

ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

Sarcopenia in chronic hepatitis C infection

กาญจนา ศรีสวัสดิ์

Kanchana Srisawat

กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Division of AIDS and STIs,

กรมควบคุมโรค

Department of Disease Control

Corresponding author email: Kanchana.s@moph.mail.go.th

DOI: 10.14456/taj.2025.5

Received: September 13, 2024 Revised: January 30, 2025 Accepted: February 11, 2025

บทคัดย่อ

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้เกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง กลไกทางโมเลกุล และการส่งเสริมสุขภาพเพื่อป้องกันโรคเบื้องต้น จากรายงานผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีภาวะกล้ามเนื้อน้อยมีประมาณ ร้อยละ 21.9–22.4 และจากการติดตามกลุ่มตัวอย่างเป็นเวลา 27 ปี พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีโอกาสเสี่ยงที่กล้ามเนื้อเสื่อม 0.95–2.23 เท่า และ all-cause cumulative mortality สูงถึงร้อยละ 35.2 ซึ่งให้เห็นว่า ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง หากไม่ได้รับการรักษามีโอกาสที่จะเข้าสู่ภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อได้เนื่องจากตับมีส่วนสำคัญในการสร้างเส้นใยกล้ามเนื้อ การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อโดยผ่านกลไกการเปลี่ยนแปลงทางโมเลกุลเป็นระยะเวลานาน เช่น การอักเสบของกล้ามเนื้อและจับตัวกันเป็นก้อนในเส้นใยกล้ามเนื้อ (inclusion body myositis) อินซูลินทำงานบกพร่อง เป็นต้น โดย core protein และ nonstructural protein 5A ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะไปกระตุ้นให้หลั่ง inflammatory cytokines ในขณะเดียวกันก็กีดการทำงานของ cytokine signaling proteins ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน กล้ามเนื้อนำน้ำตาลกลูโคสไปใช้น้อยลงทำให้กล้ามเนื้อสูญเสียสภาพและเมตาบอลิซึมเปลี่ยนแปลง ทำให้เข้าสู่ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยเนื่องจากอิทธิพลระหว่าง virus–host–environment นอกจากการบริโภคโปรตีนและสารอาหารที่จำเป็นร่วมกับการออกกำลังกายแบบใช้แรงต้าน และแบบแอโรบิก หรือการกินยาบางชนิดที่อาจส่งผลด้านดีต่อการดูแลกล้ามเนื้อแล้ว การประเมินความเสี่ยงเบื้องต้นเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในชะลอการเสื่อมของกล้ามเนื้อในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้

Abstract

This article aims to review the risk of sarcopenia in chronic hepatitis C infection, its molecular mechanisms, and health promotion strategies for primary prevention. Reports indicate that approximately 21.9%–22.4% of patients with chronic hepatitis C have sarcopenia (muscle mass loss). A 27-year cohort study revealed that patients with chronic hepatitis C have a 0.95–2.23 times higher risk of muscle degeneration and an all-cause cumulative mortality rate of up to 35.2%. This underscores that, without treatment, individuals with chronic hepatitis C are at significant risk of muscle mass loss due to the liver's crucial role in muscle fiber synthesis. Prolonged muscle mass loss occurs due to molecular changes, including inclusion body myositis (IBM), and insulin resistance. The core protein and NS5A protein of the hepatitis C virus

(HCV) stimulate the release of inflammatory cytokines while suppressing cytokine signaling proteins. This leads to insulin resistance, reducing glucose uptake by muscle cells, altering metabolism, and resulting in sarcopenia driven by virus-host-environment interactions. In addition to consuming adequate protein and essential nutrients, engaging in resistance and aerobic exercises, and potentially using certain medications to maintain muscle health, early risk assessment is an effective strategy for delaying muscle degeneration in patients with chronic hepatitis C.

คำสำคัญ

ไวรัสตับอักเสบซี, กล้ามเนื้อลาย,
ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย, ภาวะดื้ออินซูลิน

Keywords

hepatitis C virus, skeletal muscle,
sarcopenia, muscle mass loss, insulin resistance

บทนำ

ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยเกิดจากการสูญเสียมวลและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่งมักจะเกิดกับผู้สูงอายุ แต่สำหรับผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังนั้น มีโอกาสที่จะเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยได้ โรคไวรัสตับอักเสบซี ยังไม่มีวัคซีนป้องกัน แต่สามารถกินยาต้านไวรัสและรักษาหายขาดได้ใน 12 สัปดาห์ ในกรณีไม่มีภาวะตับแข็ง โดยทั่วไปหากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบฉับพลันจะไม่แสดงอาการ และสามารถหายได้เองถึงร้อยละ 15-45 ภายใน 6 เดือน แม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษาใดๆ⁽¹⁾ แต่ในกรณีที่ไม่ทราบสถานะการติดเชื้อและไม่สามารถหายเองได้ (ประมาณร้อยละ 55-85) ต้องได้รับการรักษา หากไม่ได้รับการรักษามีโอกาสที่จะพัฒนาเป็นไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังและตับสูญเสียหน้าที่ไป เนื่องจากตับมีส่วนสำคัญในการสร้างเส้นใยกล้ามเนื้อ การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อโดยผ่านกลไกการเปลี่ยนแปลงทางโมเลกุลเป็นระยะเวลานาน เช่น การอักเสบของกล้ามเนื้อ อินซูลินทำงานบกพร่อง เป็นต้น จะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์เส้นใยกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อ การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อยังทำให้เกิดความบกพร่องในการใช้ชีวิตประจำวัน และลดคุณภาพชีวิต เพิ่มโอกาสเจ็บป่วย โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องทำให้เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบ เช่น ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบที่มีภาวะตับแข็ง

ภาวะทุพโภชนาการ ระบบเมตาบอลิซึมผิดปกติ และเซลล์เกิดการอักเสบเรื้อรัง บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้ที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง รวมทั้งกลไกทางโมเลกุล การส่งเสริมสุขภาพเพื่อป้องกันโรคในเบื้องต้น และมาตรการที่จะช่วยลดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เพื่อชะลอการเจ็บป่วยหรือเกิดโรคแทรกซ้อนจากการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

ความชุกของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

ความชุกของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยขึ้นอยู่กับอายุ เกณฑ์การวินิจฉัย และหน่วยบริการ ที่เข้ารับการวินิจฉัย⁽²⁾ ในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี พบว่า มีความชุกของมวลกล้ามเนื้อน้อยอยู่ระหว่างร้อยละ 5-13 ซึ่งหากอยู่ระหว่างรับการรักษาระยะยาวแล้ว อัตราความชุกจะสูงถึงร้อยละ 14-33 และเข้ารับการรักษาระยะสั้นความชุกร้อยละ 40-70⁽²⁾ ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยมีหลายปัจจัย เช่น การสังเคราะห์โปรตีนในกล้ามเนื้อลดลง การ breakdown โปรตีนมากขึ้น และเซลล์ satellite มีการทำหน้าที่บกพร่อง⁽³⁾ นอกจากนี้การอักเสบของเซลล์ เช่น ไวรัสตับอักเสบ มีส่วนทำให้เกิดการกำเริบและมีพัฒนาการไปสู่ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยได้⁽³⁾

จากการสำรวจของ National Health and Nutrition Examination Survey ครั้งที่ 3 ระหว่างปี พ.ศ. 2531 ถึง พ.ศ. 2537 (NHANES III, 1988-1994) โดย Centers for Disease Control and Prevention สหรัฐอเมริกา พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีภาวะกล้ามเนื้ออ่อนมีประมาณร้อยละ 22.4⁽⁴⁾ สำหรับในญี่ปุ่น พบความชุกของภาวะกล้ามเนื้ออ่อนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังประมาณร้อยละ 21.9⁽⁵⁾ ซึ่งให้เห็นว่า ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง หากไม่ได้รับการรักษามีโอกาสที่จะเข้าสู่ภาวะการสูญเสียกล้ามเนื้อได้

เซลล์กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle)

ร่างกายมนุษย์ประกอบไปด้วยกล้ามเนื้อลายร้อยละ 40 ของมวลร่างกายทั้งหมด⁽⁶⁻⁸⁾ กล้ามเนื้อลายเป็นส่วนสำคัญในการเคลื่อนไหวร่างกาย ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนเป็นหลัก โดยเฉพาะเส้นใยโปรตีน myosin heavy chain (MyHC) ซึ่งเป็นโปรตีนในเส้นใยกล้ามเนื้อที่จะช่วยในการหดตัวเพื่อเคลื่อนไหว ซึ่งแบ่งเป็นชนิด slow-twitch fatigue resistant และชนิด fast-twitch fatigable^(7,8)

กระบวนการเผาผลาญกลูโคส (glycolytic pathway) จะพบมากในไมโอซินชนิด fast-twitch muscle fibre ส่วนกระบวนการหายใจแบบใช้ออกซิเจน (aerobic metabolic pathway) จะพบมากใน ไมโอซินชนิด slow-twitch muscle fibre เช่น กระบวนการเผาผลาญกรดไขมัน ซึ่งเส้นใยกล้ามเนื้อทั้ง 2 ชนิดนี้จะมีสัดส่วนที่ต่างกันในร่างกายมนุษย์ ขึ้นอยู่กับอายุ การมีกิจกรรมทางกายของแต่ละบุคคล⁽⁹⁾

เซลล์กล้ามเนื้อจะมีการจัดเรียงตัวกันของเส้นใยที่มีโครงสร้างซ้อนกัน ซึ่งเรียกว่า sarcomeres ประกอบไปด้วยโปรตีนฟิลาเมนต์ ทั้ง 2 ชนิด เรียกว่า actin และ myosin ซึ่งมีประมาณร้อยละ 50 ของโปรตีนในกล้ามเนื้อทั้งหมด การเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อถูกกระตุ้นด้วย α -motor neurons ที่กระตุ้นเส้นใยในแต่ละ motor unit และส่งสัญญาณไปยังสมองส่วน cerebral

cortex ไปยัง motor end-plate และทำให้เกิดการหลั่งสาร acetylcholine ตรงบริเวณ neuromuscular junction ที่เชื่อมระหว่าง motor neuron branches กับเส้นใยกล้ามเนื้อ รวมทั้งระบบ T-tubule (transverse-tubule system) ที่ประกอบไปด้วยเยื่อหุ้มผิวเซลล์จนกระทั่งถึงเส้นใยกล้ามเนื้อส่วนใน การส่งคลื่น depolarization (การลดขั้ว) ผ่านระบบ T-tubule system ทำให้หลังไอออนของแคลเซียม (Ca^{2+}) ตั้งแต่ sarcoplasmic reticulum ผ่าน ryanodine channels ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่งผลต่อการสูญเสียมวลกล้ามเนื้ออย่างไร

คุณสมบัติเฉพาะของกล้ามเนื้อคือความยืดหยุ่น ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงเส้นใยกล้ามเนื้อ ดังนั้นการมีกิจกรรมทางกายหรือการมีพฤติกรรมเนือยนิ่งจึงมีผลต่อการหดกล้ามเนื้อและระบบเมตาบอลิซึมที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคตับมักจะมีประสบการณ์ทุพโภชนาการ เช่น การบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม ทำให้มีอาการวิงเวียน คลื่นไส้ การดูดซึมสารอาหารต่างๆ ผิดปกติ เนื่องจากตับทำงานผิดปกติ ทำให้กระบวนการเผาผลาญหยุดชะงักไป กระบวนการนี้สำคัญในการสร้างโปรตีนและสลายโปรตีน ดังนั้น หากกระบวนการเผาผลาญอาหารมีความผิดปกติและเกิดการอักเสบเรื้อรังจะส่งผลเสียต่อมวลกล้ามเนื้อ เนื่องจากกล้ามเนื้อได้รับโปรตีนและพลังงานไม่เหมาะสม ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นในการรักษามวลกล้ามเนื้อไว้⁽¹⁰⁾ โดยเฉพาะภาวะตับอักเสบบีที่เกิดจากไวรัสและมีอาการอักเสบเรื้อรังเป็นเวลานานจะไปกระตุ้น catabolic process และเร่งการทำลายกล้ามเนื้อมากขึ้น⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งประสบการณ์สูญเสียมวลกล้ามเนื้อร้อยละ 23.0-60.0 เนื่องจากภาวะทุพโภชนาการ^(12,13)

โรคไวรัสตับอักเสบบี มีผลต่อกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญและสามารถทำให้เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้ เนื่องจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะทำให้เซลล์ตับเกิดการอักเสบเรื้อรัง โดยหากไม่ได้รับการรักษา

ตับจะสูญเสียหน้าที่ และส่งผลให้ฮอร์โมนอินซูลินทำงานผิดปกติ เนื่องจากตับเป็นแหล่งผลิตฮอร์โมนอินซูลินที่มีส่วนสำคัญในการสร้างเส้นใยกล้ามเนื้อ และยังมีโอกาสที่จะเกิดพังผืดในตับ ตื้อยาด้านไวรัส และพัฒนาเป็นมะเร็งตับในอนาคตได้⁽¹⁴⁾ เมื่ออินซูลินทำงานผิดปกติ ร่างกายต้องการอินซูลินมากขึ้น จะเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และหากไม่ได้รับอินซูลินเพียงพอ จะทำให้ระบบเมตาบอลิซึมทำงานผิดปกติส่งผลให้กล้ามเนื้อสูญเสียสภาพ⁽¹⁵⁾

กลไกการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มี core protein และ NS5A protein ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีอิทธิพลต่อการส่งสัญญาณของฮอร์โมนอินซูลิน โดยเมื่อเซลล์ติดเชื้อไวรัสโปรตีนทั้ง 2 ชนิดนี้จะเข้าไปยับยั้งการทำงานของโปรตีน IRS-1 และกระตุ้นให้มีการ suppress การส่งสัญญาณระหว่าง cytokine signaling proteins ทำให้การส่งสัญญาณของ cytokine protein ลดลง ฮอร์โมนอินซูลินทำงานบกพร่อง ส่งผลให้เนื้อเยื่อน้ำตาลกลูโคสใช้น้อยลง^(16,17) ในขณะเดียวกัน เชื้อจะกระตุ้นให้เซลล์หลั่ง inflammatory cytokines เช่น TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-6 (interleukin-6), และ leptin ซึ่ง inflammatory cytokines เหล่านี้ จะไปรบกวนการส่งสัญญาณของอินซูลินไปยังเซลล์ต่างๆ ส่งผลทำให้อินซูลินทำงานบกพร่อง เนื้อเยื่อน้ำตาลกลูโคสใช้น้อยลง และทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินได้เช่นกัน⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยังส่งผลต่อการควบคุมการแสดงออกของ adipokines เช่น adiponectin และ resistin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สำคัญในการควบคุมความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) และรักษาภาวะสมดุลของกลูโคสในเซลล์ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ทำให้ปริมาณ adiponectin ลดลง ส่งผลให้การหลั่ง adipokine ผิดปกติ อาจจะทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน และการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำให้กล้ามเนื้อสูญเสียสภาพเนื่องจากระบบเมตาบอลิซึมเปลี่ยนแปลง⁽²⁰⁾

นอกจากการทำงานของอินซูลินที่ผิดปกติแล้ว เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยังมีผลต่อการทำงานของระบบ

oxidative stress กล่าวคือทำให้เซลล์มีภาวะเครียดและทำงานเพิ่มขึ้น ทำให้ตับเกิดการอักเสบ นอกจากนี้เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยังยับยั้งการทำงานของไมโทคอนเดรีย ซึ่งมีความสำคัญต่อกระบวนการหายใจและสร้างพลังงานของเซลล์อีกด้วย⁽²¹⁾

การสื่อสารระหว่างเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อลาย (the muscle-liver-immune crosstalk)

ในกระบวนการเกิดพยาธิสภาพทำให้ผู้ป่วยมีภาวะไขมันคั่งสะสมในตับ หรือตับอักเสบ พบว่า เกิดจากการสื่อสารกับระบบต่อมไร้ท่อ ที่ถูกควบคุมโดย skeletal muscle interferon regulatory factor (IRF) 4 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเกิดพยาธิสภาพของตับด้วย การศึกษาในหนูพบว่า เซลล์กล้ามเนื้อลายส่งสัญญาณไปยังตับผ่านทาง IRF4-FSTL1-DIP2/CD14 pathway โดยมีโปรตีนสำคัญที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ FSTL1 DIP2 และ CD14^(22,23) ซึ่งส่งผลทำให้ระบบต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ

จากรายงานการตรวจวิเคราะห์เซลล์กล้ามเนื้อ biceps brachialis ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี⁽²⁴⁾ ที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อ (myositis) พบว่าเส้นใยกล้ามเนื้อมีลักษณะ perifascicular atrophy (ภาวะที่เส้นใยกล้ามเนื้อเล็กๆ บริเวณรอบพังผืดเกิดการฝ่อ และมีเส้นใยบางส่วนงอกขึ้นมาใหม่) แต่อย่างไรก็ตามกลไกของการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อลายเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่อนุมานได้ว่าการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ หรือการเกิด sarcopenia อาจจะเป็นโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสที่เซลล์ตับแบบเรื้อรัง ทำให้ตับทำงานได้ไม่เต็มที่ ซึ่งอาจจะเกิดจากการสื่อสารระหว่างเซลล์กล้ามเนื้อลายกับเนื้อเยื่อตับ (the muscle-liver-immune crosstalk) โดยเซลล์กล้ามเนื้อลายส่งสัญญาณที่ผิดปกติไปยังตับผ่านทาง IRF4-FSTL1-DIP2/CD14 pathway และทำให้เกิดพยาธิสภาพ⁽²³⁾

อาการแสดงทางคลินิก

รายงานพบ inclusion body myositis (IBM) ซึ่งเกิดจากการสะสมของโปรตีนที่ผิดปกติในกล้ามเนื้อ จับตัวกันเป็นก้อน (inclusion body) ทำให้กล้ามเนื้อ อักเสบ อ่อนแอ และเสื่อมสภาพ ซึ่งจากรายงานพบ IBM ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2535⁽²⁵⁾ ต่อมาในปี พ.ศ. 2544 Tsuruta Y และคณะ⁽²⁶⁾ ได้รายงานพบ IBM ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จำนวน 5 ราย และเมื่อนำตัวอย่างกล้ามเนื้อของผู้ป่วย IBM มาทดสอบโดยวิธี PCR จำนวน 2 ราย และวิธีทาง immunohistochemistry จำนวน 3 ราย ผลการศึกษาพบจีโนมไวรัสตับอักเสบบี ในตัวอย่างกล้ามเนื้อที่ทดสอบด้วยวิธี PCR จำนวน 1 ราย ส่วนกล้ามเนื้อผู้ป่วยทั้ง 3 ราย ที่ทดสอบด้วยวิธีทาง immunochemistry พบว่าเส้นใยกล้ามเนื้อของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทั้ง 3 ราย มีอาการลีบฝ่อ และเสื่อมสภาพและที่น่าสนใจคือไม่พบลักษณะนี้ ในกล้ามเนื้อผู้ป่วยที่มี IBM ที่ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ต่อมาในปี พ.ศ. 2548 Ito H และคณะ⁽²²⁾ รายงานว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สามารถทำให้กล้ามเนื้อลายอักเสบได้ เนื่องจากตรวจพบค่า creatinine ในเลือด สูงกว่าค่าปกติ แต่เมื่อนำมาตรวจหาเชื้อไวรัสด้วยวิธี PCR กลับไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในเส้นใยกล้ามเนื้อ แต่พบในเม็ดเลือดขาวเท่านั้น ล่าสุดจากการทบทวนวรรณกรรมของ Coelho MPP และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่า โรคตับอักเสบบีเรื้อรังสามารถส่งผลให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยได้ ซึ่งเกิดจากอิทธิพลระหว่าง virus-host-environment ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง จากรายงานการศึกษาติดตามกลุ่มตัวอย่างเป็นเวลา 27 ปี พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี มีโอกาสเสี่ยงที่กล้ามเนื้อเสื่อม 0.95-2.23 เท่า⁽⁴⁾ และ all-cause cumulative mortality สูงถึงร้อยละ 35.2⁽⁴⁾

กล้ามเนื้อจะสร้างโปรตีน myokines ขึ้นมา ซึ่งจะทำให้หน้าที่ในกระบวนการทางสรีรวิทยาและพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นระหว่างเซลล์กล้ามเนื้อลายและ

เซลล์ในอวัยวะต่างๆ เช่น ตับ เนื้อเยื่อไขมัน และระบบภูมิคุ้มกัน⁽²⁸⁾ ซึ่ง myokines นี้มีประโยชน์คือจะช่วยสร้างภูมิคุ้มกันและลดการบาดเจ็บในตับได้ ดังนั้นการออกกำลังกายสามารถกระตุ้นให้กล้ามเนื้อสร้างโมไโคไคน์บางชนิด เช่น irisin ช่วยให้มีการเผาผลาญพลังงานมากขึ้น และซ่อมแซมระบบการเผาผลาญกลูโคสและไขมันได้^(29,30) ในขณะที่ myokines บางชนิด เช่น interleukin-6 (IL-6) และ fibroblast growth factor 2-1 จะควบคุมการทำงานของตับและลดการบาดเจ็บในตับ⁽³⁰⁻³³⁾ นอกจากนี้ myokines ยังมีบทบาทในการสร้างภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีผลต่อการลดการเกิดกระบวนการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสในเซลล์ตับ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกล้ามเนื้อลาย ตับ และระบบภูมิคุ้มกันยังเป็นที่น่าสนใจและมีประโยชน์ช่วยให้เข้าใจกระบวนการเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีรวมถึงการระบุการรักษาที่แม่นยำ ตรงจุด

การศึกษาในประเทศไทย

ในประเทศไทยไม่ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับมวลกล้ามเนื้อเสื่อมในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีโดยตรง แต่มีการศึกษาที่ใกล้เคียงได้แก่ การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับชนิดอื่นที่มีสาเหตุจากโรคไม่ติดต่อจากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย⁽³⁴⁾ โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างในปี พ.ศ. 2551-2552 ที่มีภาวะไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) และน้ำหนักเกิน (overweight) จำนวน 7,083 ราย และทดสอบวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อมือ (handgrip muscle strength measurement) พบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งเพศชายและเพศหญิงที่น้ำหนักเกินและเป็น NAFLD และมีความแข็งแรงของกล้ามเนื้อต่ำ จะมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่น้ำหนักเกินและเป็น NAFLD แต่ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อสูง ซึ่งผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อด้วยวิธีง่าย ๆ ไม่ซับซ้อนสามารถช่วยประเมินโอกาสเสี่ยงได้ในเบื้องต้น

กลยุทธ์ในการป้องกัน ดูแล และบำบัดรักษา

กลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพในการชะลอการเสื่อมของกล้ามเนื้อในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ประกอบไปด้วย การดูแลด้านโภชนาการ การมีกิจกรรมทางกายที่เหมาะสม และการรักษาด้วยยา เช่น การบริโภควิตามินและสารอาหารที่จำเป็นร่วมกับการออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านและแบบแอโรบิก⁽³⁵⁻³⁷⁾ หรือการกินยาบางชนิด เช่น angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors และ beta-blockers อาจส่งผลดีต่อการดูแลกล้ามเนื้อได้^(38,39)

การส่งเสริมสุขภาพเพื่อการป้องกันโรคนั้น จะช่วยให้กลุ่มเสี่ยงมีความตระหนักและหันมาดูแลสุขภาพมากขึ้น เช่น การส่งเสริมให้เกิดความรอบรู้เพื่อการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การให้ความรู้ สร้างทัศนคติ ความตระหนัก สร้างทักษะต่างๆ เพื่อการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ โดยเฉพาะในหน่วยบริการปฐมภูมิที่สามารถทำได้เลย ซึ่งการส่งเสริมความรู้ควรเน้นประเด็นต่างๆ เช่น

1. การรณรงค์ให้ตรวจคัดกรองเพื่อทราบสถานะทางสุขภาพ เช่น การทราบสถานะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การตรวจหาความผิดปกติต่างๆ ที่เกี่ยวกับตับ การวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อโดยวิธีการบีบมือ⁽⁴⁰⁾ หรือใช้แบบคัดกรอง SARC-F ซึ่งเป็นการประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเบื้องต้นแบบง่าย เป็นต้น

2. การออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านและแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ จะช่วยคงมวลกล้ามเนื้อไว้ได้ เนื่องจากการออกกำลังกายแบบใช้แรงต้านจะช่วยให้เส้นใยกล้ามเนื้อมีความแข็งแรงขึ้น ส่วนการออกกำลังกายแบบแอโรบิกนอกจากจะช่วยเรื่องความแข็งแรงของหัวใจแล้ว ยังช่วยให้ร่างกายดำเนินกิจวัตรประจำวันได้แข็งแรงขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้

3. การมีโภชนาการที่ครบถ้วน เช่น ส่งเสริมการบริโภคอาหารโปรตีนคุณภาพสูง ประมาณ (1.2-2.0 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน)⁽⁴⁰⁾ เนื่องจากโปรตีน

เป็นส่วนประกอบสำคัญของเส้นใยกล้ามเนื้อ และมีกระบวนการสังเคราะห์และสูญเสียโปรตีนอยู่ตลอดเวลา หากบริโภคโปรตีนที่มากพอจะทำให้โปรตีนเข้าไปทดแทนโปรตีนที่ถูกทำลายไปได้

4. การประเมินภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น การวัดมวลกล้ามเนื้อ (muscle mass) การวัดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (muscle strength) และการวัดสมรรถภาพทางกาย (physical performance) เป็นต้น โดยใช้เกณฑ์ของ Asian Working Group of Sarcopenia (AWGS)⁽⁴¹⁾

5. การคัดกรองภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย ชนิด SARC-F⁽⁴²⁾ สามารถใช้คัดกรองอย่างง่ายได้ โดยเฉพาะในหน่วยบริการปฐมภูมิ ในแบบคัดกรองจะประกอบไปด้วย 5 ส่วน ได้แก่ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การเดิน การลุกจากเก้าอี้ การขึ้นบันได และการหกล้ม โดยให้คะแนนไม่ยาก ยากเล็กน้อย ยากเท่ากับ 0, 1 และ 2 ตามลำดับ การแปลผล หากได้คะแนนรวม 4 คะแนนขึ้นไป ถือว่ามีความเสี่ยงต่อภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย

วิจารณ์

การประเมินภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในเบื้องต้น เป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้ทราบแต่เนิ่นๆ และชะลอการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้ การวินิจฉัยจะถูกต้องแม่นยำหรือไม่ ขึ้นอยู่กับเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัย เช่น dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), ultrasound, computed tomography (CT) หรือ bioelectrical impedance analysis (BIA) เพื่อวัดมวลกล้ามเนื้อ ความแข็งแรงของข้อมือ และการประเมินความเร็วในการเดิน เพื่อประเมินภาพรวมของการทำงานของกล้ามเนื้อ การประเมินภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยแต่เนิ่นๆ จะช่วยให้สามารถจัดการมาตรการที่รักษาเฉพาะจุด และทำให้มวลกล้ามเนื้อกลับมาทำงานได้ตามปกติ แต่หน่วยบริการปฐมภูมิหรือหน่วยบริการทางการแพทย์อื่นๆ อาจจะมีข้อจำกัดในการตรวจประเมินโดยใช้เครื่องมือแพทย์ที่มีราคาค่อนข้างสูง

เช่น DXA หรือ CT scan ดังนั้น การประเมินด้วยแบบประเมินอย่างง่ายจึงเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยประเมินความเสี่ยงเบื้องต้นได้

สรุป

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง มีโอกาสทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อลีบ หรือ sarcopenia ได้ในอนาคต แต่สำหรับผู้ที่ยังไม่ทราบสถานะการติดเชื้อควรเข้ารับการตรวจคัดกรองสถานะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพื่อรักษาให้หายขาด แต่หากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแล้วแต่รักษาไม่หายขาด อาจมีความเสี่ยงที่จะเป็น sarcopenia ได้ ดังนั้น การประเมินความเสี่ยงต่อภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ควรดำเนินการอย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาให้หายขาดและป้องกันหรือชะลอการสูญเสียกล้ามเนื้อในระยะยาวได้ เนื่องจากหลักฐานการศึกษาที่เกี่ยวกับภาวะมวลกล้ามเนื้อลีบในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังมีค่อนข้างน้อยมาก โดยเฉพาะในประเทศไทย แม้จะมีงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกล้ามเนื้อลีบและโรคตับชนิดอื่น เช่น โรคไม่ติดต่อ แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในคนไทยโดยตรง ดังนั้น การศึกษาเพิ่มเติมจากกลุ่มตัวอย่างในประเทศไทยจึงเป็นประเด็นที่ควรดำเนินการ เพื่อวางแผนป้องกันควบคุมโรคและส่งเสริมสุขภาพต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. 2024 [updated 2024 Apr 9; cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Patel HP, Clift E, Lewis L, Cooper C. Epidemiology of sarcopenia and frailty. frailty and sarcopenia – onset, development and clinical challenges [Internet]. 2017 [cited 2024 Jul 23]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69771>
- Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. J Bone Metab [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 23];20(1):1–10. Available from: <https://synapse.koreamed.org/articles/1090254>
- Van Dongen C, Paik JM, Harring M, Younossi Y, Price JK, Kabbara K, et al. Sarcopenia, healthy living, and mortality in patients with chronic liver diseases. Hepatol Commun [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 26];6(11):3140–53. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.2061>
- Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 27];9(2):255–68. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12269>
- Owen OE, Reichard GA Jr, Boden G, Patel MS, Trapp VE. Interrelationships among key tissues in the utilization of metabolic substrates. In: Katzen HM, Mahler RJ, editors. Diabetes, obesity and vascular disease: metabolic and molecular interrelationships, part 2. Advances in modern nutrition. Vol. 2. New York: John Wiley and Sons; 1978. p. 517–50.
- MacIntosh BR, Gardiner PF, McComas AJ. Skeletal muscle: form and function. 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2006.
- Li M, Larsson L. Force-generating capacity of human myosin isoforms extracted from single muscle fibre segments. J Physiol [Internet]. 2010 [cited 2018 Sep 18];588(Pt 24):5105–14. Available from: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.199067>

9. Cobley JN, Ab Malik Z, Morton JP, Close GL, Edwards BJ, Burniston JG. Age- and activity-related differences in the abundance of myosin essential and regulatory light chains in human muscle. *Proteomes* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 20];4(2):15. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-7382/4/2/15>
10. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, et al. Molecular mechanism contributing to malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];21(15):5357. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21155357>
11. De Bandt JP, Jegatheesan P, Tennoune-El-Hafaia N. Muscle loss in chronic liver diseases: the example of nonalcoholic liver disease. *Nutrients* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 24];10(9):1195. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu10091195>
12. Guarino M, Cossiga V, Becchetti C, Invernizzi F, Lapenna L, Lavezzo B, et al. Sarcopenia in chronic advanced liver diseases: a sex-oriented analysis of the literature. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 14];54(8):997-1006. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.10.010>
13. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 14];51(1):64-77. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.15571>
14. Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jul 24];7(2):S782-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-013-9460-1>
15. Abdul-Ghani MA, Defronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Biomed Res Int* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 24];2010(1):476279. Available from: <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
16. Parvaiz F, Manzoor S, Tariq H, Javed F, Fatima K, Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance. *Virol J* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 23];8(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743422X-8-474>
17. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 23];29(Suppl 2):13-25. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01952.x>
18. Safi SZ, Shah H, Siok Yan GO, Qvist R. Insulin resistance provides the connection between hepatitis C virus and diabetes. *Hepatitis Monthly* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 23];15(1):23941. Available from: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.23941>
19. Clement S, Pascarella S, Negro F. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to steatosis, insulin resistance and oxidative stress. *Viruses* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 23];1(2):126-43. Available from: <https://doi.org/10.3390/v1020126>
20. Gonzalez-Reimers E, Lopez-Prieto J, Quintro-Platt G, Pelazas-Gonzalez R, Aleman-Valls MR, Perez-Hernandez O, et al. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis. *World J Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 24];8(1):74-82. Available from: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i1.74>

21. Schank M, Zhao J, Wang L, Nguyen LNT, Cao D, Dang X, et al. Oxidative stress induces mitochondrial compromise in CD4 T cells from chronically HCV-infected individuals. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 24];12:760707. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.760707>
22. Ito H, Ito H, Nagano M, Nakano S, Shigeyoshi Y, Kusaka H. In situ identification of hepatitis C virus RNA in muscle. *Neurology* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 14];64(6):1073-5. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154605.02737.FE>
23. Guo S, Feng Y, Zhu X, Zhang X, Wang H, Wang R, et al. Metabolic crosstalk between skeletal muscle cells and liver through IRF4-FSTL1 in nonalcoholic steatohepatitis. *Nature Communications* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 4];14(1):6047. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41832-3>
24. Di Muzio A, Bonetti B, Capasso M, Panzeri L, Pizzigallo E, Rizzuto N, et al. Hepatitis C virus infection and myositis: A virus localization study. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 14];13(1):68-71. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00184-0](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00184-0)
25. Alexander JA, Huebner CJ. Hepatitis C and inclusion body myositis. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jun 14]; 91(9):1845-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792712/>
26. Tsuruta Y, Yamada T, Yoshimura T, Satake M, Ogata K, Yamamoto T, et al. Inclusion body myositis associated with hepatitis C virus infection. *Fukuoka Igaku Zasshi* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jun 14];92(11):370-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11774706/>
27. Coelho MPP, de Castro PASV, de Vries TP, Colosimo EA, Bezerra JMT, Rocha GA, et al. Sarcopenia in chronic viral hepatitis: from concept to clinical relevance. *World J Hepatol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 14];15(5):649-65. Available from: <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i5.649>
28. Bay ML, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: focus on immunometabolism. *Front Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 23];11:567881. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.567881>
29. Mahgoub MO, D'Souza C, Al Darmaki RSMH, Baniyas MMYH, Adeghate E. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018;104:15-23.
30. So B, Kim HJ, Kim J, Song W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr Med Res*. 2014;3(4):172-9.
31. Zhao R. Irisin at the crossroads of inter-organ communications: Challenge and implications. *Front Endocrinol*. 2022;13:989135.
32. Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE. Myokines as possible therapeutic targets in cancer cachexia. *J Immunol Res* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 23]; 2018(1):8260742. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/8260742>
33. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 23];41(4):594-609. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/edrev/bnaa016>
34. Charatcharoenwittaya P, Karaketklang K, Aek-

- plakorn W. Muscle strength, but not body mass index, is associated with mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 27];13(5):2393-2404. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13001>
35. Visvanathan R, Yu S. Sarcopenia: sarcopenia management for clinicians [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 24];433-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119597896.ch28>
 36. Wang P, Yu, Li Y, Wang Q. Sarcopenia: an underlying treatment target during the COVID-19 pandemic. *Nutrition*. 2021;84: 111104.
 37. Kirwan R, McCullough D, Butler T, Perez de Heredia F, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];42(6):1547-78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3>
 38. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 23];54:845-59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01605-6>
 39. Rong S, Wang L, Peng Z, Liao Y, Li D, Yang X, et al. The mechanisms and treatments for sarcopenia: could exosomes be a perspective research strategy in the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 24];11(2):348-65. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12536>
 40. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: a practical overview. *Clinical Medicine*. 2020;20(5):489-92.
 41. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 27];15(2):95-101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.025>