

Остеосаркопения как звено кардиоренального континуума

Р.В.Голубев

НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

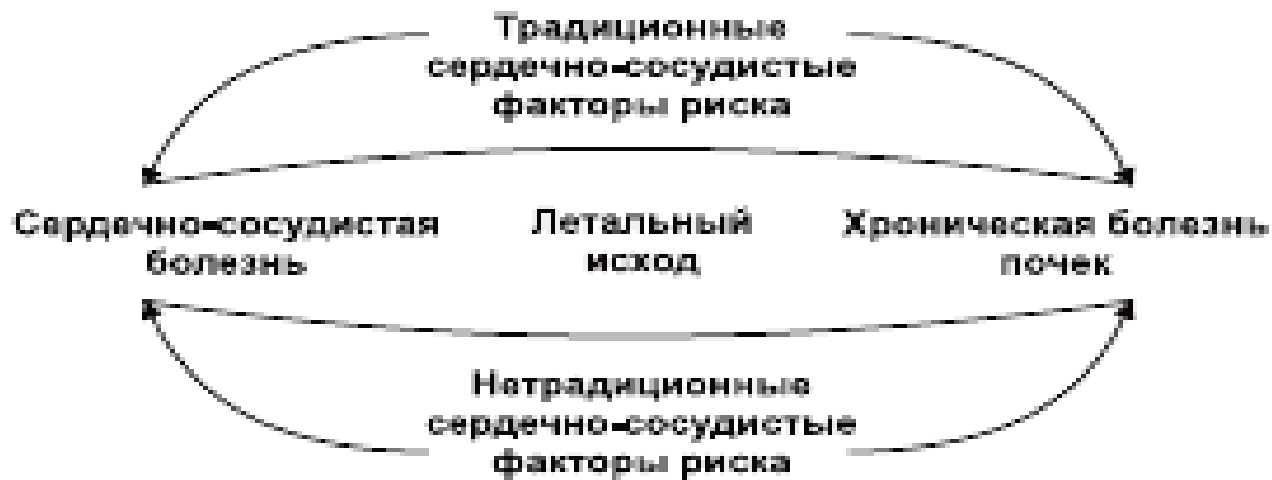
23.11.2017

А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков

КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ

Кардиоренальный континуум – патофизиологическая концепция, в соответствии с которой патологические процессы в сердечнососудистой системе и почках взаимообусловлены, выстраиваются по механизму обратной связи и формируют своеобразный порочный круг.

При этом кардиоваскулярные факторы риска являются одновременно и факторами риска поражения почек.



Кардиоренальный синдром (*C. Ronco et al., 2007*)

Acute cardiorenal syndrome	CRS Type 1	Abrupt worsening of cardiac function leading to acute kidney injury (AKI), e.g. acute coronary syndrome, acute decompensated heart failure or cardiogenic shock causing acute heart failure and then renal dysfunction
Chronic cardiorenal syndrome	CRS Type 2	Chronic abnormalities in cardiac function causing progressive chronic kidney disease (CKD), e.g. congestive cardiac failure and chronic heart failure
Acute renocardiac syndrome	CRS Type 3	Sudden worsening of renal function causing acute cardiac dysfunction, e.g. uremic cardiomyopathy secondary to acute renal failure, acute kidney ischemia or glomerulonephritis that leads to acute cardiac injury and/or dysfunction (such as acute myocardial infarction, ischemia, congestive heart failure, pulmonary edema, and arrhythmia)
Chronic renocardiac syndrome	CRS Type 4	Condition of primary CKD leading to an impairment of the cardiac function and/or increased risk of adverse cardiovascular events, e.g. left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure secondary to renal failure, extreme burden of cardiovascular disease (CVD) risk in patients with CKD, such as chronic glomerular disease and autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)
Secondary cardiorenal syndrome	CRS Type 5	Systemic disorders causing both cardiac and renal dysfunction, e.g. septic shock, vasculitis, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, infections, drugs, toxins, connective tissue disorders

Остеосаркопения –
комбинация саркопении и остеопении/остеопороза

*Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider
'sarco-osteopenia'. J Clin Densitom 2009; 12:413–416*

Остеопороз – системное поражение скелета, характеризующееся снижением массы костей и повреждением костной микроархитектуры, что приводит к возрастанию хрупкости костей и риску переломов

Различие между остеопенией и остеопорозом количественное и основано на результатах денситометрии костей:
снижение плотности костей на 1 – 2,5 σ : остеопения
снижение более чем на 2,5 σ : остеопороз

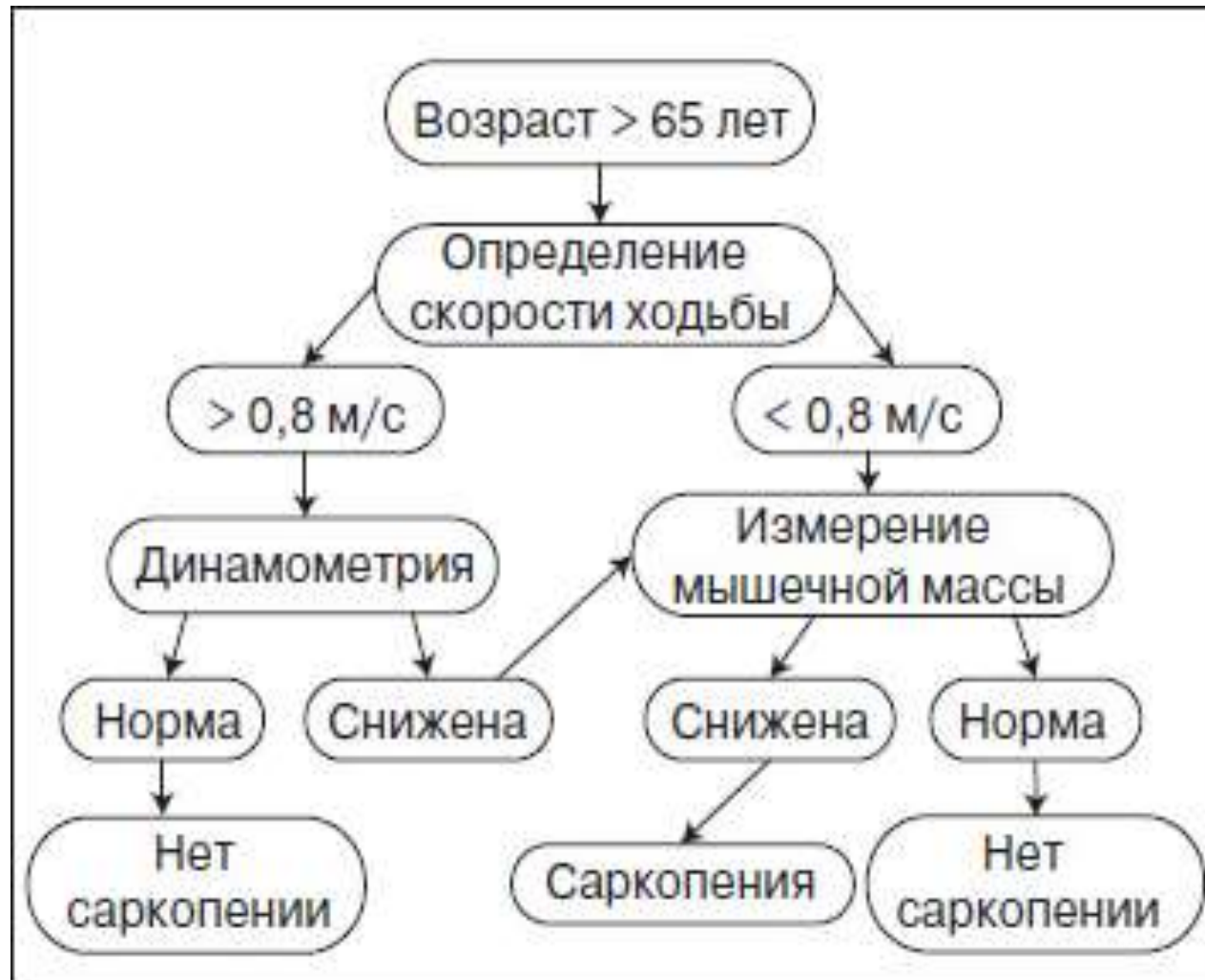
Саркопения (M62.84) - синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (производительности) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению рисков неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [EWGSOP, 2010]

Пресаркопения - ↓ мышечной массы

Саркопения - ↓ мышечной массы + ↓ силы **или** работоспособности

Тяжелая саркопения - ↓ мышечной массы + ↓ силы **и** работоспособности

Алгоритм диагностики первичной саркопении (EWGSOP, 2010)



Критерии, методы оценки и референтные значения диагноза саркопении

Группа исследователей	Критерий	Метод оценки	Референтные значения
Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP)	Низкая мышечная масса Низкая мышечная сила и/или функция	Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ) по данным ДРА или индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) по данным БИМ Сила хвата кисти Скорость походки	АСМИ и ИМСМ: снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений лиц молодого (18-39 лет) возраста или следующие границы: АСМИ – М: $\leq 7,26$ кг/м ² ; Ж: $\leq 5,5$ кг/м ² ИМСМ – М: тяжелая саркопения $\leq 8,5$ кг/м ² ; умеренная – 8,51-10,75 кг/м ² ; норма $\geq 10,76$ кг/м ² Ж: тяжелая саркопения $\leq 5,75$ кг/м ² ; умеренная – 5,76-6,75 кг/м ² ; норма $\geq 6,76$ кг/м ² М: < 30 кг; Ж: < 20 кг < 0,8 м/с
Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN)	Низкая мышечная масса Низкая мышечная сила и/или функция	Не уточнен Скорость походки или функциональные тесты, используемые в гериатрии	Снижение мышечной массы более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности Скорость походки < 0,8 м/с по данным 4-минутного теста с ходьбой

АСМИ=АММ (кг)/квадрат роста (м)

АММ, нормализованная по индексу массы тела (ИМТ)= АСМИ /ИМТ

ИМСМ=общая масса скелетной мускулатуры тела (кг)/ квадрат роста (м)

ИТМТ=тощая масса тела (кг)/квадрат роста (м)

Критерии, методы оценки и референтные значения диагноза саркопении (продолжение)

Группа исследователей	Критерий	Метод оценки	Референтные значения
Международная рабочая группа по саркопении (IWGS)	Низкий индекс тощей массы тела Низкая мышечная функция	АСМИ по данным ДРА или ИТМТ по данным БИМ или ДРА Скорость походки или функциональные тесты, используемые в гериатрии	АСМИ или ИТМТ < 20 перцентиля для здоровых молодых людей или АСМИ - М: $\leq 7,23$ кг/м ² ; Ж: $\leq 5,67$ кг/м ² Скорость походки < 1 м/с по данным 4-минутного теста с ходьбой
Фонд национальных институтов здоровья США (FNIH)	Низкая мышечная масса Низкая мышечная сила	АММ, нормализованная по индексу массы тела по данным ДРА Сила хвата кисти	АММ, нормализованная по индексу массы тела – М: < 0,789; Ж: < 0,512 М: < 26 кг; Ж: < 16 кг
Общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих заболеваний (ISSCWD)	Низкая мышечная масса Ограничение подвижности	Мышечные индексы по данным ДРА, КТ, МРТ, УЗИ или БИМ Скорость походки	Снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности < 1 м/с или дистанция < 400 м при 6-минутном тесте

Снижение массы мышц на 5% за три месяца или на 10% за 6 месяцев независимо от использованного метода (Carrero, 2016)

Кахексия – комплексный метаболический синдром, обусловленный наличием тяжелого заболевания, и характеризующийся уменьшением мышечной массы чаще всего в сочетании с потерей жировой ткани

Старческая астения (frailty) – ассоциированный с возрастом синдром, характеризующийся угасанием совокупности физиологических функций и снижением резервов организма, приводящий к увеличению риска неблагоприятных исходов (госпитализация, инвалидность, смерть) при воздействии даже незначительных по силе стрессорных факторов

Недостаточность питания (malnutrition)

Белковоэнергетическая недостаточность (БЭН) - одновременное истощение запасов белка и энергии в организме пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), приводящее к снижению не только мышечной массы, но и массы жировой ткани

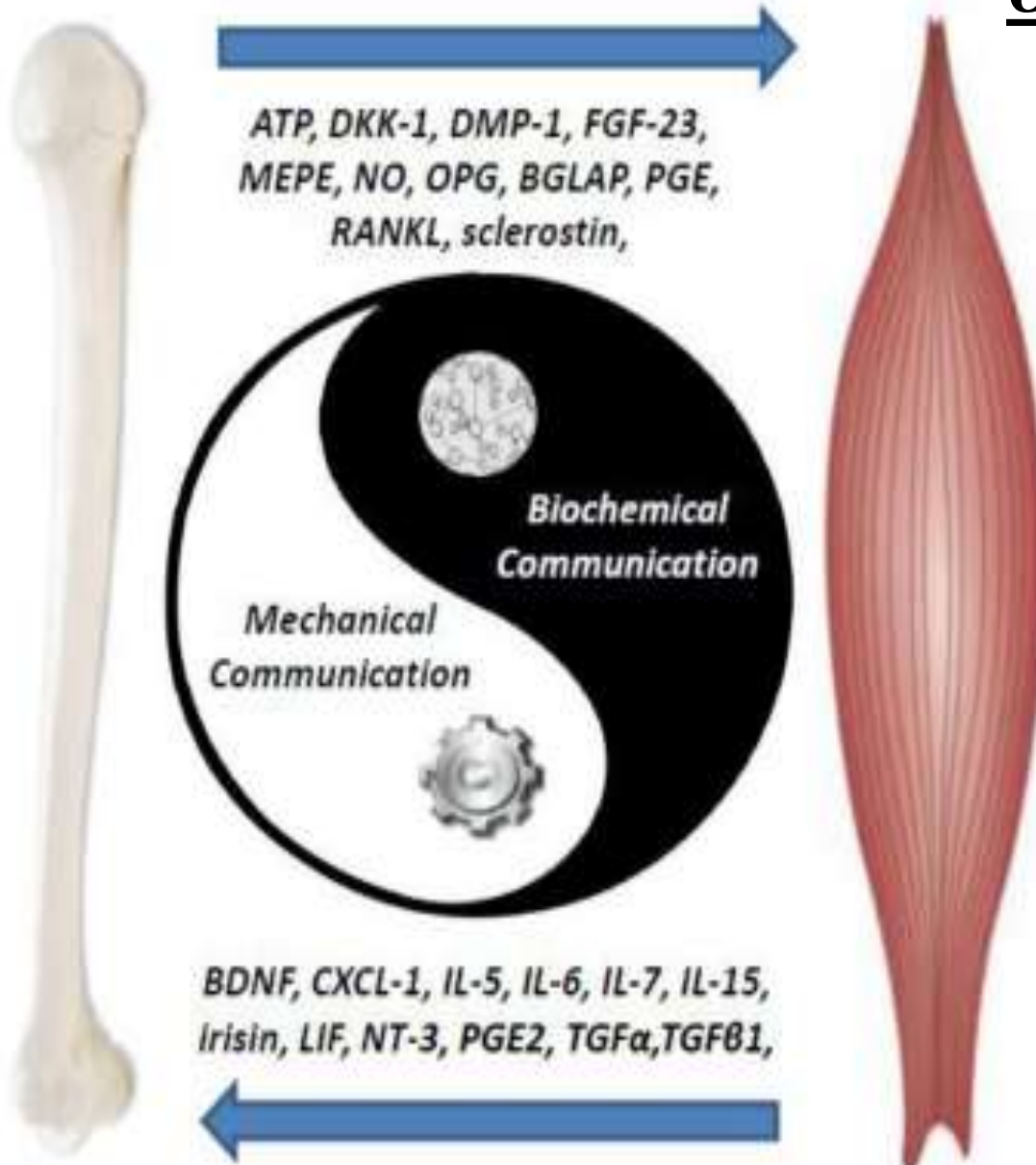
Уремическая миопатия (*G. Serratrice, 1967*)

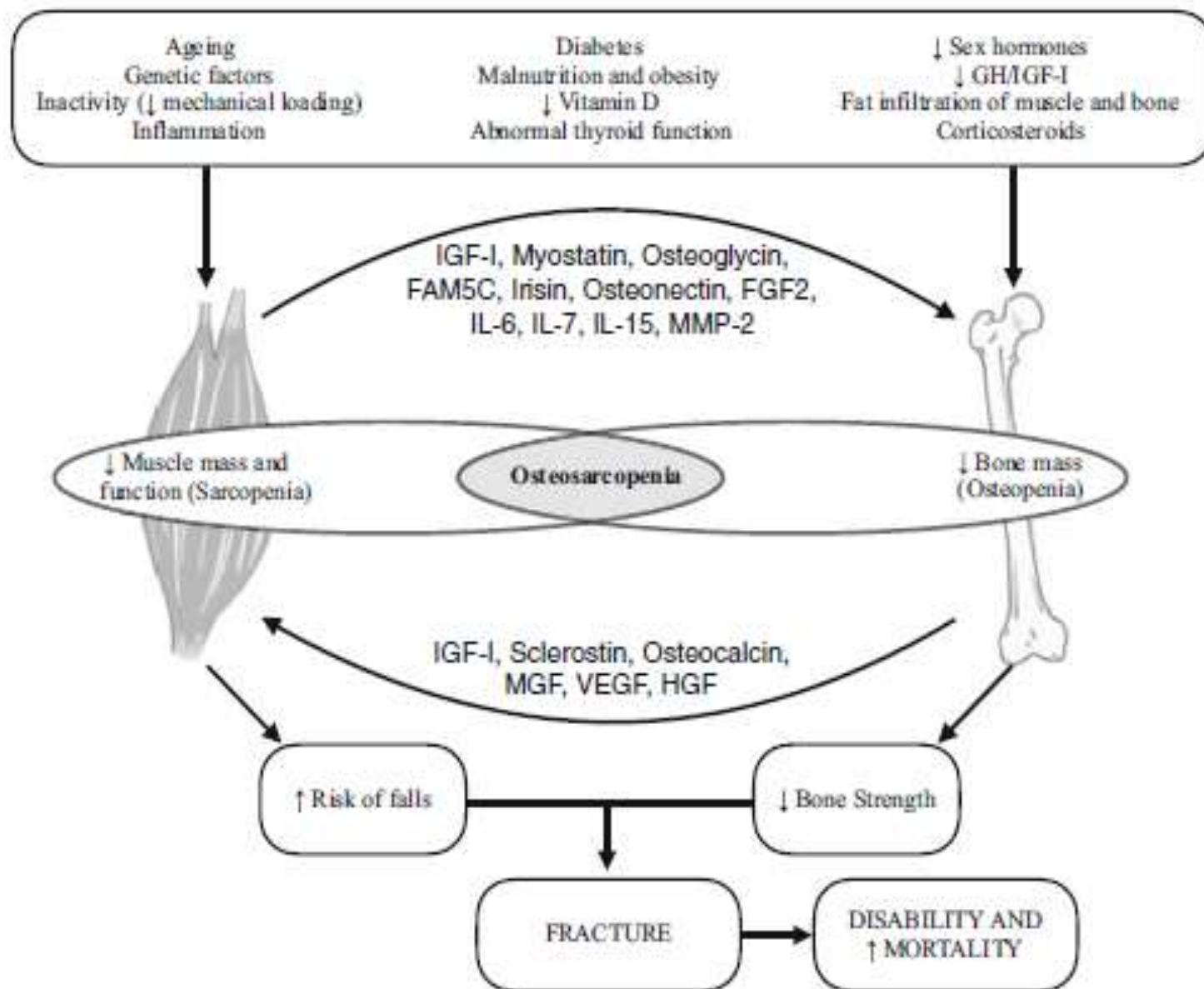
Скелетная мускулатура:

- крупнейший резерв белка
- место активной утилизации глюкозы и жирных кислот
- обеспечивает витальные двигательные функции: дыхание, жевание, глотание
- орган терморегуляции
- секреторный орган

Дефицит (недостаточность) функции скелетной мускулатуры
(skeletal muscle function deficit, SMFD, *R. Correa-de-Araujo 2014*)

Остеосаркопения





Аддитивный эффект саркопении и остеопороза в отношении риска падений и переломов

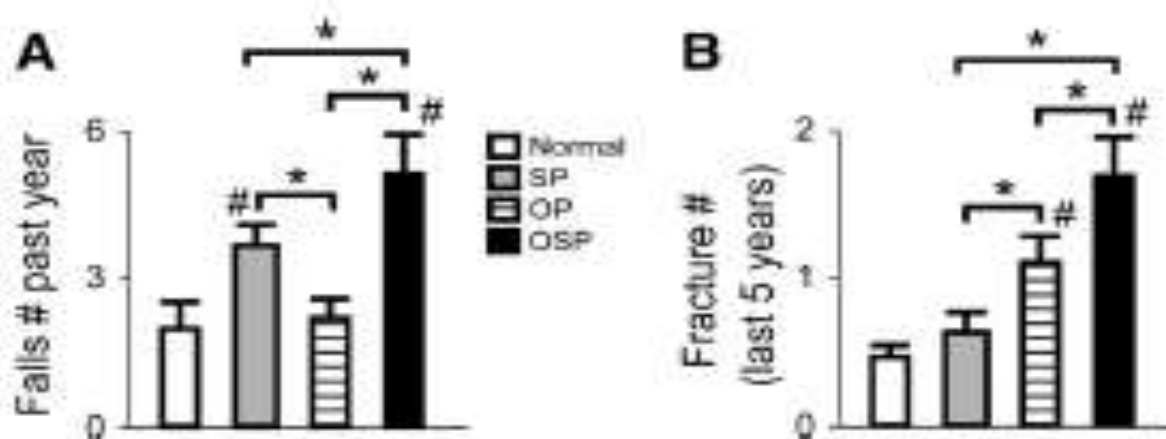
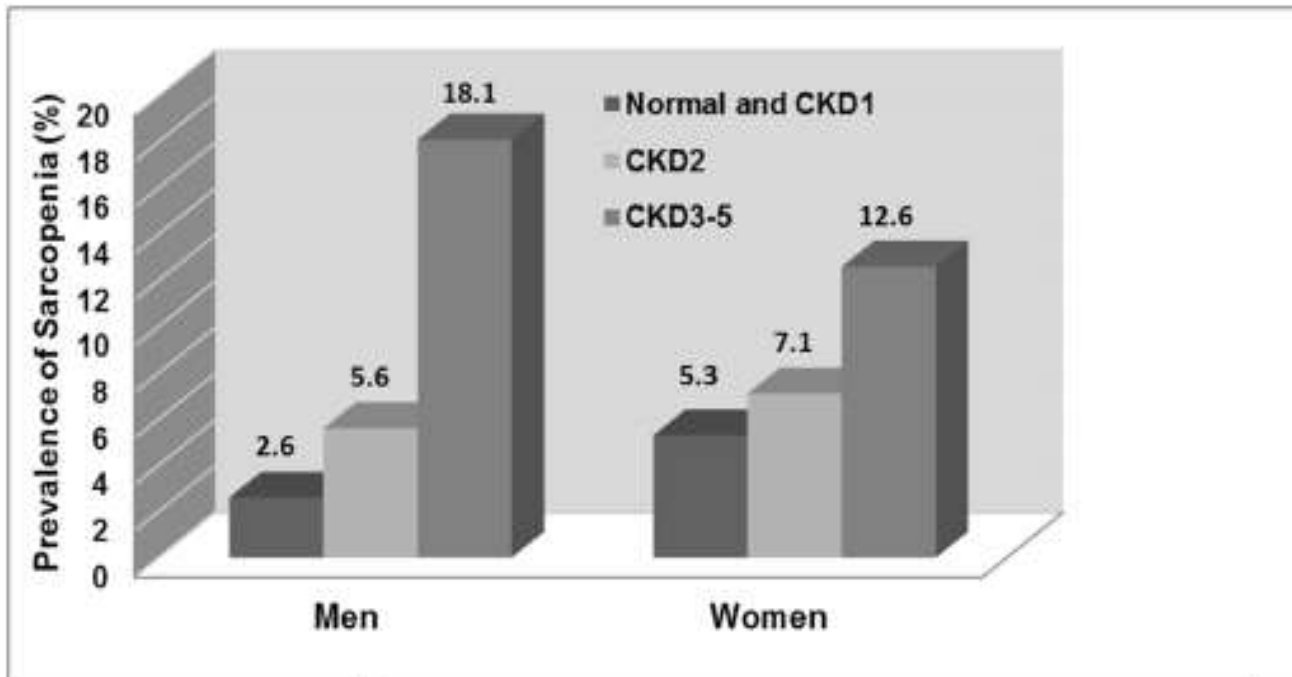


Fig. 3 Higher prevalence of falls and fractures in osteosarcopenic subjects. The figure compares the mean (\pm SD) number of self-reported falls (past 6 months) (a) and fractures (last 5 years) (b) amongst the participants of the Nepean Osteoporosis and Frailty Study. The osteosarcopenic (OSP) group showed the higher self-reported prevalence of falls and fractures as compared with the other groups. SR sarcopenic, OP osteopenic/osteoporotic. As expected, falls were more prevalent in the SP group as compared with the OP and normal groups. Fractures were more prevalent in the OP group as compared with the normal and SP groups. * $p < 0.01$, # $p < 0.01$ vs. normal (fallers with no SP/no OP). Adapted from Huo et al. [58]

Остеосаркопения как звено кардиоренального континуума:

1. Остеосаркопения имеет общие факторы риска с болезнями почек и сердечно-сосудистой системы?
2. Болезнь почек и сердечно-сосудистой системы – факторы риска развития остеосаркопии?
3. Наличие остеосаркопии ухудшает прогноз при этих болезнях?
4. Остеосаркопения является фактором риска развития болезни почек и сердечно-сосудистой системы?

Распространенность саркопении среди лиц, имеющих ХБП

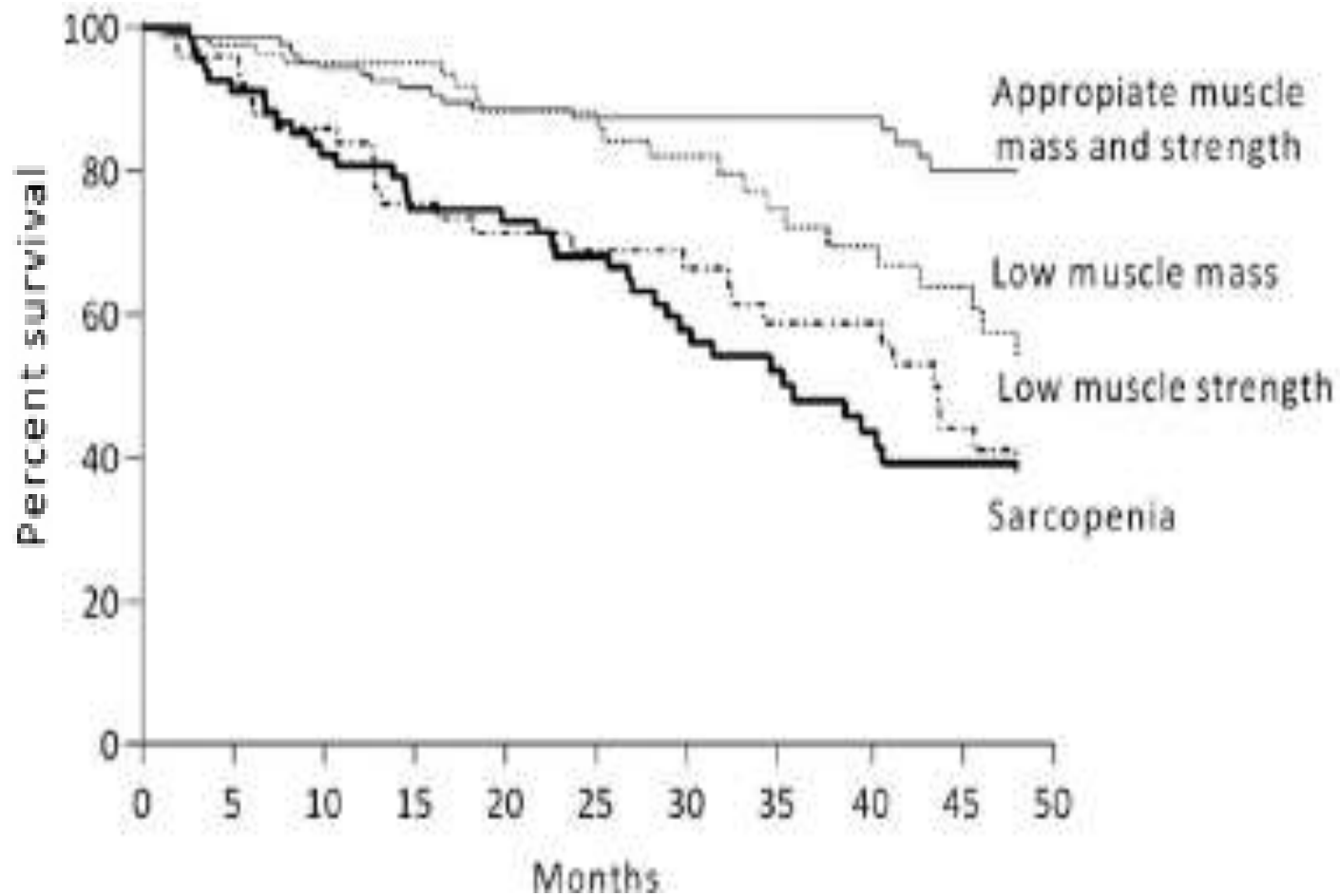


*SJ Moon et al, 2015
(KHANES IV-V,
2008-2011)*

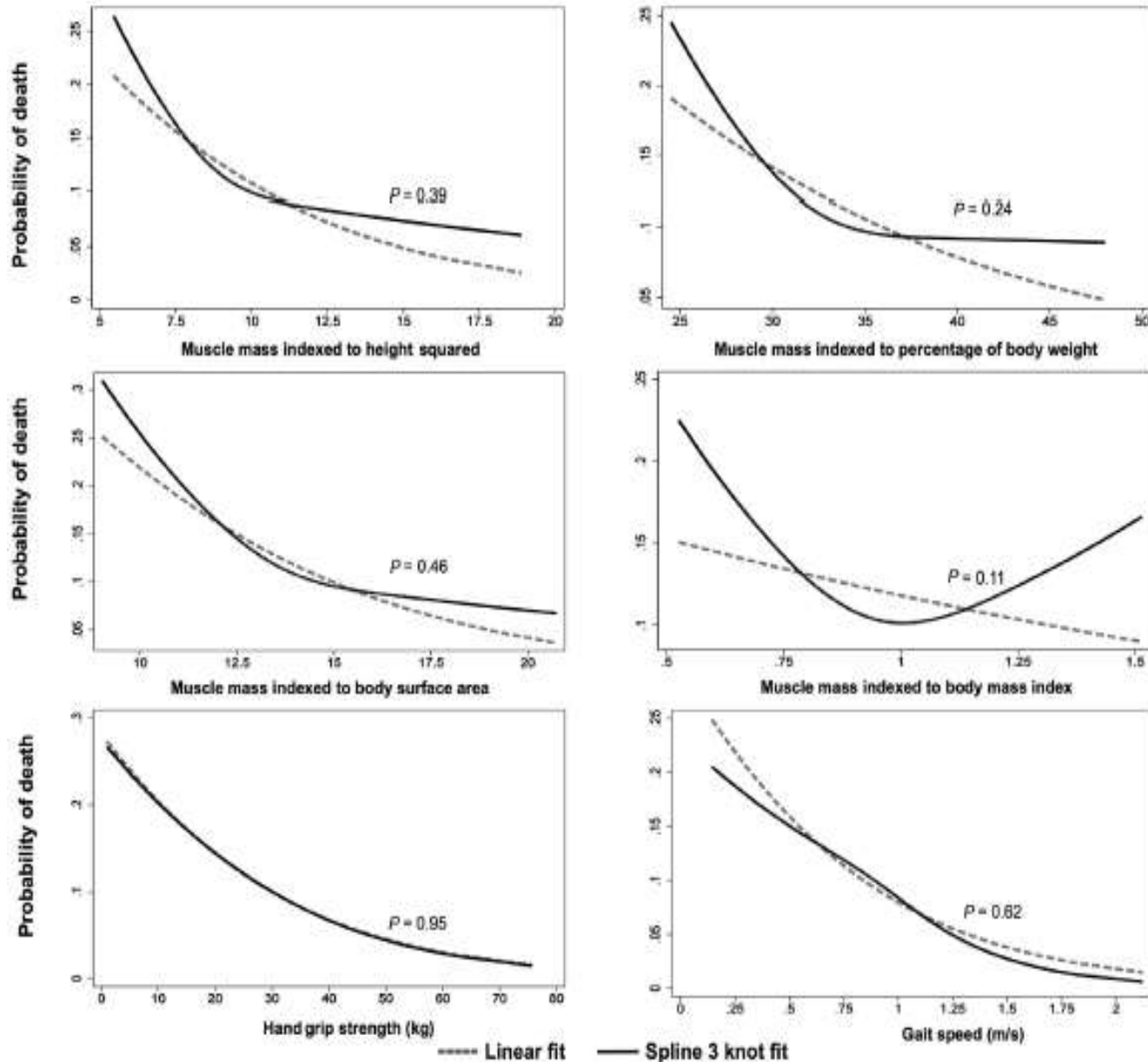
	Stages of CKD			p-value
	Normal and CKD 1 (n=2409)	CKD 2 (n=2434)	CKD 3-5 (n=227)	
Men (n=5070)				
Sarcopenia prevalence (%)	62(2.6)	136(5.6)	41(18.1)	<0.001
Women (n=6555)				
Sarcopenia prevalence (%)	215(5.3)	165(7.1)	27(12.6)	<0.001
All (n=11625)				
Sarcopenia prevalence (%)	277(4.3)	301(6.3)	68(15.4)	<0.001

K Hirai et al, 2016

Влияние показателей массы и силы мышц на выживаемость больных на хроническом гемодиализе



Риск смерти больных на ГД в зависимости от индексов мышечной массы и функциональных показателей мышц



insulin clearance. Moreover, fasting glucose concentrations are determined largely by hepatic glucose production and may not reflect insulin resistance in skeletal muscle, the site of the most important defects in CKD. For these reasons, estimates of insulin resistance generated in the general population need to be validated in people with CKD prior to their application in the CKD population.

De Boer IH, Mehrotra R. Kidney Int 2014

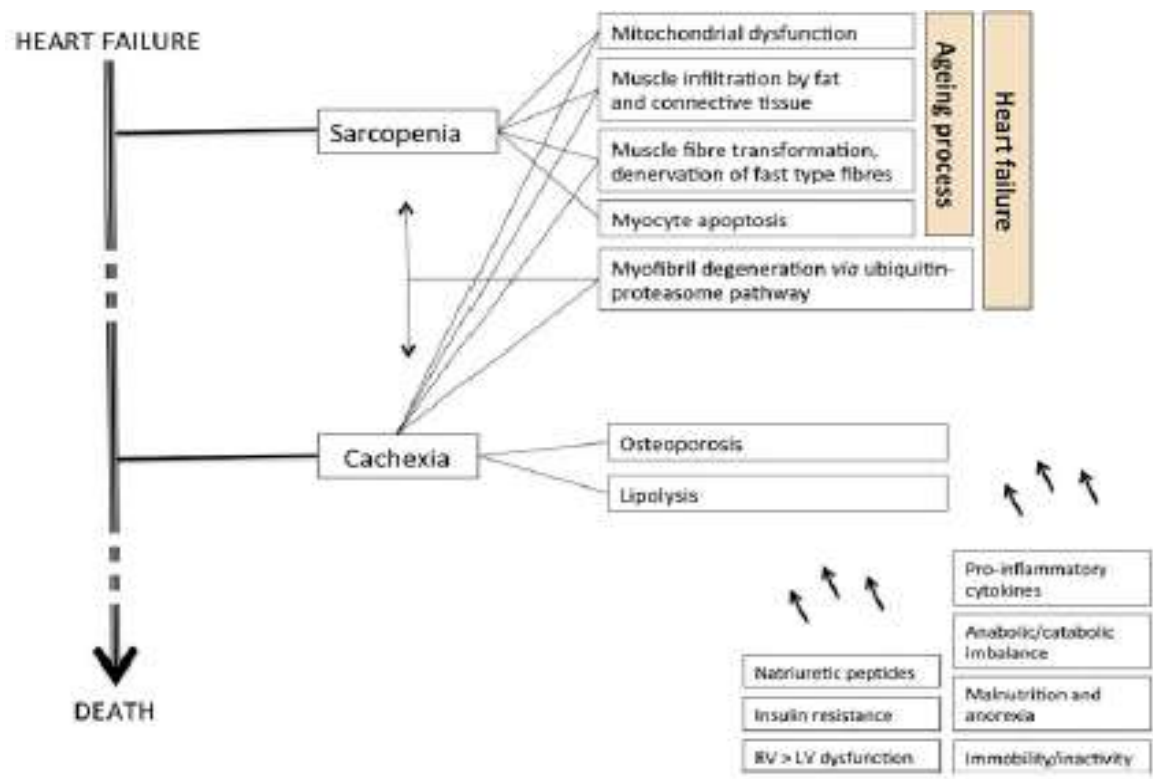
The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia /S. von Haehling, Proc Nutr Soc 2015/

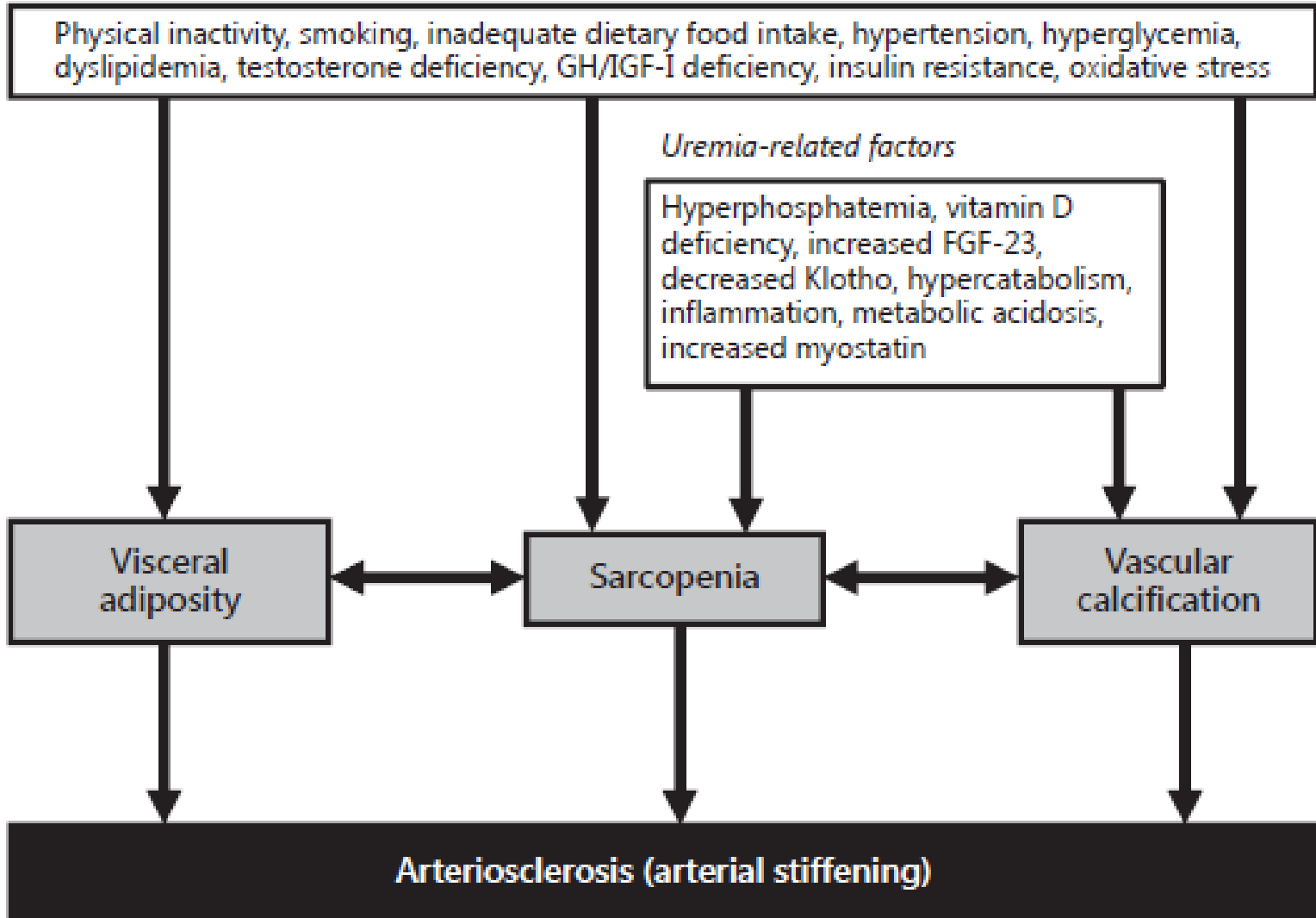
	Estimated prevalence among ambulatory heart failure patients (%)	Definition	Reference
Sarcopenia/muscle wasting	20	Lean appendicular mass corrected for height squared of 2 sd or more below the mean of healthy persons between 20 and 30 years of age of the same ethnic group AND reduced walking speed <1 m/s or walking distance < 400 m on the 6-min walk test	122
Cachexia	10	Weight loss of at least 5 % of body weight in 12 months or less in the presence of chronic illness and in the presence of three of five of the following criteria: (i) decreased muscle strength, (ii) fatigue, (iii) anorexia, (iv) low fat-free mass index and (v) abnormal biochemistry	123

Саркопения повышает риск годичной смертности: у больных с СН с 20 до 30%

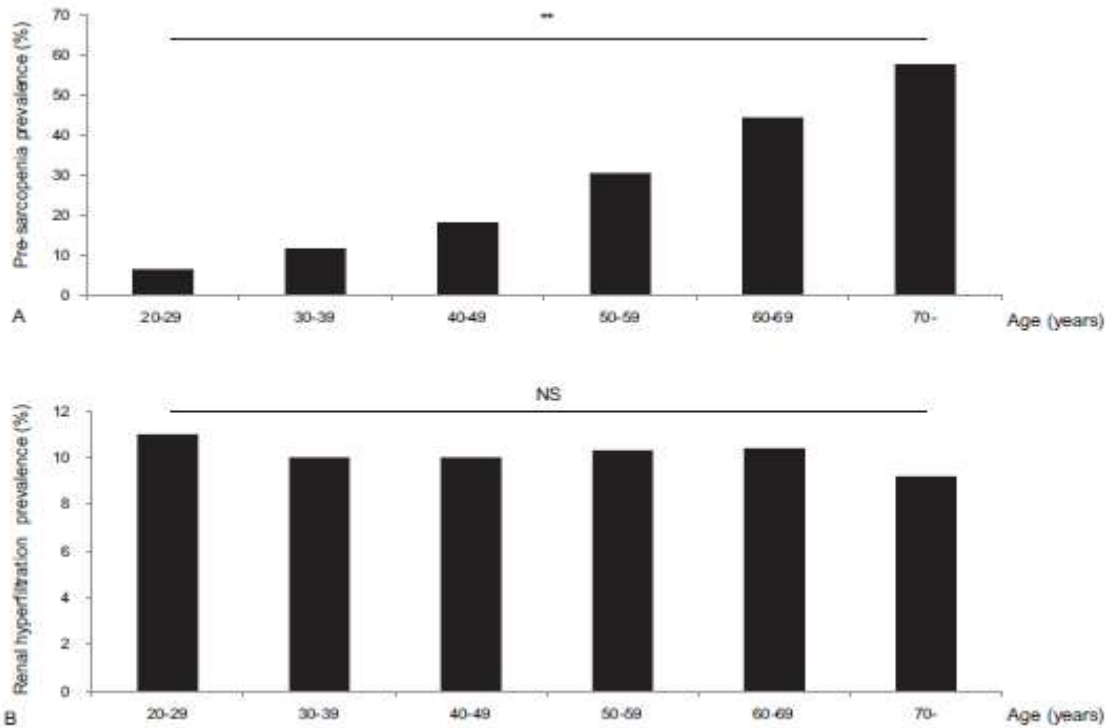
Остеопению/остеопороз имеют около 50% больных СН

D. Brunjes et al., Heart Fail Rev 2017





Пресаркопения ассоциирована с гиперфильтрацией



*E. Han et al, Medicine (Balt) 2017
KNHANES 2008-2011*

Figure 3. Prevalence of pre-sarcopenia and renal hyperfiltration according to age. Prevalence of (A) pre-sarcopenia and (B) renal hyperfiltration. Sarcopenia was defined by sex-specific skeletal muscle mass adjusted by body mass index. NS=nonsignificant, **P* for trend < .001.

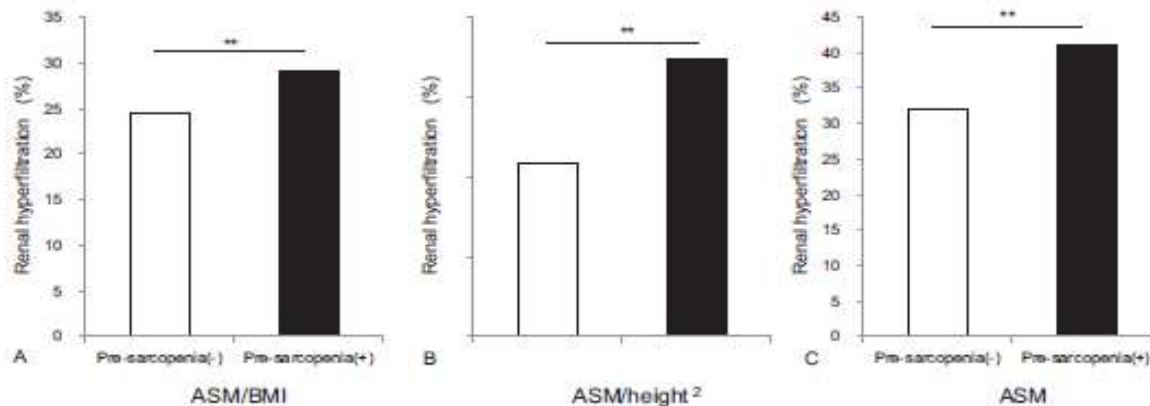
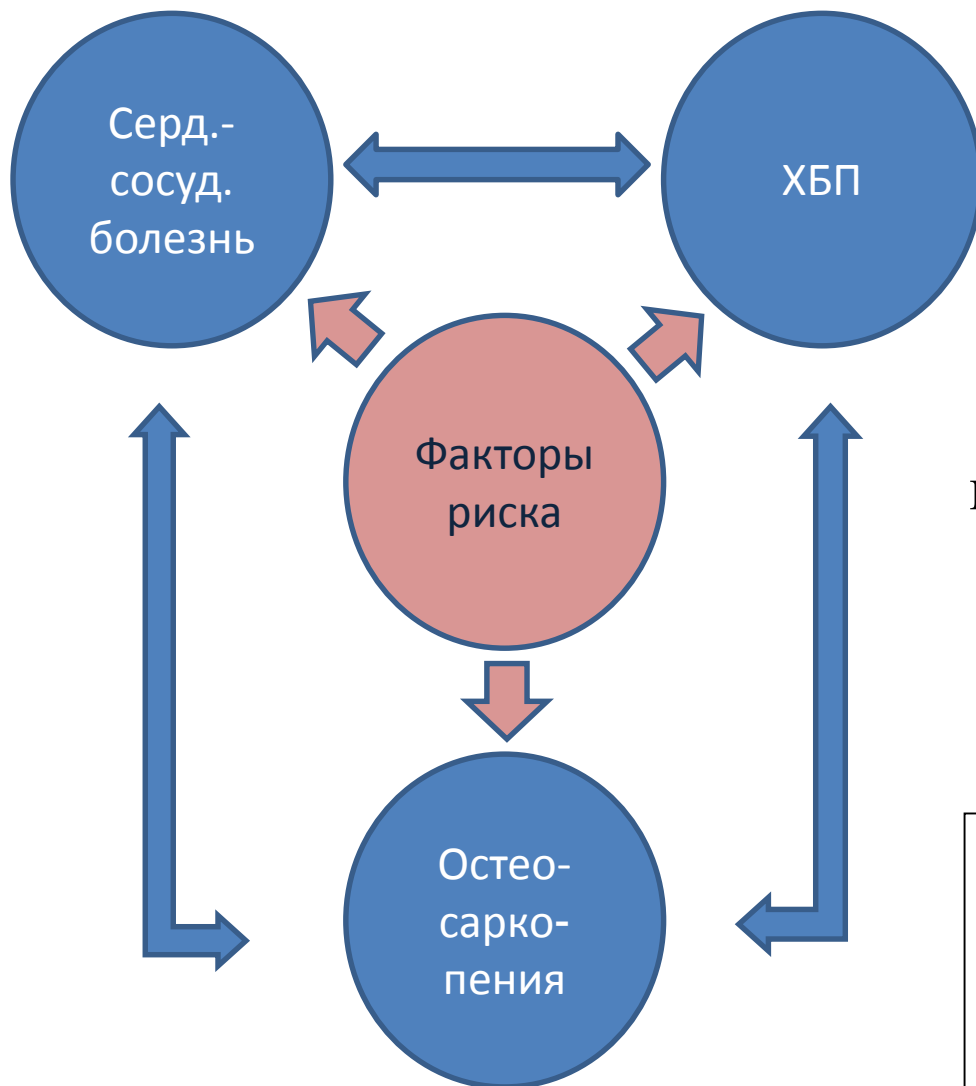
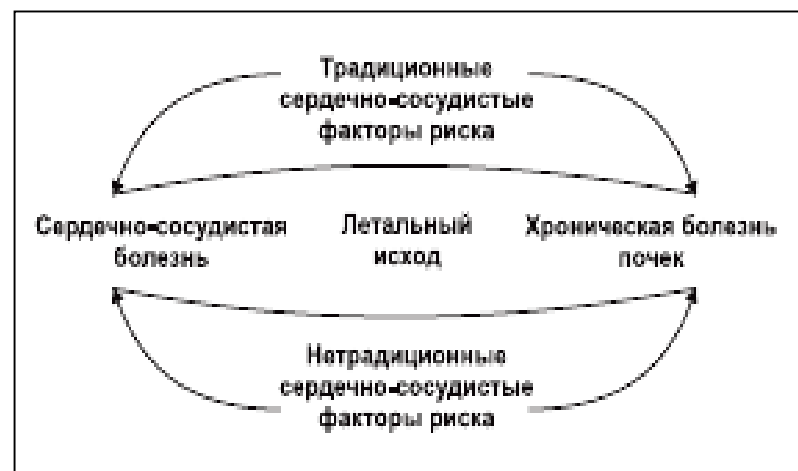


Figure 4. Proportion of individuals with sarcopenia and renal hyperfiltration according to pre-sarcopenia definitions. Pre-sarcopenia was defined by (A) ASM/BMI, (B) ASM/height², and (C) ASM. ASM = appendicular skeletal muscle, BMI = body mass index, ***P* < .001.



Остеосаркопения - звено кардиоренального континуума



Специфическая терапия остеосаркопении

Анаболические стероиды, SARM

rGH

Грелин, агонисты рецепторов грелина (анаморелин)

Бимагрумаб (ActRII)

Домагрозумаб (Ат к миостатину)

Рекомбинантный фоллистатин

Препараты направленного митохондриального действия (Debio-025 - ингибитор циклофилина)

L-карнитин

Ω-3 ПЖК

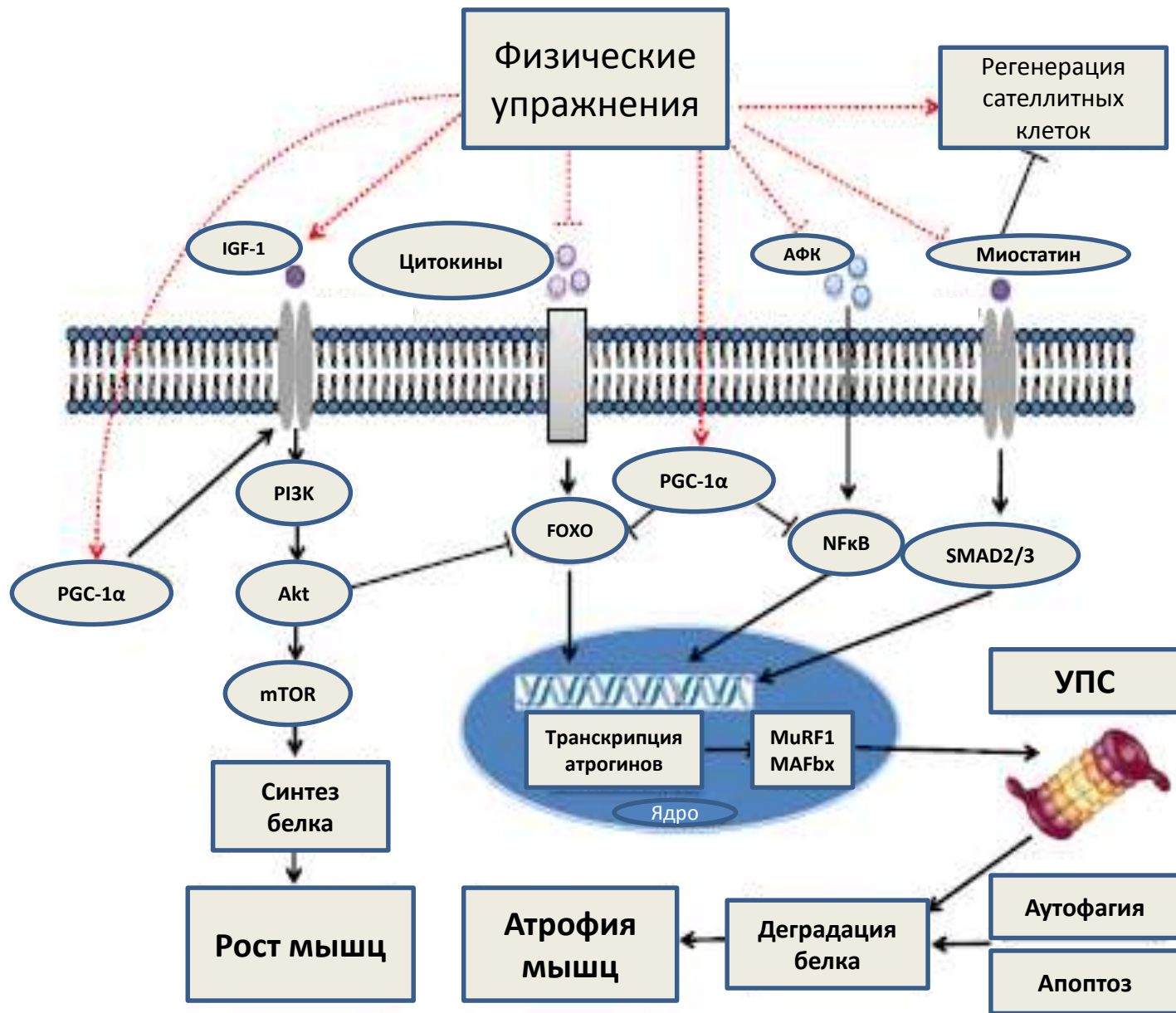
ЕАА (гидроксиметилбутират)

Витамин D

} ???

«Антирезорбтивные»: денозумаб (Ат к RANKL), оданакатиб (ингибитор катепсина К)

«Анаболические»: терипаратид, абалопаратид, ромосозумаб (Ат к склеростину)



Эффект физических упражнений и нутриционной поддержки при коррекции саркопении

	Muscle mass		Muscle strength	
	Significant increase with exercises	Significant added effect with nutrition	Significant increase with exercises	Significant added effect with nutrition
Protein	11/12 RCTs	3/12 RCTs	12/12 RCTs	3/12 RCTs
EAA	2/3 RCTs	0/3 RCTs	2/3 RCTs	0/3 RCTs
HMB	3/3 RCTs	1/3 RCTs	2/3 RCTs	0/3 RCTs
Multi-nutrient	2/4 RCTs	0/4 RCTs	3/5 RCTs	1/5 RCTs
Creatine	5/5 RCTs	4/5 RCTs	5/5 RCTs	4/5 RCTs (for some of muscle strength outcomes)
Vitamin D	0/1 RCTs	0/1 RCTs	2/2 RCTs	0/2 RCTs
Other	4/6 RCTs	0/6 RCTs	3/5 RCTs	0/5 RCTs
	27 /34=79%	8/34=23,5%	29 /35=83%	8/35=23%

Эффект физических упражнений и нутриционной поддержки при коррекции саркопении (продолжение)

	Physical performance	
	Significant increase with exercises	Significant added effect with nutrition
Protein	9/9 RCTs	0/9 RCTs
EAA	2/2 RCTs (only for SPPB and TUG)	0/2 RCTs
HMB	2/2 RCTs (only for TUG)	0/2 RCTs
Multi-nutrient	3/4 RCTs	0/4 RCTs
Creatine	3/4 RCTs	1/4 RCTs
Vitamin D	2/2 RCTs (for some of physical performance outcomes)	1/2 RCTs (only for TUG)
Other	4/5 RCTs	2/5 RCTs

25/28=89%

4/28=14%

RCTs randomized controlled trials, SPPB short physical performance battery, TUG timed up and go

Задачи:

Определение и диагностические критерии остеосаркопении

Продолжение фундаментальных научных и клинических исследований



Рекомендации:

Обеспечение адекватной диеты, контроль уровня витамина D, контроль и обеспечение максимально возможной физической активности.

У больных, получающих ЗПТ: адекватный диализ, коррекция минерально-костных нарушений, коррекция БЭН, Эпо, иАПФ и БРА