

## Sarkopenia w niewydolności serca – patogeneza i możliwości terapeutyczne

### *Sarcopenia in heart failure – pathogenesis and therapeutic possibilities*

Mirosław Charkiewicz<sup>1</sup>, Agnieszka Kasiukiewicz<sup>2</sup>, Aleksandra Wojszel<sup>3</sup>,  
Zyta Beata Wojszel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kardiologii Szpital MSWiA w Białymstoku

<sup>2</sup> Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Sarkopenię definiuje się jako związany z wiekiem zespół kliniczny charakteryzujący się ubytkiem masy mięśniowej, siły i sprawności fizycznej. Sarkopenia powszechnie występuje u osób podeszłym wieku ze schorzeniami przewlekłymi, w tym z przewlekłą niewydolnością serca (CHF). Sarkopenia i CHF mają wspólne ścieżki patogenetyczne i oba te stany wpływają wzajemnie na swój przebieg. Podkreśla się zwłaszcza znaczenie sarkopenii jako przyczyny upośledzenia sprawności fizycznej i obniżonej wydolności krążeniowo-oddechowej u pacjentów z CHF. Leczenie ubytku masy mięśniowej opiera się standardowej terapii CHF, interwencjach żywieniowych oraz ćwiczeniach fizycznych. Nowe środki farmakologiczne- analogi greliny, selektywne modulatory receptora androgenowego (SARMs) oraz blokada miostatyny- dają obiecujące wyniki w stanach przebiegających z zubożeniem mięśni, natomiast ich skuteczność w CHF jest przedmiotem badań. *Geriatrics 2023;17:61-69. doi: 10.53139/G.20231708*

*Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność serca, sarkopenia, podeszły wiek*

### Summary

Sarcopenia is defined as an age-related clinical syndrome characterized by a loss of muscle mass and strength and impaired physical performance. Sarcopenia commonly occurs in elderly people with chronic conditions, including chronic heart failure (CHF). Sarcopenia and heart failure share common pathogenetic pathways and both conditions influence each other's course. In particular, the importance of sarcopenia as a cause of impaired physical performance and reduced cardiorespiratory capacity in patients with CHF is highlighted. Treatment of muscle mass loss is based on standard CHF therapy, nutritional interventions and exercise. Novel pharmacological agents- ghrelin analogues, selective androgen receptor modulators (SARMs)- and myostatin blockade are showing promising results in conditions that present with muscle depletion, while their efficacy in CHF is under investigation. *Geriatrics 2023;17:61-69. doi: 10.53139/G.20231708*

*Keywords: chronic heart failure, sarcopenia, old age*

### Przewlekła niewydolność serca

Przewlekła niewydolność serca (CHF – *chronic heart failure*) jest klinicznym zespołem charakteryzującym się osłabieniem, dusznością i retencją płynów którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe. Do

jej rozwoju prowadzą nieprawidłowości strukturalne lub/i czynnościowe, których efektem jest nieadekwatny rzut serca i/lub wzrost ciśnienia wewnątrzsercowych (w spoczynku lub w czasie wysiłku). Główne przyczyny niewydolności serca to choroba naczyń wieńcowych,

nadciśnienie tętnicze oraz kardiomiopatie. Rzadsze przyczyny to wrodzone i nabyte wady zastawkowe, tachyarytmie, choroby spichrzeniowe i naciekowe, uszkodzenie polekowe. CHF najczęściej wynika z dysfunkcji mięśnia sercowego, która może być dysfunkcją skurczową lub rozkurczową. Uwzględniając wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – *left ventricular ejection fraction*) obecnie wyróżnia się:

- niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF – *heart failure with reduced ejection fraction*) – gdy jej wielkość jest  $\leq 40\%$
- niewydolność serca z łagodnie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF – *heart failure with mildly reduced ejection fraction*), gdy wielkość zawiera się w przedziale pomiędzy 41a 49%
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*) gdy wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory jest  $\geq 50\%$  [1]

Liczba chorych z niewydolnością serca rośnie w całym świecie. Z jednej strony przyczynia się do tego starzenie się społeczeństw oraz narastające rozpowszechnienie czynników ryzyka chorób układu sercowo- naczyniowego (to jest otyłości, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii), z drugiej zaś zwiększona przeżywalność chorych obarczonych CHF w wyniku nowoczesnego, coraz bardziej skutecznego i opartego na dowodach naukowych leczenia. I tak szacuje się, że niewydolnością serca dotkniętych jest od 1 do 2% dorosłej populacji. W kolejnych kohortach wieku dorosłego odsetek ten rośnie i w populacji powyżej 70 r.ż. częstość występowania CHF wynosi już 10%. Jednocześnie 80% chorych z CHF to ludzie w podeszłym wieku [2].

## Sarkopenia

Sarkopenia jest uogólnioną i postępującą chorobą mięśni szkieletowych, która zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnych zdarzeń: upadków, złamań, upośledzonej sprawności fizycznej oraz śmierci. Jej istotą jest osłabienie siły mięśniowej i zmniejszenie sprawności fizycznej spowodowane zmniejszeniem masy mięśni i pogorszeniem ich jakości [3]. Definicja zaproponowana przez EWGSOP 2 (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People2*) stawia więc na pierwszym miejscu obniżoną siłę mięśniową, a nie masę mięśni jako wiodący objaw sarkopenii. Jednocześnie wprowadzono kategorię sarkopenii ostrej (trwającej krócej niż 6 miesięcy) oraz

przewlekłej (trwającej 6 i więcej miesięcy). Ostra sarkopenia jest zwykle związana z ostrą chorobą lub urazem, natomiast sarkopenia przewlekła wiąże się z przewlekłymi i postępującymi schorzeniami oraz zwiększa ryzyko śmiertelności. EWGSOP2 zaproponowała prosty algorytm diagnostyczny sarkopenii: wyszukiwania przypadków, oceny podejrzenia klinicznego, potwierdzenia rozpoznania i oceny ciężkości (algorytm F-A-C-S czyli Find Asses- Confirm-Severity). Jednocześnie w pierwszym etapie (poszukiwania) zaproponowano kwestionariusz SARC-F jako proste narzędzie do badaniach przesiewowych. Kwestionariusz SARC-F zawiera 5 pytań dotyczących samooceny pacjenta w zakresie stopnia jego ograniczeń odnośnie siły, chodzenia, wstawania z krzesła i wchodzenia po schodach oraz doświadczania upadków [4].

Obecnie powszechnie uznane na arenie międzynarodowej [3] punkty odciążenia zmiennych dla sarkopenii przedstawiają się następująco:

### Kryterium 1 – siła mięśni:

- obniżona siła uścisku ręki – *Handgrip test* – dla oceny siły kończyn górnych za pomocą dynamometru,
  - $< 27$  kg dla mężczyzn,
  - $< 16$  kg dla kobiet,
- wydłużony czas wykonania testu 5-krotnego wstawania z krzesła – *Chair stand test* – dla oceny siły kończyn dolnych,
  - 15 s dla obydwu płci.

### Kryterium 2 – masa mięśniowa:

- obniżona masa mięśni szkieletowych ASMM (*Appendicular Skeletal Muscle Mass*),
  - $< 20$  kg dla mężczyzn,
  - $< 15$  kg dla kobiet,
- obniżona masa mięśni szkieletowych indeksowana do kwadratu wzrostu ( $ASMM/wzrost^2$ ),
  - $< 7$   $kg/m^2$  dla mężczyzn,
  - $< 5,5$   $kg/m^2$  dla kobiet.

### Kryterium 3- wydolność fizyczna:

- obniżona prędkość chodu – w teście marszu (*Gait speed*)  $< 0,8$  m/s,
- wydłużony czas wykonania testu „wstań i idź” – TUG (*Timed up and go*)  $\geq 20$  s,
- wydłużony czas wykonania testu marszu na dystansie 400 m –  $\geq 6$  min lub nieukończenie testu,

- nieprawidłowy wynik testu SPPB (*Short Physical Performance Battery*).

Do wysunięcia podejrzenia sarkopenii (i wdrożenia odpowiedniego postępowania już na tym etapie) upoważnia stwierdzenie zmniejszonej siły mięśni kończyn. Potwierdzeniem rozpoznania jest udokumentowanie niskiej masy mięśniowej, natomiast wykazanie upośledzonej wydolności fizycznej wskazuje na „sarkopenię ciężką”.

Oszacowanie masy mięśniowej nadal stanowi wyzwanie dla klinicystów. Rezonans magnetyczny (MRI) i tomografia komputerowa (CT) są uważane za złote standardy nieinwazyjnej oceny ilości/masy mięśni [5]. Są to jednak metody stosowane raczej w badaniach naukowych niż w podstawowej opiece zdrowotnej. Absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o dwu energiach (DXA) jest stosowana szerzej, chociaż pozwala na ocenę beztłuszczowej masy ciała, a nie bezpośrednio masy mięśni. Jest bardziej dostępna, powtarzalna. Analiza impedancji bioelektrycznej (BIA) jest chętnie używana ze względu na niskie koszty i łatwość zastosowania „przy łóżku” chorego. Istotnym ograniczeniem tej metody jest dokładność związana sposobem przygotowania pacjenta, porównywalność między urządzeniami różnych producentów a także niemożność wykonania oceny u chorych z urządzeniami wszczepialnymi.

Rozwiązaniem tych problemów może być pomiar masy mięśniowej przy pomocy ultrasonografii (USG). Ultrasonografia jest powszechnie dostępna, tania, nieinwazyjna, łatwa do zastosowania w populacji o ograniczonej mobilności, otrzymane obrazy nie są trudne do interpretacji. Przy wykorzystaniu analizy regresji pomiar grubości mięśni może służyć do oszacowania ich masy. Obecnie jednak brakuje jasnego i znormalizowanego protokołu oceny mięśni szkieletowych (tj. nie ustalono norm grubości poszczególnych mięśni, nie ma zgody, które mięśnie i w którym miejscu należy objąć pomiarami, wreszcie nie zdefiniowano ultrasonograficznych kryteriów niskiej masy mięśniowej). Dodatkowym walorem USG jest możliwość oceny jakości mięśni. Im większa jest echogeniczność mięśnia tym większy jest udział włókien wolnokurczliwych i większa zawartość tłuszczu w jego strukturze. Wysokie wartości echogeniczności (oceniane w analizie skali szarości) powiązane z niską jakością mięśni i niską siłą chwytu [6].

Najnowszą metodą pomiaru masy mięśniowej jest pomiar dilucji D3 kreatyny. Szczególną wartością

tej mało inwazyjnej, izotopowej metody jest pomiar aktywnej masy mięśniowej, a więc tej z wyłączeniem tkanki tłuszczowej i włóknistej. Badania walidacyjne metody dilucji D3 kreatyny wykazały jej dużą precyzję i powtarzalność, jednak jej przyjęcie w warunkach klinicznych jako metody rutynowej wymaga czasu [7].

Sarkopenia jest powszechnie rejestrowana w starszych grupach pacjentów, a częstość jej występowania w badaniach wynosi od 10 do 40% w zależności od przyjętych kryteriów i grupy wiekowej. Ubytek masy mięśniowej stopniowo zwiększa się z upływem czasu począwszy od 5 dekady życia średnio o 1% rocznie, osiągając 50% w 9 dekadzie [8]. Interesujące są wyniki metaanalizy obejmującej prawie 35000 uczestników w 41 badaniach, która wykazała znacząco większą częstość występowania sarkopenii u osób przebywających w zakładach opieki (51% u mężczyzn i 31% u kobiet) w porównaniu do osób żyjących w społecznościach lokalnych (11% u mężczyzn i 9% u kobiet) [9]. Z pewnością przyczynia się do tego wielochorobowość oraz większa immobilizacja pensjonariuszy domów opieki.

### Sarkopenia w niewydolności serca

W ostatnich latach rola sarkopenii w CHF jest przedmiotem intensywnych badań, ponieważ wiele wskazuje na to, że zmiany w składzie i funkcji mięśni mogą być krytyczną determinantą rozwoju oraz nasilenia objawów tego stanu. Związane z wiekiem osłabienie mięśni nakładające się na miopatię mięśni szkieletowych, będącą skutkiem dysfunkcji serca („sercowa miopatia szkieletowa”) może być główną przyczyną niskiej sprawności fizycznej, męczliwości i duszności u starszych pacjentów z CHF. Utrata masy mięśniowej rozwija się u tych chorych wcześniej, a oba te stany przyspieszają wzajemnie swój przebieg co wiąże się ze spadkiem sprawności fizycznej i złym rokowaniem [10]. Sarkopenia występuje u około 20% starszych dorosłych z CHF, co przekracza częstość obserwowaną u osób w tym samym wieku bez CHF [10].

Pacjenci z ciężką CHF w 2/3 przypadków wykazują liczne nieprawidłowości histologiczne mięśni szkieletowych, określane mianem „sercowej miopatii szkieletowej”, [11]. Charakteryzuje się ona zanikiem włókien mięśniowych i zmniejszeniem gęstości włókniczek mięśniowych. Powszechnie występuje zamiana dominującego typu włókien mięśniowych z typu I na typ II (glikolityczny). Taka inwersja, wraz ze zmniejszeniem ilości mitochondriów, zmniejszeniem powierzchni ich grzebieni, aktywności oksydazy cytochromu C

przyczynia się do upośledzenia tolerancji wysiłku. Kolejną cechą jest obecność obrzęku śródmiąższowego, który powoduje kompresję włókien mięśniowych, co prowadzi do zmiany ich kształtu. Odkładanie tkanki włóknistej i tłuszczowej zmienia strukturę mięśni i orientację włókien, dodatkowo zmniejszając zdolność do generowania siły [12]. Opisane zmiany mięśniowe nie są specyficzne wyłącznie dla CHF, występują też w innych stanach związanych z przewlekłą aktywacją współczulną – w przewlekłej niewydolności nerek oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [13].

Charakter zmian mięśniowych w sarkopenii jest zupełnie inny. W trakcie starzenia dochodzi do demielinizacji aksonów, selektywnej denervacji a następnie reinerwacji. Skutkiem tego jest utrata szybkich jednostek motorycznych, ubytek włókien mięśniowych typu II (szybkokurczących się) oraz, na skutek reinerwacji, przemiana fenotypowa we włókna typu I (wolnokurczliwe). Od około 80. roku życia dochodzi do utraty obu typów włókien. Zmiany obejmują również połączenia nerwowo-mięśniowe, spada ich ilość, zmniejsza się gęstość receptorów acetylocholinowych i pęcherzyków synaptycznych. W sarkopenii, podobnie jak w sercowej miopatii szkieletowej, dochodzi do zmniejszenia gęstości naczyń włosowatych oraz do nacieczenia mięśni kropelkami tłuszczu i tkanką włóknistą [14].

Patofizjologia wzajemnych zależności między sarkopenią i CHF nie jest dokładnie poznana. Częste ich współistnienie jest prawdopodobnie wynikiem wspólnych ścieżek patofizjologicznych obejmujących upośledzone odżywienie, immobilizację, proces zapalny o niewielkiej aktywności, zaburzenia hormonalne i zaburzenia napięcia autonomicznego układu nerwowego. Procesy te skutkują zmianami struktury i funkcji mitochondriów, nasileniem stresu oksydacyjnego, aktywacją UPS (*UPS – ubiquitin proteasome system*) oraz nasileniem apoptozy co wraz ze zmianami ultrastrukturalnymi i zmianami układu włókien ostatecznie prowadzi do zmniejszenia siły i wydolności wysiłkowej.

### Niedożywienie

W przebiegu starzenia się dochodzi do wielu zmian w obrębie układu pokarmowego w konsekwencji których zmniejsza się ilość przyjmowanego pokarmu, przyswajanej energii i substancji odżywczych. Zmiany te obejmują przytępienie węchu i smaku, ubytki uzębienia, osłabienie funkcji żucia ze zmniejszeniem wydzielania śliny, dysfagię, pogorszenie perystaltyki żołądka i jelit, wzrost aktywności hormonów sygnalizujących sytość

(leptyna, cholecystokinina). U pacjentów z CHF często występuje anoreksja oraz gastroenteropatia, która jest wtórna do obrzęku jelit, który powoduje również zaburzenia wchłaniania. Niewystarczające spożycie i wchłanianie składników odżywczych predysponują chorych z CHF do powstania ujemnego bilansu energetycznego, niedożywienia i prowadzą do zubożenia mięśni.

### Zapalenie i stres oksydacyjny

Pacjenci z CHF mają zazwyczaj podwyższone stężenia markerów zapalnych. Przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu jest jednym z osiowych, wspólnych elementów łączących CHF i sarkopenię. Czynniki martwicy nowotworów  $\alpha$  (*TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$* ) i jego rozpuszczalne receptory, interleukina 6 (*IL-6*), białko C-reaktywne (*CRP – C reactive protein*) są skorelowane ze spadkiem siły i masy mięśniowej co sugeruje bezpośredni udział w patogenezie sarkopenii [15]. Cząsteczki te wykazują zdolność hamowania transkrypcji genów kodujących białka strukturalne mięśni oraz indukują apoptozę i proteolizę. Interleukina 1 (*IL-1*), *IL-6* i *TNF- $\alpha$*  są związane z aktywacją układu ubikwityna-proteasom (*UPS*) i mogą indukować anoreksję i lipolizę, przyczyniając się w ten sposób do sarkopenii a nawet kacheksji [16].

Reaktywne formy tlenu (*ROS – Reactive Oxygen Species*) powstają w wyniku wielu egzogennych i endogennych procesów, a ich negatywne skutki są neutralizowane przez mechanizmy obronne antyoksydantów. Stres oksydacyjny powstaje w wyniku braku równowagi pomiędzy produkcją ROS a obroną antyoksydacyjną. Teoria stresu oksydacyjnego jako przyczyny starzenia opiera się na hipotezie, że związane z wiekiem zmiany morfologiczne i czynnościowe wynikają z nagromadzenia uszkodzeń wywołanych przez ROS. Stres oksydacyjny jest zaangażowany w kilka związanych z wiekiem schorzeń, między innymi w CHF i sarkopenię [17]. Podwyższone poziomy markerów stresu oksydacyjnego zostały wykazane u pacjentów z CHF i skorelowano je z obniżoną tolerancją wysiłku fizycznego i wskaźnikami gorszego rokowania [18]. Mechanizmy leżące u podstaw tego zjawiska mogą być związane z niskim rzutem serca, dysfunkcją śród-błonka i zmniejszeniem możliwości dostarczania tlenu do mięśni szkieletowych, co skutkuje ograniczoną dostępnością tlenu i w konsekwencji uzależnieniem od metabolizmu beztlenowego. Równolegle stwierdzono, że sarkopenię mogą wywoływać reaktywne formy tlenu, które mogą przyczyniać się do dysfunkcji mito-

chondriów i przyspieszać uszkodzenie i degenerację mięśni szkieletowych, szczególnie poprzez zakłócanie fizjologicznego sprzężenia pobudzenie-skurcz [19].

### Zmiany hormonalne

Postępujący z wiekiem spadek siły i masy mięśniowej w znacznym stopniu jest związany ze spadkiem poziomu hormonów anabolicznych tj testosteronu, DHEA (dehydroepiandrosteron), hormonu wzrostu (GH – *growth hormone*) i jego kluczowego mediatora tkankowego insulinopodobnego czynnika wzrostowego typu 1 (IGF-1 – *Insulin-like growth factor 1*) [20,21].

Testosteron wywiera na mięśnie wpływ anaboliczny, regeneracyjny i przeciwzapalny. U mężczyzn poziom testosteronu spada o 1% rocznie, a testosteronu biodostępnego o 2% rocznie od 30 roku życia. Szczytowe poziomy GH, którym towarzyszy bardzo wysoki poziom krążącego IGF-1 odnotowuje się w okresie dojrzewania, poziom GH spada stopniowo od 30 roku życia w tempie 1% na rok. U starszych mężczyzn dzienne wydzielanie GH jest 5- do 20-krotnie mniejsze niż u młodych dorosłych [22]. Obniżone z wiekiem poziomy GH i IGF-1 związane są z obniżeniem funkcji i masy mięśni co prowadzi do słabej wydolności fizycznej i sarkopenii [20].

Spadek poziomów hormonów anabolicznych opisano również w CHF [23]. Zauważono, że niski poziom testosteronu, częsty u pacjentów z CHF, przyczynia się do progresji dysfunkcji serca poprzez zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego, obciążenia następczego serca i jego zmniejszonego rzutu [24]. Powiązано też niskie poziomy endogennego testosteronu z wyższą śmiertelnością mężczyzn z CHF [25].

Grelina jest peptydem produkowanym głównie przez komórki dna i trzonu żołądka, w mniejszej ilości w jelitach i podwzgórzu. Jest ona naturalnym ligandem dla receptora uwalniającego GH. Grelina odgrywa krytyczną rolę w wielu procesach fizjologicznych regulacji homeostazy energetycznej poprzez stymulację pobierania pokarmu (stymulację ośrodką łaknienia, w mechanizmie zależnym od GH a także poprzez negatywną kontrolę wydzielania leptyny, wpływ na motorykę przewodu pokarmowego, sekrecję enzymów trawiennych, wydzielanie insuliny i wpływ na tkankę tłuszczową). Hamuje ponadto produkcję cytokin prozapalnych, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ , które mają również działanie anorektyczne [26,27]. Starsi pacjenci z CHF mają zazwyczaj niskie poziomy greliny co wiąże się z występowaniem sarkopenii [26].

Miostatyna, znana również jako GDF-8 (*growth/differentiation factor 8*), jest negatywnym regulatorem masy mięśniowej, ulega ekspresji przede wszystkim w mięśniach szkieletowych, gdzie działa jako czynnik indukujący zanik mięśni. Miostatyna ulega również ekspresji w mięśniu sercowym, gdzie wywiera efekt antyhipertroficzny, ale również nasilający włóknienie [28]. Wykazano, że ekspresja genu i białka miostatyny jest zwiększona u starszych mężczyzn w stosunku do osób młodszych [29]. Ponadto stwierdzono, iż podstawowa ekspresja mRNA miostatyny w mięśniu czworogłowym uda jest o około 50% wyższa w biopsjach pochodzących od pacjentów z CHF niż w biopsjach uzyskanych w kontrolnych grupach zdrowych, dopasowanych wiekowo osób [30]. Ponadto Heineke i wsp.[31] wykazali na modelu mysim, że miostatyna uwalniana z kardiomiocytów indukuje atrofię mięśni w CHF.

### Układ ubikwityna-proteasom (UPS)

Zaburzona równowaga między anabolizmem a katabolizmem białek miofibrilarnych prowadząca do zaniku mięśni, wynika przede wszystkim z nadmiernej aktywacji układu UPS.

UPS jest jednym z dwóch mechanizmów (obok lizosomalnego) rozkładu białek w komórce. Składa się z wielopodjednostkowej proteazy, która degraduje w proteasomach białka sprzężone uprzednio z ubikwityną. Układ ten indukowany w odpowiedzi na sygnalizację miostatyny, jest krytycznie zaangażowany w patogenezę sarkopenii [32]. Co ciekawe, UPS ulega również nadekspresji w mięśniach szkieletowych mięśni pacjentów z CHF, a wzrost ten wydaje się być indukowany przez cytokiny prozapalne, takie jak TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-1 [30].

### Apoptoza

W mięśniach szkieletowych, apoptoza wykazuje wyjątkowe cechy ze względu na wielojądrowy charakter miocytów i ścieżka ta powoduje raczej zanik włókien niż śmierć całej komórki. Kilka ścieżek apoptozy zostało powiązanych z atrofią mięśni związaną z wiekiem [33].

W mięśniach pacjentów z HF stwierdzono wyższą częstotliwość apoptozy jąder komórkowych w porównaniu z dopasowanymi wiekowo zdrowymi kontrolami [34].



## Leczenie

Sarkopenia i CHF mają wspólne ścieżki patogenezyczne, dlatego też należy spodziewać się, że interwencje terapeutyczne ukierunkowane na jedną z patologii niosą korzyść ogólną. Podejście wieloczynnikowe oparte na aktywności fizycznej, diecie oraz środkach farmakologicznych jest najefektywniejszą strategią. Kolejno przedstawiono przegląd metod leczenia, które mogą być jednocześnie ukierunkowane na dysfunkcję serca i sarkopenię.

## Aktywność fizyczna

Próby kliniczne i metaanalizy badań pacjentów z HFrEF wykazały, że ćwiczenia fizyczne w postaci usystematyzowanego treningu poprawiają tolerancję wysiłku fizycznego i jakość życia związaną ze zdrowiem. W kilku metaanalizach wykazano również zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia CHF i innych przyczyn, natomiast wpływ na zmniejszenie umieralności nie jest dostatecznie udokumentowany. W związku z tym, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca pacjentom z CHF regularne uprawianie ćwiczeń aerobowych, w celu poprawy wydolności fizycznej, jakości życia oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji. Zalecenie to również dotyczy osób z bardziej nasilonymi objawami, zespołem kruchości i chorobami współistniejącymi.

Ćwiczenia fizyczne są również uznawane za jedną z najskuteczniejszych interwencji w przypadku sarkopenii [35]. Uzasadnione jest więc przekonanie, że trening fizyczny może przynieść znaczącą korzyść terapeutyczną w u pacjentów z utratą masy mięśniowej w kontekście CHF. Wykazano, że ćwiczenia fizyczne oddziałują na większość szlaków, które uważa się za przyczynę ubytku masy mięśniowej: zmniejszają stres oksydacyjny, powodują spadek stężenia cytokin prozapalnych, hamują aktywność UPS oraz zmniejszają ekspresję miostatyny. Ponadto ćwiczenia fizyczne zwiększają napięcie nerwu błędnego i zmniejszają aktywność współczulną, poprawiając w ten sposób funkcję śródbłonna u pacjentów z CHF [36]. Trening oporowy powoduje wzrost syntezy białek mięśniowych oraz wzrost objętości włókien mięśniowych typu II, natomiast trening wytrzymałościowy (aerobowy) powoduje poprawę unaczynienia (wzrost gęstości kapilarów) i ukrwienia mięśni, podnosi pułap tlenowy. W związku z tym konsensus opracowany przez Europejską Asocjację Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji zaleca regularne uprawianie ćwiczeń

fizycznych w zapobieganiu ubytkowi masy ciała w CHF [37]. Potrzebne są przyszłe, szeroko zakrojone badania kliniczne, aby ustalić jaki rodzaj, częstość i czas trwania ćwiczeń fizycznych jest potrzebny do zmaksymalizowania korzyści i zmniejszenia ryzyka zdarzeń niepożądanych.

## Interwencje dietetyczne

Pożywienie będące źródłem odpowiednich składników odżywczych oraz stosownej energii jest kluczowe dla utrzymania masy mięśniowej i sprawności fizycznej zarówno u osób z sarkopenią jak i CHF. Białko jest podstawowym składnikiem odżywczym dla utrzymania i wzrostu masy mięśni szkieletowych. Uważa się, że dieta osób starszych powinna zawierać białko (ewentualnie w połączeniu ze specjalną suplementacją) w ilości 1,2 g/kg/mc, ze względu na osłabioną odpowiedź syntetyczną białek mięśniowych i osłabione poposiłkowe hamowanie ich rozpadu (oporność anaboliczna). Starsze osoby z zespołem kruchości lub osoby starsze, które cierpią na ostre lub przewlekłe schorzenia, potrzebują nawet większej ilości białka w diecie (tj. 1,2-1,5g/kg masy ciała/d) [38]. Taka podaż białka pozytywnie wpływa na zaburzoną równowagę katabolizmo-anaboliczną w mięśniach u osób z sarkopenią. Istotna jest zwłaszcza podaż pokarmów bogatych w aminokwasy egzogenne, zwłaszcza leucynę i izoleucynę, które promują biosyntezę białek mięśniowych. Hydroksy-metylo-maślan (HMB – *hydroxy-methyl-butyrat*) jest aktywnym metabolitem leucyny i ma olbrzymi wpływ na przebieg sarkopenii. Wykazano, że HMB hamuje rozkład i promuje biosyntezę białek mięśni, utrzymuje integralność błon komórkowych, ma działanie przeciwzapalne. Metaanaliza 3 badań wykazała, że suplementacja HMB u osób po 60 r.ż z sarkopenią lub zespołem kruchości zwiększa beztłuszczową masę ciała oraz zachowuje siłę i funkcję mięśni [39].

## Leczenie farmakologiczne

Wszyscy pacjenci z CHF powinni otrzymywać jako leki pierwszego rzutu inhibitory konwertazy (ACEI – *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), w razie ich nietolerancji blokery receptora angiotensyny (ARB – *angiotensin receptor blockers*, beta- blokery, antagonistów receptora mineralokortykoidowego w maksymalnych, tolerowanych dawkach oraz inhibitory SGLT-2 (*Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors*).

Oprócz dobrze udokumentowanego wpływu na przeżycie ACEI oraz ARB mają wiele efektów pozaser-

cowych, które mogą być wykorzystane w zapobieganiu utracie mięśni. Badania przedkliniczne sugerują, że inhibitory ACE i ARB posiadają właściwości chroniące mięśnie, obejmujące funkcję mitochondriów, stres oksydacyjny, wrażliwość na insulinę, sygnalizację tlenu azotu i stan zapalny [40].

Dowody naukowe w zakresie efektów klinicznych niosą sprzeczne wnioski. I tak analiza badania *Women's Health and Aging Study* przeprowadzona przez Onder i wsp. [41] wykazała, że uczestnicy, którzy przyjmowali ACEI w sposób ciągły przez okres 3 lat, mieli mniejszy spadek siły mięśniowej i prędkości chodu w porównaniu z osobami, które stosowały inhibitory ACE z przerwami lub wcale. Natomiast w nowszej metaanalizie stwierdzono, że leczenie inhibitorami ACE nie poprawiło znacząco dystansu marszu ani siły mięśniowej wśród starszych uczestników randomizowanych badań klinicznych [42].

W analizach badań Copernicus i CIBIS II wykazano, że karwedilol i bisoprolol zmniejszają ryzyko utraty masy ciała u pacjentów z CHF. Jednak poprawa masy ciała u tych pacjentów wydaje się wynikać przede wszystkim z zahamowania lipolizy i przyrostu masy tkanki tłuszczowej i nie można było wykazać żadnych efektów specyficznych dla mięśni [43].

Najnowsza grupa leków – inhibitory SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) jest już powszechnie stosowana u pacjentów z CHF ze względu na ich udowodnioną skuteczność w redukcji objawów, częstości hospitalizacji oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W kontraście do tego niepokojące są wyniki metaanalizy oceniającej wpływ tej grupy leków na skład ciała u chorych na cukrzycę typu 2, która wykazała niekorzystny efekt w postaci zmniejszenia masy mięśniowej [44]. Konieczne jest więc przynajmniej ostrożne ordynowanie tej grupy leków u osób z CHF i sarkopenią do czasu uzyskania wyników kolejnych badań.

Terapia zastępcza testosteronem może poprawić metabolizm i tolerancję wysiłku fizycznego u pacjentów z CHF. Wykazano dla niej wzrost beztłuszczowej masy ciała, wzrost szczytowego zużycia tlenu, dystansu 6 minutowego marszu w porównaniu z grupą kontrolną, co było pozwiązane ze stężeniem testosteronu w surowicy [45]. Jednakże leczenie testosteronem niesie ze sobą potencjalne ryzyko zwiększenia częstości występowania łagodnego przerostu i raka prostaty, obturacyjnego bezdechu sennego i powikłań zakrzepowych. Te efekty uboczne spowodowały

poszukiwania leków anabolicznych o korzystniejszym profilu terapeutycznym. Selektywne modulatory receptora androgenowego (SARMs – *selective androgen receptor modulators*) są grupą chemicznie syntetyzowanych małych cząsteczek, które działają jako agoniści/antagoniści receptora androgenowego. W przeciwieństwie do testosteronu leki te selektywnie rekrutują różne białka regulatorowe i czynniki transkrypcyjne w celu modulacji ekspresji genów. Ze względu na tę selektywność SARMs wykazują działanie tkankowo specyficzne, co może ułatwić uzyskanie pozytywnych efektów dla danej tkanki (np. mięśnia) bez efektów ubocznych poza celem (np. prostaty). SARMs są intensywnie badane od końca XX wieku, wykazują one duży potencjał w leczeniu chorób związanych z utratą mięśni, jednakże obecnie brak jest dowodów pochodzących z dużych badań na działanie mioprotekcyjne u chorych z CHF.

W badaniach klinicznych wykazano, że grelina i agoniści receptora greliny (anamorelina, capromorelina) istotnie zwiększają apetyt i masę ciała, a także mają korzystny wpływ na antagonizowanie rozpadu białek i utratę masy ciała w stanach katabolicznych związanych z CHF, wyniszczeniem nowotworowym, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc oraz w sarkopenii. Natomiast ich wpływ na zwiększenie siły mięśni i sprawność funkcjonalną u pacjentów obciążonych sarkopenią jest przedmiotem aktualnie toczących się badań.

Interesującą strategią przeciwdziałania utracie mięśni w różnych stanach chorobowych jest blokada działania miostatyny. Przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorom aktywiny typu 2 blokują wiązanie miostatyny na powierzchni miocytów – wyniki badań są niejednoznaczne, niektóre z nich wskazują mają korzystny wpływ na masę i siłę mięśni u osób z sarkopenią.

Metformina jest powszechnie stosowanym lekiem w leczeniu cukrzycy typu II, a ostatnio bada się jej potencjał w leczeniu sarkopenii. Aktywując AMPK (kinaza białkowa aktywowawana wysiłkiem) metformina wywiera pozytywny wpływ troficzny na mięśnie poprzez modulację wielu procesów biologicznych, takich jak wychwyt glukozy, oksydacja kwasów tłuszczowych, metabolizm białek i funkcja mitochondriów. Może również hamować rozwój sarkopenii poprzez hamowanie mediowanej przez NF-kappaB odpowiedzi zapalnej i stresu oksydacyjnego. Badania kliniczne oceniające wpływ metforminy u osób w podeszłym

wieku ze stanem przedcukrzycowym na masę i siłę mięśni oraz wydolność fizyczną są obecnie w toku lub na etapie zbierania danych.

## Podsumowanie

Sarkopenia jest rozpowszechniona u pacjentów z CHF prowadząc do pogorszenia i tak już złego rokowania. Dużo przesłanek wskazuje, że obydwa te stany mają wspólne ścieżki patogenetyczne i pozostają we wzajemnej interakcji. Niezbędne są dalsze badania eksperymentalne i kliniczne, które pozwolą na pogłębienie wiedzy w tym zakresie. Tymczasem należy zwrócić uwagę na wczesne wykrywanie i ewaluację sarkopenii

w celu wdrożenia kompleksowych interwencji opartych na odpowiednim odżywieniu, ćwiczeniach fizycznych i farmakoterapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Zyta Beata Wojszel  
Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
ul. Fabryczna 27, 15-471 Białystok  
☎ (+48 47) 710 42 42  
✉ zyta.wojszel@umb.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

- McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur. Heart J.*, 2021;42(36):3599-726, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review, *Eur. J. Heart Fail.*, 2016;18(3):242-52, doi: 10.1002/ehf.483.
- Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis, *Age Ageing*, 2019;48(1):16-31, doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Malmstrom TK et Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013;14(8):531-2, doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018.
- Beaudart C et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management, *BMC Geriatr.*, 2016;16(1):170, doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
- Perkisas Set al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update, *Eur. Geriatr. Med.*, 2021;12(1):45-59, doi: 10.1007/s41999-020-00433-9.
- Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, et al. D3 -Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019;10(1):14-21, doi: 10.1002/jcsm.12390.
- Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans, *Ageing Res. Rev.*, 2018;47:123-32, doi: 10.1016/j.arr.2018.07.005.
- Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, et al. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis, *J. Nutr. Health Aging*, 2020;24(1):83-90, doi: 10.1007/s12603-019-1267-x.
- Fülster S et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF), *Eur. Heart J.*, 2013;34(7):512-9, doi: 10.1093/eurheartj/ehs381.
- Zamboni M, Rossi AP, Corzato F, et al. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2013;13(1):58-67, doi: 10.2174/1871530311313010008.
- Drexler H, Riede U, Münzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure, *Circulation*, 1992;85(5):1751-9, doi: 10.1161/01.cir.85.5.1751.
- Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure, *Circ. Heart Fail.*, 2010;3(4):537-46, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773.
- Narici MV et Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance, *Br. Med. Bull.*, 2010;95:139-59, doi: 10.1093/bmb/ldq008.
- Schaap LA et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2009;64(11):1183-9, doi: 10.1093/gerona/glp097.
- Morley JE, Thomas DR et Wilson M-MG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006;83(4):735-43, doi: 10.1093/ajcn/83.4.735.
- Liguori I et al. Oxidative stress, aging, and diseases, *Clin. Interv. Aging*, 2018;13:757-72, doi: 10.2147/CIA.S158513.



18. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, et al. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure, *Am. Heart J.*, 1998;135(1):115-20, doi: 10.1016/s0002-8703(98)70351-5.
19. Bouzid MA, Filaire E, McCall A et Fabre C. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update, *Sports Med. Auckl. NZ*, 2015;45(9):1245-61, wrz. 2015, doi: 10.1007/s40279-015-0348-1.
20. Onder G et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iSIRENTE study, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006;291(4):E829-34, doi: 10.1152/ajpendo.00138.2006.
21. Saad F, Röhrig G, von Haehling S et Traish A. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men, *Gerontology*, 2017;63(2):144-56, 2017, doi: 10.1159/000452499.
22. Sakuma K et Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function, *Int. J. Endocrinol.*, 2012;127362, doi: 10.1155/2012/127362.
23. Cittadini A et al. Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome predicts outcome in heart failure: the T.O.S.C.A. Registry, *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021;28(15):1691-700, doi: 10.1093/eurjpc/zwab020.
24. Kontoleon PE et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure, *Int. J. Cardiol.*, 2003;87(2-3):179-83, doi: 10.1016/s0167-5273(02)00212-7.
25. Yoshihisa A et al. Relation of Testosterone Levels to Mortality in Men With Heart Failure, *Am. J. Cardiol.*, 2018;121(11):1321-7, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.052.
26. Müller TD et al. Ghrelin, *Mol. Metab.*, 2015;4(6):437-60, doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
27. Dixit VD et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, *J. Clin. Invest.*, 2004;114(1):57-66, doi: 10.1172/JCI21134.
28. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkenin JD, et al. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting, *Am. J. Physiol. – Heart Circ. Physiol.*, 2011;300(6):H1973–H1982, doi: 10.1152/ajpheart.00200.2011.
29. Léger B, Derave W, de Bock K, et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation, *Rejuvenation Res.*, 2008;11(1):163-175B, doi: 10.1089/rej.2007.0588.
30. Gielen S et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study, *Circulation*, 2012;125(22):2716-27, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047381.
31. Heineke J et al. Genetic deletion of myostatin from the heart prevents skeletal muscle atrophy in heart failure, *Circulation*, 2010;121(3):419-25, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882068.
32. Sakuma K et Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012;3(2):77-94, doi: 10.1007/s13539-011-0052-4.
33. Marzetti E et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging, *ScientificWorldJournal*, 2010;10:340-9, doi: 10.1100/tsw.2010.27.
34. Filippatos GS et al. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia, *Int. J. Cardiol.*, 2003;90(1):107-13, doi: 10.1016/s0167-5273(02)00535-1.
35. Forbes SC, Little JP et Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health, *Endocrine*, 2012;42(1):29-38, doi: 10.1007/s12020-012-9676-1.
36. Flynn KE et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial, *JAMA*, 2009;301(14):1451-9, doi: 10.1001/jama.2009.457.
37. Piepoli MF et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, *Eur. J. Heart Fail.*, 2011;13(4):347-57, doi: 10.1093/eurjhf/hfr017.
38. Bauer J et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013;14(8):542-59, doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
39. Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, et al. The Effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review, *J. Nutr. Health Aging*, 2019;23(2):145-50, doi: 10.1007/s12603-018-1153-y.
40. Carter CS et al. Differential effects of enalapril and losartan on body composition and indices of muscle quality in aged male Fischer 344  $\times$  Brown Norway rats, *Age Dordr. Neth.*, 2011;33(2):167-83, doi: 10.1007/s11357-010-9196-y.
41. Onder G et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study, *Lancet Lond. Engl.*, 2002;359(9310):926-30, doi: 10.1016/s0140-6736(02)08024-8.
42. Zhou L, Xu L, Wang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Physical Function in Elderly Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Drugs Aging*, 2015;32(9):727-35, doi: 10.1007/s40266-015-0288-3.
43. Lainscak M, Keber I et Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study, *Int. J. Cardiol.*, 2006;106(3):319-22, doi: 10.1016/j.ijcard.2005.01.061.
44. Pan R, Zhang Y, Wang R, et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials, *PloS One*, 2022;17(12):e0279889, doi: 10.1371/journal.pone.0279889.
45. Caminiti G. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009;54(10):919-27, doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.