

# **Kakexi och sarkopeni – har det klinisk betydelse?**

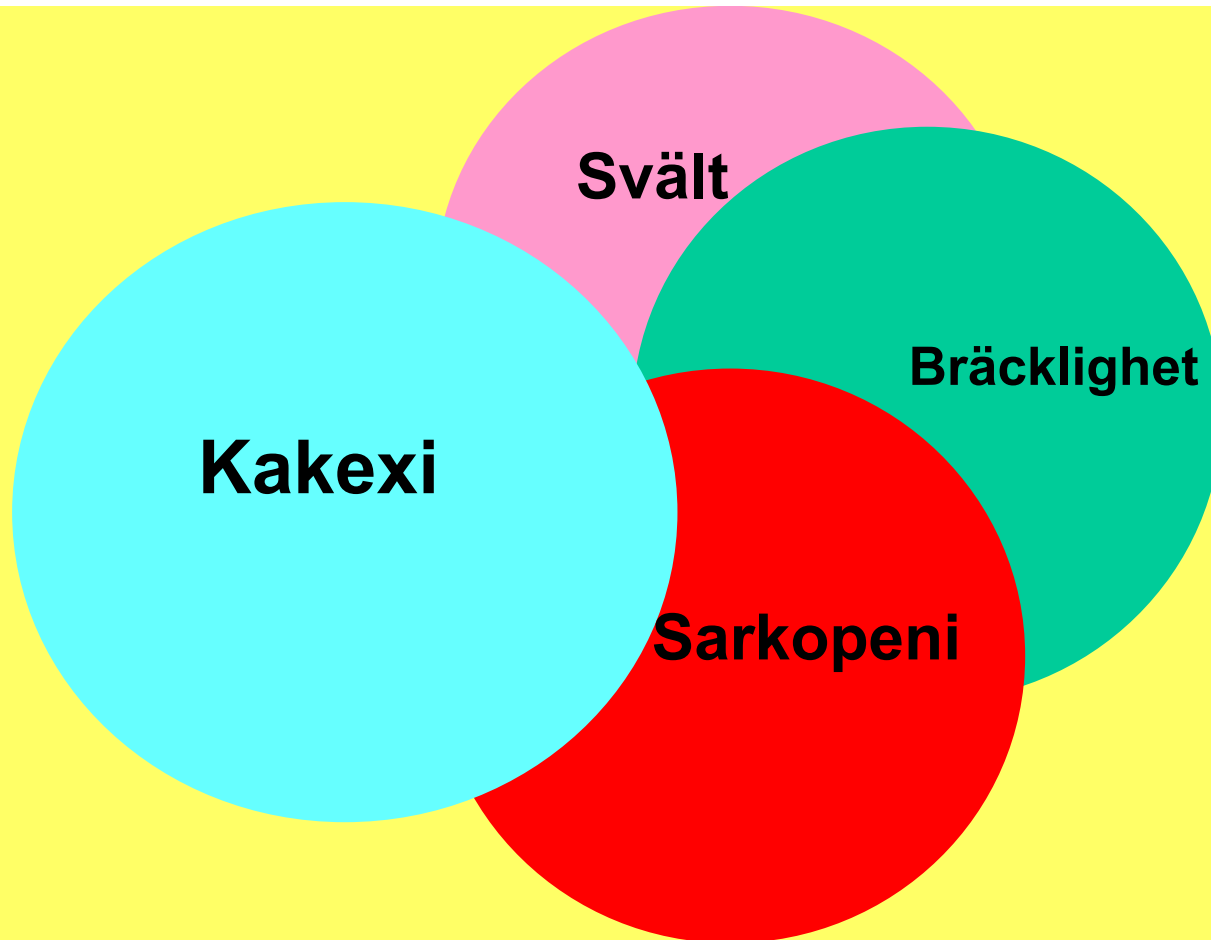
*Tommy Cederholm, prof/öl*

**Klinisk nutrition och metabolism,**

**Uppsala universitet**

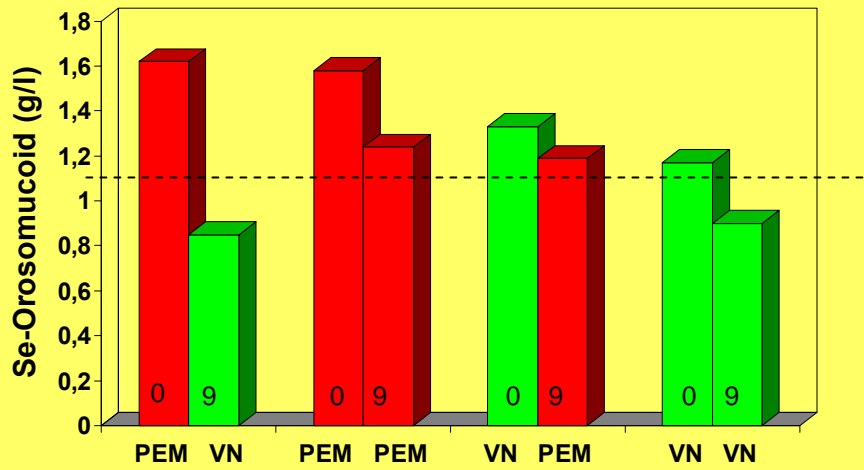
**Geriatriska kliniken, Akademiska sjukhuset**

# **Kakexi, sarkopeni, svält, frailty - överlappande tillstånd/terminologi**



# Sjukdomskatabolism = kakexi

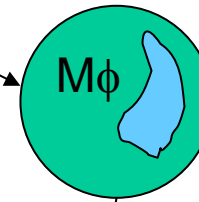
## kronisk låg-aktiv inflammation



125 medicin-patienter i en 9-mån "follow-up"

Cederholm et al. Am J Med 1995;98:67-74

Hypoxi  
 Infektion  
 Nukleära ag  
 Endotoxiner  
 Katekolaminer  
 Tumör ag  
 ?



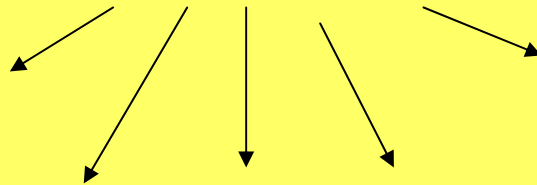
Cancersjukdom  
 KOL - lungsjukdom  
 CHF - hjärtsvikt  
 CRF - njursvikt  
 RA – reumatoid artrit  
 Multisjukdom  
 Åldrande  
 ...

**Inflammation**

Tumor necrosis factor (TNF),  
 Interleukin(IL)-1, IL-6

**Cancerkakexi**  
**Pulmonell kakexi**  
**Kardiell kakexi**  
**Renal kakexi**  
**Reumatoid kakexi**

# Inflammation



Neuropeptid Y ↓

Insulinresistens

Hormonkänsligt lipas ↑

Leptin ↑

Cathepsin ↑

Lipoproteinlipas ↓

Ubiquitin-proteasom ↑

**Aptitlöshet**

**Proteolys**  
(muskelledbrytning)

**Lipolys**  
(fettnedbrytning)

# Kakexi

- Underliggande sjukdom
  - Viktförlust >5% s. 12 mån eller BMI<20
- +  $\geq 3$  av
- Nedsatt aptit
  - Förlust av muskel - Sarkopeni
  - Trötthet
  - Muskelsvaghet
  - CRP $\uparrow$ /albumin $\downarrow$ /anemi



Evans Clin Nutr 2008

# Kakexi

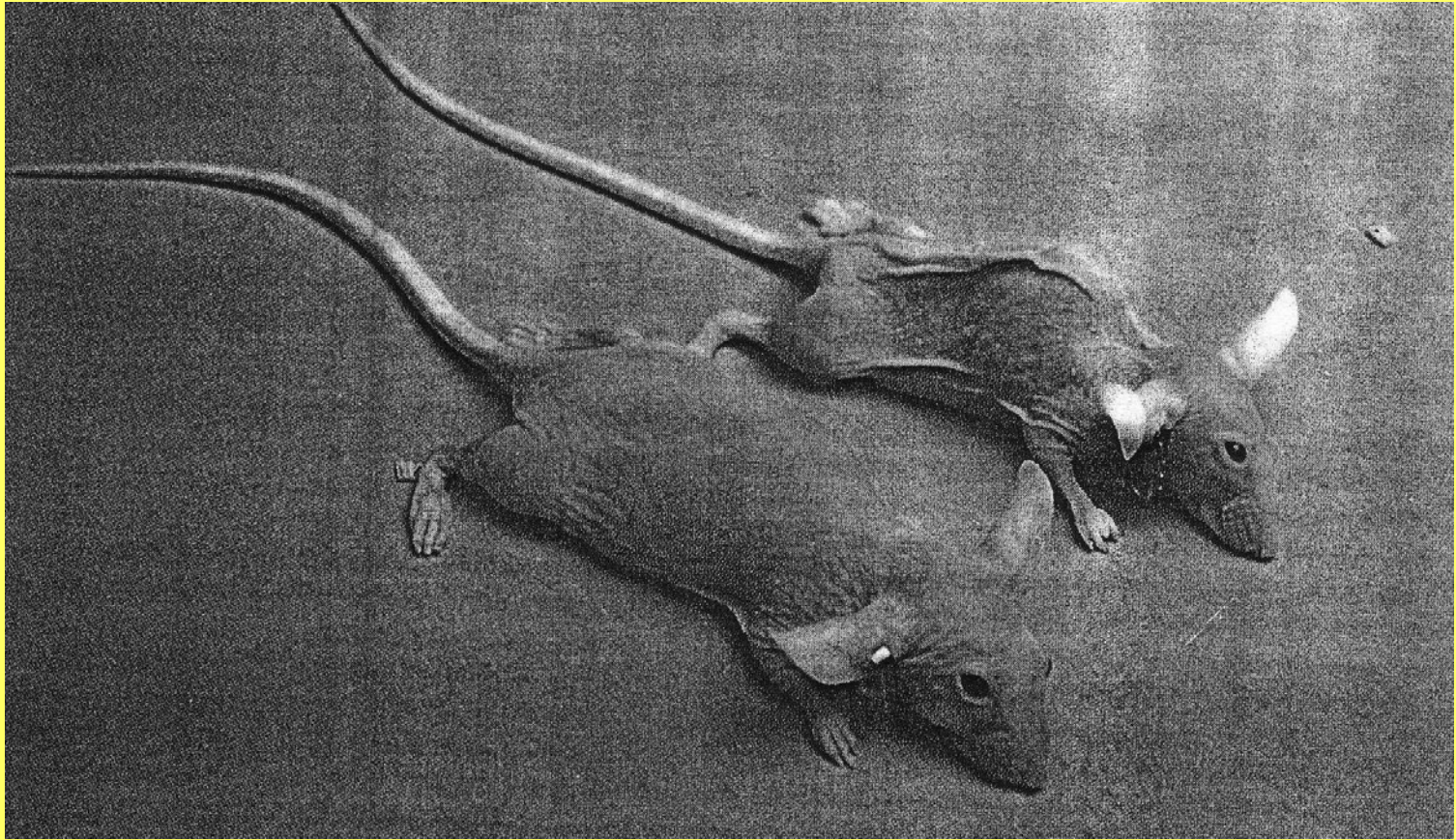
- Underliggande sjukdom
- Viktförlust >5% s. 12 mån eller BMI<20

+  $\geq 3$  av

- Nedsatt aptit
- Förlust av muskel - Sarkopeni
- Trötthet
- Muskelsvaghet
- CRP $\uparrow$ /albumin $\downarrow$ /anemi



# Kakexi hos TNF-exponerad mus



Oliff et al. Cell 1987

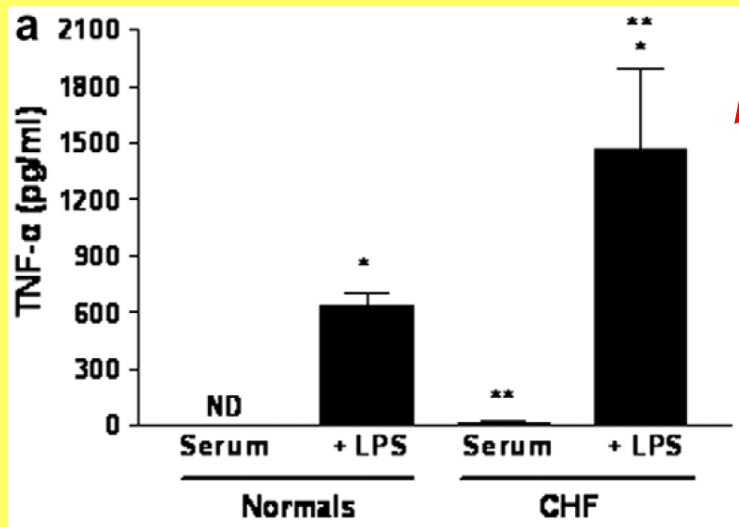
# Kardiell kakexi - patogenes

- **Definition:** >6% vikt förlust senaste 6 mån
- **Prevalens:** 12-15% (NYHA II-IV)
- **Incidens:** 10%/år

Anker et al. Clin Nutr 2006;25:311

- REE↑, TEE↓ (10-20%)
- Katekolaminer↑, cortisol↑
- Cytokinaktivering
- GH- och insulinresistens
- Fettmalabsorption (tarmödem)
- Fettmassa↓,
- Fettfri massa↓

Anker & Haehling. Heart 2004;90:464-70



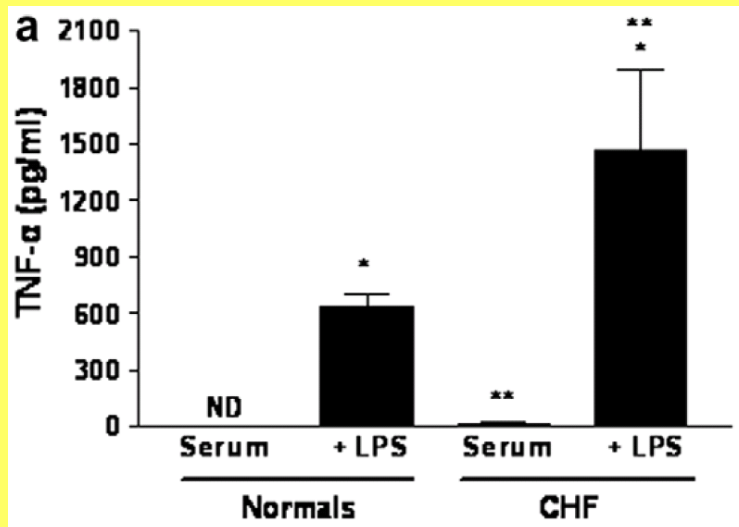
Myrianthefs et al. Cytokine 2007

# Kardiell kakexi - mortalitet

- **Definition:** >6% viktförlust senaste 6 mån
- **Prevalens:** 12-15% (NYHA II-IV)
- **Incidens:** 10%/år

Anker et al. Clin Nutr 2006;25:311

- REE↑ , TEE↓ (10-20%)
- Katekolaminer↑, cortisol↑
- Cytokinaktivering
- GH- och insulinresistens
- Fettmalabsorption (tarmödem)
- Fettmassa↓,
- Fettfri massa↓



Myrianthefts et al. Cytokine 2007

Anker&v Haehling. Heart 2004;90:464-70

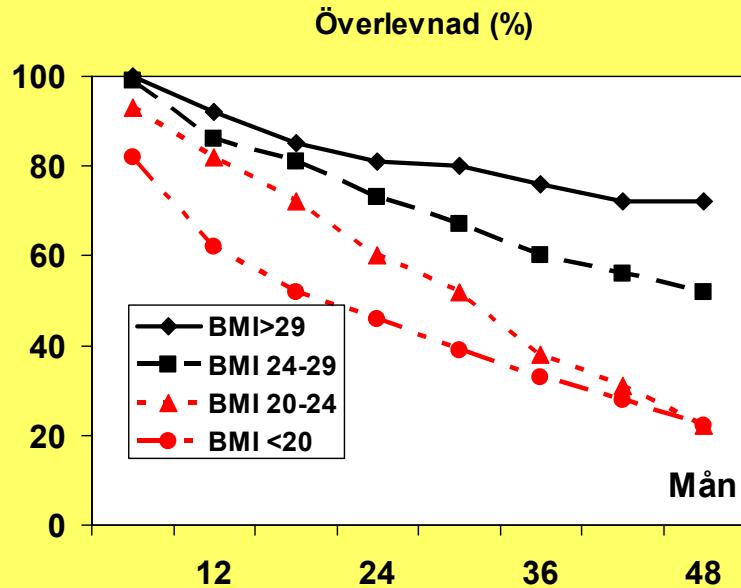
1929 CHF pat (60 år), NYHA II 60%,  
RCT (ACEi vs. C), 35 mån, 39% dog  
Hazard ratio (95% CI) för död

- Viktförlust >6%: 2,1 (1,7-2,5)
- NYHA III: 1,9 (1,4-2,5)
- LVEF <25%: 1,5 (1,3-1,7)

Anker et al. Lancet 2003;361:1077-83

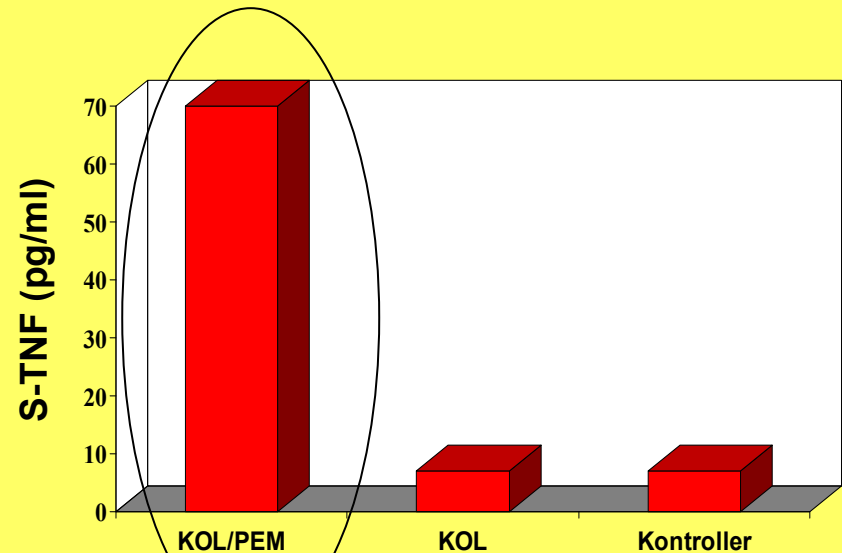
# Pulmonell kakexi

## - prediktorer för död vid KOL



400 KOL-patienter, 65 år,  
följda i 4 år

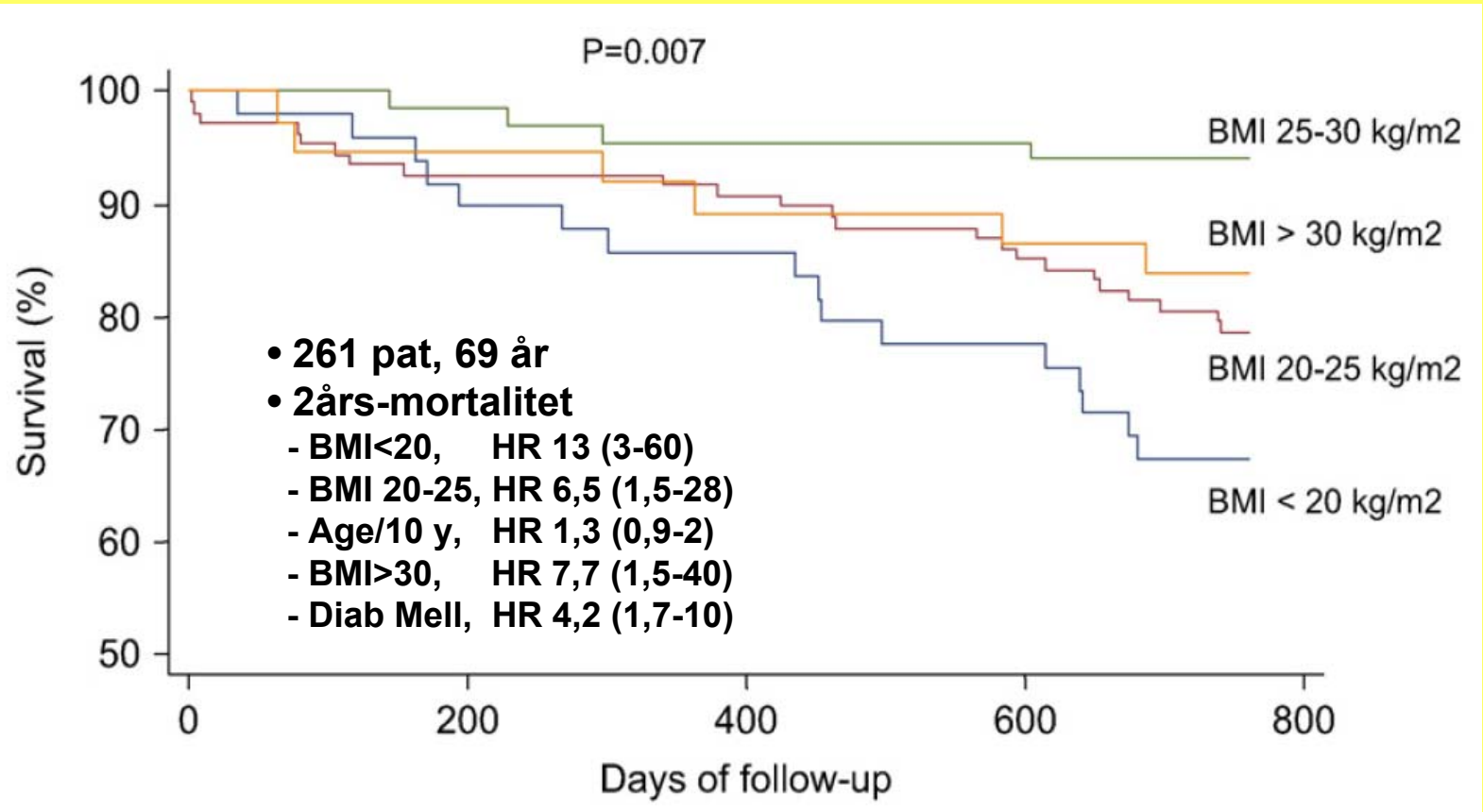
- BMI
- Ålder
- PaO<sub>2</sub>
- ~~PaCO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, kön~~



Di Francia Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1453-5

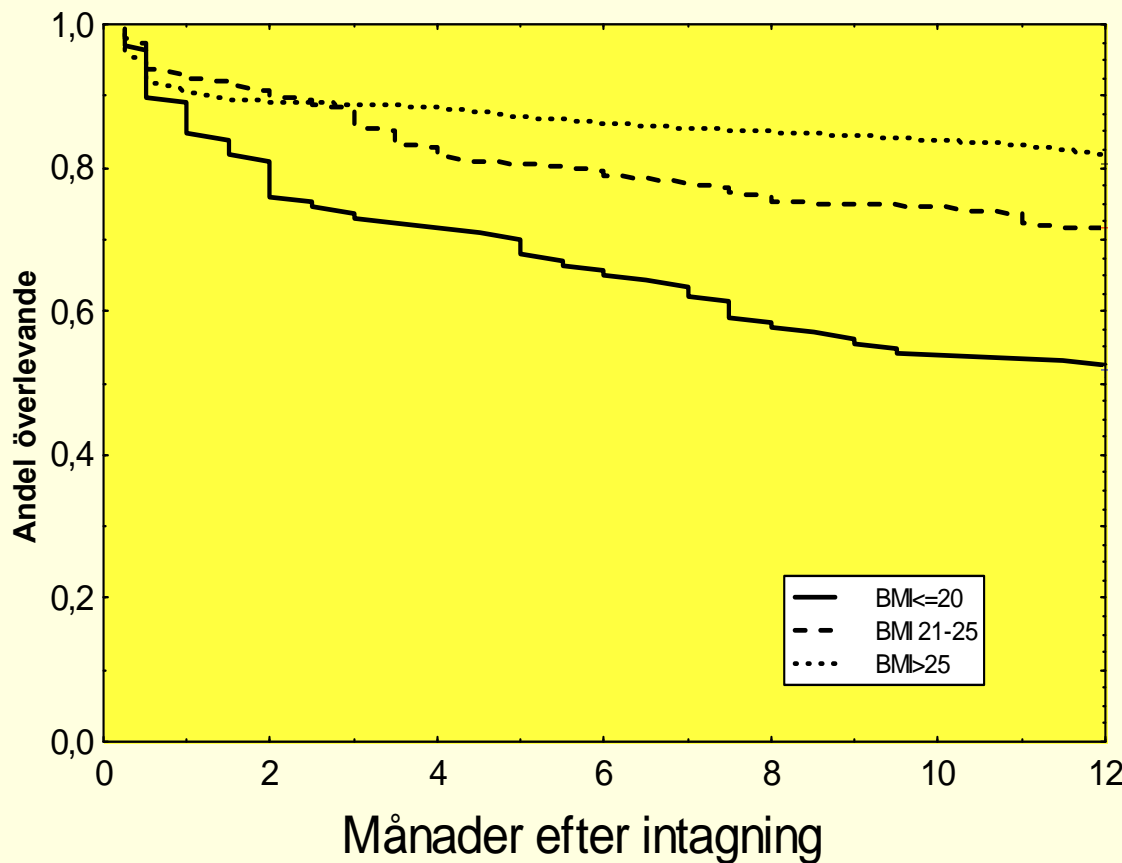
# Pulmonell kakexi

## - prediktorer för död vid KOL



# Geriatrisk kakexi

## - 1-årsöverlevnad i relation till BMI



- 400 ger. pat (81 år)
  - Ober. riskfaktorer för död inom 1 år
    - BMI
    - Kön
    - Katz ADL
- ~~Ålder, Diagnos~~

”Inflammaging”

Sjukdom/trauma

Inflammation

Neuropeptid Y ↓

Insulinresistens

Hormonkänsligt lipas ↑

Leptin ↑

Cathepsin ↑

Lipoproteinlipas ↓

Ubiquitin-proteasom ↑

Aptitlöshet

Proteolys

Lipolys

# Sarkopeni – ett "nytt" koncept!

- Brist på muskel – I Rosenberg 1989
- "Muskeförlust stjälar den äldres frihet"



Young, active



Old, sedentary

# Sarkopeni – ett "nytt" koncept!

- "Less-than-expected muscle mass in an individual of a specified age, gender and race"

Baumgartner RN, Waters DL, 2006

- Jmf med osteopeni: 41000 vs 500 träffar på PubMed



Young, active

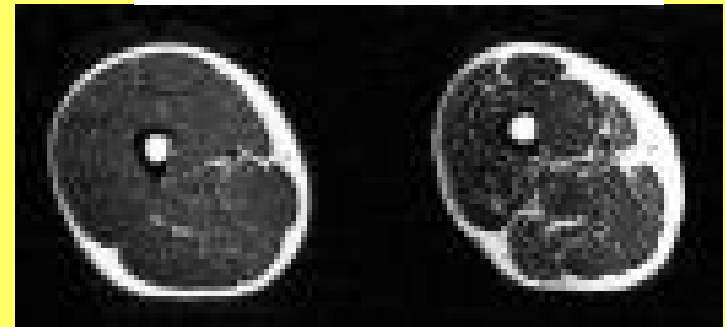


Old, sedentary

# Sarkopeni – främst relaterad till ålder

- startar vid 30 åå
- muskelmassan minskar med
  - ~50% från 20 till 90 åå
  - 1-2%/år efter 50 åå
- selektiv typ II fiberatrofi
- muskelstyrka minskar med
  - 15% / 10 år mellan 50 och 70 åå
  - 30% / 10år därefter

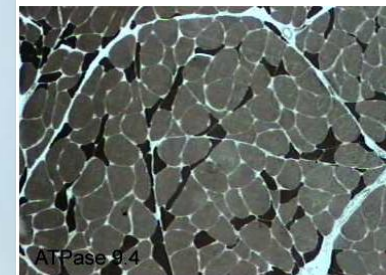
CT scan av lårmuskel



25-y old male

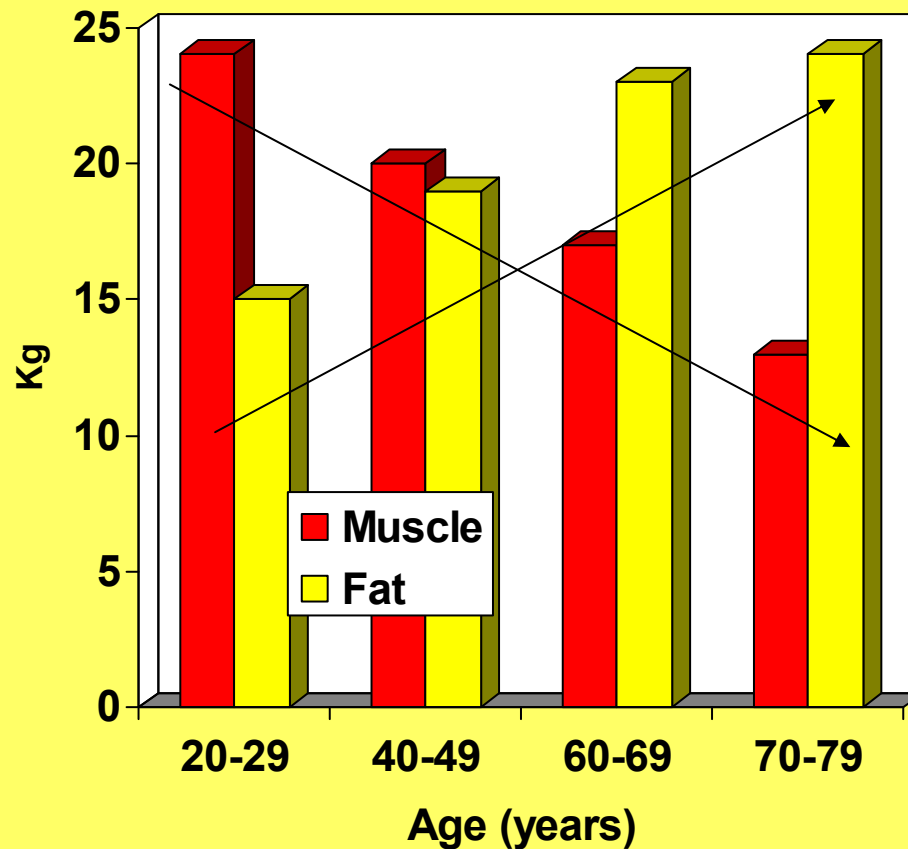
65-y old male

Type 2 fibre atrophy



# Kroppssammansättning och ålder hos män

- 75 män 20-80 år
- $^{40}\text{K}/\gamma$ -neutron
- Muskel/fett-kvoten vänds från 20 till 80 år  
→ **sarkopeni**



Cohen. Am J Phys 1980

# Sarkopenins patogenes

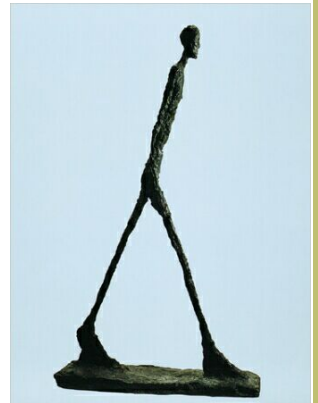
- **Apoptos**↑ i muskelceller,
  - Kaspasaktivering, mitokondrie-DNA mutationer
- **Inflammation** → proteolys
  - Interleukin-6↑, CRP↑ pga. ålder och/eller kronisk sjukdom
  - proteasomaktivering
- **Inaktivitet/sängläge** (→ sarkopeni → inaktivitet)
- **Hormonopaus**
  - testosteron↓, östrogen↓, DHEA ↓, GH↓, IGF-I↓
- **Insulinresistens**
  - relativ fetma, inflammation
- **Nutritionella brister**
  - “anorexia of aging”, protein RDI 0.8 g/d/kg?
- **Motor-unitförlust** (~50% mellan 25 och 75 år)



# Sarkopenins patogener

- Apoptos $\uparrow$ ,
  - Kaspasaktivering, mitokondrie-DNA
- **Inflammation**
  - åldersrelaterad, kronisk sjuk
  - proteasomaktivering
- **Inaktivitet/sänglä** (Sarkopeni  $\rightarrow$  inaktivitet)
- **Hormonopar**
  - testosteron $\downarrow$ , DHEA $\downarrow$ , GH $\downarrow$ , IGF-I $\downarrow$
- **Insulinresistens**
  - diabetes, inflammation
- **Proteinintagets brister**
  - "anorexia of aging", protein RDI 0.8 g/d/kg?
- Motor-unitförlust (~50% mellan 25 och 75 år)

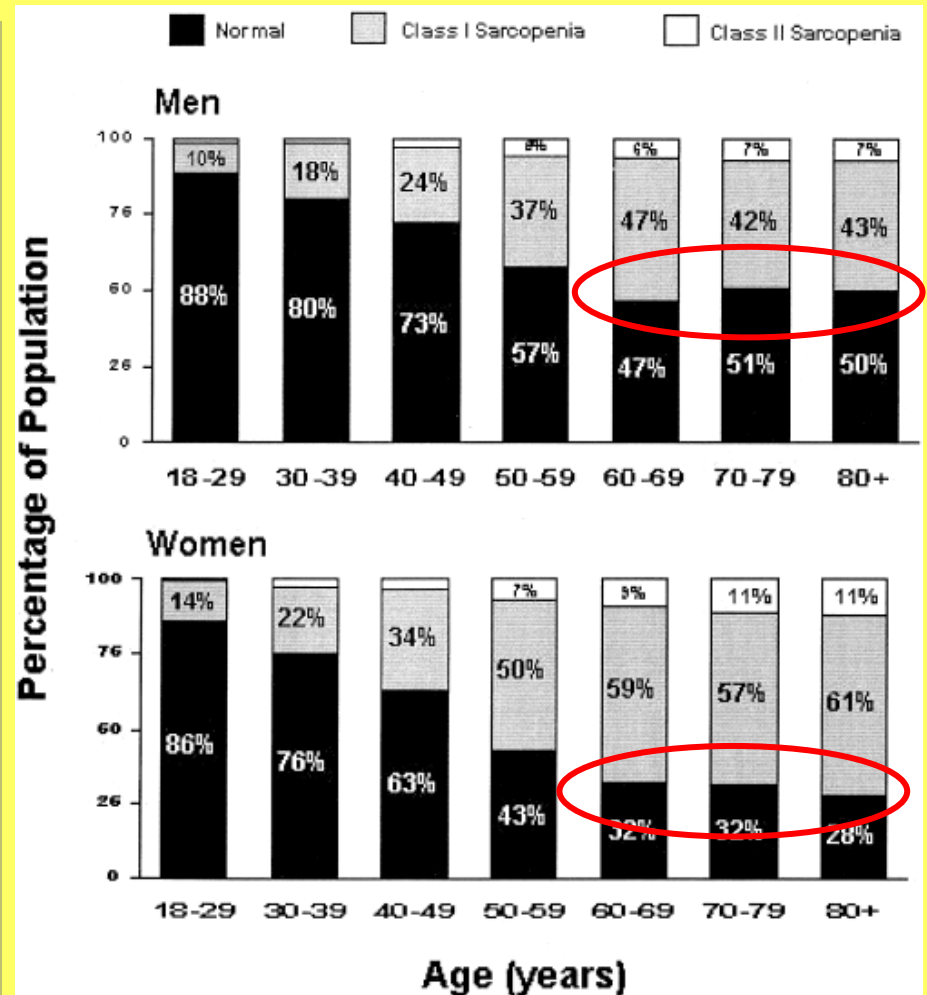
Partiellt reversibelt tillstånd



# Prevalens av sarkopeni

- 4504 >60 år (NHANESIII)
- 6400 (18-39 år) – ref
- SMI (BIA) =  
muskelmassa/vikt\*100
- Klass I: T-score -1-2 SD
- Klass II: T-score ->2 SD

7-10% sarkopeni  
45-60% risk för sarkopeni



# Konsequenser av sarkopeni

- **Risk för funktionsnedsättning och handikapp**
  - två gånger större hos äldre sarkopena män
  - tre gånger större hos äldre sarkopena kvinnor

Janssen I et al, J Am Geriatr Soc 2002; 50: 889 - 896

- **Reducerad muskelstyrka predikterar „all-cause“ mortalitet**

Metter EJ et al, J Gerontol Series A 2002; 57: B359 - 365

- **Beräknade direkta hälsokostnader i USA:  
18.5 miljarder (billion) US\$**

Janssen I et al, J Am Geriatr Soc 2004; 52: 80 - 85

# **Kriterier för sarkopeni**

**Reducerad muskelmassa (t-score)**

**+**

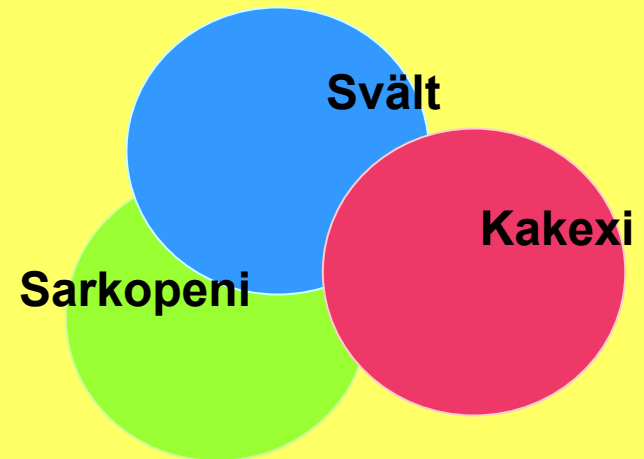
**Nedsatt muskelfunktion**

# Nedsatt muskelfunktion

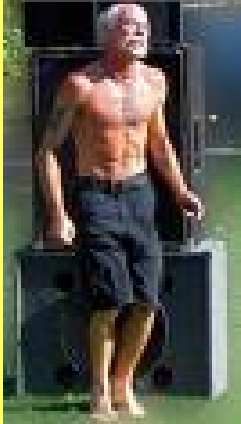
4 m gånghastighet  $< 0,8$  m/sek

Guralnik JM et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000; 55: M 221-231.

- 6 min gångsträcka
- Timed up-and-go
- Handgreppsstyrka
- Trapptest



# Behandling av kakexi och sarkopeni



- ***Nutrition***
- ***Reducera inflammation/katabolism***
- ***Stimulera anabolism***

## Nutrition

- ✓ **Protein**
- ✓ **AA – EAA/leucin**
- ✓ **n-3 fettsyror**

## Styrketräning

## Farmakoterapi

- ✓ **Anti-inflammation**
  - Megestrolacetat?
  - Proteasominhibitorer?
  - ACEi?
- ✓ **Anabol behandling**
  - Nandrolon, testosteron?
  - Myostatininhibitorer?
  - SARM?

# The Japanese Centenarian Study

1907 100-åringar, 10% oberoende, dvs. bevarad ADL, bra kognition och socialt status

- God syn
- Regelbunden träning
- Inga fall
- Ingen alkohol
- ***Proteinintag***
- Tuggförmåga
- Regelbunden sömn
- Manligt kön



# Proteintillförsel?

RDI – rekommenderat dagligt intag 0,8g/kg/d

- Strikt kost med 0,8 g protein/kg/d hos 10 individer (63 år) i 14 v. Förlust av lårmuskelarea korrelerade med kväve-utsöndring i urin.

Campbell et al. J Gerontol 2001;56A:M373

- Leucin(EAA)tillförsel ökar proteinsyntesen hos äldre

Rieu et al. J Physiol 2006;575:305-15

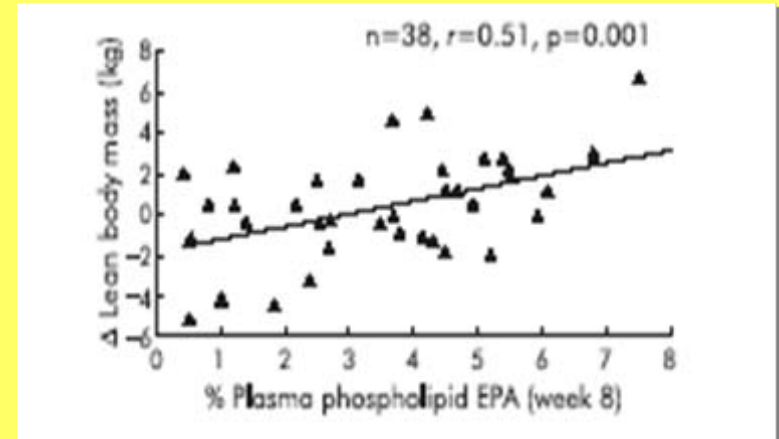
- Proteintillförsel till äldre direkt efter styrketräning ökade m-massa och m-styrka jmf med om proteinet intogs 2 tim efter styrketräningen.

Esmarck et al. J Physiol 2001;535:301-11

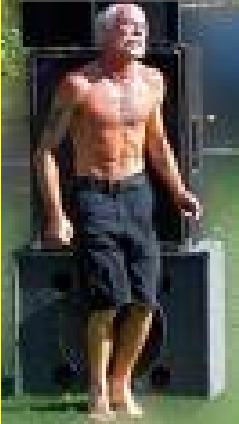
***Öka RDI till 1,5 g/protein/kg/d för äldre?***

# $\omega$ -3 behandling av cancerkakexi

- 200 patienter med pancreascancer
- 620 kcal, 32 g prot, 2.2 g EPA/d vs. isokalorisk placebo i 8 veckor
- Viktförlust vid start: 3.3 kg/må
- ITT – ingen effekt
- Post-hoc-analyser positiva
  - Vikt och LBM  $\uparrow$  hos de som tog  $\omega$ -3
  - $\Delta$ LBM korrelerade med pl-EPA



# Behandling av kakexi och sarkopeni



- *Nutrition*
- *Reducera inflammation/katabolism*
- ***Stimulera anabolism***

## Nutrition

- ✓ Protein
- ✓ AA – EAA/leucin
- ✓ n-3 fettsyror

## Styrketräning

## Farmakoterapi

- ✓ **Anti-inflammation**
  - Megestrolacetat?
  - Proteasominhibitorer?
  - ACEi?
- ✓ **Anabol behandling**
  - Nandrolon, testosteron?
  - Myostatininhibitorer?
  - SARM?



# Styrketräning hos äldre

## 15 RCT i syst review visar genomgående positiva effekter

- Styrka upp ~200%, muskelmassa upp 10%,
  - Förbättrad trappgång, gånghastighet, stolsresning, 6-minuters gångtest
- Seguin&Nelson Am J Prev Med 2003;25:141

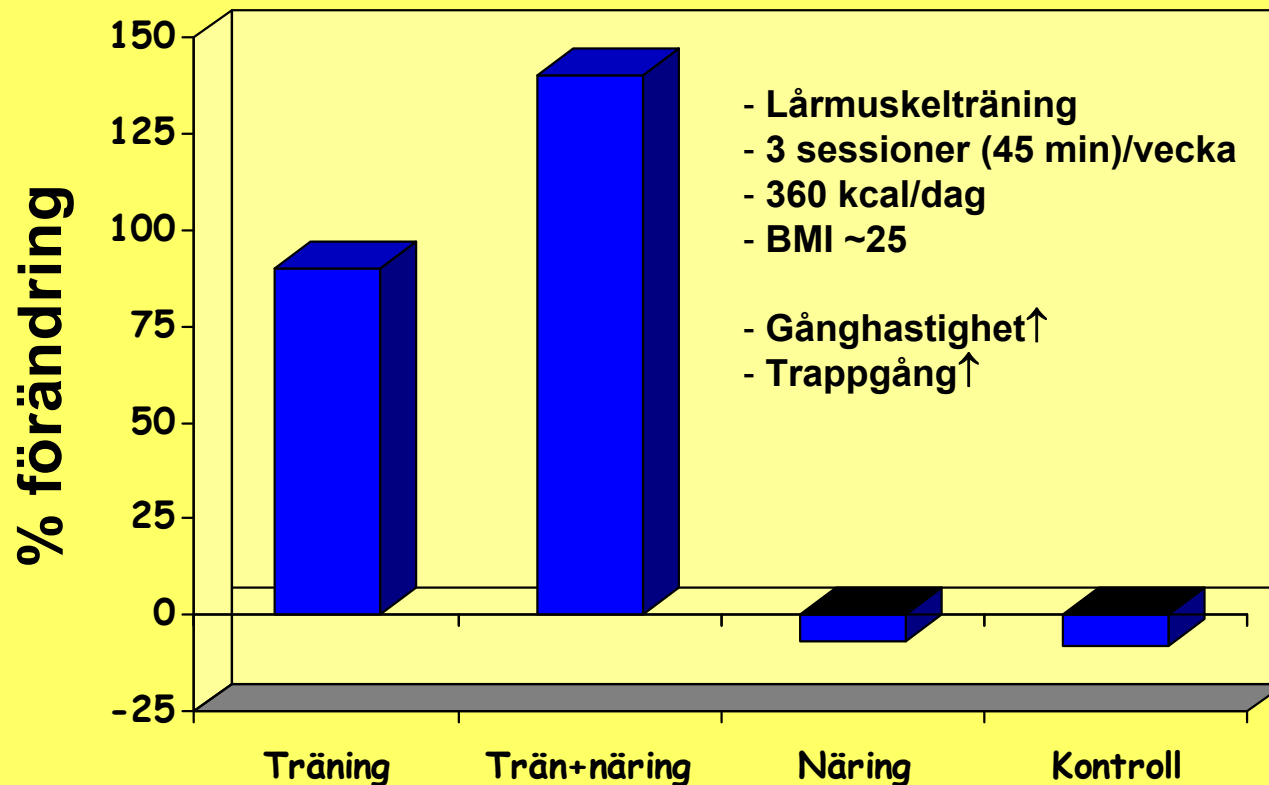
## 66 studier i Cochrane meta-analys 2003:

- REVIEWER'S CONCLUSIONS: PRT appears to be an **effective intervention** to increase strength in older people and has a positive effect on some functional limitations. However, the effect of this intervention on more substantive outcomes such as measures of disability or HRQOL remains unclear. It is difficult to determine the balance of risks and benefits of PRT because adverse events have generally been poorly collected and recorded.

Latham et al. Cochrane Database Syst Rev 2003

# Muskelkraft efter träning och nutritionsbehandling

100 äldre på sjukhem, 87 år, träning±extra näring 10 veckor



# Muskelkraft efter träning och nutritionsbehandling

100 äldre på sjukhem, 87 år, träning±extra näring 10 veckor

Muskelbiopsier i en subgrupp av 26 boende

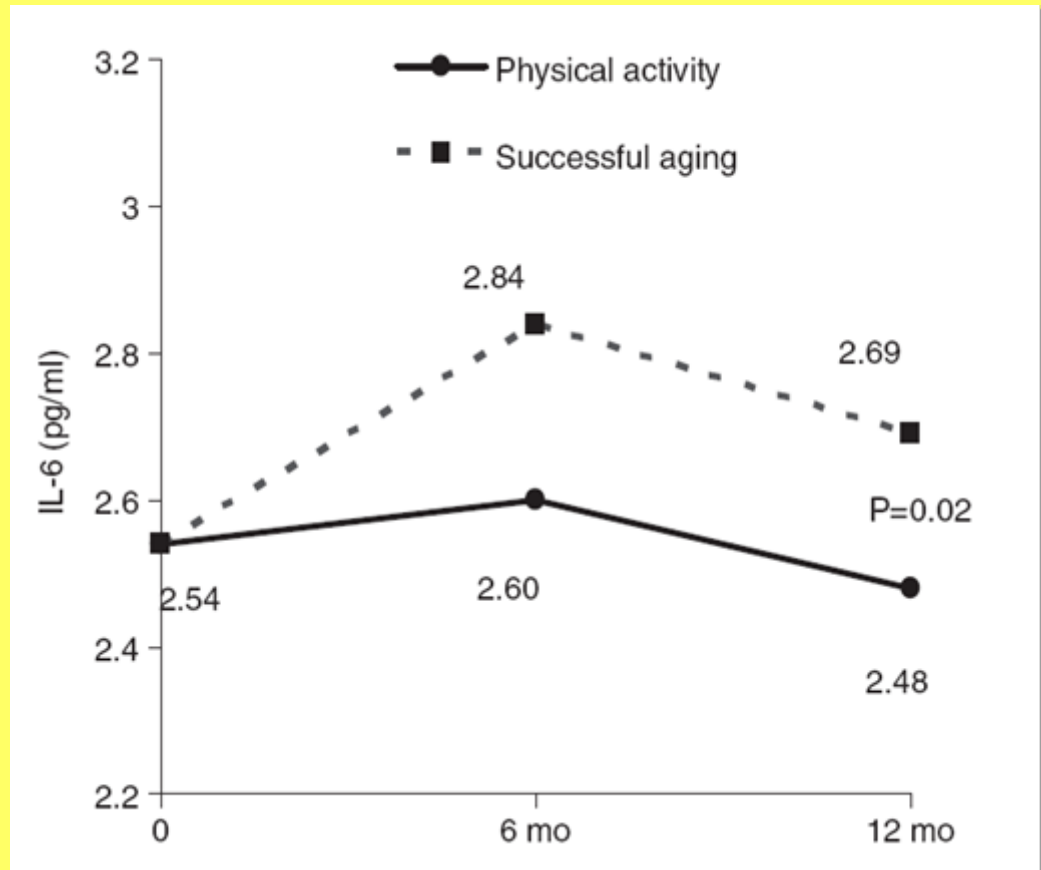
- 10% ökning av Typ II fiberarean ( $p < 0,05$ ) hos träning+supplementeringsgruppen
- 500% ökning av IGF-1 infärgning i träningsgruppen
- >200% ökning av myosininfärgning i träningsgruppen

# Träning är anti-inflammatoriskt

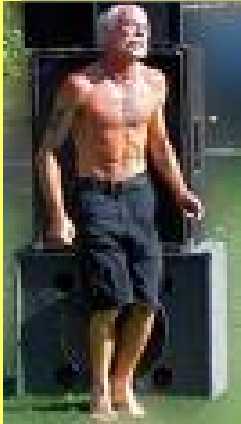
- 424 friska äldre (70-89 år)
- 12 mån RCT;  
fys akt vs. utbildning
- IL-6 och CRP



Nicklas et al. JAGS 2008



# Behandling av kakexi och sarkopeni



- **Nutrition**
- **Reducera inflammation/katabolism**
- **Stimulera anabolism**

## Styrketräning

## Nutrition

- ✓ Protein
- ✓ AA – leucin/HMB
- ✓ n-3 fettsyror

## Farmakoterapi

- ✓ Anti-inflammation
  - **Megestrolacetat?**
  - Proteasominhibitorer?
  - **ACEi?**
- ✓ Anabol behandling
  - **Nandrolon**, testosteron?
  - Myostatininhibitorer?
  - **SARM?**

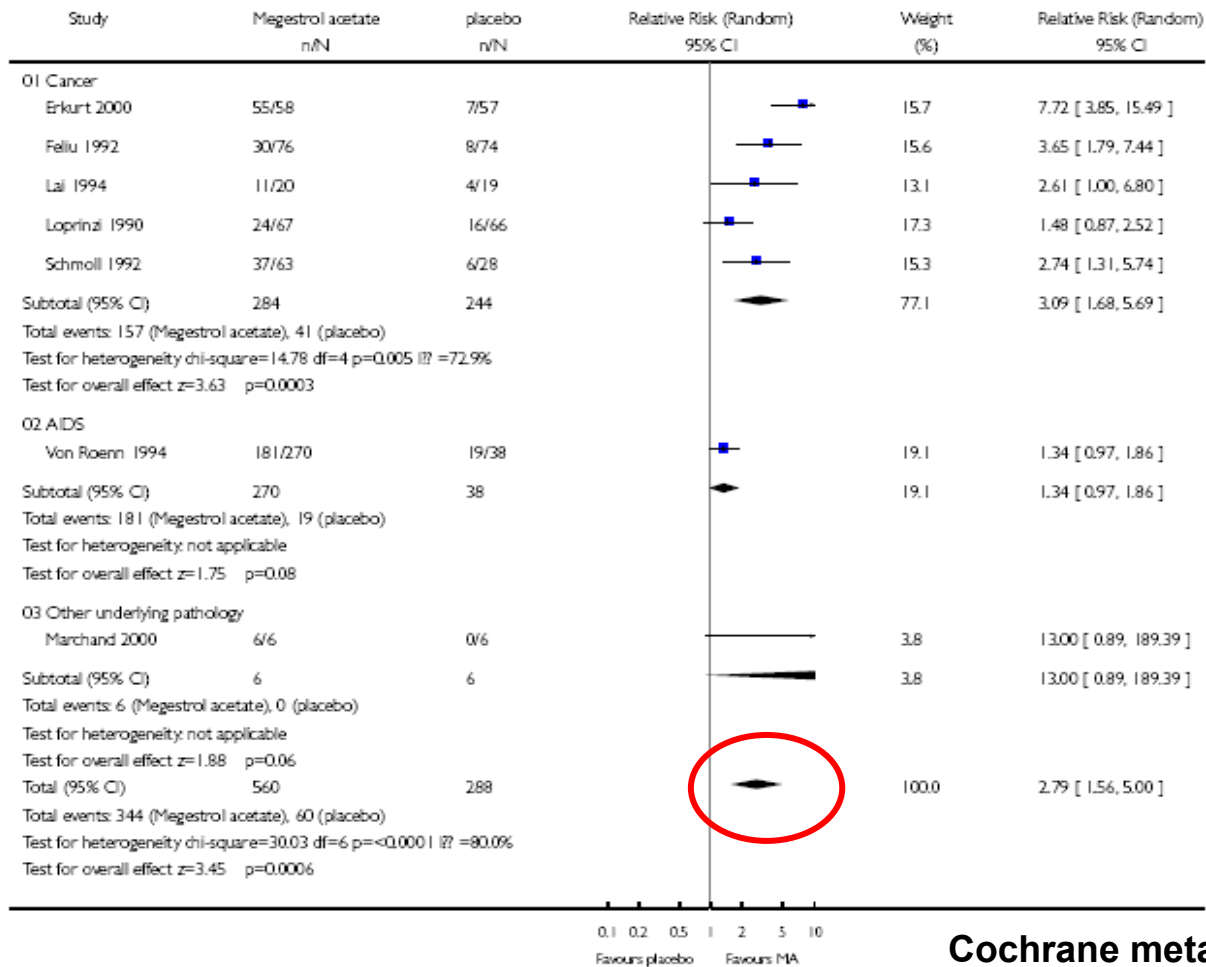
# Megestrolacetat ökar aptiten vid cancer-och HIV-kakexi

## Analysis 01.01. Comparison 01 Megestrol acetate vs placebo (ITT), Outcome 01 Appetite improvement

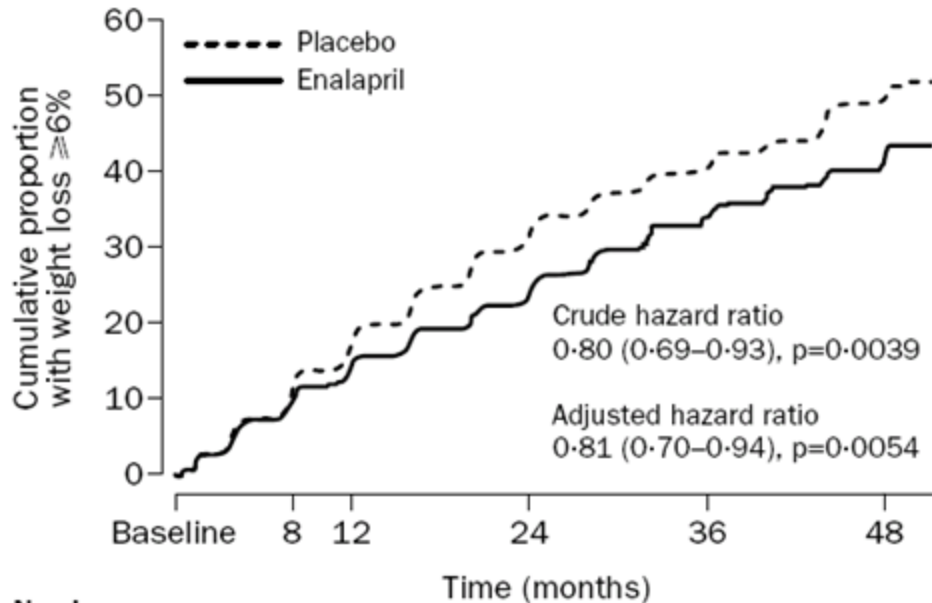
Review: Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome

Comparison: 01 Megestrol acetate vs placebo (ITT)

Outcome: 01 Appetite improvement



# ACEi minskar viktförlust vid hjärtsvikt

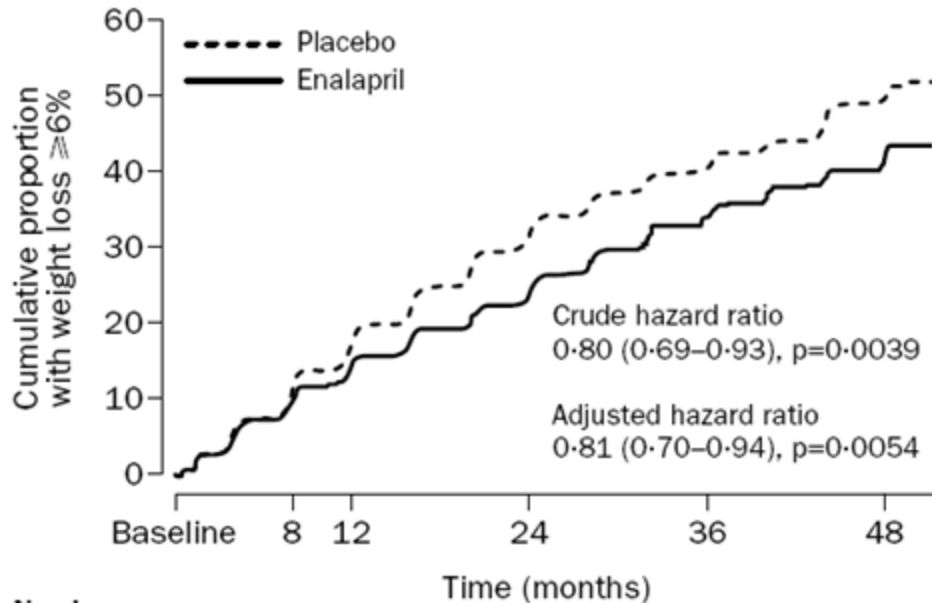


Number at risk	Baseline	8	12	24	36	48
Placebo	936	815	741	547	305	77
Enalapril	993	871	804	664	368	122

- 1929 pat (60 år)
- NYHA II 60%
- RCT (ACEi vs. C)  
(SOLVD)

Anker et al. Lancet 2003;361:1077-83

# ACEi minskar viktförlust vid hjärtsvikt

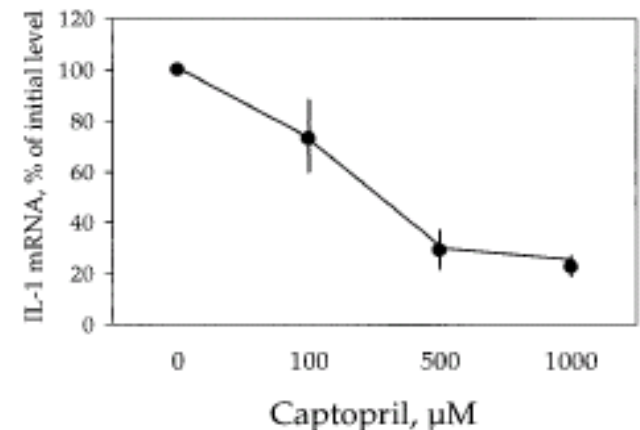


Number at risk	Baseline	8	12	24	36	48
Placebo	936	815	741	547	305	77
Enalapril	993	871	804	664	368	122

- 1929 pat (60 år)
- NYHA II 60%
- RCT (ACEi vs. C)  
(SOLVD)

Anker et al. Lancet 2003;361:1077-83

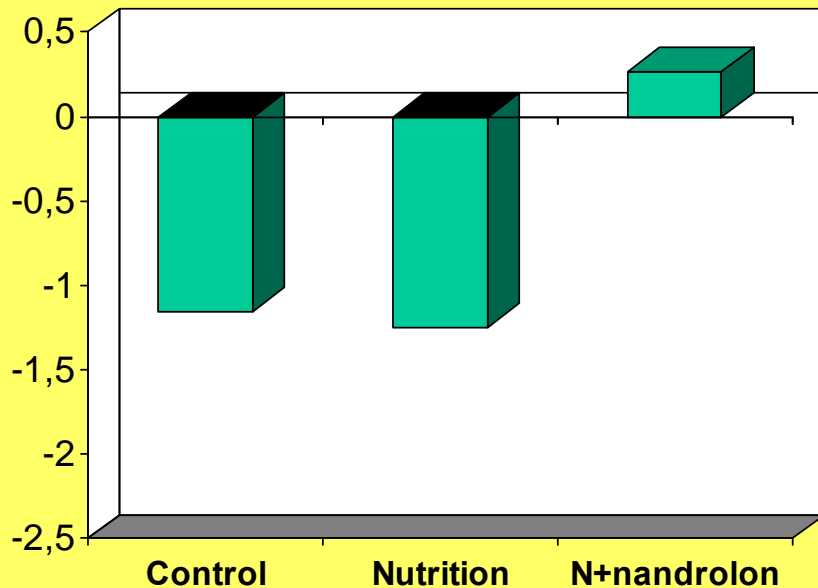
## ACEi är anti-inflammatoriskt



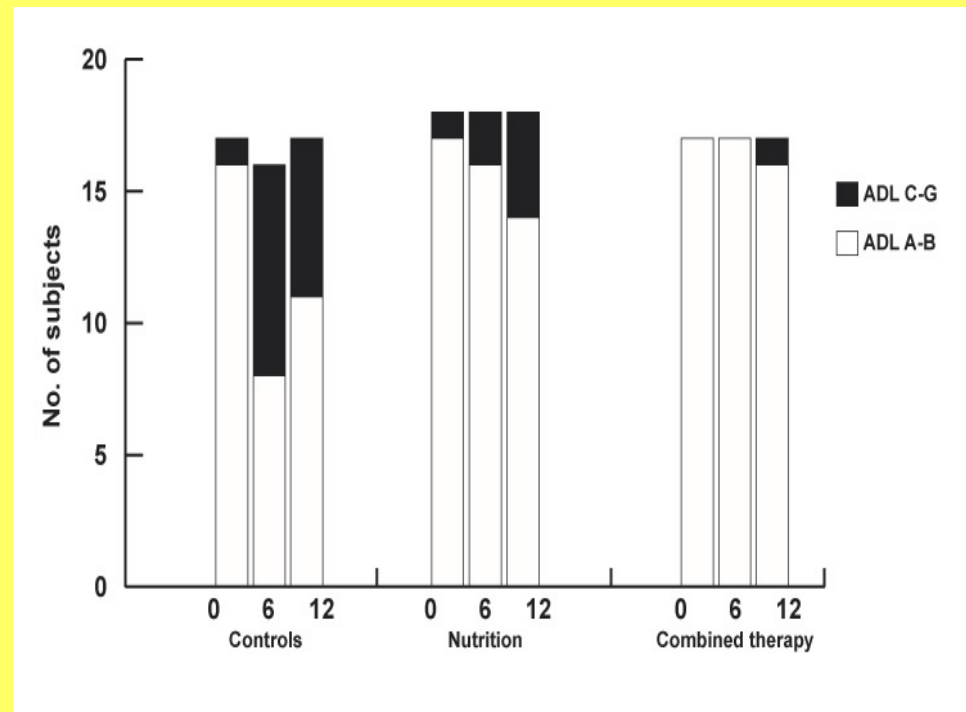
Andersson P et al. JLCM 2002;140:103-9

# Effekter av proteintillförsel +/- nandrolon (6 mån) på LBM och ADL hos 54 magra kvinnor med höftfraktur

## Lean body mass (DEXA, kg)



## ADL enl. Katz



# Sammanfattning

- **Kakexi = sjukdom och viktförlust, inflammationsinducerad**
- **Sarkopeni är främst åldersrelaterad muskelförlust, definieras som**
  - Reducerad relativ muskelmassa (t-score)
  - Nedsatt muskelstyrka/-funktion
- **Sarkopeni startar vid ~30 åå och leder till funktionsnedsättning.**
- **Kakexi och sarkopeni svarar svagt på traditionell nutritionsbehandling**
  - Kakexi: Inflammationsdämpande – n-3? Anti-infl farmaka?
  - Sarkopeni: Proteintillförsel, styrketräning
- **Styrketräning ökar muskelmassan, muskelstyrkan och funktion hos den kroniskt sjuka och äldre**
- **Nya behandlingsstrategier mot kakexi/sarkopeni är under utveckling**

# Sammanfattning

- **Kakexi = sjukdom och viktförlust, inflammationsinducerad**
- **Sarkopeni är främst åldersrelaterad muskelförlust, definieras som**
  - Reducerad relativ muskelmassa
  - Nedsatt muskelstyrka
- **Sarkopeni är en konsekvens av inflammationsnedsättning.**
- **Kakexi och sarkopeni är behandlingsbara tillstånd.**
  - Kakexi: Behandling med antiinflammatoriska läkemedel
  - Sarkopeni: Behandling med styrketräning
- **Styrketräning ökar muskelmassan, muskelstyrkan och funktion hos den kroniskt sjuka och äldre**
- **Nya behandlingsstrategier mot kakexi/sarkopeni är under utveckling**

**TACK**



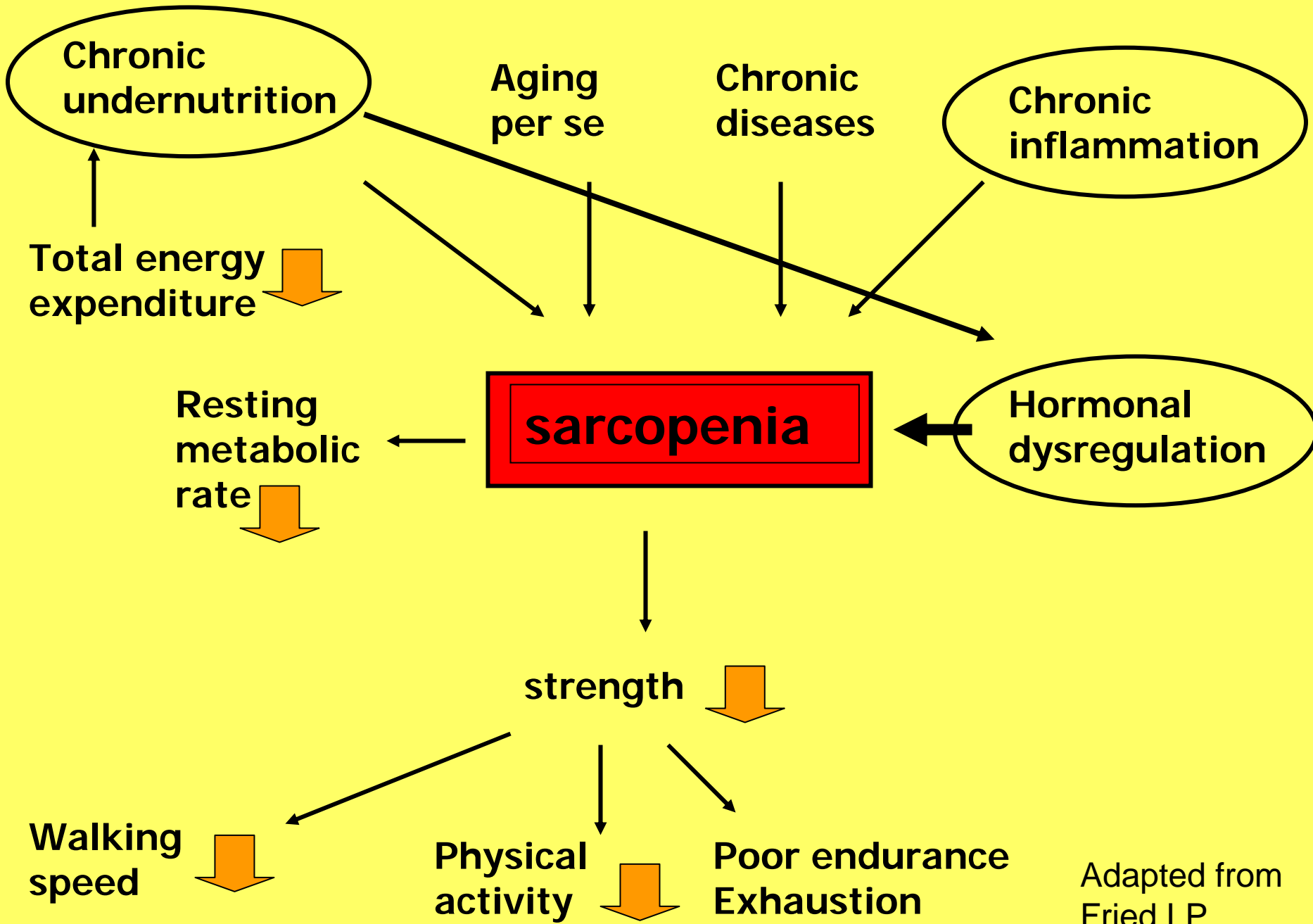
# Sammanfattning

## Sarkopeni – vad göra?

- Sarkopeni kan definieras som reducerad relativ muskelmassa (t.ex.  $< -1$  SD från medel i en ung population)
- Startar vid ~30 år och leder slutligen till funktionsnedsättning hos den äldre individen.
- Atrofi huvudsakligen sekundär till funktionsnedsättning
- Multifaktoriell: **inflammation**, **hormonell förändring**, **undernäring**...
- Styrketräning kan motverka funktionsnedsättning hos den äldre individen
- Nutritionell intervention (protein/leucin, kan förstärka effekten av styrketräning)
- Möjligen kan tillgång av proteintillförseln vara betydelsefull
- I vissa fall kan anabol hormontillförsel vara motiverad för att motverka sarkopeni.
- Nya behandlingsstrategier mot sarkopeni är under utveckling

**TACK**

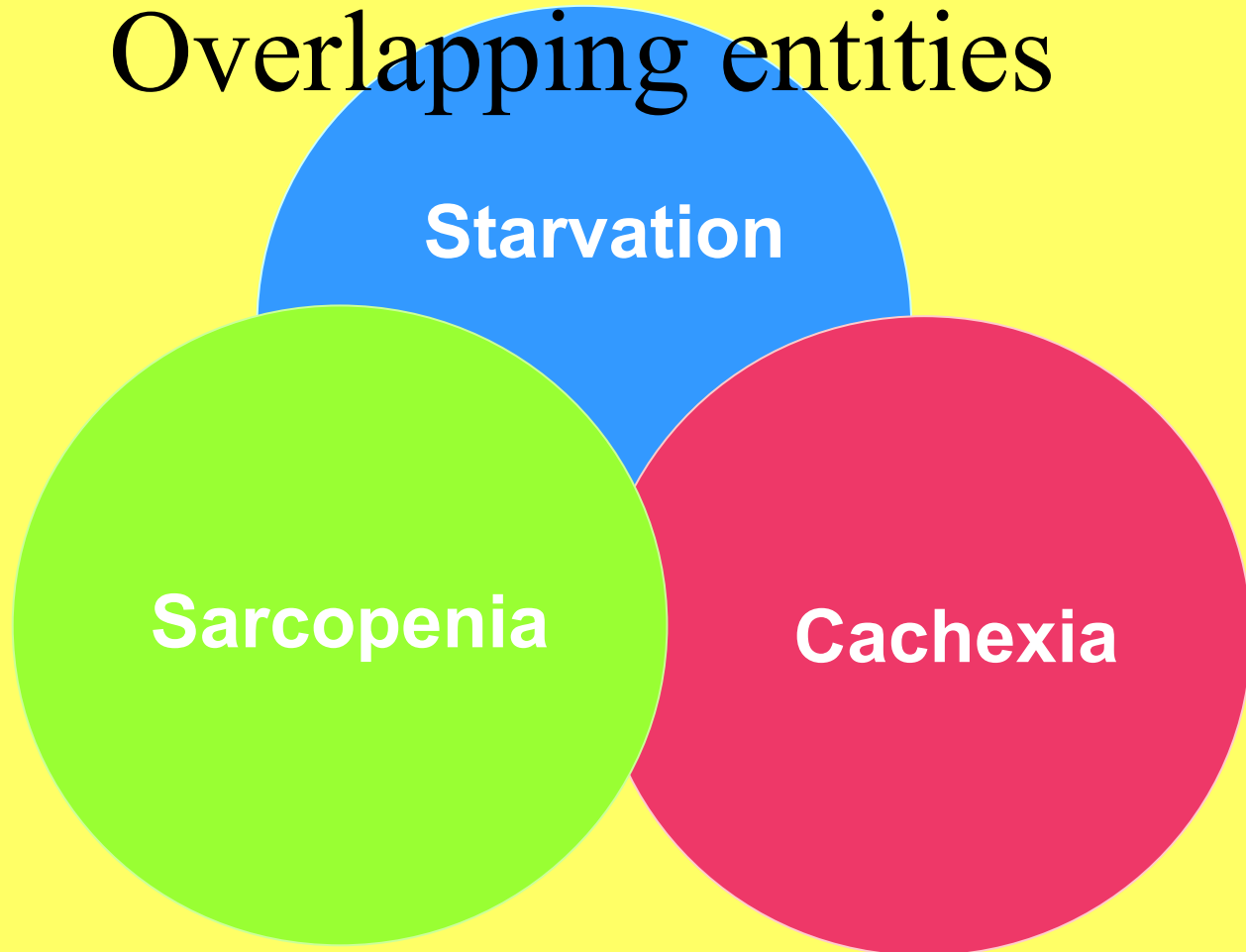




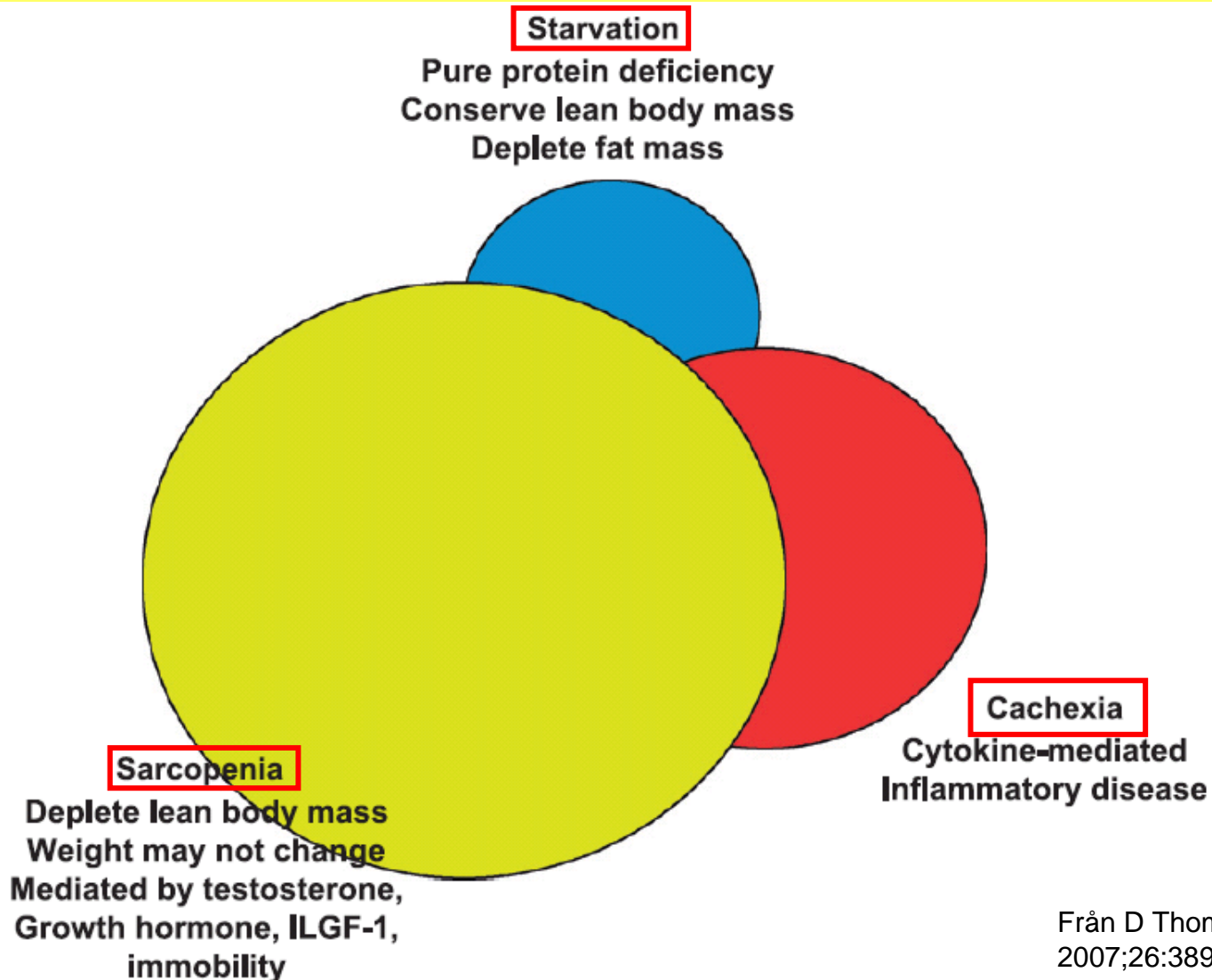
Adapted from Fried LP

# Sarcopenia - Starvation – Cachexia

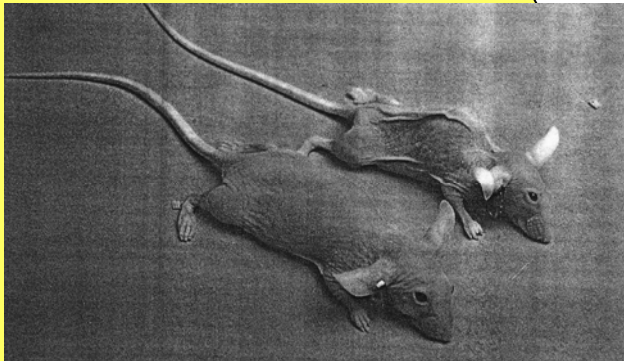
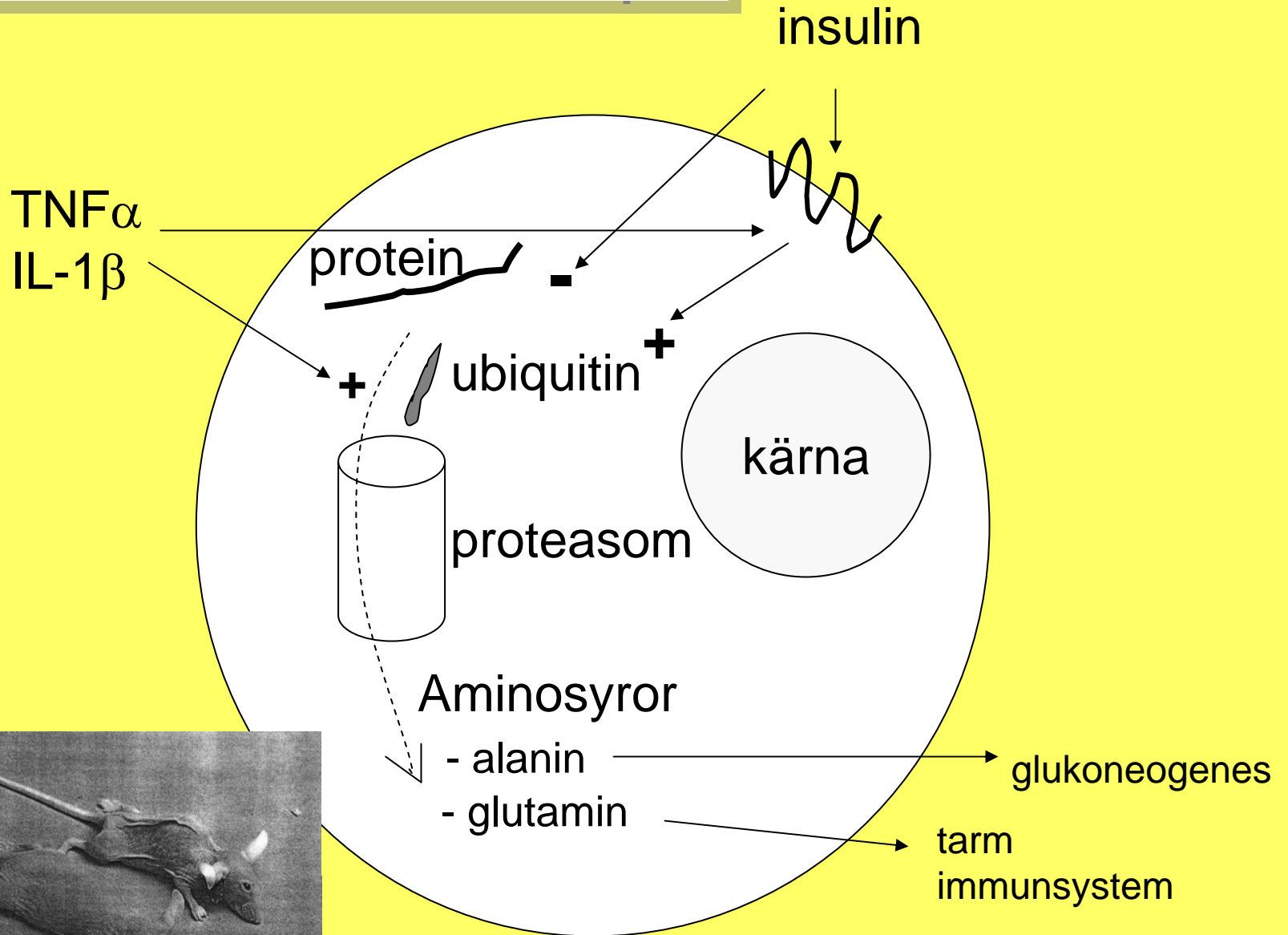
Overlapping entities



# Överlappande tillstånd $\Rightarrow$ definitionsproblem



# Inflammationsinducerad sarkopeni



# Medicinsk anamnes ?

- **Uttröttbar**
- **Låg fysisk aktivitet**
- **Viktförlust**
- **Ålder (80+)**
- **Sjuklig**

# Medicinsk anamnes ?

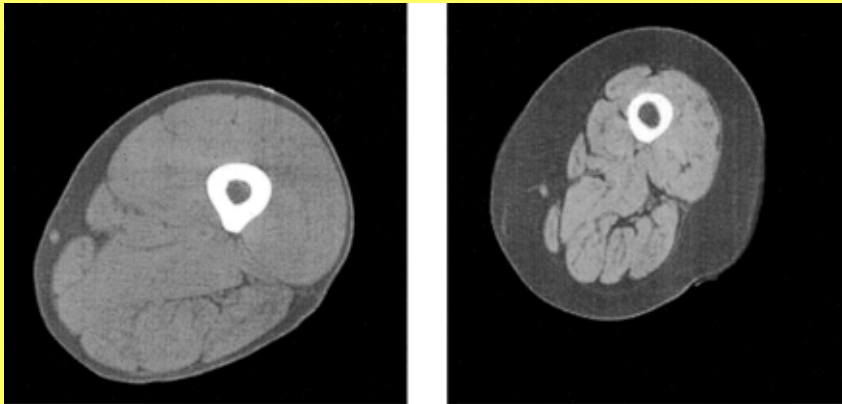
- **Uttröttbar**
- **Låg fysisk aktivitet**
- **Viktförlust**
- **Ålder (80+)**
- **Sjuklig**

**Om positiv, mät muskelfunktion**

# Kroppssammansättning

- **2-kompartiment**
  - Kroppsfett (body fat)
  - Fettfri massa (fat-free mass)

- **3-kompartiment**
  - Kroppsfett
  - Muskelmassa (~lean body mass)
  - Benmineral



Young, active

Old, sedentary

- **Kvinnor:**
  - Kroppsfett 20-30%
  - Fettfri massa ~75%
- **Män:**
  - Kroppsfett 12-20%
  - Fettfri massa ~80%

- **Bioelektrisk impedans**
- **DEXA**

# Definition reducerad muskelmassa

- **Sarkopeni:**

% muskelmassa,  $\geq 2$  SD under medelvärdet för unga vuxna i NHANES (amerikansk referenspop.)

- **I riskzonen för sarkopeni:**

-1 till -2 SD

Janssen I et al., J Am Geriatr Soc. 2002; 50: 889-896.

Mät i första hand med BIA, dvs bioelektrisk impedans (men DXA är OK)

Janssen I et al., J Appl Physiol. 2000; 89:465-471.

# **Kriterier för sarkopeni**

**Reducerad muskelmassa**

**+**

**Nedsatt muskelfunktion**

# Sarkopeni – inte bara förlust av skelettmuskel

- **Diafragmavikt 57% (autopsi)**

Arora 1982

- **Vä-kammarmassa 75% (ekokardiografi) hos malnutrierade jmf med normala kontroller**

Heymsfield 1978

- **Lårmuskelarea (CT) starkare mortalitetsprediktor än BMI**

Marquis 2002

## Definition

Avvikelse i SD från en normal ung population – t-score (jmf osteoporos)

- 1 SD måttlig sarkopeni
- 2 SD allvarlig sarkopeni

# Sjukdomskatabolism = kakexi

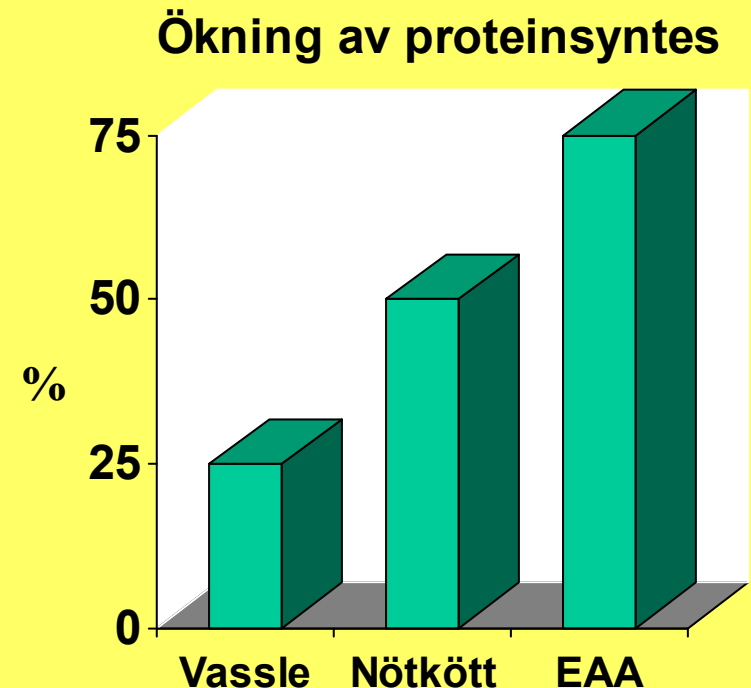
- många tillstånd delar patofysiologiska mekanismer

- Malign sjukdom
- Obstruktiv lungsjukdom
- Hjärtsvikt
- Njurinsufficiens
- Reumatoid artrit
- Infektioner
- Trauma, inkl. operationer
- Åldrande?

- Neuroendokrin aktivering
- **Inflammationsaktivering**
- Lipolys
- **Muskelförlust**
- Aptitlöshet
- Malabsorption

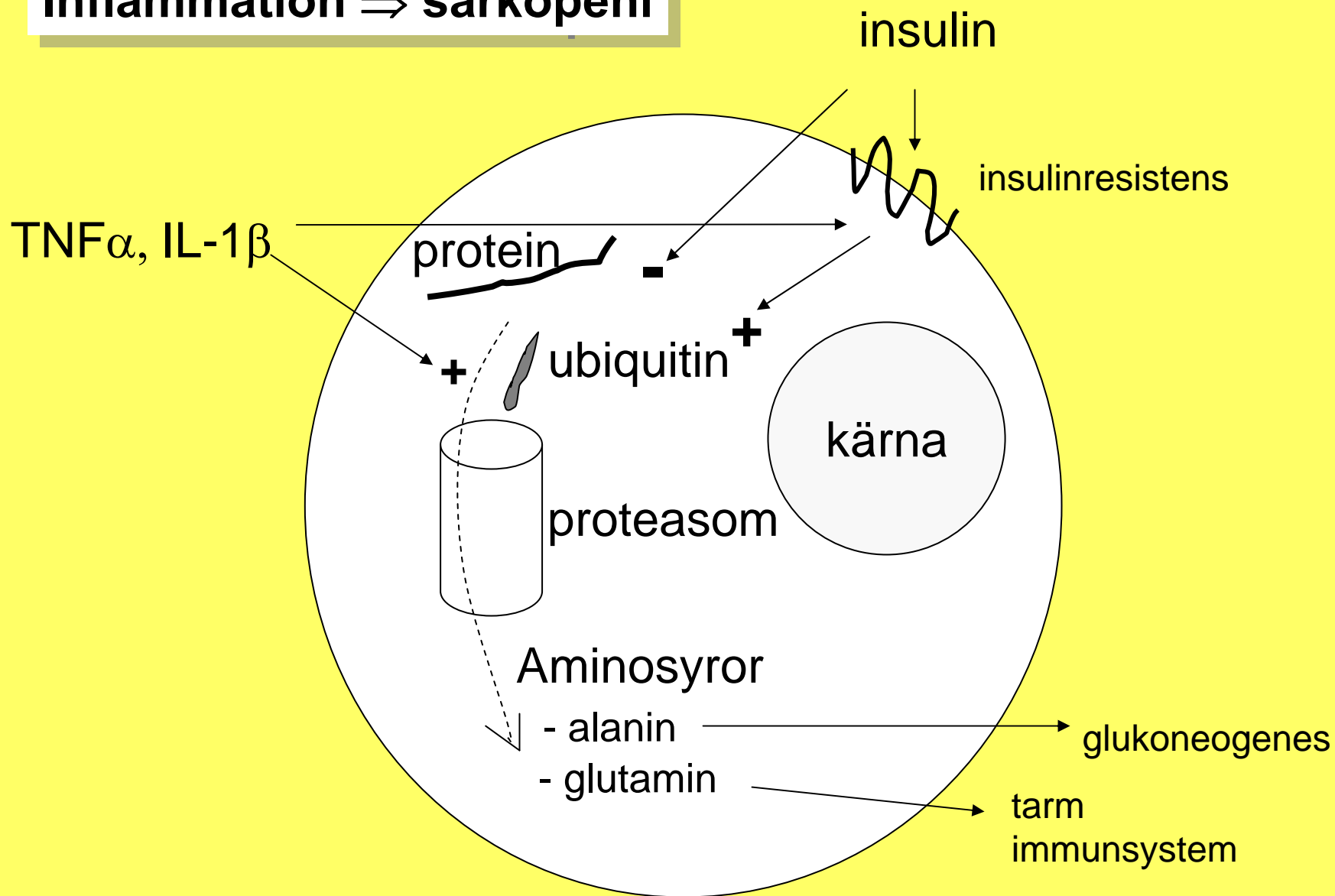
# Proteinkvalitet och anabol effekt

- **Proteinsyntes i muskel**
  - 15 g vassleprotein (7 g EAA)
  - 110 g nötkött (10 g EAA)
  - 15 g rent EAA
- **Tröskeleffekt?**  
340 g = 115 g nötkött



Volpe

# Inflammation $\Rightarrow$ sarkopeni



```
graph TD; S((SARCOPENIA)) --- A(Age-related); S --- C(Cachexia); S --- SM(Starvation Malabsorption); S --- E(Endocrine); S --- D(Disuse); S --- ND(Neuro-degenerative diseases); A --- AH[sex hormones]; A --- AP[apoptosis]; A --- MD[mitochondrial dysfunction]; C --- C1[ ]; SM --- SM1[ ]; E --- EC[corticosteroids]; E --- EG[GH, IGF-1]; E --- ET[thyroid]; E --- ER[insulin resistance]; D --- DI[immobility]; D --- DIP[physical inactivity]; D --- DZG[zero gravity]; ND --- ND1[ ];
```

**SARCOPENIA**

**Age-related**  
sex hormones  
apoptosis  
mitochondrial dysfunction

**Cachexia**

**Starvation  
Malabsorption**

**Endocrine**  
corticosteroids  
GH, IGF-1  
thyroid  
insulin resistance

**Disuse**  
immobility  
physical inactivity  
zero gravity

**Neuro-  
degenerative  
diseases**  
motoneuron loss

# Nutrition/Nutraceuticals

- **Möjligen positiva effekter på muskelmassa eller funktion med:**
  - **Proteinintag (vassle, kött, ?)**
  - **Specifika aminosyror (EAA/leu, cit, arg)**
  - **Kreatin**
  - **Vitamin D**