

Loss of muscle mass in hip fracture patients

Citation for published version (APA):

Kramer, I. F. (2019). Loss of muscle mass in hip fracture patients. Maastricht: Gildeprint Drukkerijen.
<https://doi.org/10.26481/dis.20190509ik>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190509ik](https://doi.org/10.26481/dis.20190509ik)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Skeletal muscle mass is progressively lost with normal ageing. The loss of muscle mass and strength with aging has been termed sarcopenia. Sarcopenia is considered a syndrome increasing the risk of frailty and predicting physical disability, loss of independence, poor quality of life, and death. Skeletal muscle responds rapidly to changing conditions, and in situations such as injury, sickness, or immobilisation, the loss of muscle mass and function are accelerated. In the catabolic crisis model, successive episodes of exacerbated muscle loss are assembled, which is opposed by the traditional model of gradual linear loss of muscle mass with ageing. Hip fractures in the elderly population are the result of a simple fall in the majority of the cases. Skeletal muscle is fundamental for mobility and balance. Sarcopenia predisposes elderly to falls and fractures. Maintaining or increasing muscle mass and strength could, therefore, be a crucial factor in the prevention of hip fractures. After suffering a hip fracture, the combination of injury-related trauma, surgical intervention, preoperative fasting, and physical inactivity may result in further and accelerated muscle loss in the elderly patient. Intervention strategies to maintain skeletal muscle mass are warranted to attenuate muscle loss with ageing and during acute conditions. The present dissertation aimed to gain further insight into the presence and extent of skeletal muscle loss in older hip fracture patients before and during hospitalisation, and investigated different nutritional interventions aimed at counteracting muscle loss in (sarcopenic) elderly.

Surgical care is defined by a continuum of pre- peri-, and postoperative factors and events having potential impact on patient survival. In **chapter 2** of this dissertation, we investigated whether the in-hospital outcomes of older surgical patients undergoing an orthopaedic intervention in urgent or emergent conditions are different from other patient groups. We observed a relationship between the urgency of surgery and in-hospital mortality in this group. In addition, non-elective surgery in orthopaedic patients was associated with higher critical care admission rates and a longer hospital stay. Moreover, an age of over 80 years and a higher ASA classification were identified as significant contributing factors to postoperative mortality.

Loss of skeletal muscle mass with aging is mainly the consequence of a decline in type II muscle fibre size. In **chapter 3**, we obtained muscle biopsies from older female hip fracture patients and compared skeletal muscle fibre characteristics with muscle biopsies from healthy young and older females. We showed that older female hip fracture patients suffer from both type I and type II muscle fibre atrophy. The

type II muscle fibre atrophy was extensive, showing 30% smaller muscle fibres in hip fracture patients when compared with age-matched controls. These differences in skeletal muscle (fibre) characteristics between the hip fracture patients and age-matched controls likely predisposes the hip fracture patients to falls and fractures. Periods of inactivity and stress-inducing events can exacerbate the loss of muscle mass and change in muscle fibre characteristics. We hypothesised that a hip fracture would lead to more loss of skeletal muscle accompanied by concomitant changes on a muscle fibre level. In **chapter 4**, we performed a prospective observational study and obtained pre- and post-operative CT-scans and muscle biopsies in older hip fracture patients. A substantial loss of whole thigh muscle (5.4%) and quadriceps muscle (4.5%) was observed during hospitalisation. The results from our previous study as described in chapter 3 were confirmed, showing pre-existing smaller type II muscle fibres when compared with type I muscle fibres in these older hip fracture patients. However, during hospitalisation, no further changes were observed in muscle fibre characteristics. We concluded that older patients recovering from an operatively treated hip fracture lose a substantial amount of skeletal muscle during hospitalisation.

Sarcopenia is of importance for hip fracture patients, because it puts them at risk for (recurrent) falls and fractures, but has also effects clinical outcomes. Nutrition plays a role in the development of sarcopenia and is also a potent intervention combatting the loss of skeletal muscle mass. Poor nutritional status, due to energy and protein malnutrition, is a well-known problem in older hip fracture patients. Modification of nutritional status using nutritional interventions could be beneficial in terms of improving outcomes. The effect of peri-operative nutritional interventions was evaluated and reviewed in **chapter 5**. Nutritional interventions during hospital stay can be applied in several ways such as the provision of protein dense food supplements, enteral feeds, or intravenous amino acid supplementation. Protein-enriched nutritional support seems to have a positive effect on nutritional status. The effectiveness of the intervention may be dependent on individual needs. Improvements in clinical outcomes such as less complications and shorter hospital stays were found in several of the intervention studies. However, outcomes in improvement of functional performance, functional independence, and mobility are conflicting. Adequately sized, randomised trials with robust methodology are required.

In chapter 6 and 7 of this dissertation, we performed tracer studies using stable isotope methodology to test the effect of protein administration on muscle protein synthesis rates in older individuals. In **chapter 6**, we determined the impact

of the macronutrient composition of a nutritional supplement on the postprandial muscle protein synthetic response in healthy older men. Our participants were randomly assigned to ingest 21 gram of leucine-enriched whey protein with carbohydrate and fat, or an isonitrogenous supplement without carbohydrate and fat, or an isocaloric supplement without protein. We observed that ingestion of protein significantly increased muscle protein synthesis rates, whereas ingestion of carbohydrate and fat did not result in such an increase. No differences were observed between the group ingesting the protein supplement with other macronutrients and the group ingesting an isonitrogenous amount of protein only. Co-ingestion of carbohydrate and fat did not further modulate the postprandial muscle protein synthetic response to protein ingestion.

We performed a study to compare basal and postprandial muscle protein synthesis rates between sarcopenic and healthy older men in **chapter 7**. We used the same nutritional supplement containing 21 gram of leucine-enriched whey protein, carbohydrate and fat. Basal muscle protein synthesis rates did not differ between the sarcopenic and healthy older men. Moreover, no differences were observed in the increase in muscle protein synthesis rates between groups when this amount of leucine-enriched whey protein was provided, which does not rule out that some level of anabolic resistance may be evident following the ingestion of smaller amounts of (non-leucine enriched) protein.

The final chapter elaborates on the primary findings described in this dissertation and identifies a number of topics that need to be addressed in the future. This dissertation shows that older hip fracture patients suffer from extensive skeletal muscle fibre atrophy, and that an exacerbated loss of muscle mass occurs post-fracture during hospital admission in these patients. Targeted interventions to combat the loss of skeletal muscle mass during hospitalisation could contribute to improved outcomes. There is no substantial impairment in the anabolic sensitivity of skeletal muscle tissue in sarcopenic older patients given that an adequate nutritional stimulus is provided. Although numerous studies have studied nutritional interventions in hip fracture patients, the results on outcomes remain discrepant. Increasing the knowledge on the mechanisms responsible for the accelerated muscle loss in hip fracture patients and optimising nutritional interventions may contribute to the preservation of skeletal muscle mass and may consequently lead to more favourable clinical outcomes.

Samenvatting

De afname van spiermassa met het klimmen van de leeftijd, in combinatie met een afname van spierkracht of spierfunctie, wordt sarcopenie genoemd. Sarcopenie wordt beschouwd als een syndroom dat het risico op kwetsbaarheid verhoogt en fysieke functionele achteruitgang, verlies van onafhankelijkheid, een slechte kwaliteit van leven en levensverwachting voorspelt. Spierweefsel is gevoelig voor veranderende omstandigheden waardoor in sommige situaties het verlies van spiermassa en spierfunctie wordt versneld, zoals na trauma, tijdens een periode van ziekte, of tijdens immobilisatie. In het 'catabolic crisis' model leiden opeenvolgende episodes van versnelde afname van spiermassa zonder adequaat herstel tot een sterkere afname van spiermassa over de tijd, en staat daarmee tegenover het traditionele sarcopenie model waarbij men uitgaat van een geleidelijk verlies van spiermassa met veroudering. Heupfracturen bij ouderen zijn vaak het gevolg van een laag-energetisch trauma, zoals een simpele val in huis of op straat. Skeletspieren zijn fundamenteel voor de mobiliteit en balans. Sarcopene ouderen, met verminderde spiermassa en spierkracht, hebben daarom een verhoogd risico op vallen met eventuele fracturen tot gevolg. Het behoud of bevorderen van spiermassa en spierkracht kan daarom een cruciale factor zijn bij het voorkomen van heupfracturen. Bij de oudere patiënt met een heupfractuur kan de combinatie van het trauma, de chirurgische interventie, het preoperatief nuchter blijven en de periode van verminderde fysieke inactiviteit resulteren in verdere en versnelde afname van spiermassa en spierkracht. Interventiestrategieën om spiermassa te behouden zijn nodig om spierverslies te verminderen, niet alleen bij normale veroudering maar juist ook tijdens periodes van versnelde achteruitgang. Het huidige proefschrift heeft tot doel gehad om verder inzicht te krijgen in het verlies van spiermassa bij oudere heupfractuurpatiënten vóór en tijdens ziekenhuisopname, en onderzocht verschillende voedingsinterventies gericht op het tegengaan van spierverslies bij (sarcopene) ouderen.

Chirurgische zorg wordt gedefinieerd door een continuüm van pre-, peri- en postoperatieve factoren en gebeurtenissen die een potentiële impact hebben op de overleving van de patiënt. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we onderzocht of de uitkomsten van oudere patiënten die een niet-electieve trauma-chirurgische of orthopedisch-chirurgische interventie ondergaan verschillen van de uitkomsten van andere patiëntengroepen. We toonden een relatie tussen de urgentie van chirurgie en sterfte tijdens ziekenhuisopname aan onder traumachirurgische en orthopedische patiënten. Bovendien was niet-electieve chirurgie in deze groep geassocieerd met

hogere opnamecijfers op de intensive care en met een langere ziekenhuisopname. Verder bleken een leeftijd hoger dan 80 jaar en een hogere ASA-classificatie geassocieerd te zijn met hogere postoperatieve mortaliteit.

Verlies van spiermassa is het gevolg van een afname in de grootte van spiervezels. Bij sarcopenie is er sprake van een uitgesproken atrofie van de type II spiervezels. In **hoofdstuk 3** onderzochten we de kenmerken van spiervezels van oudere vrouwelijke heupfractuurpatiënten en vergeleken we deze met de spierbiopten van gezonde vrouwen van een zelfde leeftijd en van gezonde jonge vrouwen. In dit hoofdstuk toonden we aan dat oudere vrouwelijke heupfractuurpatiënten zowel type I als type II spiervezelatrofie hebben. De type II spiervezelatrofie was het meest uitgesproken. De heupfractuurpatiënten hadden 30% kleinere type II spiervezels in vergelijking met hun gezonde leeftijdsgenoten, wat een belangrijk kenmerk is van sarcopenie. Dit maakt dat deze patiënten een hoger risico hebben op vallen en dit heeft dus waarschijnlijk ook bijgedragen aan het oplopen van een heupfractuur. Perioden van inactiviteit en gebeurtenissen leidend tot een verhoogde stress respons kunnen de achteruitgang van spiermassa en de verandering van spiervezelkenmerken verergeren. Een heupfractuur zou daarom een verder verlies van spiermassa met veranderingen op spiervezelniveau tot gevolg kunnen hebben. In **hoofdstuk 4** hebben we pre- en postoperatieve CT-scans gemaakt en spierbiopten afgenomen bij oudere patiënten met heupfracturen om dit verloop te kunnen bestuderen. Een aanzienlijk verlies van spiermassa van het gehele bovenbeen (5,4%) en de quadriceps (4,5%) werd geobserveerd tijdens de ziekenhuisopname. Ook in deze studie zagen we duidelijke spiervezelatrofie van de type II vezels bij de heupfractuurpatiënten, wat al aanwezig was op het moment van binnenkomst in het ziekenhuis. Tijdens ziekenhuisopname verloren de oudere heupfractuurpatiënten een aanzienlijke hoeveelheid spiermassa.

Sarcopenie verhoogt het risico op een heupfractuur, maar heeft waarschijnlijk ook effect op de uitkomsten na een heupfractuur. Voeding is een belangrijke factor voor het ontstaan van sarcopenie, en is ook een belangrijke interventie in de strijd tegen spiermassaverlies. Een verslechterde voedingsstatus bij heupfractuurpatiënten is een bekend probleem. Als de voedingsstatus van deze patiënten met behulp van voedingsinterventies verbeterd zou kunnen worden, kan dat ook een gunstig effect hebben op de uitkomsten van deze patiënten. We onderzochten daarom wat er in de literatuur al bekend is over de effecten van perioperatieve voedingsinterventies bij heupfractuurpatiënten in **hoofdstuk 5**. Voedingsinterventies kunnen op verschillende manieren worden toegepast, zoals het verstrekken van (eiwitrijke) voedingssupplementen, het stimuleren van de dagelijkse voedingsinname, of zelfs

voedingsinterventies via sondes of intraveneuze toediening. Met name suppletie van eiwitten lijkt de voedingsstatus van heupfractuur patiënten aanzienlijk te kunnen verbeteren. Echter is het effect van een interventie niet geheel eenduidig tussen patiënten, en lijkt het zo te zijn dat interventies die toegespitst zijn op de individuele voedingsbehoeften het meeste effect sorteren. Verbeterde klinische uitkomsten zoals een afgenomen complicatiepercentage en kortere ziekenhuisopnames werden in verschillende van de interventiestudies beschreven, hoewel deze niet altijd van hoge kwaliteit zijn. Of voedingsinterventies ook een positief effect hebben op de spierfunctie en mobiliteit van de patiënt is nog onduidelijk. Er is sterker en eenduidiger bewijs nodig voor de effectiviteit van voedingsinterventiestrategieën op klinisch en fysiologisch relevante uitkomstmaten.

In hoofdstuk 6 en 7 van dit proefschrift hebben we experimenten uitgevoerd waarbij we met behulp van stabiele isotopenmethodologie het effect van een voedingsinterventie op de spiereiwietsynthese bij oudere personen hebben getest. In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of de samenstelling van een voedingssupplement, met een variatie in samenstelling van de macronutriënten eiwit, koolhydraten en vet, verschil maakt in de postprandiale spiereiwietsynthese van gezonde oudere mannen. We testten een supplement bestaande uit 21 gram leucine-verrijkt wei-eiwit, koolhydraten en vetten, en een supplement met dezelfde hoeveelheid eiwit maar zonder koolhydraten en vetten, en een isocalorisch supplement zonder eiwit. We zagen dat inname van beide supplementen waar eiwit in zat de spiereiwietsynthese aanzienlijk verhoogde, terwijl inname van alleen koolhydraten en vet niet in een meetbare toename resulteerde. Er was geen verschil in postprandiale spiereiwietsynthese tussen de twee afzonderlijke eiwitsupplementen. Co-ingestie van koolhydraten en vet in combinatie met 21 gram leucine-verrijkt wei-eiwit moduleert de spiereiwietsynthese dus niet in deze groep proefpersonen.

Aangezien sarcopene ouderen meer spiermassa hebben verloren dan hun leeftijdsgenoten zonder sarcopenie, zou het kunnen zijn dat er zij een verminderde anabole respons vertonen op voedingsinname of wellicht (ook) een verlaagde basale spiereiwietsynthese hebben in vergelijking met gezonde ouderen. Dit onderzochten we in **hoofdstuk 7**. We gebruikten hetzelfde voedingssupplement met 21 gram leucine-verrijkt wei-eiwit, koolhydraten en vet in deze tweede tracerstudie. We ontdekten dat de basale spiereiwietsynthese niet meetbaar verschilt tussen sarcopene en gezonde oudere mannen. Bovendien werd na inname van het voedingssupplement een vergelijkbare toename in de spiereiwietsynthese waargenomen in beide groepen. We toonden hiermee aan dat er geen structureel verschil is in basale spiereiwietsynthese tussen sarcopene en gezonde ouderen, en dat

na inname van een adequaat voedingssupplement er ook geen postprandiaal verschil is.

Het laatste hoofdstuk gaat in op de primaire bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift en identificeert een aantal onderwerpen die in de toekomst zouden moeten worden onderzocht. Dit proefschrift toont sarcopenie op vezelniveau aan bij oudere heupfractuurpatiënten, en laat zien dat ziekenhuisopname het verlies van spiermassa verergert. Voedingsinterventies tijdens ziekenhuisopname ter bestrijding van het spiermassaverlies kunnen mogelijk bijdragen aan betere klinische uitkomsten. Wanneer de juiste voedingsstimulus wordt gegeven, is er ook bij sarcopene ouderen een substantiële toename van de spiereiwsynthese mogelijk. Hoewel talrijke studies de effecten van voedingsinterventies bij patiënten met een heupfractuur hebben bestudeerd, blijven de resultaten over de uitkomsten onduidelijk. Uitbreiding van de kennis over de onderliggende mechanismen die leiden tot het versnelde spiermassaverlies bij heupfractuurpatiënten en het optimaliseren van voedingsinterventies kan bijdragen aan het behoud van spiermassa en spierfunctie bij deze patiënten en kan bijgevolg tot gunstigere klinische uitkomsten leiden.