

FUNKČNÍ STAV V POKROČILÉM STÁŘÍ A GENETICKÁ DISPOZICE K DLOUHOVĚKOSTI

MUDr. Michaela Šnejdrová¹, MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc.²

¹3. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Gerontologické centrum, Praha

Vzhledem k polymorbiditě, křehkosti, typické pro vyšší věk, a z nich vyplývajících funkčního omezení (disability) je nutno geriatrické pacienty hodnotit komplexně; tzv. CGA (comprehensive geriatric assessment) sestává z běžného klinického vyšetření doplněného o hodnocení výkonnosti, vyšetření kineziologické a v neposlední řadě i o podrobnější sociální šetření. Velmi podstatnou složkou vyšetření a dlouhodobé péče o křehkého seniora je hodnocení soběstačnosti a sebeobsluhy, schopnosti samostatně obstarávat obvyklé potřeby. Délka života obecně je dána kombinací genetických předpokladů – genotypu (podílejícího se cca 25 %) a vlivů prostředí, včetně životního stylu (tvoří 75 %), nicméně silnější vliv dědičnosti je na základě celé řady populačních studií předpokládán u dlouhověkých jedinců. Studie na úrovni molekulární genetiky dávají do souvislosti s dlouhověkostí produkty několika genů – tzv. kandidátních genů dlouhověkosti (geny Klotho, MORF 4, APOE, mitochondriální genotyp Mt5178A a další).

Klíčová slova: funkční zdatnost, soběstačnost, Activities of Daily Living (ADL), Mini Mental State Examination (MMSE), kandidátní geny dlouhověkosti.

Med. Pro Praxi 2008; 5(4): 157–159

Komplexní geriatrické hodnocení

Polymorbidita a s involucí související, multi-kauzálně podmíněná křehkost, které jsou pro vyšší věk typické, způsobují, že řada osob je ve stáří různým způsobem a různě intenzivně omezována v kvalitním prožívání svého života. Funkční omezení a z něho vyplývající určitý stupeň závislosti na pomoci druhých pocítují pacienti mnohdy podstatně hůře než samotnou chorobu, která funkční omezení (disabilitu) způsobila. Čistě zdravotní obtíže se prolínají s problémy psychosociálními. Již před více než 20 lety prokázaly některé americké a britské studie, že tradičně chápané klinické vyšetření starého pacienta nedostatečně diagnostikuje jeho komplexní zdravotní a sociální potřeby a že k jejich odhalení je třeba najít novou komplexnější metodu. Tak se v geriatrické medicíně začal uplatňovat nový přístup označovaný jako „komplexní geriatrické hodnocení“ – CGA (comprehensive geriatric assessment) (2).

CGA sestává z klinického vyšetření – anamnézy, rozšířené v oblasti sociálních vztahů a bydlení (perignóza), interdisciplinárního fyzikálního vyšetření, rozšířeného o funkční souvislosti a pomocná vyšetření u lůžka, posouzení duševního stavu včetně použití standardizovaných testů, speciálního hodnocení výkonnosti a tělesného stavu (hodnocení disability dotazníkem či testováním, hodnocení výživy, hodnocení kineziologické – funkční rozsah pohybu, stav svalů, hodnocení tělesné zdatnosti) a v neposlední řadě nelze zapomenout na objektivní sociální šetření v místě bydliště.

Hodnocení CGA probíhá ve třech stupních (tabulka 1). První je úroveň empirická. Jde o expertní odhad daného parametru (disability, výživy, duševního stavu) na základě klinického vyšetření (anamné-

za, fyzikální vyšetření). Druhá je úroveň orientační, která využívá orientační screeningové testování. To je sice relativně nenáročné na čas a vybavení, ale zatížené nižší senzitivitou a specifitou než vyšetření na třetí úrovni. Třetí je úroveň podrobná, která využívá speciálního vybavení.

Hodnocení soběstačnosti

Soběstačnost je schopnost samostatně obstarávat obvyklé potřeby. Je dána kombinací funkční zdatnosti (nejen fyzické, ale i psychické složky

a náročnosti prostředí. Mnozí jedinci mohou být, i přes své zdravotní postižení, plně soběstační v kvalitním bezbariérovém bydlení vyšší kategorie, naopak i méně hendikepovaní jedinci se mohou stát zcela závislí v prostředí náročném (dům bez výtahu, samostatné vytápění). Na základě zkušeností, že u pacientů s těžkou disability není ani tak podstatná dílčí míra zlepšení (svalová síla, rozsah pohybu) jako zlepšení samotné míry disability, byla Katzem v r. 1964 vytvořena jednoduchá škála, která slouží k orientačnímu zhodnocení soběstačnosti a schop-

Tabulka 1. Hodnocení CGA

Parametr	Úroveň empirická	Úroveň orientační	Úroveň podrobná
kognitivní funkce	anamnestický rozhovor	Folsteinův test MMSE	psych. vyšetření, CT, MRI
nutriční stav	fyzikální vyšetření	Mini Nutritional Assessment	využití kaliperu
	body mass index		laboratorní vyšetření
tělesná zdatnost	anamnéza	orientační test v terénu (chůze na čas)	bicykloergometrie
	porovnání s vrstevníky		test v běhátku
disability	anamnéza	dotazníková sestava ADL (např. Barthelův test)	speciální testování doma či v laboratoři na umělé dráze
soběstačnost	fyzikální vyšetření		

Tabulka 2. Hodnocení aktivit denního života (ADL) podle Barthelové

Položka	hodnocení (počet bodů)
1. Najedení, napití	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
2. Oblékání	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
3. Osobní hygiena	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
4. Koupání	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
5. Kontinence moči	kontinentní (10), občas inkontinentní (5), trvale inkontinentní (0)
6. Kontinence stolice	kontinentní (10), občas inkontinentní (5), trvale inkontinentní (0)
7. Použití WC	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
8. Chůze po schodech	sám (10), s pomocí (5), neprovede (0)
9. Přesun z lůžka na židli, event. vozík	sám (15), s malou pomocí (10), s dopomocí, vydrží sedět (5), nelze (0)
10. Chůze po rovině	nad 50 m (15), s pomocí (10), na vozíku (5), neprovede (0)
Hodnocení	
0–40	vysoce závislý v bazálních činnostech
45–60 bodů	závislý
nad 60 bodů	závislost lehčího stupně

nosti sebeobsluhy. Původní „Index nezávislosti v každodenních aktivitách“ (Index of Independence in Activities of Daily Living) byl několikrát přepracován a upravován; v dnešní době více používaný index podle Barthelové hodnotí navíc chůzi a stoupání do schodů.

Na hodnocení základní sebeobsluhy dle ADL lze navázat Lawtonovou škálou IADL (instrumentální aktivity denního života). Ta se týká složitějších činností, které umožňují nejen základní sebeobsluhu, ale i nezávislou existenci (nakupování, vaření, vedení domácnosti, používání dopravních prostředků, nakládání s penězi, telefonování).

Vzhledem k tomu, že jak ADL, tak IADL hodnotí sami pacienti či jejich rodiny, je někdy vhodné objektivizovat situaci výkonovými testy, ať už se zaměřením na tělesnou zdatnost (test schopnosti vstát ze sedu na židli, test rychlosti chůze, síla stisku ruky – hand grip) či psychické schopnosti (test kreslení hodin, Folsteinův Mini Mental State Examination). Zde je opět potřeba zdůraznit nutnost komplexního pohledu na geriatrického pacienta, s přihlédnutím k subjektivnímu hodnocení pacienta stejně jako k fyzikálnímu vyšetření a v případě pochybností i k výkonovým testům (2).

Nejpoužívanější výkonové testy

Fyzická zdatnost

Test schopnosti vstát ze sedu na židli (sit-to-stand test) v různých modifikacích (čas jednoho postavení, čas opakovaných postavení, modifikace označovaná jako „up-and-go test“, která vyžaduje vstát, ujit 3 metry, otočit se, dojít zpět a usednout). Všechny tyto modifikace hodnotí svalovou sílu, hlavně svalů pánevních a proximálních svalů dolních končetin, jejichž činnost je nezbytná pro chůzi; tímto způsobem lze odhalit zánětlivé, metabolické, endokrinní či malnutriční způsobené myopatie. Současně je tak možné hodnotit stabilitu jedince, koordinaci chůze či vliv ortostatické hypotenze.

Test rychlosti chůze. Provádí se u křehkých geriatrických pacientů na krátké vzdálenosti několika metrů (6–10 m), jindy v časovém intervalu např. 6 min, někdy s otočkou. Test odráží celkový zdravotní stav pacienta (svalová síla, hybnost kloubů, stav kardiovaskulárního systému).

Test síly svalového stisku – hand grip se jeví jako jeden z nejvýznamnějších krátkodobých i dlouhodobých prediktorů deteriorace, pádů i celkové mortality. Opakovaně se prokázalo, že síla stisku nekoreluje s pohybovou aktivitou a dobře vyjadřuje celkový stav organismu. Toto vyšetření je ovšem, zejména u geriatrických pacientů, limitováno častým artrotickým postižením malých kloubů ruky, které pak činí vyšetření málo validním (obtížné uchopení přístroje).

Kognitivních funkce

Mini Mental State Examination (MMSE), tzv. Folsteinův test je nejužívanější orientační test ke zjištění kognitivního deficitu, resp. k určení stupně demence. Skládá se ze třiceti bodů, které hodnotí 10 funkcí: orientaci, zapamatování, pozornost a počítání, výbavnost paměti, pojmenování předmětů, opakování věty, třístupňový příkaz, čtení a vyhovění příkazu, psaní a obkreslování podle předlohy (test lze stáhnout na adrese www.stari.cz/mmse).

Test nakreslení hodin (clock drawing test) probíhá tak, že pacient je vyzván, aby nakreslil hodinový ciferník s čísly a ručičkami a vyznačil na něm určitý časový údaj (např. za deset minut dvě hodiny). Hodnotí se jak celistvost nakresleného číselníku, tak správné nastavení ručiček na požadovaný čas i správné vyznačení číslic. Za správné vyhotovení testu je 10 bodů.

- za správné nakreslení ciferníku jsou 2 body, za neúplné (neúplný kruh nebo ciferník jiného tvaru) 1 bod, za absenci kruhu či jiného tvaru ciferníku 0 bodů
- za správné označení požadovaného času ručičkami 4 body, při stejné velikosti obou ručiček nebo při podobných nepřesnostech 3 body, při výrazných chybách v časovém údaji (nebo jiném směru ručiček) 2 body, při chybě jedné ručičky 1 bod a při úplné absenci ručiček nebo jejich nadměrnému množství 0 bodů
- při hodnocení čísel dostane pacient 4 body, pokud jsou čísla ve správném pořadí a lokalizaci, 3 body pouze při správném pořadí, ale nesprávném rozestupu mezi čísly, 2 body při přidání nebo absenci některých čísel, aniž by bylo porušeno pořadí ostatních, při nesprávném směru řazení čísel (proti směru hodinových ručiček), při hrubých poruchách lokalizace čísel (např. všechna čísla v jednom kvadrantu), 1 bod

při scházejících nebo přidaných číslech a poruchách jejich pořadí, 0 bodů při absenci čísel nebo jejich nečitelnosti.

Zdravý člověk skóruje 10 body. Při devíti bodech je již suspekce na postižení. Na 8 bodech je hranice organického postižení, 7 bodů a méně již znamená pravděpodobně organické mozkové postižení (demence) a potřebné je doplnit podrobnější vyšetření včetně MMSE.

Pro úplnost zbývá dodat vyšetření emočních stavů u seniorů, neboť pod obrazem demence může být často skryta léčitelná depresivní porucha (zpomalené psychomotorické tempo, pacient se nesoustředí na vyšetření kognitivních funkcí s následkem vysokého procenta falešně pozitivních výsledků ve smyslu syndromu demence). Je proto vhodné doplnit některou z hodnotících škál deprese, např. dle Yasavage.

Na základě výše uvedených, většinou časově nenáročných vyšetření, si lze vytvořit komplexní pohled na geriatrického pacienta v ambulanci praktického lékaře a následně, s ohledem na jeho možnosti a schopnosti, stanovit způsob jak léčby akutní dekompenzace stavu, tak dlouhodobé péče.

Funkční klasifikaci seniorů, tedy i geriatrických pacientů navrhla Spirdusová. Její dělení dobře vystihuje celé spektrum seniorské populace a heterogenitu problémů a potřeb.

1. **elitní** senioři si až do vysokého věku zachovávají toleranci k extrémním výkonům.
2. **zdatní (fit)** senioři sice nezvládají extrémní zátěže, ale vykazují velmi dobrou tělesnou a duševní kondici, z hlediska sportovního se pravidelně věnují sportovním pohybovým aktivitám, mají lepší výkonnost než o několik desetiletí mladší inaktivní jedinci, kteří žijí sedavým způsobem života. Nemají limitace pro pohybové zátěže

Tabulka 3. Hodnocení emočních stavů

Otázka	Odpověď	
Jste v zásadě spokojen(a) se svým životem?	Ano	Ne
Opustil(a) jste mnoho ze svých aktivit a zájmů?	Ano	Ne
Máte pocit, že je Váš život prázdný?	Ano	Ne
Nudíte se často?	Ano	Ne
Máte většinou dobrou náladu?	Ano	Ne
Obáváte se, že se Vám přihodí něco zlého?	Ano	Ne
Cítíte se většinou šťastný (šťastná) ?	Ano	Ne
Cítíte se často bezmocný (bezmocná) ?	Ano	Ne
Zůstáváte raději doma, než byste šel (šla) ven a podíval(a) nové věci?	Ano	Ne
Máte pocit, že máte více problémů s pamětí než ostatní?	Ano	Ne
Myslíte, že je pěkné žít v této době?	Ano	Ne
Připadáte si bezcenný (bezcenná)?	Ano	Ne
Cítíte se plný (plná) energie?	Ano	Ne
Pociťujete svou situaci jako beznadějnou?	Ano	Ne
Myslíte si, že většina lidí je na tom lépe než Vy?	Ano	Ne

Pozn: každá tučná odpověď = 1 bod, hodnocení: 0–5 bodů norma, 6–10 bodů mírná deprese, 11 a více manifestní deprese

ani cestování. Stejně jako elitní senioři zvládají tzv. náročné (advanced) aktivity denního života (AADL)

3. **nezávislí (independent)** senioři nemají za standardních podmínek problémy se soběstačností, zvládají instrumentální aktivity denního života (IADL), ale nemají „natrénované“ funkční rezervy. Obvykle žijí sedavým způsobem života, mají omezený rozsah kloubních pohybů i nižší svalovou sílu. Špatně zvládají neobvyklé zátěže včetně operací, rekonvalescencí. V takových případech potřebují pomoc nebo selžou z překročení stresové zátěže.
4. **křehcí (frail)** senioři mají problémy s IADL, balancují na hranici soběstačnosti, obvykle vyhledávají chráněné prostředí, např. domy s pečovatelskou službou, potřebují alespoň v některých činnostech pravidelnou pomoc rodiny nebo pečovatelské služby.
5. **závislí (dependent)** senioři jsou lidé se závažnou disabilitou, se závažným funkčním deficitem. Z pohybových aktivit obvykle zvládají jen pomalé vycházky, mnohdy neopouštějí svůj byt, v ústavní péči jsou často omezeni na pohyb v křesle či na chůzi s dopomocí, z mentálních poruch jde např. o středně těžké demence. Nemocní potřebují trvalou péči rodiny nebo profesionálních služeb.
6. **zcela závislí (total dependent)** senioři jsou obvykle upoutaní na lůžko nebo s těžkým mentálním deficitem, kteří nezvládají ani základní sebeobsahu. Vyžadují plné bazální ošetřování, u většiny je rozvinut imobilizační syndrom. Jde o pacienty především ošetrovatelské, geriatrická specifická nastavení ustupuje do pozadí.

Závislí a zcela závislí senioři jsou často klienty dlouhodobé ústavní péče (2).

Genetická dispozice k dlouhověkosti

S výše uvedenou problematikou se setkává každý praktický lékař ve své každodenní praxi. Ovšem s prodlužující se střední délkou života a vzrůstajícím podílem seniorů v populaci, narůstá nejen nutnost naučit se specifickému přístupu k těmto pacientům, nýbrž také snaha detekovat a studovat geny související s délkou života, potažmo dlouhověkostí a funkčním stavem ve stáří.

Otázkou zůstává vymezení dlouhověkosti. Za dlouhověké můžeme považovat v rámci 15leté periodizace jedince starší 90 let. Jinou variantou stanovení hranice dlouhověkosti je věk o 20 % vyšší než je naděje dožití ve vyspělých zemích (cca 102 let pro japonské ženy, 88 let pro české muže). Hranici může být i dovršení věku 100 let (centenarians); v České republice žilo k 31. 12. 2006 dle údajů Českého sta-

Tabulka 4. Vybrané kandidátní geny dlouhověkosti

Gen	produkt	lokalizace/chromozom	funkce
Klotho	beta-glukosidáza	13q	antioxidant, antiprogerický faktor
MORF 4	transkripční faktor protoonkogenu B-myb	4	regulace buněčného cyklu
APOE	apolipoprotein-E	19q	metabolismus lipidů
REN	renin	1q	tonus cév
SOD-1	superoxiddismutáza-1	21q	antioxidant
SOD-2	superoxiddismutáza-2	6p	antioxidant
THO	tyrozinhydroxyláza	11p	katecholaminy
Mt DNA	mitochondriální genom	mitochondriální genom	oxidativní fosforylace
HLA-DR	antigen lidských leukocytů	6p	imunita
ACE	angiotenzin konvertující enzym	17q	tonus cév
APOB	apolipoprotein-B	2p	metabolismus lipidů
PAI-1	inhibitor plazminového aktivátoru	7q	srážlivost krve

tistického úřadu 440 jedinců starších 100 let, 87 mužů a 353 žen. Nejdelšího doloženého věku vůbec se dožila Salvadora Cruz Hernándezová, která zemřela ve věku 128 let.

Ať už dlouhověkost vymezíme jakkoliv, že zřejmě, že délka života je dána kombinací genetických předpokladů (genotypu) a vlivů prostředí, včetně životního stylu. Stanovení míry, jakou se genetická složka podílí na determinaci délky lidského života je svízelné. Dle populačních studií předurčují genetické faktory délku života asi z 25 %, 75 % je dáno faktory epigenetickými. Nicméně silnější vliv dědičnosti se předpokládá v rodinách s kumulací jedinců, kteří se dožili velmi vysokého věku. Vypovídá o tom existence rodin, ve kterých více pokrevných příbuzných žije o 20 a více let déle než je naděje dožití dané populace, zkušenost, že v určitých rodinách trvá mladistvý vzhled podstatně déle než v ostatních, stejně jako poznatek, že sourozenci stoletých mají 4x větší pravděpodobnost, že se dožijí věku > 90 let v porovnání se sourozenci kontrolní skupiny (6). Dlouhověcí jedinci bývají i ve vysokém věku zdravější. Kardiovaskulární a cerebrovaskulární choroby, diabetes mellitus, onkologická onemocnění, Alzheimerova choroba a jiné „choroby stáří“ se u nich vyskytují méně často a teprve ve vyšším věku než v běžné populaci. Obdobně je tomu s rozvojem klíčové důležité geriatrické křehkosti (frailty) a funkčních deficitů.

Studie na úrovni molekulární genetiky dávají do souvislosti s dlouhověkostí produkty několika genů. Různé alely těchto genů (populační polymorfismy i vzácné mutace) se liší v tom, jak se jejich produkty podílejí na potlačení nežádoucích reakcí, nebo naopak souvisejí s výskytem chorobných stavů a s rozvojem funkční deteriorace, „stařeckého chátrání“.

Koncem 90. let minulého století byl popsán gen *Klotho* pojmenovaný podle starořecké sudičky odvíjející nit života, lokalizovaný u člověka na 13. chromozomu (13q12). Jeho mutace vede u myší k progerickému syndromu (časný rozvoj stařeckého fenotypu), zatímco overexprese prodlužuje naději dožití (1,

4, 5). Dalším kandidátním genem dlouhověkosti je *MORF 4* (mortality factor on chromosome 4). Tento gen, jehož výzkum zahrnoval vnesení fragmentu lidského chromozomu 4 (oblast 4q33-q34. 1) do buňkových linií, determinuje extrémní délku života (7).

Třetím nejlépe studovaným kandidátním genem je *gen epsilon* pro apolipoprotein E (APOE), lokalizovaný na krátkém raménku 19. chromozomu (19q13. 2), který vykazuje trojalelní polymorfismus, to znamená, že se vyskytuje ve třech formách – alelách, E2, E3, E4. Alela E4 je asociována s vyšší prevalencí kardiovaskulárních onemocnění a s poklesem kognitivních funkcí ve stáří, alela E2 je naopak v tomto smyslu protektivní. Klíčovým mechanismem efektu je ovlivnění lipoproteinového metabolismu: Apo E2 je asociována s nižší a Apo E4 s vyšší hladinou celkového i LDL cholesterolu. Hlavní výzkumnou otázkou současnosti je souvislost *APOE* s délkou života (včetně dlouhověkosti) a funkčním stavem ve stáří. Zkoumá se např. vztah alely E4 ke zhoršení zrakové ostrosti ve středním věku či čichu ve stáří. Další studie prokázaly přítomnost alely E4 u žen s časnější menopauzou (3). Na základě těchto údajů se soudí, že alela E4 by skutečně mohla souviset s předčasným stárnutím a mortalitou, i nezávisle na kardiovaskulární a neurovaskulární morbiditě podmíněné hyperlipoproteinémií a aterosklerózou.

Při výčtu kandidátních genů dlouhověkosti nelze zapomenout na význam genetické informace obsažené v mitochondriální DNA (matroklinně děděné) a na její roli v působení volných radikálů. Mitochondriální genotyp Mt5178A se vyskytuje nápadně často u dlouhověkých obyvatel Japonska a může být faktorem mimořádné naděje dožití i vysokého počtu stoletých osob v Japonsku (k 1. 7. 2007 žilo v Japonsku 32 295 stoletých a starších na celkový počet obyvatel cca 128 milionů) (8, 9).

MUDr. Michaela Šnejdrová
3. interní klinika VFN a 1. LF UK
U nemocnice 2, 128 00 Praha 2
e-mail: misasnejdrova@centrum.cz

Literatura

1. Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K et al. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 339: 827–832.
2. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R et al. *Geriatric a gerontology*. Praha: Grada, 2004: 165–200.
3. Koochmeshgi J, Hosseini-Mazinani SM, Morteza, Seifati S et al. Apolipoprotein E genotype and age at menopause. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1019: 564–567.
4. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309: 1829–1833.
5. Mastsumura Y, Aizawa H, Shikari-lida T, Kuro-o M et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membráně and secreting klotho protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 242: 626–630.
6. Perls T, Kukel LM, Puca AA. The genetic of aging. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2002; 12: 362–369.
7. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 10505–10508.
8. Salvioli S et al. Mitochondria, ageing and longevity – a new perspective. *FEBS Lett* 2001; 492: 9–13.
9. Tanaka M et al. Mitochondrial genotype associated with longevity and its inhibitory effects on mutagenesis. *Mech. Ageing. Dev.* 2000; 116: 65–76.