

Cognitive fragility – predictive factor for neurocognitive disorders. Methods of evaluation and prevention of cognitive fragility in clinical practice

*Fragilitatea cognitivă – factor predictiv pentru tulburările neurocognitive.
Metode de evaluare și prevenire a fragilității cognitive în practica clinică*

Oana Maria STANCIU¹, Cristian TEODORESCU², Sorin RIGA^{1,3,4}, Magdalena BUDIȘTEANU³,
Bogdan BUDIȘTEANU³, Dan RIGA^{1,3,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare, București, România

³Spitalul Clinic de Psihiatrie „Alexandu Obregia”, București, România

⁴Academia Oamenilor de Știință din România

ABSTRACT

Frailty is a clinical condition, associated with the pathological aging process, as well as a major risk for the occurrence of chronic non-communicable diseases (NCDs). Cognitive functions of people over 65 years old are influenced by numerous biological, psychological and social factors that contribute to the development of neurodegenerative disorder. Cognitive decline plays a fundamental role and contributes to the frailty syndrome in elderly people, which has led to the emergence of a new concept – cognitive frailty. Unlike most neurodegenerative diseases, frailty can be partially reversible, with the help of influencing factors and specific interventions at the emergence of it.

Keywords: cognitive frailty, elderly, ageing, cognitive impairment

REZUMAT

Fragilitatea este o condiție clinică, asociată cu procesul de îmbătrânire patologică, și reprezintă un risc major în apariția afecțiunilor cronice netransmisibile. În cazul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani, funcția cognitivă este influențată de numeroși factori biologici, psihologici și sociali care contribuie la dezvoltarea afecțiunilor neurodegenerative. Declinul cognitiv joacă un rol fundamental în sindromul de fragilitate la vârstnici, ceea ce a determinat apariția unui nou concept – fragilitatea cognitivă. Cu ajutorul unor intervenții specifice în procesul de apariție și a factorilor influențabili, fragilitatea, spre deosebire de majoritatea bolilor neurodegenerative, poate fi parțial reversibilă.

Cuvinte cheie: fragilitate cognitivă, vârstnic, îmbătrânire, deficit cognitiv

INTRODUCERE

Îmbătrânirea este asociată cu prezența fragilității și a afecțiunilor cronice, ceea ce determină o diminuare a răspunsului general de adaptare la stres al organismului, apariția unui declin funcțional și cognitiv, precum și scăderea autonomiei. Fragilitatea reprezintă o condiție clinică cu un risc crescut pentru apariția problemelor de sănătate la pacienții vârstnici, cum ar fi căderi, dizabilitate, spitalizare și mortalitate (1). Mecanismul etiopatogenic în îmbătrânire este reprezentat de tetrada entropică caracterizată prin stres, uzură, îmbătrânire și polipatologie (2). Astfel, se observă o scădere progresivă a capacității adaptative, rezistenței și vitalității. Fragilitatea este o stare intermediară cu rol important în procesul de îmbătrânire și este considerată principalul indicator al îmbătrânirii biologice și al ratei de supraviețuire (3).

Abordarea multidimensională a sindromului de fragilitate a condus la apariția fragilității cognitive. Aceasta implică reducerea flexibilității cognitive, creșterea vulnerabilității și scăderea adaptabilității la stimuli (4).

Termenul de fragilitate cognitivă a fost utilizat pentru prima dată de către Panza și colaboratorii (2006) și definește fragilitatea cognitivă ca fiind o stare particulară de vulnerabilitate cognitivă în tulburarea cognitivă ușoară sau alte afecțiuni care implică prezența factorilor de risc cardiovasculari, cu evoluția ulterioară la stadiul de demență (5). Academia Internațională de Nutriție și Îmbătrânire (IANA) și Asociația Internațională de Geriatrie și Gerontologie (IAGG) au stabilit un consens în ceea ce privește definiția fragilității cognitive. Astfel, criteriul de diagnostic pentru această condiție clinică asociată cu îmbătrânirea include prezența simultană a fragilității fizice prin existența a cel puțin 3 dintre cele 5 criterii fenotipice (slăbiciune, epuizare autoraportată, activitate fizică redusă, pierderea în greutate neintenționată, reducerea vitezei de mers), afectarea cognitivă diagnosticată în urma evaluării cu ajutorul scalei Clinical Dementia Rating și excluderea diagnosticului de boală Alzheimer sau alte tipuri de demență (6).

DETERIORAREA ȘI REDUCEREA FLEXIBILITĂȚII COGNITIVE LA VÂRSTNICI

Nivelul de educație și capacitatea cognitivă a fiecărui individ determină apariția unei funcții cognitive individuale. Procesele cognitive sunt influențate de capacitatea de adaptare a structurii și a funcției cerebrale, în prezența unei patologii sau

altor factori care pot afecta capacitatea funcției cerebrale. Factorii de risc și factorii etio-patogenici provoacă și accelerează distressul, deteriorarea, senescența patologică, cu apariția polipatologiei (7). Vârsta reprezintă principalul factor neinfluențabil care produce modificări de structură și de funcție la nivelul creierului (8). Anumite procese cognitive, cum este vocabularul, pot prezenta un nivel de dezvoltare și se pot îmbunătăți odată cu vârsta. Alte procese, precum judecata, raționamentul și memoria, prezintă un declin pe măsura înaintării în vârstă (9).

Flexibilitatea cognitivă se referă la abilitatea de a schimba modul de gândire (cogniție) ca urmare a adaptării la cerințele unui stimul, generând răspunsuri comportamentale adecvate. Declinul cognitiv este variabil și diferă de la o persoană la alta. Fragilitatea poate reprezenta principalul factor care determină această variabilitate (10).

POATE FI REVERSIBILĂ FRAGILITATEA COGNITIVĂ?

Un număr tot mai mare de studii epidemiologice sugerează că fragilitatea poate crește riscul de apariție a declinului cognitiv și, de asemenea, tulburarea cognitivă crește riscul de fragilitate. Astfel, tulburarea cognitivă și fragilitatea pot avea o contribuție în procesul de îmbătrânire accelerată (11). În încercarea de a îmbunătăți definiția fragilității cognitive și de a determina potențialele mecanisme, au fost sugerate două tipuri subclinice: fragilitatea cognitivă „potențial reversibilă” și fragilitatea cognitivă „reversibilă” (12). Potențialul de reversibilitate a fragilității poate fi un obiectiv secundar în prevenirea dependenței și a altor efecte negative la pacienții vârstnici (13).

METODE DE SCREENING ȘI INSTRUMENTE DE DIAGNOSTIC

În timp ce factorii fizici ai fragilității cognitive au fost identificați cu ajutorul fenotipului de fragilitate Fried, componenta cognitivă nu este pe deplin stabilită. Studiile publicate până în prezent au utilizat diferite instrumente operaționale ale fragilității cognitive, în timp ce fragilitatea fizică a fost diagnosticată cu ajutorul criteriilor de fenotip (14). Grupul de lucru Internațional (IANA/IAGG), care a elaborat definiția fragilității cognitive, propune ca toți pacienții fragili să fie evaluați cu ajutorul unor teste de evaluare cognitivă cuprinzătoare (Comprehensive Cognitive Assessments). Evaluarea funcției cognitive la vârstnic, în vederea identificării fragilității cognitive, poate fi realizată cu ajuto-

rul testului Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Mini-Mental State Examination (MMSE) și testul vitezei de mers (6,15).

S-a observat o afectare mai severă a funcțiilor executive în cazul pacienților cu fragilitate cognitivă comparativ cu persoanele cu deficit cognitiv, dar care nu asociază și fragilitate. Capacitatea de procesare a informațiilor, atenția selectivă, flexibilitatea cognitivă sunt principalele funcții executive diminuate și care determină o afectare cognitivă subcorticofrontală (16).

BIOMARKERI ÎN EVALUAREA FRAGILITĂȚII COGNITIVE

Posibilii biomarkeri comuni care pot sugera atât riscul unui declin fizic, cât și al unui declin cognitiv sunt markerii inflamatori – proteina C reactivă și interleukina-6. Cu toate acestea, cei doi markeri biologici nu sunt deosebit de utili în ceea ce privește diferențierea declinului fizic de cel cognitiv (8,17).

Stabilirea riscului pentru declinul cognitiv poate fi efectuat cu ajutorul markerilor specifici acumulării de β -amiloid și apolipoproteina E – genotipare (18). Deteriorarea cognitivă reversibilă ar putea fi premedicată unei tulburări cognitive ușoare, care poate fi o formă preclinică a bolii Alzheimer sau a altor tipuri de demență. Deteriorarea cognitivă posibil reversibilă ar putea corespunde tulburării cognitive ușoare și a unui stadiu predemență (19). Pacienții cu fragilitate cognitivă reversibilă la care a fost infirmată prezența bolii Alzheimer cu ajutorul biomarkerilor specifici pot fi indivizi cu îmbătrânire cognitivă normală sau cu un stadiu al bolii Alzheimer neidentificat (20).

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI ȘI FRAGILITATEA COGNITIVĂ

În prezent, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, boala arterială periferică, diabetul zaharat au fost asociate cu fragilitatea și tulburările cognitive. În ceea ce privește fragilitatea cognitivă, nu s-a stabilit o asocieră între aceasta și factorii de risc cardiovasculari. Atât fragilitatea, cât și afecțiunile cardiovasculare, au o componentă comună – inflamația (21). Identificarea precoce a rigidității arteriale reprezintă o țintă importantă în prevenția aterosclerozei și o strategie terapeutică pentru ameliorarea prognosticului afecțiunilor cardiovasculare (22).

Fragilitatea fizică poate preceda apariția unei demențe vasculare din cauza prezenței unor leziuni ischemice la nivelul creierului și a modificării valorilor unor biomarkeri vasculari (23). De asemenea, principalele dovezi imagistice care asocia-

ză fragilitatea cu declinul cognitiv sunt reprezentate de prezența leucoaraiozei (24). Identificarea precoce a deficitului cognitiv și reducerea factorilor cardiovasculari pot ameliora sindromul de fragilitate la vârstnici, îmbunătățind astfel calitatea vieții acestora (25).

SARCOPENIA

Sarcopenia este cea mai recunoscută și reprezentativă componentă clinică a fragilității. Sarcopenia se referă la pierderea involuntară a masei musculare scheletice și a forței musculare, pierdere asociată cu îmbătrânirea (26). Este, probabil, cea mai studiată componentă a fragilității. Din cauza efectelor negative asupra gradului de autonomie a persoanelor vârstnice, sarcopenia a devenit o reală problemă de sănătate, în special pentru femei, a căror speranță de viață este mai mare decât a bărbaților. Aceasta poate fi accelerată în prezența comorbidităților, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala arterială periferică (27).

Rezultatele unor studii au evidențiat o posibilă legătură între prezența sarcopeniei și declinul cognitiv (28). Astfel, sarcopenia poate contribui la un prognostic nefavorabil atunci când este asociată cu boala Alzheimer. Deoarece este un biomarker important al fragilității fizice, sarcopenia ar putea fi și un factor predictiv al declinului cognitiv precoce (29).

MĂSURI DE INTERVENȚIE NON-FARMACOLOGICE ÎN PREVENȚIA FRAGILITĂȚII COGNITIVE

În cazul segmentului de populație cu vârstă peste 65 de ani, sunt necesare măsuri de intervenție în scop preventiv pentru întârzierea apariției fragilității cognitive. Acestea includ efectuarea activităților fizice în mod regulat, o dietă echilibrată, renunțarea la fumat, menținerea unei greutate corporale adecvate, controlul factorilor de risc metabolici și vasculari (30). Fragilitatea fizică și fragilitatea cognitivă reprezintă două fenotipuri de fragilitate care, asociate stadiului de predemență, devin ținta măsurilor de prevenție secundară (31).

Exercițiile fizice și nutriția reprezintă principala metodă de intervenție în prevenirea și managementul fragilității. Activitatea fizică poate diminua frecvența episoadelor de cădere și poate îmbunătăți capacitatea de mers (32). Alegerea unei diete care să îndeplinească nevoile nutriționale ale vârstnicului ar putea amâna fragilitatea. Dieta mediteraneană prezintă un potențial efect pozitiv

CONCLUZII

asupra fragilității fizice și cognitive (33). Alte măsuri – cum ar fi tratamentul afecțiunilor cronice, prevenirea căderilor, activitatea fizică care contribuie la menținerea statusului fizic, nutrițional, cognitiv și psihologic – pot întârzia progresia tulburărilor neurocognitive și, implicit, a dizabilității, spitalizării și a ratei de mortalitate.

Datele publicate recent sugerează că activitatea fizică, asociată cu administrarea de proteine, ar putea îmbunătăți deficitul cognitiv din statusul fragil și pre-fragil, cu impact major în prevenirea declinului cognitiv și funcțional al acestor pacienți (34).

Prin colaborarea tuturor specialiștilor din domeniile medicale implicate în patologia vârstnicului, ar putea fi elaborate strategii individualizate de prevenție a fragilității cognitive. Recomandările privind utilizarea markerilor clinici, biologici și imagistici pentru această categorie de pacienți pot contribui la o mai bună înțelegere a acestei condiții medicale, la prevenirea tulburărilor neurocognitive și la dezvoltarea unor intervenții specifice care să îmbunătățească gradul de fragilitate și, implicit, să întârzie dizabilitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. Sternberg SA, Wershof Schwartz A et al. The identification of frailty: A systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2129-38.
2. Riga D, Riga S. Medicina Antiîmbătrânire și științele longevității. București: Editura Cartea Universitară, 2007:99-118.
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun;14(6):392-7.
4. Yu R, Morley JE, Kwok T. The effects of combinations of cognitive impairment and pre-frailty on adverse outcomes from a prospective community-based cohort study of older Chinese people. *Front Med.* 2018;6:5:50.
5. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM et al. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 2006;27(7):933-40.
6. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M et al. Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(9):726-34.
7. Riga S, Riga D. Stresologie, Adaptologie și Sănătate Mintală. București: Editura Cartea Universitară, 2008:165-178.
8. Harada CN, Natelson Love MC et al. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):737-52.
9. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010; 16(5):754-60.
10. Machado de Jesus It, Sousa Orlando F, Zazzetta MS. *Dement Neuropsychol.* 2018; 12(2):173-180.
11. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V et al. Different models of frailty in predementia and dementia syndromes. *A. J Nutr Health Aging.* 2011;15(8):711-9.
12. Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, et al. Reversible cognitive frailty, dementia, and all-cause mortality. The Italian longitudinal study on aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(1):89.e1-89.e8.
13. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V et al. Cognitive frailty: a potential target for secondary prevention of dementia. *Ageing Res Rev.* 2015;20:1-10.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
15. Valkanova V, Esser P, Demnitz N. Association between gait and cognition in an elderly population based sample. *Gait Posture.* 2018;65:240-245.
16. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M et al. Neuropsychological profile of "cognitive frailty" subjects in MAPT Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2016;3:151.
17. Wallace L, Theou O, Rockwood K et al. Relationship between frailty and Alzheimer's disease biomarkers. A scoping review. *Alzheimers Dement.* 2018; 10:394-401.
18. Panza F, Seripa D, Solfrizzi V et al. Targeting cognitive frailty: Clinical and neurobiological roadmap for a single complex phenotype. *J Alzheimers Dis.* 2015; 47:793-813.
19. Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarlo D et al. Emerging biomarkers and screening for cognitive frailty. *Ageing Clin Exp Res.* 2017; 29(6):1075-1086.
20. Ruan Q, D'Onofrio G, Sancarlo D et al. Potential fluid biomarkers for pathological brain changes in Alzheimer's disease: Implication for the screening of cognitive frailty. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14(4):3184-3198.
21. Stanciu OM, Riga D, Aurelian SM et al. Abst. In: Inflammation and cardiovascular risk in fragile syndrome diagnosis. Preliminary data. *Rom. Med. Rev.* 2017; LXIV:Suppl:116-117.
22. Aurelian SM, Stanciu OM, Zamfirescu A et al. Diabetes Mellitus as Cardiovascular Disease. Bucharest: Editura Niculescu, 2016:79-88.
23. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. Cardiovascular Health Study Research Group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56(3):M158-66.
24. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S et al. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke.* 2007;38:2619-2625.
25. Burkauskas J, Lang P, Bunevicius A. Cognitive function in patients with coronary artery disease: A literature review. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4019-4031.
26. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer J et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39(4):412-423.
27. Buford TW, Anton SD, Judge AR et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev.* 2010; 9(4):369-83.
28. Van Dam R, Van Ancum JM, Verlaan S et al. Lower cognitive function in older patients with lower muscle strength and muscle mass. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018; 45:243-250.
29. Shimada H, Doi T, Lee S et al. Cognitive frailty predicts incident dementia among community-dwelling older people. *J Clin Med.* 2018;7(9):250.
30. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing.* 2017; 46(3):383-392.
31. Lim W-S, Canevelli M, Cesari M. Editorial: Dementia, frailty and aging. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:168.
32. Theou O, Stathokostas L, Roland KP et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res.* 2011:569194.
33. Dominguez LJ, Barbaggio M. The relevance of nutrition for the concept of cognitive frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20:61-68.
34. Van de Rest O, Van der Zwaluw NL, Tieland M and al. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:85-93.