

Sarkopenia jako konsekwencja stanu zapalnego *Sarcopenia as a consequence of inflammation*

Natasza Czepulis, Roma Krzymińska-Siemaszko, Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Katedra Geriatrii i Gerontologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Sarkopenia to utrata masy i siły mięśniowej. Jeśli zmiany wynikają z samego procesu starzenia, to określa się je jako sarkopenię pierwotną. Typowe dla starości procesy chorobowe przyspieszają jej rozwój. Rozprzestrzenienie sarkopenii w populacji osób starszych może sięgać nawet 50%. Powaga problemu wynika również z faktu, iż sarkopenia jest czynnikiem predysponującym osoby starsze do rozwoju wzrostu chorobowości i niesprawności.

Dyskutowanych jest kilka mechanizmów mogących przyczynić się do rozwoju sarkopenii. Jednym z nich jest obecność przewlekłego stanu zapalnego i katabolizujący wpływ cytokin prozapalnych na tkankę mięśniową, który rozwinęto w niniejszym artykule. *Geriatrics 2012; 6: 1-5.*

Słowa kluczowe: sarkopenia, stan zapalny, IL-6

Abstract

Sarcopenia is defined as the loss of muscle mass and strength. When it results exclusively from the aging process, it is referred as a primary sarcopenia. Typical age-related pathologies accelerate it. The prevalence of sarcopenia in the elderly population may be as high as 50%. The seriousness of the problem stems from the fact that sarcopenia is a predisposing factor for increased morbidity and disability among older people.

Based on literature, several mechanisms may contribute to the development of sarcopenia. In this paper is the presence of chronic inflammation and catabolic effects of proinflammatory cytokines on muscle tissue is discussed. *Geriatrics 2012; 6: 1-5.*

Keywords: sarcopenia, inflammation, IL-6

Wstęp

Starzenie się związane jest ze stopniową utratą masy i siły mięśniowej definiowaną jako sarkopenia. Można wyróżnić sarkopenię pierwotną i wtórną. Sarkopenia pierwotna związana jest jedynie z procesem starzenia, natomiast do rozwoju wtórnej przyczyniają się także inne czynniki, jak np. brak aktywności fizycznej, nieprawidłowe odżywianie lub choroby [1]. Nasilenie spadku masy i siły mięśniowej wynikające z chorób niesie ze sobą wiele poważnych konsekwencji w postaci wzrostu chorobowości, zwiększonego ryzyka upadków i złamań, a nawet zgonu. Sarkopenia jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do trudno-

ści wykonywania codziennych czynności życiowych, utraty samodzielności i ich wycofywaniem się z życia społecznego. Wpływa więc na pogorszenia jakości życia osób w wieku podeszłym.

Reprezentatywne dla populacji amerykańskiej badanie NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) wskazuje na obecność zbyt niskiej masy mięśniowej u ponad połowy populacji osób po 60 roku życia [2]. W literaturze polskiej dane dotyczące rozprzestrzenienia sarkopenii są bardzo skąpe. Jak pokazano wśród osób instytucjonalizowanych bardzo niska masa mięśniowa z towarzyszącą utratą siły mięśni występuje co najmniej u co piątej

osoby. Prezentowane badanie miało jednak charakter pilotażowy i objęło jedynie 30 osób, w związku z tym konieczna jest jego kontynuacja [3].

Ze względu na ciągłe rosnącą liczbę osób starszych i powszechność występowania w tej grupie sarkopenii staje się ona poważnym problemem zdrowia publicznego.

Nakłady finansowe w USA, przeznaczone na opiekę nad osobami starszymi z niską masą mięśniową, w 2000 roku wyniosły 18,5 miliardów dolarów [4]. Skłania to do podejmowania licznych prób badawczych w celu lepszego zrozumienia mechanizmów jej powstawania i rozwoju, a także możliwości prewencji oraz leczenia. Jako czynniki przyczyniające się do utraty masy mięśni wymienia się zmiany hormonalne i metaboliczne, zachodzące w starzejącym się organizmie, stres oksydacyjny, nieprawidłowe żywienie oraz brak aktywności fizycznej. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień wskazujących na kataboliczny efekt cytokin prozapalnych w stosunku do tkanki mięśniowej oraz istotną rolę stanu zapalnego pojawiającego się w wieku podeszłym w patogenezie sarkopenii. Poniższa praca prezentuje aktualny stan wiedzy w zakresie związku pomiędzy stanem zapalnym a utratą masy i siły mięśniowej.

Związany z wiekiem spadek masy i siły mięśniowej

Nieodłącznym elementem procesu dorastania i starzenia się człowieka są zmiany w kompozycji ciała. Starzenie się charakteryzuje się ubytkiem masy mięśniowej oraz zwiększaniem się ilości tkanki tłuszczowej. Utrata masy mięśniowej może sięgać nawet 50% u osób powyżej osiemdziesiątego roku życia w porównaniu do młodych osób dorosłych [5] i wynosi średnio 1-2% rocznie [6]. Rozpoczyna się ona już w trzeciej dekadzie życia, jednak wynika z procentowego zmniejszenia masy mięśniowej w stosunku do ogólnej masy ciała. Rzeczywisty jej spadek obserwowany jest po przekroczeniu piątej dekady życia i jest wyższy w przypadku mężczyzn - według Jansena i wsp. wynosi on 1,9 kg/dekadę u mężczyzn i 1,1 kg/dekadę u kobiet [7]. Wraz z wiekiem spada nie tylko masa mięśni, ale również ich siła. Spadek ten jest szacowany na 1,5% rocznie pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i nawet do 3% rocznie w okresie późniejszym [8].

Cytokiny prozapalne a związany z wiekiem spadek masy i siły mięśniowej

Według niektórych autorów charakterystycznym zjawiskiem w starości jest tzw. przewlekły podprogowy stan zapalny rozumiany jako 2-4-krotny wzrost poziomu krążących cytokin prozapalnych. Przypuszcza się, że może pojawiać się on nawet u osób zdrowych. W wielu przypadkach nie jest do końca jasne czy stan zapalny jest przyczyną czy skutkiem współistniejących chorób [9]. Stan zapalny towarzyszy bowiem tak różnym chorobom jak cukrzyca, miażdżyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu krążenia, otyłość czy otyłość [10].

Niezależnie od tego obecność subklinicznego przewlekłego stanu zapalnego uważana jest za jeden z mechanizmów starzenia i jest podstawą jednej z teorii starzenia. Zgodnie z nią zaawansowany wiek może wpływać na zmiany ilościowe w produkcji niektórych cytokin, jak np.: IL-6 (interlukina 6) [11,12], TNF- α (czynnik martwicy nowotworu α) [13], czy IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1) [14] a także białek ostrej fazy, np. CRP (białko C-reaktywne) [15]. Niektóre z nich, jak IL-6 czy TNF- α mogą wywierać kataboliczny efekt w stosunku do tkanki mięśniowej, powodując wzrost jej uszkodzeń oraz zmniejszając tempo syntezy białek mięśni [16,17]. Szczególną uwagę zwraca się na TNF- α , który zaburza proces różnicowania komórek mięśniowych oraz indukuje ich apoptozę [18].

Dostępna literatura prezentuje liczne dowody na związek pomiędzy poziomem markerów prozapalnych (z których najczęściej wskazywane są TNF- α , CRP, IL-6), a masą i siłą mięśniową.

Nawet u zdrowych osób po 60 roku życia obserwuje się spadek masy mięśniowej w przypadku wyższych stężeń cytokin prozapalnych w surowicy. Ryzyko spadku całkowitej masy mięśni obwodowych wg H. Aleman i wsp. wzrasta ok. czterokrotnie w obserwacji 5-letniej u osób ze stężeniem CRP > 3,74 mg/l i aż o ok. pięciokrotnie ze stężeniem IL-6 > 2,71 pg/ml w porównaniu do osób ze stężeniami nieprzekraczającymi tych wartości [19].

Badania populacyjne

Większość z badań przedstawiających zależność siły i masy mięśniowej a stanem zapalnym to badania populacyjne, których uczestnikami są nie tylko osoby zdrowe. Zwracają one jednak uwagę na związek parametrów surowicy krwi, opisujących stan zapalny

z sarkopenią nawet po uwzględnieniu korekty na występujące procesy chorobowe i stosowane przez osoby starsze leki.

Reprezentatywne dla włoskiego regionu Chianti badanie osób powyżej 65 roku życia zamieszkujących w środowisku domowym (the InChianti Study) wskazuje na mniejszą ogólną sprawność fizyczną oraz słabszą siłę uścisku dłoni u osób mających wyższe stężenia CRP oraz IL-6. Zależność ta była obecna nawet po wykluczeniu z analizy osób chorych. Osoby ze stężeniem CRP > 6,0 mg/l miały niemal o 3 kg słabszy uścisk dłoni niż osoby ze stężeniem CRP < 5,9 mg/l, natomiast w przypadku IL-6 u osób z wynikiem > 2,28 pg/ml uścisk był ok. 2 kg słabszy niż u osób, które miały stężenia IL-6 poniżej tej wartości. Wynik ogólnej sprawności fizycznej ocenianej w skali od 0 do 3 punktów poprzez użycie trzech testów (testu szybkości chodu, testu wstawania z krzesła oraz testu równowagi) silnie korelował ze stężeniem CRP w surowicy i spadał z 2.21 punktów dla CRP < 5,9 mg/l do 2.07 dla CRP > 6,0 mg/l [20].

W grupie reprezentatywnej dla populacji angielskiej w wieku 56-74 lat zamieszkującej gospodarstwa domowe wg. ELSA (the English Longitudinal Study of Aging) wyższe stężenia CRP niezależnie od wszystkich analizowanych parametrów (m.in.) miały związek z gorszymi wynikami testów siły mięśniowej. Wśród kobiet siła uścisku dłoni znacznie słabła już przy poziomie CRP > 1,0 mg/l, podczas gdy czas wstawania z krzesła wydłużał się dopiero przy CRP > 3,0 mg/l. Wśród mężczyzn badani z CRP > 3,0 mg/l osiągnęli słabsze wyniki w teście wstawania z krzesła; nie zauważono zależności pomiędzy siłą uścisku dłoni a stężeniem CRP [21].

Stężenie IL-6 > 4,9 pg/ml w surowicy krwi osób po 65 roku życia wg badania LASA (the Longitudinal Aging Study Amsterdam) wiązało się z trzykrotnym wzrostem ryzyka utraty siły mięśniowej w ciągu 3-letniej obserwacji w porównaniu do osób ze stężeniem IL-6 < 1,7 pg/ml, natomiast stężenie CRP > 6,1 mg/l w porównaniu do CRP < 1,4 mg/l – z dwukrotnym wzrostem. Ciekawy wydaje się być spadek tego ryzyka wraz ze wzrostem stężeń białka ostrej fazy, jakim jest ACT (α_1 -antycholesterolowa białka ostrej fazy). Uwagę zwraca fakt, że po uwzględnieniu parametrów mających znaczenie dla siły i masy mięśniowej (m.in. wiek, aktywność fizyczna, leki przeciwzapalne, przewlekłe choroby takie jak astma i POCHP, choroby serca, cukrzyca, choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów czy nowotwory) osoby z wysokimi stężeniami

IL-6 i CRP (odpowiednio: > 5 pg/ml i > 6,1 mg/l) miały nadal 2-3-krotnie większe ryzyko utraty ponad 40% siły mięśniowej [22].

W przypadku długowiecznych Finów przebywających w środowisku domowym oraz instytucjach (the Vitality 90+ Study) wyższe stężenia CRP, jak i IL-6 oraz IL-1RA (antagonista receptora dla interleukiny 1) wiązały się z gorszymi wynikami w skali Barthel (skala oceny samodzielności w zakresie wykonywania podstawowych czynności życia codziennego). Dodatkowo, w tych badaniach wyższe stężenia IL-6 i IL-1RA przekładało się na słabszą siłę uścisku dłoni, ale nie ma dłuższy czas wstawania z krzesła [23].

Wśród niesprawnych kobiet po 65 roku życia wg WHAS (the Women's Health and Aging Study), u których poziom IL-6 w surowicy przekracza 3,10 pg/ml ok. 2 razy częściej rozwijają się dodatkowe ograniczenia w poruszaniu się i chodzeniu, oraz ok. 1,5 razy częściej pojawiają się trudności w wykonywaniu codziennych czynności życiowych w porównaniu do kobiet, u których poziom ten nie przekracza 1,78 pg/ml. Kobiety te charakteryzowały się również przeciętnie czterokrotnie większym spadkiem w szybkości chodu w ciągu roku, który nierozdzielnie związany był z siłą prostowników kolana. Interesująca wydaje się być nieliniowa korelacja pomiędzy ryzykiem niesprawności a stężeniami IL-6. Ryzyko to wzrastało dopiero powyżej stężenia 3,1 pg/ml nawet w porównaniu do wartości kształtujących się pomiędzy 3,1 pg/ml a 1,79 pg/ml [24]. Podobne wyniki uzyskane zostały przez Ferruccio L. i wsp., którzy nagły spadek ryzyka niesprawności zaobserwowali przy stężeniu IL-6 powyżej 2,5 pg/ml [25].

Doniesienia the Health ABC Study (the Health, Aging, and Body Composition Study) badania wykonane w Stanach Zjednoczonych, którego uczestnikami były osoby pomiędzy 70, a 79 rokiem życia zamieszkujące w środowisku domowym wskazują na silniejszy związek z masą i siłą mięśniową wysokich poziomów TNF- α i jednocześnie IL-6, niż w przypadku rozpatrywania każdego z nich pojedynczo. Jako wysokie przyjęto stężenie IL-6 > 1,80 pg/ml i stężenie TNF- α > 3,20 pg/ml, czyli stężenia znacznie niższe niż przyjmowane jako wysokie w przypadku analizowania pojedynczych cytokin. Uzyskane dane rozpatrywano wg przynależności do jednej z czterech grup: kobiety rasy białej i czarnej oraz mężczyźni rasy białej i czarnej. Badani z wysokimi stężeniami cytokin prozapalnych mieli do 4,1% mniejszą masę mięśni obwodowych, do

6,5% mniejszą powierzchnię uda, do 10,8% słabszy uścisk dłoni oraz do 8,8% słabszą siłę prostowników kolana. Interesujący wydaje się fakt, iż zależność ta została zaobserwowana u kobiet, a w przypadku mężczyzn - wyłącznie u przedstawicieli rasy czarnej [26].

Podsumowanie

Globalne starzenie się ludności, które nie omija również społeczeństwa polskiego, wymusza na badaczach poświęcania coraz więcej uwagi problemom zdrowotnym tej grupy osób, która jednocześnie jest najliczniejszym odbiorcą usług opiekuńczych i zdrowotnych. Podczas gdy na świecie badania nad związaną z wiekiem utratą masy i siły mięśniowej trwają od trzydziestu lat, w Polsce pojawią się dopiero pierwsze prace na ten temat. Przede wszystkim ze względu na poważne konsekwencje, jakie niesie ze sobą sarkopenia (wzrost ryzyka upadku, niesprawności, utratę

samodzielności, wzrost chorobowości, śmiertelności), badanie masy i siły mięśniowej powinno należeć do rutynowej praktyki lekarskiej w opiece nad pacjentem geriatrycznym. Przede wszystkim konieczne jest prowadzenie badań mające na celu zrozumienie mechanizmów tego zjawiska. Jest to niezbędne dla poprawy opieki nad osobami starszymi z niską masą i siłą mięśniową, możliwościami leczenia, a przede wszystkim prewencji sarkopenii.

Adres do korespondencji:

Natasza Czepulis

Katedra Geriatrii I Gerontologii

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Świącickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 65 72

✉ czepu lis@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
2. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.
3. Krzymińska-Siemaszkó R, Wieczorowska-Tobis K. Ocena sarkopenii u osób starszych – przyczynek do metodologii. *Now Lek* 2012;81:10-15.
4. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
6. 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;9:369-83.
7. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81-8.
8. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:129-33.
9. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004;39:687-99.
10. Panaszek B, Machaj Z, Bogacka E i wsp. Chronic disease in the elderly: a vital rationale for the revival of internal medicine. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:248-54.
11. Ershler WB, Sun WH, Binkley N, et al. Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res* 1993;12:225-30.
12. Hager K, Machein U, Krieger S, et al. Bauer Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiol. Aging* 1994;15:771-2.
13. Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, et al. Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism* 1998;38:294-9.
14. O'Connor KG, Tobin JD, Harman SM, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I are related to age and not to body composition in healthy women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:176-82.

15. Ballou SP, Lozanski FB, Hodder S, et al. Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons *Age Ageing* 1996;25:224-30.
16. Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Acute treatment with tumor necrosis factor induces changes in protein metabolism in rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1993;125:11-18.
17. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643-50
18. Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:295-9.
19. Alemán H, Esparza J, Ramirez FA, et al. Longitudinal evidence on the association between interleukin-6 and C-reactive protein with the loss of total appendicular skeletal muscle in free-living older men and women. *Age Ageing* 2011;40:469-75.
20. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:242-8.
21. Hamer M, Mollooy GJ. Association of C-reactive protein and muscle strength in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordr)* 2009;31:171-7.
22. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:526.e9-17.
23. Tiainen K, Hurme M, Hervonen A, et al. Inflammatory Markers and Physical Performance Among Nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:658-63.
24. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1947-54.
25. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639-46.
26. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:326-32.