

Latihan Fisik Teratur sebagai Pencegah Penyakit Kardiovaskuler pada Pasien Obesitas

Rama Agung Prakasa¹, Khairun Nisa Berawi²

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Obesitas adalah keadaan dimana tubuh memiliki komposisi lemak yang berlebih. Penyakit ini merupakan penyakit yang terus meningkat setiap tahunnya. Prevalensi obesitas di Indonesia pada tahun 2013 berada pada angka 26,6%. Peningkatan jumlah sel adiposit memiliki peranan penting dalam patogenesis dari obesitas. Tingginya prevalensi obesitas juga akan meningkatkan risiko penyakit komorbid yaitu penyakit kardiovaskuler. Penanganan dari obesitas adalah dengan menurunkan berat badan, salah satu caranya adalah dengan latihan fisik. Latihan fisik memiliki kategori yang berbeda, dimana setiap kategorinya memiliki kriteria kebutuhan energi yang berbeda. Latihan yang terprogram memiliki manfaat yang baik bagi jantung dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. Selain itu, latihan fisik juga menurunkan risiko kejadian dislipidemia yang merupakan risiko penyakit jantung koroner (PJK).

Kata kunci : Latihan Fisik, Obesitas, Penyakit Jantung Koroner, Penyakit Kardiovaskuler

Regular Physical Exercise as a Prevention of Cardiovascular Disease in Obese Patients

Abstract

Obesity is a state where the body has an excess fat composition. This disease is a disease that continues to increase every year. The prevalence of obesity in Indonesia in 2013 was at 26.6%. The increase of adipocyte cells has an important role in the pathogenesis of obesity. The high prevalence of obesity also increases the risk of comorbid disease that is cardiovascular disease. The treatment of obesity is by losing weight. One of the method is by exercise physically. Physical exercises have different categories, where each category has different energy requirement criteria. Programmed exercises have good benefits for the heart and lower the risk of cardiovascular disease. In addition, physical exercise also reduces the risk of dyslipidemia which is a risk of coronary heart disease (CHD).

Keywords : Cardiovascular Disease, Coronary Heart Disease, Exercise, Obesity

Korespondensi : Rama Agung Prakasa, Jln. Abdul Muis Perumahan Griya Annisa Estate 2 No. 210 Gedong Meneng Rajabasa Bandar Lampung, HP 082185973080, email ramaprakasa96@gmail.com.

Pendahuluan

Obesitas merupakan masalah kesehatan yang terus meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang yang sedang mengalami transisi pola diet akibat dari urbanisasi dan modernisasi.¹ Penyakit ini didefinisikan sebagai keadaan dimana lemak di dalam tubuh berlebih dan telah menjadi masalah kesehatan yang penting untuk diatasi. Seiring dengan peningkatan prevalensi obesitas secara global, juga terjadi peningkatan risiko terjadinya penyakit komorbiditas yang menyertai.²

Berdasarkan data dari Riskesdas tahun 2013, prevalensi kejadian obesitas sentral di Indonesia sebanyak 26,6%. Prevalensi penduduk laki-laki dewasa obesitas pada tahun 2013 adalah 19,7%, lebih tinggi dari tahun 2007 (13,9%) dan tahun 2010 (7,8%) sedangkan prevalensi obesitas perempuan dewasa (>18 tahun) adalah 32,9%, naik 18,1% dari tahun

2007 (13,9%) dan 17,5% dari tahun 2010 (15,5%).³

Peningkatan prevalensi obesitas juga dapat menyebabkan peningkatan berbagai kondisi komorbid. Penyakit yang dapat disebabkan oleh obesitas salah satunya adalah penyakit kardiovaskuler.² Obesitas menyebabkan beban kerja jantung lebih berat, selain itu penyakit ini meningkatkan volum total darah dan *cardiac output*. Penderita obesitas juga memiliki kelainan pada struktur jantung yang meningkatkan risiko untuk terjadinya penyakit gagal jantung dan gangguan aritmia.⁴

Penanganan obesitas secara komprehensif meliputi penurunan berat badan, pemeliharaan, dan pencegahan peningkatan berat badan. Tatalaksana yang dapat diberikan berupa obat-obatan dan diet. Upaya lain yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko komplikasi pada obesitas adalah dengan latihan

fisik. Latihan fisik adalah kegiatan multifaktorial dengan manfaat yang baik bagi jaringan tubuh dan merupakan upaya penting dalam pencegahan penyakit kardiovaskuler.⁵

Latihan fisik memiliki fungsi protektif terhadap jantung dan meningkatkan kapasitas aerobik. Latihan fisik memiliki efek jangka panjang pada kontrol terhadap faktor risiko dan penyakit kardiovaskuler, dan telah menunjukkan adanya penurunan mortalitas dan kejadian berulang penyakit jantung.⁶

Isi

Obesitas adalah keadaan lemak berlebih pada jaringan adiposa tubuh.⁷ Penyakit ini dapat terjadi akibat adanya kelainan pada pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi dalam tubuh yang diatur oleh faktor biologik spesifik.⁸

Pengukuran derajat obesitas dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya adalah dengan menghitung indeks massa tubuh (IMT). Penentuan status obesitas dengan IMT ini merupakan metode yang praktis, murah, dan objektif untuk menilai akumulasi lemak visceral dan subkutan. Penghitungan dilakukan dengan cara menghitung berat badan dalam kilogram dibagi tinggi badan dalam meter di kuadratkan.⁹ Klasifikasi obesitas berdasarkan WHO dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Obesitas pada orang dewasa menurut BMI.¹⁰

<i>Classification</i>	<i>Classification</i>	<i>BMI</i>	<i>Risk of Comorbidities</i>
<i>Underweight</i>	0	<18.5	<i>Low</i>
<i>Normal Range</i>		18.50-24.99	<i>Average</i>
<i>Overweight</i>	0	≥25.0	
<i>Preobese</i>		25.00-29.99	<i>Increase</i>
<i>Obese class I</i>		30.00-34.99	<i>Moderate</i>
<i>Obese class II</i>		35.00-39.99	<i>Severe</i>
<i>Obese class III</i>	0	≥40.0	<i>Very Severe</i>

Kejadian obesitas di Indonesia menunjukkan angka yang cukup tinggi. Menurut data Riskesdas tahun 2013, prevalensi kejadian obesitas sentral di Indonesia sebanyak 26,6%. Kejadian obesitas pada wanita dewasa pada tahun 2013 lebih besar yaitu 32,9%

dibandingkan dengan laki-laki dewasa yaitu 19,7%.³

Obesitas disebabkan karena adanya gangguan keseimbangan energi yang kronis dan disertai dengan pemasukan energi yang tinggi secara kontinyu untuk memenuhi kebutuhan energi yang tinggi pada keadaan obesitas. Hal ini disebabkan oleh Interaksi yang kompleks antara berbagai faktor diantaranya faktor biologis, perilaku, sosial dan faktor lingkungan. faktor-faktor tersebut mengarah pada perubahan dalam struktur jaringan adiposa (hipertrofi dan hiperplasia) dan sekresi.¹¹

Obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetik yang dibawa oleh anak. Fenotip obesitas dibentuk dari interaksi antara faktor genetik dengan lingkungan. Sepertiga sampai setengah kejadian obesitas pada anak dapat dijelaskan melalui faktor genetik. Faktor penyebab lain dari obesitas adalah sosioekonomi. Kemampuan untuk memenuhi kebutuhan makan, akses pelayanan kesehatan serta ketersediaan fasilitas penunjang latihan merupakan suatu masalah pada penderita obesitas. Pemilihan pemenuhan nutrisi yang buruk berupa konsumsi makanan cepat saji yang tidak terkontrol juga berperan besar dalam terjadinya obesitas.⁹

Penyebab obesitas tersering lainnya adalah stres. Stres dapat mempengaruhi perilaku makan seseorang yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan. Meskipun pada beberapa studi menunjukkan penurunan asupan makanan pada stres akut, namun stres juga dapat meningkatkan asupan makanan. Stres dapat meningkatkan perilaku konsumsi makanan cepat saji, cemilan, makanan tinggi kalori dan perilaku makan berlebih.¹² Selain obesitas, stres juga merupakan faktor risiko kejadian penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan kanker.¹³

Terdapat berbagai efek negatif dari obesitas, salah satunya adalah efeknya terhadap kesehatan sistem kardiovaskuler. Obesitas merupakan faktor risiko utama dari penyakit hipertensi, gagal jantung, dan penyakit jantung koroner (PJK). Adiposit yang memiliki fungsi sebagai organ endokrin, memiliki peran penting dalam patogenesis dan komplikasi dari obesitas. Peningkatan leptin, yaitu suatu hormon derivat adiposit dan *C-reactive protein* (CRP) berhubungan dengan risiko utama kejadian penyakit kardiovaskuler.⁴

Obesitas memiliki banyak efek negatif terhadap hemodinamika dan struktur serta fungsi dari sistem kardiovaskuler. Gangguan obesitas dapat meningkatkan *total blood volume*, *cardiac output*, dan beban kerja jantung. Sebagian besar diakibatkan oleh *stroke volume*, meskipun karena peningkatan aktivasi simpatis, denyut jantung yang biasanya normal juga ikut meningkat. Kurva Frank-Starling juga bergeser ke kiri karena adanya peningkatan pada *filling pressure* dan besaran volum, sehingga meningkatkan kerja jantung. Dengan bertambahnya *filling pressure* dan besaran volum, penderita obesitas juga sering mengalami gangguan *left ventricular hypertrophy* (LVH).⁴

Penderita obesitas memiliki risiko yang besar untuk terjadi LVH, termasuk gangguan struktural jantung lainnya.¹⁴ Selain terjadinya gangguan pada ventrikel, obesitas juga dapat menyebabkan kelainan pembesaran pada atrium kiri, akibat dari meningkatnya volum sirkulasi darah termasuk kelainan pada fase pengisian diastol. Kelainan tersebut dapat meningkatkan resiko terjadinya gagal jantung. Selain dari gagal jantung, dapat juga terjadinya fibrilasi atrium. Obesitas juga menyebabkan gangguan pada fungsi diastolik dan sistolik kerja jantung.⁴

Obesitas menyebabkan perubahan lipid pada tubuh penderitanya. Utamanya, terjadi peningkatan kadar trigliserida (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), dan terbentuknya low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) yang aterogenik (small dense LDL). Perubahan-perubahan tersebut meningkatkan risiko terjadinya PJK pada penderita obesitas.¹⁵

Obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin. Keadaan resistensi insulin ini menyebabkan penurunan efisiensi insulin dalam menghambat lipolisis trigliserida oleh *hormone-sensitive lipase* (HSL) pada tempat penyimpanan lemak. Akibatnya, terjadi peningkatan asam lemak bebas ke dalam hati sehingga terdapat penimbunan lemak. Resistensi insulin juga menyebabkan gangguan aktivasi lipoprotein lipase (LPL) sehingga terjadi peningkatan kadar trigliserida di sirkulasi darah.¹⁵ Keadaan hipertrigliseridemia secara lebih lanjut akan menginduksi pertukaran kolesterol ester dan trigliserid antara VLDL dan HDL serta LDL oleh CETP. Hal ini mengakibatkan

penurunan konsentrasi HDL dan komponen trigliserid pada LDL. Kemudian, enzim *hepatic lipase* menyingkirkan komponen trigliserid dan fosfolipid dari LDL dan membentuk *small dense LDL*.¹⁶

Penurunan kadar HDL pada penderita obesitas disebabkan oleh menurunnya klirens dari *very low density lipoprotein* (VLDL) yang menghasilkan hipertrigliseridemia. Hasil ini diakibatkan oleh menurunnya aliran apolipoprotein dan fosfolipid dari kilomikron dan partikel VLDL, yang secara normal digunakan pada pematangan HDL. Selain itu, ditemukan adanya peningkatan enzim *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang juga berkontribusi dalam rendahnya kadar HDL pada penderita obesitas melalui proses transfer cholesteryl ester dari HDL ke *triglyceride-rich lipoproteins* (kilomikron, VLDL).¹⁵

Tatalaksana untuk obesitas adalah dengan menghilangkan kelebihan berat badan. Proses ini meliputi penurunan jumlah pemasukan kalori makanan dan meningkatkan aktivitas fisik yang berhubungan dengan keluaran kalori.¹⁷ Aktivitas fisik merupakan upaya penting dalam penanganan dari obesitas. Tidak hanya meningkatkan keluaran energi dan penurunan lemak, aktivitas fisik juga melindungi tubuh dari kehilangan massa tubuh berlebih, meningkatkan fungsi kerja sistem kardiovaskuler dan respirasi, serta menurunkan risiko gangguan jantung dan metabolik akibat obesitas.¹⁸

Latihan memiliki kategori yang berbeda, dengan manfaat yang berbeda juga di tiap tingkatannya. Kategori latihan dimulai dari tingkat terendah yaitu berupa aktivitas sehari-hari seperti duduk diam sampai ke tingkat yang paling berat yaitu latihan intensitas tinggi. Untuk lebih mudahnya, kategori tersebut di kategorikan menjadi intensitas. Setiap kategorinya memiliki ukuran kebutuhan energi yang beragam. Kategori latihan disusun berdasarkan kebutuhan energi. Respon terhadap stres tidak linear pada setiap peningkatan intensitas. Sedikit saja perubahan pada intensitas latihan dapat menyebabkan perubahan yang besar terhadap kebutuhan metabolik dan fisiologis dari tubuh.¹⁹

Intensitas latihan dibagi menjadi *light-intensity activity*, *moderate-intensity activity*, *vigorous-intensity activity*, dan *high-intensity activity*. Aktivitas sehari-hari seperti mencuci, setrika pakaian, makan, bekerja didepan komputer termasuk dalam *light-intensity activity*. Intensitas ringan tersebut memiliki *metabolic equivalent* (METs) antara 1,6<3.0 METs atau intensitas relatif 40<55% *Heart Rate maximum* (HRmax). Aktivitas dalam *moderate-intensity activity* memiliki kisaran 3<6 METs atau intensitas relatifnya 55<70% HRmax. Kategori *vigorous-intensity activity* memiliki kisaran *metabolic equivalent* antara 6-9 METs atau intensitas relatifnya 70-90%, sedangkan untuk *high-intensity activity* memiliki intensitas relatif sedikitnya 90% HRmax, dan membutuhkan sedikitnya 9 METs.¹⁹

Latihan aerobik merupakan latihan dengan intensitas ringan sampai sedang. Latihan tersebut memiliki manfaat terhadap jantung antara lain adalah jantung bertambah besar dan denyut nadi menjadi lebih kuat. Terjadi berbagai respon saat latihan seperti peningkatan kontaktilitas otot jantung, peningkatan tekanan darah sistolik, peningkatan denyut jantung, dan respon perifer termasuk vasokonstriksi pada otot-otot dalam keadaan istirahat. Setelah latihan yang teratur, terjadi peningkatan efisiensi kerja jantung, sehingga terjadi penurunan frekuensi denyut jantung yang ditandai dengan penurunan denyut nadi saat istirahat.²⁰

Latihan fisik akan menghambat akumulasi dari *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan sel dengan meningkatkan proteksi antioksidatif dalam miokardium. Selain itu, aktivitas fisik yang terus menerus, dapat menyebabkan adaptasi jantung, yang menghasilkan hipertrofi otot jantung dan penyesuaian denyut jantung. Adaptasi jantung ini dikenal sebagai *Athlete's Heart*.²¹

Aktivitas fisik yang rutin dapat membantu dalam menurunkan beberapa faktor risiko kelainan kardiovaskuler termasuk dislipidemia, hipertensi, sindroma metabolik, dan diabetes mellitus. Pada pasien yang menderita penyakit koroner, aktivitas fisik yang rutin mampu mencegah terjadinya serangan jantung dan menurunkan angka kematian. Pasien yang

menderita gagal jantung juga akan memiliki fungsi jantung yang baik dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Program latihan yang teratur memberikan manfaat jangka pendek dan panjang yang signifikan pada penyakit kardiovaskuler.²²

Aerobic interval training menunjukkan kadar proBNP plasma yang rendah, dimana kadar tersebut menunjukkan efektifitas latihan aerobik dalam modifikasi *remodelling* postinfark. Aerobik interval training menurunkan *end-diastolic* dan *end-systolic volume* dari ventrikel kiri sebanyak 18% dan 25%, sama besar dengan efek dari terapi resinkronisasi kardial selama 3 bulan. Penatalaksanaan dengan ACE inhibitors dan β -blockers pada pasien gagal jantung kronik meningkatkan fraksi ejeksi sebanyak 12% sama besar dengan temuan pada *aerobic interval training*.²³

Pada penderita obesitas, lemak yang terakumulasi pada tubuh akan meningkatkan risiko dislipidemia, dimana IMT yang tinggi berhubungan dengan peningkatan kadar kolesterol total, rendahnya kadar HDL, tingginya kadar trigliserida, dan peningkatan LDL aterogenik. Semua hal tersebut meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.²⁴ Pada penelitian *Irving* dkk. didapatkan bahwa latihan intensitas tinggi dapat secara signifikan menurunkan berat badan, indeks massa tubuh, dan persen lemak tubuh.²⁵ Berdasarkan penelitian *Sinacore* dkk. didapatkan kelompok obesitas yang hanya melakukan latihan atau hanya diet saja dapat meningkatkan fungsi fisik dan menurunkan risiko kejadian penyakit penyerta, namun kombinasi keduanya memiliki efek yang lebih besar lagi.²⁶ Dengan menurunnya komposisi lemak dalam tubuh maka risiko dislipidemia akan menurun dan risiko kejadian penyakit jantung koroner akan ikut menurun juga.¹⁵

Kesimpulan

Obesitas merupakan masalah kesehatan yang terus meningkat setiap tahunnya. Peningkatan prevalensi obesitas juga diikuti dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. Salah satu upaya yang tepat, mudah, murah, dan efektif untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler adalah dengan latihan fisik. Latihan fisik yang teratur dan

terprogram dengan baik memiliki manfaat yang baik untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler pada penderita obesitas. Namun masih perlu dilakukan penelitian tentang efek yang pasti dari masing-masing kategori latihan untuk menentukan susunan latihan yang tepat untuk penderita obesitas.

Ringkasan

Obesitas adalah keadaan dimana tubuh memiliki komposisi lemak yang berlebih. Kejadian obesitas di Indonesia berada dalam angka yang cukup tinggi yaitu pada angka 26,6% berdasarkan data Risesdas tahun 2013. Obesitas menjadi permasalahan yang harus ditangani karena meningkatkan berbagai risiko

terjadinya penyakit penyerta yaitu salah satunya adalah penyakit kardiovaskuler. Salah satu upaya yang dapat dilakukan pada penderita obesitas adalah dengan melakukan latihan fisik. Latihan fisik yang tersusun dan terprogram dengan baik sesuai dengan kriteria intensitas dapat menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler dan meningkatkan fungsi fisik tubuh individual. Latihan fisik sendiri sudah memberikan efek yang baik dalam menurunkan risiko kejadian penyakit penyerta, namun kombinasi dengan diet yang baik akan memberikan hasil yang lebih signifikan dalam meningkatkan fungsi fisik tubuh secara individual pada penderita obesitas.

Daftar Pustaka

1. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Now and then: the global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2013; 70(1):3–21.
2. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J*. 2014;26(1):20–4.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. Lap Nas 2013. 2013.hlm.1–384.
4. Lavie CJ, Milani R V, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease. risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925–32.
5. Bostick B, Aroor AR, Habibi J, Durante W, Ma L, DeMarco VG, Dkk. Daily exercise prevents diastolic dysfunction and oxidative stress in a female mouse model of western diet induced obesity by maintaining cardiac heme oxygenase-1 levels. *J Metabolism*. 2017;66(1):14–22.
6. Perez-Terzic CM. Exercise in cardiovascular diseases. *PM R*. 2012;4(11):867–73.
7. Bhadoria A, Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sufi N, Kumar R, Dkk. Childhood obesity: causes and consequences. *J Fam Med Prim Care*. 2015;4(2):187.
8. Sugondo S. Obesitas. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, K MS, Setiyohadi B, Syam AF, Dkk editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II*. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014.hlm.2559–69.
9. Sinha A, Kling S. A review of adolescent obesity: Prevalence, etiology, and treatment. *Obes Surg*. 2009; 19(1):113–20.
10. WHO. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. 2000.
11. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Dkk. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106–16.
12. Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):827–35.
13. Block JP, He Y, Zaslavsky AM, Ding L, Ayanian JZ. Original contribution psychosocial stress and change in weight among US adults. 2009; 170(2):181–92.
14. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH, Dkk. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2007; 100(9):1460–4.
15. Franssen R, Monajemi H. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin NA*. 2011; 95(5):893–902.
16. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013; 5(1):1218–40.
17. Mcqueen MA. Exercise aspects of obesity treatment. *Ochsner J*. 2009; 9(3):140–3.
18. Okay DM, Jackson PV, Marcinkiewicz M, Papino MN. Exercise and obesity. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2009; 36(2):379–93.
19. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport*. 2010; 13(5):496–502.
20. Palar D, Ticoalu, Shane HRCMW. Manfaat

- latihan olahraga aerobik terhadap kebugaran fisik manusia. *J e-Biomedik*. 2015;3(1):316–21.
21. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: Molecular mechanisms. *Circulation*. 2010; 122(12):1221–38.
 22. Agarwal SK. Cardiovascular benefits of exercise. 2012; 5(1):541–5.
 23. Slørdahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart. *Circulation*. 2007; 115(1):3086–95.
 24. Jahangir E, Schutter A De, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res*. 2014;164(4):1–9.
 25. Irving BA, Ph D, Davis CK, Ph D, Brock DW, Ph D, Dkk. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. 2009; 40(11):1863–72.
 26. Sinacore DR, Ph D, Hilton T, Ph D, Armamento-villareal R, Napoli N, Dkk. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. 2011; 364(1):1218–29.