia trudności w leczeniu oraz powikłań u pacjenta z tym zespołem.

Do charakterystycznych cech klinicznych występujących u chorego w podeszłym wieku z zespołem słabości należą:

- atypowe objawy;
- nieproporcjonalna utrata niezależności;
- wczesne i poważne powikłania;
- powolny i tylko częściowy powrót do zdrowia.

Możliwości leczenia zespołu słabości

Dotychczas nie opracowano w pełni skutecznej metody zapobiegania i leczenia zespołu słabości. Wydaje się, że najważniejsza jest prewencja i zapobieganie jego skutkom i powikłaniom. Aktywność fizyczna jest jedynym sposobem zapobiegającym utracie siły mięśniowej. Najskuteczniejsze są ćwiczenia oporowe, które zwiększają siłę mięśniową i wydajność fizyczną u starszych osób zarówno z zespołem słabości, jak i bez

nego. Prawidłowe żywienie pokrywające zapotrzebowanie kaloryczne, bogate w różnorodne składniki pokarmowe stanowi kolejny, ważny element w walce z osłabieniem. Wczesne wykrywanie ostrych schorzeń i polipragmazji, leczenie współistniejących chorób przewlekłych, ocena funkcji poznawczych i nastroju, uruchamianie, wsparcie psychospołeczne i zapobieganie upadkom to kolejne możliwości zapobiegania fatalnym skutkom zespołu słabości. Dotychczas badania nad stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn czy suplementacji hormonalnej nie przyniosły pozytywnych rezultatów.

Zespół słabości a zespół kacheksji nowotworowej

Rozróżnienie między zespołem słabości u pacjenta z chorobą nowotworową a zespołem kacheksji nowotworowej może być trudne, a niekiedy wręcz jest niemożliwe. Oba te zespoły charakteryzują się wieloma wspólnymi elementami, zarówno w zakresie mechanizmu patofizjologicznego, jak i w obrazu klinicznego. Jedną ze składowych zespołu słabości jest niedożywienie. W znaczący sposób pogarsza ono jakość życia chorego, negatywnie wpływa na skuteczność leczenia [26]. Towarzyszy ono wielu chorobom przewlekłym, jak przewlekła niewydolność serca i nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, i chorobie nowotworowej [27]. Niedożywieniem związanym z chorobą nowotworową (zespół kacheksji nowotworowej) określa się niezamierzony spadek masy ciała (powyżej 5% w ciągu 6 miesięcy lub powyżej 2% w okresie 2 miesięcy) [28]. Kacheksja nowotworowa może wynikać bezpośrednio z obecności nowotworu i/lub być konsekwencją innych czynników pogarszających odżywianie się chorego. W pierwszym przypadku (kacheksja pierwotna) na skutek zapalnego działania cytokin, takich jak IL-1, IL-6, TNF, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i zaburzeń hormonalnych związanych z greliną, hormonem wzrostu (GH, *growth hormone*), serotoniną, dopaminą, insuliną, testosteronem i innymi dochodzi do wyhamowania procesów anabolicznych i pobudzenia katabolizmu, mimo postępującego wyniszczenia. Kontrastuje to ze zmianami metabolizmu w przebiegu zwykłego głodzenia, kiedy dochodzi do zmniejszenia się podstawowej przemiany materii, prowadzącej w pierwszej kolejności do ubytku tkanki tłuszczowej. W pierwotnej kacheksji nowotworowej obserwuje się zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie podstawowej przemiany materii prowadzące do równoległej utraty masy mięśniowej i tłuszczowej [29]. Ze względu na wieloczynnikową i nie do końca poznaną etiologię pierwotnej kacheksji nowotworowej jej leczenie nie jest dostateczne i opiera się zwykle na podawaniu octanu megestrolu czy krótkotrwa-

le niewielkich dawek steroidów. Prowadzone są także intensywne prace badawcze nad lekami wybiórczo wpływającymi na przebieg kacheksji nowotworowej [30]. Ze względu na to, że efekt farmakologicznego leczenia pierwotnej kacheksji nowotworowej nie jest dostateczny, tym większe znaczenie zyskuje zapobieganie i leczenie przyczyn wtórnej kacheksji związanej z:

- patologią przewodu pokarmowego (np. spowodowaną zakażeniami, zmianami zapalnymi lub niedrożnością przewodu pokarmowego, kserostomią, patologią w zakresie uzębienia, suchością jamy ustnej, zaburzeniami w odczuwaniu bodźców smakowych, nudnościami czy przewlekłą biegunką);
- zmniejszeniem przyjmowania pokarmów spowodowanym bólem, dusznością, zespołem splątania, osłabieniem, depresją, błędami dietetycznymi, sposobem sporządzenia, a nawet podania potraw;
- nadmierną utratą białek (w zespole nerczycowym, zespole złego wchłaniania, w następstwie powtarzanych paracentez lub przewlekłego unieruchomienia, stosowanej długotrwale kortykoterapii, w rozległych odleżynach lub hipogonadyzmie);
- stanami zwiększonego katabolizmu (w przebiegu hipertyroidozy, przewlekłej infekcji lub zapalenia, niewyrównanej cukrzycy, zaawansowanej przewlekłej niewydolności serca, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc czy schyłkowej niewydolności nerek) [28].

Prawidłowe rozpoznanie powyższych przyczyn wtórnej kacheksji nowotworowej umożliwia wdrożenie skutecznego postępowania, które stanowi niezbędne dopełnienie leczenia pierwotnej kacheksji. Do najczęściej zalecanych sposobów postępowania we wtórnej kacheksji należy określenie preferencji żywieniowych, prawidłowa oprawa stołu (atrakcyjnie podane, niewielkie i urozmaicone porcje, łatwe do pogryzienia pokarmy, unikanie kuchennych zapachów itp.), zapewnienie zbilansowanej diety o odpowiedniej gęstości odżywczej (ewentualnie z wykorzystaniem diety przemysłowej), korekcie możliwych do wyleczenia patologii w zakresie przewodu pokarmowego, skuteczna analgezja, farmakoterapia depresji, wyrównanie zaburzeń hormonalnych. Niezależnie od postępowania farmakologiczno-dietetycznego istotne jest wdrożenie programu usprawniania, które w indywidualnie dostosowany sposób poprawi aktywność fizyczną chorego [31].

Obecność kacheksji nowotworowej zmniejsza szanse na ukończenie planowanej chemioterapii, pogarsza przeżywalność chorych leczonych przyczynowo [32].

Wnioski

1. Zespół słabości jest wynikiem zaburzonej regulacji wielu układów/narządów.
2. Zespół ten wiąże się z wiekiem.

3. Istotnym elementem zespołu słabości jest zmniejszenie rezerw fizjologicznych i zwiększona wrażliwość na działanie czynników stresogennych, w tym również procedur diagnostyczno-leczniczych i hospitalizacji.
4. Konsekwencją zespołu słabości często jest niesprawność fizyczna, utrata samodzielności, instytucjonalizacja.
5. Indywidualnie dostosowany program ćwiczeń i optymalne żywienie to jedyne skuteczne metody zapobiegania zespołowi słabości.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. Cancer pain relief. Wyd. 2. WHO, Genewa 1996.
2. Stjernsward J., Pampallona S. Palliative medicine/a global perspective. W: Doyle D., Hanks G.W.C., Macdonald N. (red.). Oxford textbook of palliative medicine. Oxford University Press, Oxford 1998: 1227/45.
3. Oeppen J., Vaupel J.W. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002; 296: 1029–1031.
4. Krzemieniecki K. Całościowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontom. Pol.* 2009; 17: 1.
5. Woods N.F., LaCroix A.Z., Gray S.L. i wsp. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *JAGS* 2005; 53: 1321–1330.
6. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. i wsp. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: 46–56.
7. Fried L.P., Walston J. Frailty and failure to thrive. W: Hazzard W., Blass J.P., Halter J.B. i wsp. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. Wyd 5. McGraw-Hill, New York 2003: 1487–1502.
8. Leng S.X., Cappola A.R., Andersen R.E. i wsp. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16: 153–157.
9. Rockwood K., Abeysondera M., Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2007; 8: 595–603.
10. Orme J.G., Reis J., Herz E.J. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J. Clin. Psychol.* 1986; 42: 28–33.
11. Taylor H.L., Jacobs D.R., Schucker B., Knudsen J., Leon A.S., Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J. Chronic. Dis.* 1978; 31: 745–755.
12. Studenski S., Hayes R.P., Leibowitz R.Q. i wsp. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: development of a measure based on clinical judgment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52: 1560–1566.
13. Rockwood K., Song X., MacKnight C. i wsp. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–495.
14. Rockwood K., Hogan D.B., MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000; 17: 295–302.
15. Singh M., Alexander K., Roger V.L. i wsp. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 1146–1153 (16 ref).
16. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59: M255–M263.
17. Jaafar A.F., Heycock R., George J. Frailty — a clinical overview. *Clin. Gerontol.* 2007; 17: 171–175.
18. Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. i wsp. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006; 54: 991–1001.
19. Leng S., Chaves P., Koenig K., Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 1268–1271.
20. Walston J., McBurnie M.A., Newman A. i wsp. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2333–2341.
21. Leng S., Xue Q.L., Huang Y. i wsp. Total and Differential White Blood Cell Counts and Their Associations With Circulating Interleukin-6 Levels in Community-Dwelling Older Women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60: 195–199.
22. van den Biggelaar A.H., Huizinga T.W., de Craen A.J. i wsp. Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Exp. Gerontol.* 2004; 39: 1407–1414.
23. Morley J.E., Perry III H.M., Miller D.K. Editorial: Something about frailty. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2002; 57: M698–M704.
24. Kamel H.K. Sarcopenia and aging. *Nutr. Rev.* 2003; 61 (5 Część 1): 157–167.
25. Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53: 1069–1070.
26. Tan B.H.L., Fearon K.C.H. Cachexia: Prevalence and impact in medicine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2008; 11: 400–407.
27. Morley J.E., Thomas D.R., Wilson M.M. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 735–743.
28. Omlin A.G., Strasser F. Anorexia and weight loss. W: Walsh D. (red.). Palliative Medicine. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009: 826–833.
29. Ewans W.J., Morley I.E., Argile J. i wsp. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793–799.
30. Mantovani G. Cancer cachexia: Medical management. ESMO Symposium, Zurich 20–21 March 2009.
31. Faron K.C.H. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur. J. Cancer* 2008; 4: 1124–1132.
32. Ross P.J., Ashley S., Norton A. i wsp. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1905–1919.