

EPIDEMIOLOGICAL DETERMINANTS OF AGING

EPIDEMIOLOŠKE DETERMINANTE STARENJA

Aleksa Jovanović¹, Gorica Marić¹, Tatjana Pekmezović¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: pekmezovic@orion.rs

Abstract

Epidemiology of aging is a dynamic field that has been intensively developing in recent decades. In addition to the increase in the survival rates achieved in people over 65 years, the epidemiological determinants of aging include the accumulation of chronic health problems, the accumulation of exposure to environmental risk factors and endogenous factors, all of which interact with the biological response of the organism, which in old age has its specificities.

Demographic trends at the global level are such that every country in the world records an increase in population and an increase in the proportion of elderly people in the total population. The decrease in mortality in the elderly population has led to an increase in life expectancy, but the structure of mortality in this population group has also changed significantly. The population older than 70 years, on a global level, most often dies from cardiovascular diseases, followed by malignant diseases, respiratory diseases, Alzheimer's disease and chronic lower respiratory diseases.

In the modern epidemiology of aging, increasing attention is paid to the concept of biological age (BA) as a significant predictor of health. Traditionally, chronological age (HS) has been used as the primary measure of aging, but increasing research suggests that BS, which takes into account individual variation in the biological processes of aging, may provide a more accurate assessment of risk for various outcomes such as mortality, depression, and different cancers.

Terms such as "age-related diseases" or "aging-related diseases" are used for many diseases, however, their usage is not consistent. The term "aging-related diseases" should be used for diseases whose frequency continues to increase with aging and which, therefore, are probably related to this process. On the other hand, the term "age-related diseases" could be used in cases of diseases that have the highest incidence at a certain age.

Keywords:

aging, epidemiology, burden of aging-related diseases, biological age, classification of aging-related diseases

Sažetak

Epidemiologija starenja je dinamična oblast koja se poslednjih decenija intenzivno razvija. Osim porasta dužine preživljavanja postignutog kod osoba starijih od 65 godina, epidemiološke determinante starenja uključuju i akumulaciju hroničnih zdravstvenih problema i izloženosti sredinskim faktorima rizika i endogenim faktorima, a svi oni su u interakciji sa biološkim odgovorom organizma koji u starijem uzrastu ima svoje specifičnosti.

Demografska kretanja na globalnom nivou su takva da svaka zemlja na svetu beleži porast populacije i porast udela starijih osoba u ukupnom stanovništvu. Smanjenje mortaliteta u starijoj populaciji je uslovalo produženje očekivane dužine života, ali se i struktura mortaliteta ove populacione grupe značajno promenila. Populacija starija od 70 godina, na globalnom nivou, najčešće umire od kardiovaskularnih bolesti, zatim, prema učestalosti, slede maligne bolesti, respiratorne bolesti, Alchajmerova bolest i hronična bolest donjih disajnih puteva.

U savremenoj epidemiologiji starenja sve veća pažnja se posvećuje konceptu biološke starosti (BS) kao značajnom prediktoru zdravlja. Tradicionalno, hronološka starost (HS) se koristila kao osnovna mera starenja, ali sve više istraživanja ukazuje na to da BS, koja uzima u obzir individualne varijacije u biološkim procesima starenja, može pružiti precizniju procenu rizika za različite ishode poput mortaliteta, obolevanja od depresije i različitih karcinoma.

Termini kao što su „bolesti povezane sa uzrastom“ ili „bolesti povezane sa starenjem“ koriste se u slučaju mnogih oboljenja, ali njihova upotreba nije konzistentna. Termin „bolesti povezane sa starenjem“ trebalo bi koristiti za bolesti čija učestalost nastavlja da raste sa starenjem i koje su, stoga, verovatno povezane sa ovim procesom. S druge strane, termin „bolesti povezane sa uzrastom“ mogao bi se koristiti u slučaju oboljenja koja imaju najvišu incidenciju u nekom određenom uzrastu.

Ključne reči:

starenje,
epidemiologija,
opterećenje
bolestima povezanim
sa starenjem, biološka
starost, klasifikacija
bolesti povezanih sa
starenjem

Epidemiologija starenja je dinamična oblast koja se poslednjih decenija intenzivno razvija, paralelno sa porastom broja starijih odraslih osoba u populaciji i razvojem programa za prevenciju onesposobljenosti, koji su postali prioriteti globalnog javnog zdravlja. Osim porasta dužine preživljavanja koji je postignut kod osoba starijih od 65 godina, epidemiološke determinante starenja uključuju i akumulaciju hroničnih zdravstvenih problema i izloženosti sredinskim faktorima rizika i endogenim faktorima, a svi oni su u interakciji sa biološkim odgovorom organizma koji u starijem uzrastu ima svoje specifičnosti (1). Imajući sve ovo u vidu, cilj epidemiologije starenja je da identifikuje koji aspekti starenja se potencijalno mogu sprečiti modifikacijom faktora rizika ili mogu ublažiti njihove posledice različitim preventivnim intervencijama kod hroničnih bolesti, multimorbiditeta i onesposobljenosti.

Demografska kretanja na globalnom nivou su takva da svaka zemlja na svetu beleži porast populacije i porast udela starijih osoba u ukupnom stanovništvu (2). Projekcije pokazuju da će do 2030. godine jedna od šest osoba na svetu biti starija od 60 godina, a do 2050. godine broj osoba u ovoj uzrasnoj grupi biće veći od 2 milijarde. Očekuje se i da će se broj osoba starijih od 80 godina utrostručiti između 2020. i 2050. godine i dostići 426 miliona (2). Iako su demografske promene u distribuciji stanovništva i pomeranje ka starijem uzrastu krenule najpre u razvijenim zemljama, procena je da će do 2050. godine dve trećine svetske populacije starije od 60 godina živeti u nisko- i srednjerazvijenim zemljama.

Aktuelne demografske promene na globalnom nivou kontinuirano povećavaju potrebu za zdravstvenom zaštitom i sledstvene socijalne potrebe (3). Stoga se opravdano postavlja pitanje da li je društvo dovoljno pripremljeno za ovakve izazove, bez obzira na to što su tendencije globalnog starenja započele pre više decenija (4).

Smanjenje mortaliteta u starijoj populaciji je uslovalo produženje očekivane dužine života, ali se i struktura mortaliteta ove populacione grupe značajno promenila. Populacija starija od 70 godina, na globalnom nivou, najčešće umire od kardiovaskularnih bolesti (KVB) (12,17 miliona), zatim, prema učestalosti, slede maligne bolesti (4,91 miliona), respiratorne bolesti (2,87 miliona), Alchajmerova bolest (1,51 miliona) i hronična bolest donjih disajnih puteva (1,23 miliona) (5). Posebno je porastao udeo Alchajmerove bolesti u strukturi umiranja populacije starije od 70 godina, koja je 2000. godine bila sedmi, a 2019. godine četvrti vodeći uzrok smrti kod ovih osoba. Najznačajniji faktori rizika povezani sa smrtnim ishodom kod osoba starijih od 70 godina 2019. godine bili su hipertenzija (odgovorna za 6,77 miliona smrtnih ishoda), hiperglikemija (4,12 miliona), pušenje (4,12 miliona), hiperholesterolemija (2,52 miliona) i visok indeks telesne mase (2,33 miliona) (5).

Biološka starost i epidemiologija

U savremenoj epidemiologiji starenja sve veća pažnja se posvećuje konceptu biološke starosti (BS), kao značajnom prediktoru zdravlja. Tradicionalno,

hronološka starost (HS) se koristila kao osnovna mera starenja, ali sve više istraživanja ukazuje na to da BS, koja uzima u obzir individualne varijacije u biološkim procesima starenja, može pružiti precizniju procenu rizika za različite ishode poput mortaliteta, obolevanja od depresije i različitih karcinoma (6-8). Rezultati studije sprovedene na uzorku od preko 300.000 učesnika iz UK Biobanke pokazali su da povećana BS značajno povećava rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara, kao i rizik za nastanak demencija, pogotovo vaskularne demencije, a u manjoj meri Alchajmerove bolesti (9). U navedenoj studiji korišćene su kompozitne mere BS bazirane na biomarkerima: Klemmera-Dubalova metoda starosti (engl. *Klemmera-Doubal method age*), fenostarost (engl. *PhenoAge*) i homeostatska disregulacija starosti (engl. *Homeostatic dysregulation age*) (9).

Razvoj i validacija biomarkera koji mogu kvantifikovati BS predstavljaju ključne korake u razumevanju procesa starenja i ishoda povezanih sa starenjem, poput hroničnih bolesti, onesposobljenosti i smrti. Epidemiološke studije, pre svega studije preseka i kohortne studije imaju esencijalnu ulogu u validaciji biomarkera. Studije preseka su bile od ključnog značaja za identifikaciju ranih biomarkera HS poput interleukina-6 (IL-6) i insulina naštete (10). Njihov značaj je takođe bio u uspostavljanju velikih baza podataka otvorenog pristupa, poput onih pohranjenih u okviru *Gene Expression Omnibus* (10). Međutim, značajnu limitaciju ovih studija predstavljaju sekularne varijacije zbog dizajna fokusiranog na jednu tačku u vremenu. Još jedna limitacija ovih studija je nemogućnost da se isprate promene kod pojedinca kroz vreme, što ograničava njihovu upotrebnost vrednost u evaluaciji efekata intervencija na BS (10).

S druge strane, kohortne studije pružaju dinamičan pregled starenja jer uključuju praćenje učesnika kroz vreme. Kod kohortnih studija često su na raspolaganju genetski podaci, što omogućava ispitivanje kauzalnosti putem mendelovske randomizacije (10). Još jedan krucijalan značaj kohortnih studija je u tome što često kao ishod imaju i uspostavljanje biobanki u kojima se skladište biološki uzorci koji mogu omogućiti brzo testiranje već postojećih uzoraka kada, u budućnosti, naprednije tehnologije budu dostupne (10). Takve biobanke obično broje uzorke od više stotina hiljada učesnika i postoje, između ostalog, u Velikoj Britaniji, Finskoj, Japanu i SAD (11-14). Uprkos značajnim naprecima, još uvek postoje izazovi u istraživanju i validaciji biomarkera starenja poput nedostatka standardizovanih procedura i specifičnosti biomarkera za populacije u kojima su validacije vršene u odnosu na njihovu starosnu i etničku strukturu i zdravstveni status (10). Neophodno je istaći da su preporuke da se istraživanja biomarkera, pored mortaliteta, fokusiraju i na druge ishode povezane sa starenjem poput multimorbiditeta, fizičke i kognitivne funkcije (10).

Pojedine socijalne determinante zdravlja, poput uslova stanovanja, takođe se dovode u vezu sa ubrzanim starenjem. Istraživanje uticaja uslova stanovanja na zdravlje tradicionalno je bilo fokusirano na fizičke

uslove stanovanja, kao što su prenaseljenost i stepen zagrejanosti stana, ali u poslednje vreme fokus prelazi na psihosocijalne determinante, tj. priuštivost i bezbednost (15,16). Rezultati nedavno sprovedene studije u Velikoj Britaniji ukazuju na to da uslovi stanovanja, kao što su stanovanje u iznajmljenom stanu, ponovljena dugovanja za stanarinu i izloženost zagađenju u stanu, mogu ubrzati BS (17). Ova studija je pokazala da je uticaj stanovanja u iznajmljenom stanu na BS veći u odnosu na uticaj nezaposlenosti (17). Ovi nalazi se uklapaju u savremena razumevanja epigenetskog starenja, gde se smatra da stresom indukovano ubrzavanje epigenetskog starenja može biti nedostajuća spona u davno utvrđenoj vezi između psihološkog stresa i bolesti povezanih sa starenjem (18). S obzirom na to da su epigenetske promene povezane sa starenjem, kao što je DNK metilacija, reverzibilne, to otvara mogućnosti za prevenciju BS.

Bolesti povezane sa starenjem

Termini kao što su „bolesti povezane sa uzrastom“ ili „bolesti povezane sa starenjem“ koriste se u slučaju mnogih oboljenja, ali njihova upotreba nije konzistentna, što je posledica odsustva standardizovanih i jasnih definicija ovih pojmova (19). Termin „bolesti povezane sa starenjem“ trebalo bi koristiti za bolesti čija učestalost nastavlja da raste sa starenjem i koje su, stoga, verovatno povezane sa ovim procesom (20). S druge strane, termin „bolesti povezane sa uzrastom“ mogao bi se koristiti u slučaju oboljenja koje imaju najvišu incidenciju u nekom određenom uzrastu, kao što je, na primer, detinjstvo.

Hipoteza od koje se polazi kada se govori o bolestima povezanim sa starenjem je da je starenje glavni faktor rizika ili direktan uzrok ovih bolesti. Zato je identifikovanje bolesti povezanih sa starenjem fundamentalni korak u proučavanju ovog procesa, patogeneze samih bolesti i identifikovanja onih oboljenja koja se mogu lečiti ili sprečiti intervencijama koje usporavaju ili modifikuju proces starenja. Sve ovo zahteva postojanje određenih bioloških i epidemioloških kriterijuma. Do sada je sprovedeno svega nekoliko studija u kojima su korišćeni epidemiološki podaci za proučavanje povezanosti između starenja i učestalosti bolesti. Osnovna pretpostavka ovih studija bila je da incidencija (više nego prevalencija, mortalitet ili opterećenje bolešću) oboljenja povezanih sa starenjem nastavlja da raste u starijoj životnoj dobi (20,21).

Le Kuter (*Le Couteur*) i saradnici su u svom radu, objavljenom 2022. godine, koristili podatke Globalne studije opterećenja bolešću za klasifikaciju povezanosti incidencije bolesti i uzrasta u svim uzrasnim grupama i predlaganje epidemioloških definicija za „bolesti povezane sa starenjem“ (19). Autori su, na osnovu izgleda krive incidencije u odnosu na uzrast, sve bolesti klasifikovali u četiri grupe (**tabela 1**) (19).

Grupa A obuhvata samo bolesti kod kojih dolazi do eksponencijalnog porasta incidencije u starosti. U ovoj grupi nalaze se najznačajnije hronične nezarazne bolesti (ishemijska bolest srca, moždani udar i intracerebralno

Tabela 1. Četiri grupe bolesti koje su napravljene na osnovu podataka Globalne studije opterećenja bolešću za klasifikaciju povezanosti incidencije bolesti i uzrasta. Modifikovano prema *Le Couteur* i sar. 2022. (19)

		Grupe bolesti			
		A	B	C	D
Karakteristike	Eksponencijalni porast incidencije u starosti		Incidencija eksponencijalno raste do uzrasta između 60 i 80 godina, a zatim ostaje na platou ili se smanjuje	Pik incidencije u uzrastu oko 50 - 70 godina, a zatim incidencija u starijim uzrastima ostaje na platou ili se značajno smanjuje	Incidencija najviša u detinjstvu ili ranom odraslom životnom dobu, a zatim se smanjuje uglavnom na nulu
Primeri bolesti	Ishemijska bolest srca, ishemijski i hemoragijski moždani udar, Alchajmerova bolest, hronična opstruktivna bolest pluća		Parkinsonova bolest, atrijska fibrilacija, giht	Tip 2 dijabetesa, osteoartritis, benigna hiperplazija prostate	Astma, šizofrenija, anksioznost, tip 1 dijabetesa

krvarenje, Alchajmerova bolest, hronična opstruktivna bolest pluća) i neke vrste maligniteta. Njihova incidencija se, prema rezultatima studije, udvostručuje svakih 18 godina, dok se mortalitet udvostručuje svakih osam godina. S epidemiološkog stanovišta, bitno je naglasiti da bolesti u ovoj grupi zadovoljavaju dobar deo Hilovih kriterijuma uzročnosti (jačina povezanosti, konzistentnost, odnos doza – efekat, biološka prihvatljivost, koherentnost). Ipak, treba imati na umu da povezanost između faktora i bolesti, pokazana u epidemiološkim studijama, ne mora nužno biti i uzročna. Zato su za konačnu potvrdu povezanosti starenja sa pojavom ovih bolesti potrebne biološke studije. U grupi A je primećeno i značajno variranje stope incidencije od veoma niskih vrednosti (za melanom i subarahnoidalnu hemoragiju) do visokih vrednosti kakve su zabeležene kod Alchajmerove bolesti i ishemijske bolesti srca, što potvrđuje da, osim starenja, u patogenezi ovih bolesti učestvuju očigledno i neki drugi faktori rizika, koji su različito zastupljeni u populaciji (19).

Grupa B uključuje bolesti gde incidencija eksponencijalno raste do uzrasta između 60 i 80 godina, a zatim ostaje na tim vrednostima ili se smanjuje. U ovoj grupi nalaze se neke vrste maligniteta, kao i neke bolesti koje se uobičajeno dovode u vezu sa starenjem (Parkinsonova bolest, atrijska fibrilacija, giht) (19). Postoji nekoliko mogućih objašnjenja zašto u slučaju ovih bolesti dolazi do opadanja mortaliteta, uključujući greške u prikupljanju podataka (podregistracija obolelih u starijem životnom dobu), raniji smrtni ishod u populaciji osoba slabijeg zdravstvenog stanja i kasniji smrtni ishod kod osoba očuvanog zdravstvenog statusa (22).

U grupi C nalaze se bolesti koje dostižu pik incidencije u uzrastu oko 50 – 70 godina, a zatim incidencija u starijim uzrastima ostaje na tom nivou ili se značajno smanjuje. Stoga je malo verovatno da je biološki proces starenja glavni pokretač patogeneze ovih bolesti jer se incidencija značajno smanjuje, a ne povećava nakon srednje životne dobi. Zanimljivo je da su u ovoj grupi neke bolesti koje se obično opisuju kao bolesti starijeg životnog doba:

tip 2 dijabetesa, osteoartritis i benigna hiperplazija prostate. Iako ove bolesti dominiraju u starijoj populaciji, krive incidencije na osnovu podataka Globalne studije opterećenja bolestima ukazuju da je malo verovatno da su ove bolesti uzrokovane starenjem (20).

Grupa D uključuje bolesti čija je incidencija najviša u detinjstvu ili ranom odraslom životu, a zatim se smanjuje uglavnom na nulu. Ova grupa uključuje bolesti za koje je poznato da se javljaju u mlađem uzrastu i retko se javljaju kod starijih ljudi, kao što su astma, šizofrenija, anksioznost i tip 1 dijabetesa.

Strategije zdravog starenja

Strategije zdravog starenja ukazuju na faktore ponašanja kao važne elemente u prevenciji bolesti i poremećaja kod osoba starijeg životnog doba. Imajući u vidu ekonomsko, zdravstveno i socijalno opterećenje povezano sa starenjem, održavanje dobrog zdravlja u starijem životnom dobu postalo je ključni prioritet zdravstvene politike. S tim u vezi, najnoviji Svetski izveštaj o starenju i zdravlju, usvojen od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO), pruža okvir za proučavanje i promociju zdravog starenja. U ovom izveštaju, SZO je definisala zdravo starenje kao „proces razvoja i održavanja funkcionalne sposobnosti koja će omogućiti starijim ljudima da rade stvari koje su za njih bitne“ (23).

Preventivne strategije za zdravo starenje uključuju održavanje optimalne telesne mase, ishranu bogatu voćem, povrćem i žitaricama, unos dovoljnih količina vode, redovnu fizičku aktivnost, smanjenje stresa, održavanje mozga aktivnim kroz učenje i različite hobije, kvalitet spavanja, kontrolu sopstvenog zdravlja, održavanje komunikacije i druge slične aktivnosti (24).

Epidemiološke determinante starenja jasno ukazuju na potrebu što hitnijih preventivnih intervencija i aktivnosti koje su neophodne za prilagođavanje i dostupnost svih relevantnih faktora koji bi starenje učinili što bezbednijim i humanijim.

Literatura

1. Newman AB, Odden MC, Cauley JA. Epidemiology of Aging. In: Ahrens W, Pigeot I. editors. Handbook of Epidemiology. New York: Springer; 2023. p.1-37.
2. Ageing and Health. World Health Organization. [cited 2024 Jul 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
3. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. Radiol Clin North Am. 2008; 46(4):643-52.
4. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. Nature. 2008; 451(7179):716-9.
5. Causes of deaths for people who were 70 years and older, World, 2019. IHME, Global Burden of Disease. [cited 2024 Jul 21]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/causes-of-death-in-70-year-olds>
6. Chan MS, Arnold M, Offer A, Hammami I, Mafham M, Armitage J, et al. A biomarker-based biological age in UK Biobank: composition and prediction of mortality and hospital admissions. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021; 76(7):1295-302.
7. Gao X, Geng T, Jiang M, Huang N, Zheng Y, Belsky DW, et al. Accelerated biological aging and risk of depression and anxiety: evidence from 424,299 UK Biobank participants. Nat Commun. 2023; 14(1):2277. Erratum in: Nat Commun. 2023; 14(1):5970.
8. Mak JKL, McMurrin CE, Kuja-Halkola R, Hall P, Czene K, Jylhävä J, et al. Clinical biomarker-based biological aging and risk of cancer in the UK Biobank. Br J Cancer. 2023; 129(1):94-103.
9. Mak JKL, McMurrin CE, Hägg S. Clinical biomarker-based biological ageing and future risk of neurological disorders in the UK Biobank. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024; 95(5):481-4.
10. Moqri M, Herzog C, Poganik JR, Ying K, Justice JN, Belsky DW, et al. Validation of biomarkers of aging. Nat Med. 2024; 30(2):360-72.
11. Raghavachari N, Wilmot B, Dutta C. Optimizing Translational Research for Exceptional Health and Life Span: A Systematic Narrative of Studies to Identify Translatable Therapeutic Target(s) for Exceptional Health Span in Humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2022; 77(11):2272-80.
12. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, Sipilä TP, Kristiansson K, Donner KM, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. Nature. 2023; 613(7944):508-18.
13. Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Muto K, Matsuda K, Kiyohara Y, et al. Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile. J Epidemiol. 2017; 27(3S):S2-S8.
14. Boutin NT, Schecter SB, Perez EF, Tchamitchian NS, Cerretani XR, Gainer VS, et al. The Evolution of a Large Biobank at Mass General Brigham. J Pers Med. 2022; 12(8):1323.
15. Britten RH. The relation between housing and health. Public Health Reports (1896-1970). 1934; 49(44):1301-23.
16. Shaw M. Housing and public health. Annu Rev Public Health. 2004; 25:397-418.
17. Clair A, Baker E, Kumari M. Are housing circumstances associated with faster epigenetic ageing? J Epidemiol Community Health. 2023; 78(1):40-6.
18. Zannas AS. Editorial perspective: psychological stress and epigenetic aging – what can we learn and how can we prevent. J Child Psychol Psychiatry. 2016; 57(6):674-5.
19. Le Couteur DG, Thillainadesan J. What Is an Aging-Related Disease? An Epidemiological Perspective. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2022; 77(11):2168-74.
20. Kuan V, Fraser HC, Hingorani M, Denaxas S, Gonzalez-Izquierdo A, Direk K, et al. Data-driven identification of ageing-related diseases from electronic health records. Sci Rep. 2021; 11(1):2938.
21. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S, Kassebaum NJ, Dieleman JL. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Public Health. 2019; 4(3):e159-e167.
22. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Late-life mortality is underestimated because of data errors. PLoS Biol. 2019; 17(2):e3000148.
23. World Health Organization. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2015.
24. Moreno-Agostino D, Daskalopoulou C, Wu YT, Koukounari A, Haro JM, Tyrovolas S, Panagiotakos DB, Prince M, Prina AM. The impact of physical activity on healthy ageing trajectories: evidence from eight cohort studies. Int J Behav Nutr Phys Act. 2020; 17(1):92.