

Statusartikel

Patofysiologiske og biologiske mekanismer ved skrøbelighed

Mathilde Glud Christensen^{1, 2}, Ellen Holm^{1, 2}, Jørn W. Helge³, Niklas R. Jørgensen^{1, 4, 5}, Christina Kruuse^{2, 6, 7}, Morten Scheibye-Knudsen⁸ & Charlotte Suetta^{2, 9}

1) Geriatrik sektion, Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet, 4) Afdeling for Klinisk Biokemi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Translationelt Forskningscenter, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Afdeling for Hjerne- og Rygmarvsskade, Neurocentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 7) Copenhagen NeuroInjury and Rehabilitation Research Center (CNIRC), 8) Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Københavns Universitet, 9) Geriatrik og Palliativ Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2026;188:V01260027. doi: 10.61409/V01260027

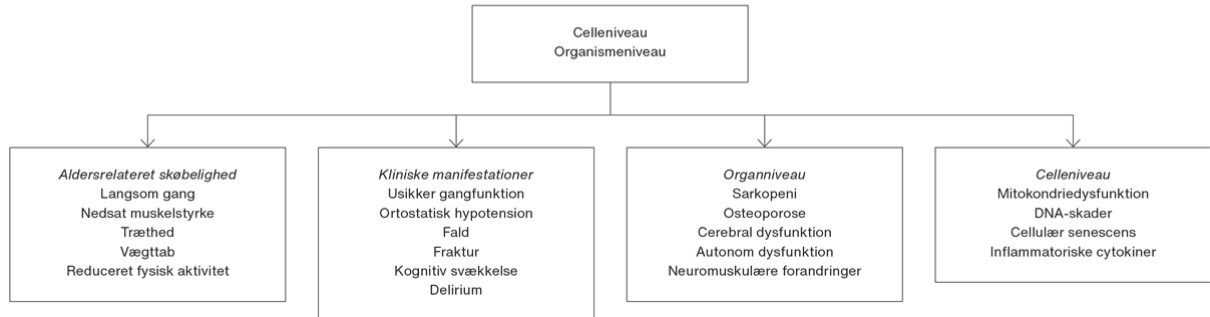
HOVEDBUDSKABER

- Skrøbelighed er et aldersrelateret klinisk syndrom associeret med funktionstab, faldrisiko og høj sygelighed.
- Skrøbelighed skyldes multisystemiske biologiske mekanismer, herunder cellulær senescens, mitokondriedysfunktion, sarkopeni, knogletab og neurologisk svækkelse.
- En grundig forståelse af skrøbelighed vil muliggøre tidligere opsporing, biologisk funderet risikostratificering og mere målrettede forebyggende og behandlende indsatser.

Syndromet frailty kan på dansk betegnes som aldersassocieret skrøbelighed – i det følgende blot benævnt skrøbelighed. Det er et hyppigt forekommende klinisk syndrom hos ældre, forbundet med tab af organfunktioner og en nedsat evne til at opretholde homøostase [1]. Tilstanden udfordrer traditionelle sygdomsopdelte tilgange, idet patienter med skrøbelighed ofte fremstår med uspecifikke symptomer, lav fysiologisk reserve, nedsat sygdomstolerance og behandlingsrespons [2]. I klinisk praksis anvendes skrøbelighedsbegrebet i stigende grad til risikovurdering og beslutningsstøtte, men den biologiske forståelse af tilstanden er mangelfuld.

De seneste år er der dog opnået betydelige fremskridt i forståelsen af de patofysiologiske mekanismer, for skrøbelighed og evidensen peger på, at skrøbelighed udvikles i et tæt samspil mellem arvelige og miljømæssige faktorer såsom fysisk aktivitet, ernæring og sociale forhold, hvoraf flere er påvirkelige, særligt tidligt i forløbet. Skrøbelighed er således ikke alene et udtryk for kronologisk aldring, men derimod et resultat af kumulative biologiske forandringer, der udspiller sig såvel cellulært som på organ- og organismeniveau (Figur 1) [3, 4]. Organsystemerne har en betydelig reservekapacitet, men ved skrøbelighed fører den reducerede evne til at opretholde homøostase til nedsat regulering af temperatur, blodsukker, væskebalance, energistofskifte og inflammatorisk aktivitet [4]. Samlet set fører nedsat homøostase til uhensigtsmæssig respons på stress, langsommere eller ufuldstændig restitution og større risiko for komplikationer [4].

FIGUR 1 I takt med aldring sker der ændringer på celle-, organ- og organismeniveau. Figuren viser eksempler på ændringer på disse niveauer og viser også nogle af de almindelige kliniske manifestationer. Samlet resulterer alle disse ændringer sig som det kliniske syndrom benævnt frailty, på dansk: aldersrelateret skrøbelighed.



Formålet med denne artikel er at give et overblik over de væsentligste patofysiologiske og biologiske mekanismer ved skrøbelighed med særligt fokus på cellulære forandringer og samspillet mellem muskel-, knogle- og nervesystemet og de forskningsmæssige perspektiver og muligheder.

Molekylære skader og cellulær aldring

En af de teorier, der forklarer aldring på det molekulære plan, er en akkumulation af skader på intra- og ekstracellulære makromolekyler såsom proteiner, lipider og DNA [5]. Disse skader er påvist i både modelorganismer og mennesker, hvor DNA-skader udgør den væsentligste faktor [6]. Dette ses f.eks. ved genetiske lidelser, hvor enzymer, der reparerer DNA'et, mangler, hvilket fører til accelereret aldring og ofte stærkt forkortet levetid [7]. Andre skader, der bidrager til aldring, er den forkortelse af telomerer, som sker ved celledeling. Man har i årtier formodet, at en reduktion i telomerlængde bidrager til aldring, men dette er formentlig kun aktuelt i celler, der deler sig hyppigt såsom hud og knoglemarv. Skader på intracellulære makromolekyler registreres af cellen, og dette medfører en pause i celledeling, indtil skaderne er repareret. Hvis skaderne ikke kan repareres, vil cellen undergå apoptose eller senescens. Ved cellulær senescens ophører cellen med at dele sig, ændrer morfologi og begynder at frigive inflammatoriske cytokiner i det, man kalder senescence associated secretory phenotype (SASP). SASP opstår formentlig for at aktivere immunforsvaret, så de senescente celler fjernes, men med alderen kan SASP bidrage til subklinisk kronisk inflammation/»inflammaging« [8]. Skader bidrager også til tab af stamceller og en nedsat evne til at fjerne og reparere mitokondrier.

Mitokondriedysfunktion, energisvigt og oxidativt stress

Med aldring induceres mitokondriedysfunktion, hvilket indebærer nedsat mitokondrievolumen og funktion, resulterende i nedsat evne til at generere ATP og deraf følgende energisvigt [9, 10]. En konsekvens af dette er øget stress på mitokondrierne og dermed en øget produktion af frie iltradikaler og oxidativt stress. I kombination med et alderssvarende lavere energiindtag reduceres den antioxidative kapacitet og evnen til at neutralisere oxidativt stress. Metabolisk dysfunktion karakteriseret ved forstyrret energiomsætning i cellerne bidrager også til kronisk subklinisk inflammation/»inflammaging«.

Sarkopeni og neuromuskulære forandringer

Skeletmuskulaturen er central for bevægelse, postural stabilitet og opretholdelse af normal energiomsætning [11, 12]. Ved sarkopeni ses et generaliseret tab af skeletmuskelmasse, muskelstyrke og fysisk funktion, og

sarkopeni udgør en væsentlig patofysiologisk komponent i udviklingen af skrøbelighed [13, 14]. Desuden bidrager sarkopeni i betydelig grad til de kliniske manifestationer, der karakteriserer skrøbelighed, herunder nedsat muskelstyrke, ganghastighed, balanceproblemer, øget faldrisiko og tab af selvstændig funktion [14]. Muskelrelaterede forandringer er derfor afgørende for forståelsen af skrøbelighed som et klinisk syndrom og udgør et centralt mål for både vurdering og intervention.

Patofysiologisk er aldring forbundet med strukturelle og cellulære forandringer i muskelvævet, herunder tab af α -motorneuroner, ændret motor unit-organisation og selektiv atrofi af type II-muskelfibre [11]. Reduktionen i type II-fibre medfører nedsat bevægelseshastighed, forlænget reaktionstid og reduceret evne til hurtigt at generere kraft [11]. Samtidig ses ofte relativ bevarelse af type I-fibre, som primært bidrager til udholdenhed. Denne forskydning i fibertypefordeling kan forklare, hvorfor mange ældre kan udføre lavintensitetsaktiviteter, men har vanskeligere ved hurtige og komplekse bevægelser, der er afgørende for balance og sikker mobilitet [11]. Aldring er desuden associeret med nedsat mitokondriefunktion [12], øget intramuskulær fedtinfiltration [15, 16] og nedsat regenerativ kapacitet [17-20]. Disse processer udvikler sig gradvist fra 40-50-årsalderen, men variationen mellem individer er betydelig og påvirkes af faktorer som fysisk aktivitetsniveau, ernæring og inflammatorisk belastning [13-16].

Osteoporose som komponent i skrøbelighed

Aldersrelateret osteoporose er karakteriseret ved en progressiv ubalance mellem øget osteoklastmedieret knogleresorption og nedsat osteoblastisk knogledannelse [21]. Denne ubalance drives af hormonelle ændringer, især fald i østrogenniveau, men også af D-vitaminmangel, nedsat mekanisk belastning og kronisk subklinisk inflammation [21, 22]. Samlet fører dette til tab af knoglemasse og forringet mikroarkitektur med øget risiko for lavenergifrakture [21]. Osteoporose indgår som et centralt element i skrøbelighedssyndromet, hvor tilstandene deler både risikofaktorer og patofysiologiske mekanismer [1, 23]. Skrøbelighed øger risikoen for fald og frakturer, mens frakturer, smerter og immobilisering accelererer funktionstab og progression af skrøbelighed [1, 23].

På cellulært niveau ses en øget inflammatorisk aktivering af osteoklaster via cytokiner som IL-6 og TNF- α , hvilket fremmer knogletab hos ældre [21, 22]. Samtidig bidrager aldersassocieret mitokondriel dysfunktion til kompromitteret energimetabolisme og nedsat funktion i både osteoblaster og myocytter [24].

Muskel-knogle-interaktionen spiller en central rolle i denne proces. Sarkopeni reducerer den mekaniske stimulering af knoglen og ændrer den endokrine kommunikation mellem vævene via myokiner og osteokiner, herunder myostatin, irisin og osteokalcin [24, 25]. Denne bidirektionelle dysfunktion bidrager til samtidig svækkelse af muskel og knogle og understøtter forståelsen af osteoporose som en integreret del af skrøbelighedssyndromet [23, 24].

Nedsat neurologisk reserve

I hvilket omfang aldersbetingede forandringer i hjerne- og nervefunktion er udtryk for sygdom eller aldring, er omdiskuteret, især hvornår en eventuel tilhørende funktionspåvirkning er abnorm eller en del af normal aldring [26]. De tidligere beskrevne cellulære processer i aldring medfører i hjernen ringere neuroplasticitet med reduktion af synapser, påvirket autonom funktion og reduceret cerebrovaskulær reaktivitet og flow [27, 28].

Med den udbredte brug af cerebrale MR-skanninger ses ikke sjældent hvid substans-forandringer i vævet (leukoaraiose) som udtryk for kroniske ændringer med småårssygdom i hjernen eller isolerede vaskulære læsioner uden tidligere symptomer, såkaldte »covert infarcts«, som efterlader læger i et behandlingsmæssigt

dilemma [29].

Øget forekomst af hvid substans-forandringer og hjerneatrofi ses uundgåeligt med alderen som udtryk for aldersbetinget vævspåvirkning, men accentueres af især hypertension, rygning, metabolisk syndrom og diabetes. Forekomsten kan være associeret med langsomhed i bevægelse og tanke, som ikke hører under et sygdomsspektrum, men påvirker den daglige funktion, herunder med øget risiko for fald [30].

Tidlige og omfattende forandringer i den hvide substans kan være første tegn på reel småkarssygdom i hjernen, som er en væsentlig årsag til blodprop i hjernen og til vaskulær demens – den næsthøypigste demensårsag i Danmark. Det kræver ofte udredning og behandling for risikofaktorer, hvor hypertension er den væsentligste, men opmærksomhed på metabolisk syndrom, søvnapnø og livsstilsfaktorer har ligeledes betydning.

Forskningsmæssige perspektiver

Inflammatoriske biomarkører såsom forhøjede niveauer af CRP, IL-6, TNF- α og growth differentiation factor-15 (GDF-15) er konsistent associeret med skrøbelighed og har givet anledning til begrebet »inflammaging« [8], men på trods af omfattende forskning findes der endnu ingen enkeltstående biomarkør, der entydigt kan identificere eller kvantificere skrøbelighed. Forskningen inden for skrøbelighed bevæger sig derfor mod mere integrerede og multimodale tilgange, hvor biologiske mekanismer, funktionelle mål og kliniske observationer betragtes i sammenhæng. Denne udvikling afspejler en voksende erkendelse af, at skrøbelighed ikke kan forklares ud fra enkeltstående sygdomme eller isolerede biomarkører, men opstår som følge af svækkelse på tværs af flere organsystemer.

Et væsentligt vidensgab skyldes, at meget af den eksisterende viden om aldring, sygdom og behandling er baseret på yngre og raske ældre, mens ældre med skrøbelighed er markant underrepræsenteret i både basalbiologiske studier og kliniske forsøg. Der mangler fortsat indsigt i de basale biologiske processer hos de ældste ældre, herunder hvordan aldringsmekanismer manifesterer sig i denne aldersgruppe, og hvordan sygdomme præsenterer sig, progredierer og responderer på behandling. Dette begrænser overførbareheden af eksisterende evidens til den patientgruppe, hvor skrøbelighed er mest udbredt.

Metodologisk åbner dette for forskningsstrategier, der kombinerer biologiske markører med gentagne funktionelle målinger, særligt i kohorter bestående af meget gamle personer. Avancerede omics-teknologier kan bidrage til at identificere biologiske mønstre, der afspejler accelereret biologisk aldring, mens longitudinelle kohortestudier kan afdække tidlige vendepunkter i udviklingen af skrøbelighed. Integration af sundhedsteknologi, herunder wearables og digitale funktionstests, giver mulighed for løbende monitorering af fysisk funktion og restitution og kan dermed understøtte tidlig opsporing af accelereret funktionstab – også i høj alder.

Der er desuden et stort behov for interventionsstudier, der adresserer de underliggende patofysiologiske mekanismer hos ældre og skrøbelige patienter. Multimodale interventioner, som kombinerer fysisk træning, ernæring og optimering af komorbiditet, fremstår særligt lovende, men forudsætter bedre viden om behandlingsrespons, bivirkningsprofil og konsekvenser for funktionsevne hos personer over 80 år. En central udfordring bliver derfor at målrette interventioner ud fra biologisk sårbarhed og funktionel reservekapacitet frem for kronologisk alder alene. Samlet set peger udviklingen mod en mere helhedsorienteret og biologisk funderet tilgang til skrøbelighed, hvor kombinationen af mekanistisk forståelse, bedre repræsentation af de ældste ældre og klinisk relevante mål kan danne grundlag for bedre forebyggelse, tidligere diagnostik og mere målrettet behandling i dansk klinisk praksis.

Korrespondance *Ellen Holm*. E-mail: ellh@regionsjaelland.dk

Antaget 12. maj 2026

Publiceret på ugeskriftet.dk 6. juli 2026

Interessekonflikter MSK oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Melsen Fonden, NNF Hallas Møller Ascending investigator, Kræftens Bekæmpelse, Healty Lingeivity Clinic, MSK consulting, Frontiers in Aging, Novo Nordisk, Bestseller, Bloom Festival, Nordic Aging Society, Deep Longevity, BOLD Longevity Growth, Longevity Vision Fund. CK oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Lundbeck, Dansk Stroke Selskab. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2026;188:V01260027

doi 10.61409/V01260027

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Pathophysiological and biological mechanisms in frailty

Frailty is a common clinical syndrome in older adults, characterised by reduced physiological reserve and impaired homeostasis across multiple organ systems. Frailty arises from cumulative biological changes rather than chronological ageing alone. Key mechanisms include cellular damage, mitochondrial dysfunction, chronic low-grade inflammation, sarcopenia, osteoporosis, and reduced neurological reserve. This review finds that these interacting processes lead to impaired stress responses, functional decline, increased fall risk, and vulnerability to adverse health outcomes.

REFERENCER

1. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
2. Doody P, Lord JM, Greig CA, Whittaker AC. Frailty: pathophysiology, theoretical and operational definition(s), impact, prevalence, management and prevention, in an increasingly economically developed and ageing world. *Gerontology*. 2023;69(8):927-945. <https://doi.org/10.1159/000528561>
3. Cohen AA, Ferrucci L, Fülöp T et al. A complex systems approach to aging biology. *Nat Aging*. 2022;2(7):580-591. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00252-6>
4. Fried LP, Cohen AA, Xue QL et al. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging*. 2021;1(1):36-46. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00017-z>
5. Gladyshev VN, Anderson B, Barlit H et al. Disagreement on foundational principles of biological aging. *PNAS Nexus*. 2024;3(12):pgae499. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae499>
6. Petr MA, Tulika T, Carmona-Marin LM, Scheibye-Knudsen M. Protecting the aging genome. *Trends Cell Biol*. 2020;30(2):117-132. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.12.001>
7. Keijzers G, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. Monogenic diseases of DNA repair. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1868-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703366>
8. Ajoolabady A, Pratico D, Tang D et al. Immunosenescence and inflammaging: mechanisms and role in diseases. *Ageing Res Rev*. 2024;101:102540. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102540>
9. Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*. 2022;132(13):e158447. <https://doi.org/10.1172/JCI158447>
10. Grevendonk L, Connell NJ, McCrum C et al. Impact of aging and exercise on skeletal muscle mitochondrial capacity, energy metabolism, and physical function. *Nat Commun*. 2021;12(1):4773. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24956-2>

11. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P et al. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(1):49-64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01084.x>
12. Zhang X, Gao Y, Zhang S et al. Mitochondrial dysfunction in the regulation of aging and aging-related diseases. *Cell Commun Signal*. 2025;23(1):290. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02308-7>
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
14. Suetta C, Haddock B, Alcazar J et al. The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function in a Danish cohort aged 20-93 years. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1316-1329. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12477>
15. Al Saedi A, Debruin DA, Hayes A, Hamrick M. Lipid metabolism in sarcopenia. *Bone*. 2022;164:116539. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116539>
16. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S et al. Metabolic syndrome and sarcopenia. *Nutrients*. 2021;13(10):3519. <https://doi.org/10.3390/nu13103519>
17. Carlson ME, Suetta C, Conboy MJ et al. Molecular aging and rejuvenation of human muscle stem cells. *EMBO Mol Med*. 2009;1(8-9):381-91. <https://doi.org/10.1002/emmm.200900045>
18. Suetta C, Frandsen U, Mackey AL et al. Ageing is associated with diminished muscle re-growth and myogenic precursor cell expansion early after immobility-induced atrophy in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2013;591(15):3789-804. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.257121>
19. Hvid LG, Suetta C, Nielsen JH et al. Aging impairs the recovery in mechanical muscle function following 4 days of disuse. *Exp Gerontol*. 2014;52:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.012>
20. Suetta C, Hvid LG, Justesen L et al. Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1172-80. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00290.2009>
21. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393(10169):364-376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
22. Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a031211. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031211>
23. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-1375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
24. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-618. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12567>
25. Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone*. 2015;80:109-114. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.010>
26. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
27. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1-H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>
28. Tomoto T, Lu M, Khan AM et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular resistance across the adult lifespan: a multimodality approach. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023;43(6):962-976. <https://doi.org/10.1177/0271678X231153741>
29. Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries. *J Clin Invest*. 2024;134(10):e172841. <https://doi.org/10.1172/JCI172841>
30. Menart AC, Tap L, Wolters FJ, Mattace-Raso F. Vascular cognitive impairment and dementia in old age: cognition and beyond. *Age Ageing*. 2025;54(11):afaf298. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf298>