

## МУСКУЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СТАРЕЕНЕ

Стоянка Владева , Валери Николов, Мирослава Петкова

*Тракийски университет, Медицински факултет*

*6000 Стара Загора, България*

[drvladeva@mf.uni-sz.bg](mailto:drvladeva@mf.uni-sz.bg)

## AGE-RELATED MUSCLE DYSFUNCTION

**Stoyanka Vladeva, Valeri Nikolov, Miroslava Petkova**

*Trakia University, Medical Faculty*

*6000 Stara Zagora, Bulgaria*

[drvladeva@mf.uni-sz.bg](mailto:drvladeva@mf.uni-sz.bg)

### SUMMARY

In recent years a rapid evolution in the development of ideas for changes in muscle aging occurred. In an effort to be accurate and comprehensive, scientists use different definitions for the status of muscle dysfunction in the elderly in order to reach the most appropriate diagnostic arrangement according to the rules of traditional medicine. This overview presents the chronology of the main concepts, their nature and role, contributing to the diagnosis of muscle disorders in aging.

**Keywords:** *muscle dysfunction, aging, definitions*

Старееенето на мускулите е процес, който се предизвиква от физиологични и патологични механизми(3,25). Старееещите мускули се характеризират с намаляване на броя, атрофия и постепенно увеличаване на разкъсаните напречноабраздени и цитохром С-оксидазонегативните влакна. Наблюдава се генерализирана загуба на мускулна тъкан и увеличаване на вътремускулните мазнини. Степента на тези промени много варира индивидуално и не винаги ясно може да се отдиференцира нормалната възрастовопредизвикана слабост от клинично значимо мускулно заболяване(6). Мускулната маса е строго свързана с възрастта, като физиологично между 20 и 80 годишна възраст човек губи до 50% от нея.

**Саркопенията** (на гръцки термин Sarx - тяло, плът + Penia - намаление) е синдром на прогресивна и генерализирана загуба на мускулна маса, който води до инвалидност, лошо качество на живот и последваща смърт(2,4). Дължи се на намалена синтеза на мускулни белтъци, поради ниската физическа активност и намаления внос на аминокиселини. Саркопенията е състояние, което се приема като нормален белег на промените в мускулите при възрастни. Тя е част от естественното старееене на организма(17,24). Нейното началото е около 65 годишна възраст. Патофизиологията на саркопенията и включването на неврологични и мускулни промени са резултат от множесво фактори(4,5). Саркопенията не включва кахексия и промените в мускулите в резултат на периферносъдови болести. Изследва се с дензитометър тип двойноенергийна абсорбциметрия на цяло тяло, биоелектричен импеданс, магнитнорезонансен метод, компютърна томография, изследване обиколката на крайниците(горен и/или долен), ултразвуково изследване(16).

**Скрининг на саркопенията:** Включва Всички лица над 60-годишна възраст, които:

1. Често падат
2. Чувстват намалена скорост на ходене
3. Имат чести хоспитализации
4. Залезават
5. Имат проблеми със ставането от стол

6. Имат нужда да използват помощно средство при ходене

Ключ към лечението на саркопенията са постоянните физически тренировки. Задължителни са добавка на протеини, успоредно с тренировките и лекарства, притежаващи мускулен анаболен ефект.

**Кратопения** (Kratopenia, Thinamopenia) се нарича състояние на загуба на мускулна сила или устойчивост. Изследва се с изометрични (динамометрия) или изотонични тестове.

С **динапения** се означава дефицита на мускулна мощност и теста за сила по бързина. Оценя се чрез скоростта на походката ( норма над 1 м/сек) или разстоянието, което се изминава за 6 минути, тест за изкачване на стълби. Динапенията или загубата на мускулна сила се проявява по-рано от саркопенията и е последователно свързана със слабостта и смъртността(11).

**Общата слабост** се определя като функционално увреждане, което значимо повлиява способността на човека да извършва ежедневните си активности.

**Слабостта, свързана с възрастта (frailty)** се характеризира с намаляване на физиологичните резерви във всяка система на организма. Това води до увеличена предразположеност към заболявания с напредване на възрастта, както и до повишена склонност към обща слабост в процеса на стареене. Слабостта, свързана с възрастта се дефинира чрез умората, аеробната резистентност и загубата на тегло при стари хора. За определянето се използват CHS(Fried), IANA или SOF критериите. Fried и колектив са предложили следната група от критерии за дефиниция на **слабостта при възрастни хора(8)**:

1. Неумишлена загуба на тегло
2. Намалена физическата активност – оценявана с интензивност на упражнения (бягане, ходене, плуване, градинарство, каране на велосипед) за 1-2 часа седмично или ходене, танцуване, риболов за 4 часа седмично
3. Намалена обичайната скорост на походка, измерена след изпробване на пациента в продължение на 4-метрова пътека. Бавна скорост на ходене се счита ако пациентът се движи повече от 4 секунди (т.е. походката се ускорява по-бавно от 1 метър / секунда), за да се изпълни задачата.
4. Намалена мускулна сила, измерена на ръката с динамометър.
5. Намалена мускулна маса, измерена според пола с апарат за *двойна енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)*.

*Пациентът се счита със сигурност възрастово слаб, ако има три или повече от тези критерии*

*Възможно слаб е възрастен, който има само един или два от петте критерия.*

С **disability**(инвалидност) се означава невъзможност за извършване на ежедневни дейности и самообслужване. За доказване се използват ADLs, Barthel или Функционален индекси.

**Потенциални серумни маркери за мускулна дисфункция са:**

1. **CreatineKinase**- намалява с възрастта и се увеличава с упражнения
2. **Aldolase(A)**-намалява с възрастта, корелира със скоростта на походката
3. **CoEnzymeQ**- намалява с възрастта корелира с чистата мускулна маса
4. **MLC-1**- намалява с възрастта
5. **TroponinT**- увеличава се с възрастта
6. **Creatine** -корелира с чистата мускулна маса
7. **Myoglobin** - увеличава се с възрастта и с упражненията

8. **Creatinine(U) /Cystatin(C)** намалява с възрастта, корелира с мускулатурата
9. **N-terminal propeptideIII collagen-** намалява с възрастта

Промените на мускулите с възрастта могат да се обективизират с образни изследвания като ядреномагнитен резонанс, компютърна томография и ултразвуково изследване. Най-големи надежди се възлагат на прилагането на магнитнорезонансните изследвания(19, 22).

Пълни изследвания на миопатиите в напреднала възраст са оскъдни. Laguno и др. (2002) са проучили мускулни биопсии на 239 пациенти над 65 години и в 36% от тях са диагностицирани специфични миопатии(7). Установили са, че повечето от причините за миопатии се дължат на възпаление или васкулит. Те са определили в 9% като дистрофии или вродени миопатии и в 10% - метаболитни миопатии при тези пациенти.

Някои генетично обусловени миопатии могат да се изявят в късна възраст и са с различна тежест(13). Крайнично поясните-мускулни дистрофии (LGMD) са хетерогенна група от мускулни заболявания, засягащи предимно тазова и раменна област(18). Има осем автозомно-доминантно (LGMD1) и 23 автозомно-рецесивни (LGMD2) гени или локуси, определени до момента (12). Възрастта при началото на LGMD1 група заболявания е обикновено преди 50-годишна възраст но случаи с късно начало също са били съобщени(12). LGMD1D се причинява от хетерозиготни мутации в DNAJB6 ген (20). Симптомите започват в проксималната част на долните крайници на възраст 20-60 години (19). Слабостта прогресира много бавно и повечето от тях остават амбулаторно неразпознати дори при много напреднала възраст, въпреки че пациентите имат типична клатеща се походка. LGMD2L формата на заболяване, причинено от ANO5 генна мутация клинично може да бъде много лека или дори безсимптомно протичаща, особено при пациенти от женски пол (15).

Миотоничните дистрофии са най-често срещаните форми на мускулна дистрофия при възрастни. Липсват точни епидемиологични данни за миотонична дистрофия тип 2 (DM2). Предполага се, че клинично проявената честота на DM2 е 1 на 5000 (21). Преобладава унаследяването на CCTG N спрямо CNBP ген (по-рано известен като ZNF9 ген) (10). Фенотипът на DM2 е силно променлив по тежест и се характеризира сред възрастни с късно начало на проксимална мускулна слабост, миалгия и миотония. Освен симптомите на скелетната мускулатура, може да са налице нарушена сърдечната проводимост, катаракта, хормонални проблеми като инсулинова резистентност, леко церебрално участие и увеличени чернодробни ензими ( 22).

Други състояния, при които е известна причината за мускулно увреждане при възрастните хора са например застойна сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест, диабетна полиневропатия или средно недохранване.

През 2014г се предложи понятието **Функционален дефицит на скелетната мускулатура (SMFD)** за означаване на мускулните дисфункции в периода на стареене(1). SMFD обединява набор от диагнози, включващи сакропения и други свързани с възрастта мускулни дисфункции. Свързаните с възрастта загуби на мускулната дейност, в резултат на физическо увреждане, само отчасти обясняват намаляване на мускулната маса и вероятно други патофизиологични фактори допринасят за увреждания в мускулната дейност с процеса на стареене(3). Надеждата е, че то обединява разнообразието от промените в състоянието на мускулите, водещи до клинично значими двигателни увреждания, някои от които са вече добре дефинирани, а други не. Като критерии за SMFD се предлагат измервания за мускулна дейност- сила, мощ, уморяемост. Необходимо е да се утвърждават и усъвършенстват предлаганите диагностични критерии. Това включва оценка на стойността на алтернативни мерки за физическо увреждане и мускулна производителност при различни популации, включително такива със съществена физическа недостатъчност, както и повече информация

относно чувствителност на мерки за физическо увреждане на промените в мускулната дейност, както и от чувствителността на промени в мускулната дейност при промени в мускулната маса.

SMFD осигурява рамка за диагностична специфичност според настоящото разбиране на патологичните механизми, отговорни за свързаните с възрастта увреждания в мускулната функция. Определянето на ролята на неврогенни специфични фактори, мускулни фактори или системни фактори може да доведе до характеризиране на специфични подвидове на свързана с възрастта сакропения и дупарения, до нови методи за тяхното диагностициране и идентификация на нови терапевтични цели(8,23). Понятието "SMFD", което включва различни етиологични фактори, може да осигури мащаб за разработване на диагностични категории, които са полезни както за клиничната практика, така и за научните изследвания.

### References

1. Correa-de-Araujo, R., and Hadley, E. Skeletal muscle function deficit: a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2014, 69, 591–594. doi:10.1093/gerona/glt208
2. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., and Landi, F. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* (2010). 39, 412–423. doi:10.1093/ageing/afq034
3. Doherty, T. J. Physiology of aging. Invited review: aging and sarcopenia. *J. Appl. Physiol* (2003). 95, 1717–1727.
4. Edström, E., Altun, M., Bergman, E., Johnson, H., Kullberg, S., Ramírez-León, V., et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiol. Behav.* (2007). 92, 129–135. doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.040
5. Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., and Kenny, A. M. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*(2002).. 57, M772–M777. doi:10.1093/gerona/57.12.M772
6. Lacomis, D., Chad, D. A., and Smith, T. W. Myopathy in the elderly: evaluation of the histopathologic spectrum and the accuracy of clinical diagnosis. *Neurology* (1993). 43, 825–828. doi:10.1212/WNL.43.4.825
7. Laguno, M., Miró, O., Perea, M., Picón, M., Urbano-Márquez, A., and Grau, J. M. Muscle diseases in elders: a 10-year retrospective study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* (2002). 57, M378–M384. doi:10.1093/gerona/57.6.M378
8. Lang T, Streeper T, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TR. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention and assessment. *Osteoporosis*. 2010;21:543–559.
9. Lexell, J., Taylor, C. C., and Sjostrom, M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.* (1988). 84, 275–294. doi:10.1016/0022-510X(88)90132-3
10. Liquori, C. L., Ricker, K., Moseley, M. L., Jacobsen, J. F., Kress, W., Naylor, S. L., et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* (2001). 293, 864–867. doi:10.1126/science.1062125
11. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:28–40.
12. Nigro, V., and Savarese, M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* (2014). 33, 1–12.
13. Palmio J., B. Udd. Borderlines between sarcopenia and mild late-onset muscle disease *Front. Aging Neurosci.*, 29 September 2014 | doi: 10.3389/fnagi.2014.00267
14. Patel, H. P., Syddall, H. E., Jameson, K., Robinson, S., Denison, H., Roberts, H. C., et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) definition: findings from the hertfordshire cohort study (HCS). *Age Ageing* (2013). 42, 378–384. doi:10.1093/ageing/afs197

15. Penttilä, S., Palmio, J., Suominen, T., Raheem, O., Evilä, A., Muelas Gomez, N., et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* (2012). 78, 897–903. doi:10.1212/WNL.0b013e31824c4682
16. Rolland, Y., Czerwinski, S., Abellan Van Kan, G., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J. Nutr. Health Aging* (2008)12, 433–450. doi:10.1007/BF02982704
17. Ryall, J. G., Schertzer, J. D., and Lynch, G. S. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* (2008). 9, 213–228. doi:10.1007/s10522-008-9131-0
18. Sandell, S., Huovinen, S., Sarparanta, J., Luque, H., Haapasalo, H., Hackman, P., et al. The enigma of 7q36 linked autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* (2010). 81, 834–839. doi:10.1136/jnnp.2009.192351
19. Sandell, S., Mahjneh, I., Palmio, J., Tasca, G., Ricci, E., and Udd, B. “Pathognomonic” muscle imaging findings in DNAJB6 mutated LGMD1D. *Eur. J. Neurol.* (2013). 20, 1553–1559. doi:10.1111/ene.12239
20. Sarparanta, J., Jonson, P. H., Golzio, C., Sandell, S., Luque, H., Screen, M., et al. Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy. *Nat. Genet.* (2012). 44, S1–S2. doi:10.1038/ng.1103
21. Suominen, T., Bachinski, L. L., Auvinen, S., Hackman, P., Baggerly, K. A., Angelini, C., et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* (2011). 19, 776–782. doi:10.1038/ejhg.2011.23
22. Udd, B., and Krahe, R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* (2012). 11, 891–905. doi:10.1016/S1474-4422(12)70204-1
23. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Current Opin Rheumatol.* 2012;24:623–627.
24. Wang, C., and Bai, L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr. Gerontol. Int.* (2012). 12, 388–396. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00851.x
25. Wattjes, M. P., and Fischer, D. “Normal aging muscle tissue,” in *Neuromuscular Imaging*, . (2013). eds M. P. Wattjes and D. Fischer (New York, NY: Springer), 101–107.