

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GALEKTİN-3 VE GALEKTİN-1 İLE SARKOPENİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. RAMAZAN CİVELEK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ZEKERİYA ÜLGER**

**ANKARA
MART 2016**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GALEKTİN-3 VE GALEKTİN-1 İLE SARKOPENİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. RAMAZAN CİVELEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ZEKERİYA ÜLGER

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2015-04 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
MART 2016

KABUL VE ONAY
T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	RAMAZAN CİVELEK
Baba Adı	VELİ
Doğum Yeri/Tarihi	ÇORUM – 05.09.1987
Diploma Tarihi/Diploma No	2011/12975
Mezun Olduğu Fakülte	EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	4 YIL 6 AY
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Galektin-3 ve Galektin-1 ile Sarkopeni arasındaki ilişkinin incelenmesi

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 15.03.2016

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

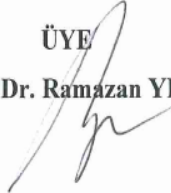
TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ZEKERİYA ÜLGER



ÜYE

Doç. Dr. Ramazan YILDIZ



ÜYE

Doç. Dr. Yusuf YEŞİL



TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Sayın *Doç. Dr. Zekeriya ÜLGER* olmak üzere *Uzm. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU*, *Uzm. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ*, *Uzm. Dr. Fatih SÜMER*, *Uzm. Dr. Özgür KARA*, *Uzm. Dr. Gözde ŞENGÜL AYÇİÇEK*, *Uzm. Dr. Büşra CANBAZ*, *Uzm. Dr. Güneş ARIK* ve *Yrd. Doç. Dr. Canan YILMAZ DEMİRTAŞ*'a çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış olmaları, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamış olmaları nedeniyle hepsine ayrı ayrı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan, bilimsel desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve uzmanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince destekleri ile çalışmama yardımcı olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve beslenme ünitesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bu tezi yazabilecek günlere getiren canım aileme ve sonsuz sevgi, sabır ve anlayışla destek olan biricik eşime teşekkür ederim.

Dr. Ramazan CİVELEK

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	IV
İçindekiler	V
Kısaltmalar Dizini	X
Şekiller Dizini	XV
Grafikler Dizini	XVI
Tablolar Dizini	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Yaşlanma	6
2.2. Yaşlılıkta Kas Sisteminde Görülen Değişiklikler	7
2.3. Sarkopeni	9
2.3.1. Sarkopeni Tanımı ve Tarihçesi	9
2.3.2. Sarkopeni Sıklığı	10
2.3.3. Sarkopeni Mekanizmaları	15
2.3.3.1. Nöromuskuler Yaşlanma	18
2.3.3.2. Hormonal Durum Değişiklikleri	20
2.3.3.3. İnflamasyon	24
2.3.3.4. Oksidatif Stres	25
2.3.3.5. Nutrisyon	26
2.3.3.6. Fiziksel Egzersiz	30

2.3.3.7. İmobilité ve Yatak Bağımlılığı	31
2.3.3.8. Sarkopenik Obezite	32
2.3.3.9. Kaşeksi	33
2.3.4. Sarkopeni Kategori ve Evreleri	33
2.3.5. Sarkopeni Tanısı	36
2.3.5.1. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi	37
2.3.5.1.1. Vücut Görüntüleme Teknikleri	38
2.3.5.1.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)	39
2.3.5.1.3. Antropometrik Ölçümler	40
2.3.5.1.4. Vücut Potasyumu/Yağsız Yumuşak Doku Oranı	41
2.3.5.2. Kas Gücünün Değerlendirilmesi	41
2.3.5.2.1. El Sıkma Gücü Testi	42
2.3.5.2.2. Diz Fleksiyon-Ekstansiyon Teknikleri	43
2.3.5.2.3. Pik Ekspiratuvar Akım	43
2.3.5.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi	43
2.3.5.3.1. Kısa Fiziksel Performans Bataryası	43
2.3.5.3.2. Genel Yürüme Hızı	43
2.3.5.3.3. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi	44
2.3.5.3.4. Merdiven Tırmanma Testi	44
2.3.5.4. <i>Cut-Off</i> Noktalarının Tanımlanması	44
2.3.6. Sarkopeni Önemi ve Sonuçları	50
2.3.7. Sarkopeni Tedavisi	53
2.3.7.1. Fiziksel Aktivite	54

2.3.7.2. Vitamin D Desteği	57
2.3.7.3. Beslenme Desteği	58
2.3.7.4. Diğer Hormon ve İlaç Tedavileri	60
2.3.7.4.1. Testosteron	60
2.3.7.4.2. Büyüme Hormonu	61
2.3.7.4.3. Ghrelin ve Melanokortin-4 Reseptör Antagonistleri	62
2.3.7.4.4. Dehidroepiandrosteron	63
2.3.7.4.5. Östrojen ve Tibolon	64
2.3.7.4.6. Leptin	65
2.3.7.4.7. Myostatin	65
2.3.7.4.8. Kardiyovasküler İlaçlar	67
2.3.7.4.8.1. ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)	67
İnhibitörleri	
2.3.7.4.8.2. Statinler	69
2.3.7.4.8.3. Beta-Blokerler	69
2.3.7.4.8.4. Vazodilatatörler	70
2.3.7.4.9. Anti-İnflamatuar İlaçlar	71
2.3.7.4.9.1. Poliansatüre Yağ Asitleri (PUFAs)	71
2.3.7.4.9.2. Sitokin İnhibitörleri	71
2.3.7.4.9.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri	72
2.3.7.4.9.4. Peroksizom Proliferatör Aktive Eden Reseptör-γ	72
2.3.7.4.10. Metabolik Ajanlar	72
2.3.7.4.10.1. Kreatinin	72

2.3.7.4.10.2. Bikarbonat	73
2.3.7.4.10.3. Ginko Biloba	73
2.3.7.4.11. Diğer Ajanlar	73
2.3.7.4.11.1. Siklofilin D İnhibitörü	73
2.3.7.4.11.2. Ursolik Asit	73
2.3.7.4.11.3. Metformin	74
2.3.7.4.11.4. Proteozom İnhibitörleri	74
2.4. Galektinler	75
2.4.1. Galektin-1	77
2.4.1.1. Galektin-1 ve İmmun Sistem	78
2.4.1.2. Galektin-1 ve Tümör Gelişimi/Progresyonu	80
2.4.1.3. Galektin-1 ve Sinir Sistemi	81
2.4.1.4. Galektin-1 ve Kas Gelişimi	82
2.4.2. Galektin-3	83
2.4.2.1. Galektin-3 ve Hücrel Yanıtların Düzenlenmesi	85
2.4.2.2. Galektin-3 ve İmmun-İnflamatuvar Yanıt	86
2.4.2.3. Galektin-3 ve Tümör Gelişimi/Progresyonu	86
2.4.2.4. Galektin-3 ve Diğer Patolojik Süreçler (Aterosklerozis, Diyabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi gibi)	87
2.4.3. Sarkopeni ve Galektinler Arasındaki İlişki	88
3. HASTALAR VE YÖNTEM	90
3.1. Sarkopeni Tanısı	91
3.1.1. Kas Kitlesi Değerlendirilmesi	91

3.1.2. Fiziksel Performans Değerlendirilmesi	91
3.1.3. Kas Gücü Değerlendirilmesi	92
3.1.4. Serum Galektin-1 ve Galektin-3 Ölçümü	94
3.2. Araştırmanın Etik Yönü	98
3.3. İstatistiksel Analiz	98
4. BULGULAR	100
5. TARTIŞMA	116
6. SONUÇ	131
7. KAYNAKLAR	136
8. ÖZET	173
9. SUMMARY	174
10. EKLER	175
Ek-1. Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri	175
Ek-2. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalas	176
Ek-3. Mini-Nütrisyonel Test	177
Ek-4. Mini-Mental Test	178
Ek-5. Yesevage Geriatrik Depresyon Skalas	179
11. ÖZGEÇMİŞ	180

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AC	Kol Çevresi
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACSM	The American Heart Association and American College of Sports Medicine
AGEs	Glikozilasyon Son Ürünleri
AIDS	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALM	Apendiküler Yağsız Kitle
AMC	Kol Kası Çevresi
Apo	Apolipoprotein
AÖ	Antropometrik Ölçüm
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASM	Apendiküler İskelet Kas Kitlesi
ATP	Adenozin Trifosfat
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BCM	Vücut Hücre Kütlesi
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BMC	Kemik Mineral İçeriği
BMI	Body Mass Index
BMR	Bazal Metabolizma Hızı

BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CHS	Cardiovascular Health Survey
CRD	Carbohydrate Recognition Domain: Karbonhidrat Tanıma Alanı
CRP	C-Reaktif Protein
DEXA	Dual Enerji X - Ray Absorpsiyometri
DHEA	Dehidroepianddosteron Sülfat
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ECW	Hücre Dışı Su
EGYA	Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EWGSOP	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM	Yağsız Vücut Kütlesi
FFMI	Yağsız Vücut Kütlesi İndeksi
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
Gal-1	Galektin-1
Gal-3	Galektin-3

GDS	Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası (kısa formu)
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
GH	Growth Hormon: Büyüme Hormonu
GI	Gastrointestinal
GTYA	Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri
HBG	Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Health ABC	Health Ageing and Body Composition: Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu
HPL	Hiperlipidemi
HR	Hazard Ratio
HT	Hipertansiyon
ICW	Hücre İçi Su
IFN	İnterferon
IGF	İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonal Ünite
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KFPB	Kısa Fiziksel Performans Bataryası
KKY	Kompanse Kalp Yetmezliği
KMD	Kemik Mineral Dansitometrisi

KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MC4R	Melanokortin-4 Reseptör
MMT	Mini-Mental Test
MNA-SF	Mini-Nütrisyonel Test (kısa formu)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı RNA
mtDNA	Mitokondriyal DNA
NPV	Negatif Prediktif Değer
NSAII	Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
OA	Osteoartroz
OAD	Oral Antidiyabetik
PBF	Vücut Yağ Yüzdesi
PLT	Trombosit
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Eden Reseptör
PPV	Pozitif Prediktif Değer
PUFAs	Poliansature Yağ Asitleri
RA	Romatoid Artrit
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Receiver Operating Characteristics
SD	Standart Sapma
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
SMI	İskelet Kas Kitle İndeksi

SMM	İskelet Kas Kitlesi
SSCWD	Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders
SSRI	Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SSS	Santral Sinir Sistemi
SWA	Segmentel Su Analizi
TG	Trigliserid
TGF	Transforming Growth Faktör
Th	T helper
TNF	Tümör Nekrozu Faktörü
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TVS	Total Vücut Suyu
VKI	Vücut-Kitle İndeksi
WBC	Lökosit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
WHR	Bel-Kalça Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Sarkopeni mekanizmaları	15
Şekil-2. Yaşlı bireyler için EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni algoritması	45
Şekil-3. Sarkopeni ve sonuçları	53



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik-1. Serum Galektin-1 standart grafiği	95
Grafik-2. Serum Galektin-3 standart grafiği	96
Grafik-3. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	100
Grafik-4. Çalışmaya alınan hastaların sarkopeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı	100
Grafik-5. Çalışmaya alınan hastaların birlikte yaşama durumuna göre dağılımı	102
Grafik-6. Çalışmaya alınan hastaların yürüme bağımsızlığı durumuna göre dağılımı	102
Grafik-7. Çalışmaya alınan hastaların VKİ kategorilerine göre dağılımı	105
Grafik-8. EGWSOP'a göre Sarkopeni Kategori ve Evreleri	108
Grafik-9. Galektin-1 ile VKİ arasında korelasyon analizi	112
Grafik-10. Galektin-1 ile CRP arasında korelasyon analizi	112
Grafik-11. Galektin-1 ile Albumin arasında korelasyon analizi	113
Grafik-12. Galektin-1 ile Galektin-3 arasında korelasyon analizi	113
Grafik-13. Sarkopeniyi öngören optimal Galektin-1 düzeyi için <i>cut-off</i> değerler	114

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanımlaması ve Prevelansı	13,14
Tablo-2. Kas kitlesi kaybına katkıda bulunan faktörler	16
Tablo-3. Sarkopeni Kategorileri	34
Tablo-4. Sarkopeni Risk Faktörleri	35
Tablo-5. Sarkopeni Evrelemesi	35
Tablo-6. Kas kitlesi, gücü ve kas fonksiyonu değerlendirilmesinde kullanılan testler	36
Tablo-7. Kas kitlesi değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerinin karşılaştırılması	37
Tablo-8. Sarkopeni tanısında kullanılan testlerin avantaj ve dezavantajları	38
Tablo-9. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanı Kriterleri	46,47
Tablo-10. Çeşitli Konsensüslerde Sarkopeni Tanı Kriterleri	48,49
Tablo-11. Tiplerine göre Galektinlerin Yapısal Özellikleri	76
Tablo-12. EGWSOP kriterleri: Cinsiyete göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınırları	93
Tablo-13. CHS kriterleri: Her iki cinsten VKİ'ne göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değerleri	93
Tablo-14. 18 yaş ve üzeri hastalar için tahmini el sıkma gücü hesaplaması	93
Tablo-15: Kas gücü değerlendirme kriterlerine göre sarkopeni tanıları arası kappa analizi	98

Tablo-16. Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması	101
Tablo-17. Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması	103
Tablo-18. Medikal Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması	104
Tablo-19. Antropometrik Ölçümler ve Vital Bulgular ve Günlük Ortalama Kalori Alımının Karşılaştırılması	105
Tablo-20. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	106
Tablo-21. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	107
Tablo-22. BİA Verilerinin Karşılaştırılması	109
Tablo-23. Galektin-3 ve Galektin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	110
Tablo-24. Galektin-1 ile Demografik Özellikler ve Antropometrik Ölçümlerin Korelasyonu	110
Tablo-25. Galektin-1 ile bazı Laboratuvar Değerlerinin Korelasyonu	111
Tablo-26. Galektin-1 ile Kas Gücü Testi, Kas Fonksiyon Testi ve bazı BİA verilerinin Korelasyonu	111
Tablo-27. Hastaların son durumlarının karşılaştırılması	114
Tablo-28. Sarkopeniyi öngören Galektin-1 düzeyi için <i>cut-off</i> değerler	115
Tablo-29. Çok değişkenli analizde sarkopeni ile ilişkili olduğu tespit edilen bağımsız faktörler	115

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütünce yaşlılık, 65 yaş ve üstü olarak tanımlanmaktadır. Geriatrik nüfus oranı, doğum hızlarında azalma, ortalama ve beklenen yaşam sürelerindeki artışa paralel olarak, her yıl ortalama %5 artış göstermektedir (1, 2). Bu durum yaşlı nüfusun sağlık sorunlarıyla daha sık karşılaşılması sonucunu doğurmakta ve bu sorunlarla mücadelede yeni adımlar atılmasını gerekli kılmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte kas kitlesi, kas gücü ve kas fonksiyonlarında fiziksel ve biyolojik değişiklikler gözlenmektedir. Yaşlanmayla birlikte kas gücü, kas kitlesi ve fonksiyonlarında gözlenen yaygın ve ilerleyici azalma sarkopeni terimi ile ifade edilmektedir (3, 4).

Önemli geriatrik sendromlardan biri olan sarkopeni terimi, yunanca sarx (kas) ve penia (azalma) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır ve ilk kez Irwing Rosenberg tarafından kas kitlesinde azalmayı tanımlamak için kullanılmıştır (5). Sarkopeni günümüze kadar farklı ifadelerle tanımlanmıştır. Thomas DR, sarkopeniyi kas kitlesinin boy uzunluğuna (metre) bölünmesiyle elde edilen sonucun gençlerdeki ortalamaya göre 2 standart sapma (SD) altında olması olarak tanımlamıştır (6). Jansen ve arkadaşlarının Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ölçümüne dayanan tanımlamalarında ise, iskelet kas kitlesinin total vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edilmesini esas almakta ve gençlerdeki ortalamaya göre 1-2 SD arası sınıf 1, 2 SD altı ise sınıf 2 sarkopeni olarak değerlendirilmiştir (7). The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) uzlaşısı raporuna göre ise sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve

ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir (8). Bu rapora göre sarkopeni; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olmak üzere evrelendirilmiştir. Presarkopeni kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiş iken kas kütlesi azalma; sarkopeni kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansında azalma; ağır sarkopeni ise kas kütlesi, kas gücü ve performansında azalma olarak tanımlanmıştır (8).

Yapılan değişik çalışmalarda yaşla artan sarkopeni prevalansı 60 yaş ve üzerinde %8-40 arasında, 60-70 yaşları arasında % 5-13 ve 80 yaş ve üzerinde %11-50 arasında olarak bildirilmiştir (9, 10). Fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fonksiyonlarının devamlılığının vazgeçilmez unsurlardan biri olması ve yaşlılıkta fonksiyonel bağımsızlığın morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri ve getirdiği ekonomik yük göz önüne alındığında, sarkopeni yönetimi yaşlılarda oldukça önem kazanmaktadır.

Yaşlanma sürecinin kendisi, beslenme yetersizlikleri, mobilizasyon sorunları, sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı gibi birçok faktör sarkopeni gelişimine katkıda bulunur (8). Primer sarkopeni sadece yaşlanmaya bağlı gelişirken sekonder sarkopeniye neden olan bir veya daha fazla neden vardır (8). Yaşlılarda birçok komorbid durumun birlikteliği nedeniyle sarkopeniyi primer ve sekonder olarak kategorize etmek oldukça zordur.

Sarkopeninin oluşumuyla ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Sarkopeni patofizyolojisinde anabolik hormonlarda azalma, myofibrillerde apoptotik aktivitede azalma, kas rejenerasyon yeteneğinde azalma, pro-

inflatuar sitokinlerde artma, oksidatif stress, nöronal uyarımda azalma ve kas hücresi mitokondriyal aktivitesindeki değışiklikler sorumlu tutulmuştur (11). Kas rejenerasyonunda rol alan satellit hücrelerin sayısında yaşlanmayla birlikte azalma olduğu ve bunun sarkopeni gelişimine katkıda bulunabileceği de düşünölmektedir (12). Çeşitli çalışmalarda sarkopeni süreci ile kronik inflamasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmasında İnterlökin (IL)-6 ve Tümör Nekrozu Faktörü (TNF)- α verilmesinin iskelet kası bozulmasını artırdığı, protein sentez hızını azalttığı, anabolik etkileri nedeniyle kas tamirini yapabilecek olan plazma İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1 düzeylerini inhibe ettiği gösterilmiştir (13). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise el sıkma gücü ve diz ekstansör ölçümleri gibi kas gücü objektif göstergeleri ile çeşitli inflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (14). Bu doğrultuda yapılan diğer çalışmalarda yaşlanan kasta pro-inflatuar sitokin, TNF- α ve IL-6, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin arttığı bulunmuştur (15).

Sarkopeni değlendirmesi için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans incelenmelidir. Kas kitlesinin değlendirilmesinde görüntöleme teknikleri (Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntöleme (MRG), Dual Enerji X - Ray Absorpsiyometri (DEXA)), BİA, total veya parsiyel vücut potasyumu/yağsız yumuşak doku oranı ve çeşitli Antropometrik Ölçümler (AÖ) kullanılmaktadır. Kas gücü değlendirilmesinde el sıkma gücü testi, diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri ve pik ekspiratuvar akım ölçümleri kullanılmaktadır. Fiziksel performansın değlendirilmesinde ise kısa fiziksel performans bataryası (KFPB), genel yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi ve

merdiven tırmanma gücü testi gibi testler kullanılmaktadır. Klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için EWGSOP tarafından oluşturulan algoritmaya göre ise 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen test yürüme hızıdır, eğer 6 metre yürüme testinde yürüme hızı $\leq 0,8$ m/saniye ise sarkopeni riski vardır ve kas kitlesi ölçülmelidir. Eğer yürüme hızı normalse, el sıkma gücü testi ile ileri değerlendirme gerekir, el sıkma testi gücü düşükse yine kas kütlesi ölçülmelidir (8).

Galektinler beta-galaktozide bağlayan lektin ailesinden bir protein grubudur. Galektinler homolog aminoasit sekanslarına ve galaktozid bağlama aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır (16). Şu ana kadar memelilerde tanımlanmış 15 kadar galektin bulunmaktadır ve galektin ailesinin giderek genişleyeceği tahmin edilmektedir (17). Süregelen çalışmalarda galektinlerin immün ve inflamatuvar yanıt, tümör gelişimi ve progresyonu, nöronal dejenerasyon, kas hücre rejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir.

Galektin-1 (Gal-1), kas dokusunda myoblastların son farklılaşmasında sekrete edilir ve intrasellüler laminin ile myoblast $\alpha 7\beta 1$ -integrin etkileşimini regüle eder (18, 19). Myoblast kararlılaşmasına, myoblast dağılımına ve myoblast füzyonuna karışır (18, 19). Bu durum Gal-1'in yaşlı kaslardaki myofibriler ve nöronal remodeling için oldukça önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Galektin-3 (Gal-3) çeşitli immün hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında etki gösterir. T hücrelerinde ve nötrofillerde apoptozisi indükler,

nötrofiller, mast hücreleri, monositler ve T hücreleri gibi çeşitli lenfoid ve myeloid hücreleri aktive eder ve böylece sitokin ürünleri, süperoksit yıkım ürünleri ve mediatör salınımına neden olur (20, 21). Rekombinan Gal-3 insan monosit ve makarofaj migrasyonunda kemokin benzeri foksiyon gösterebilir (20, 21).

Sarkopeni sürecinde kronik inflamasyon ve kas rejenerasyonunda azalmanın etiyolojik açıdan kritik etkiye sahip olduğu verilerden yola çıkarak, kas rejenerasyon bozukluğunda Gal-1'in ve inflamatuvar bir belirteç olarak Gal-3'ün sarkopeni ile ilişkilendirilebileceği ve de yaşlıda ortaya çıkan kas kaybı sürecinde önemli rolleri olabileceği akla gelmektedir. Bu çalışmanın amacı, sarkopenideki önemi bilinmeyen ama sarkopeni etyolojisinde yeri olan inflamasyon varlığı ve kas rejenerasyonunda azalma ile ilişkisi olan bu iki lektinin sarkopeni ile ilişkisini incelemek ve sarkopenideki önemini gösterebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlanma

Yaşlanma yaşamsal fonksiyonların ve organizmanın verimliliğinin azalması ve çevresel faktörlere uyum sağlama yeteneğinin kaybolmasıdır (22). Akın ve ark. yaşlanmayı ‘ilerleyen, birikimsel ve kompleks olaylar sonucu oluşan biyolojik bir olay’ olarak tanımlamışlardır (23). Yaşlanma, canlının olgunlaşmasını tamamladıktan sonra giderek yıpranması, yaşama dair fonksiyonlarının azalması, bozulması ve bunların sonucunda canlının beklenen yaşam süresinin sonuna gelme süreci olarak tanımlanan ve her canlı için kaçınılmaz ve günümüz itibari ile önlenemez olan bir süreçtir ve bu süreçte bulunan canlı ise yaşlıdır.

WHO 65 yaş ve üzerini, geriatrik yani yaşlı nüfus olarak tanımlanmıştır (2). Geriatrik nüfus, doğum oranlarında azalma, ortalama ve beklenen yaşam sürelerindeki artışa paralel olarak, her geçen gün gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir (1, 2). 2050 yılında 2/3 ü gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yaşlı nüfusun dünyada 2 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (24, 25).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 65 yaş ve üzeri nüfus 2000 yılında 35 milyon iken, %15 artış göstererek 2010 yılında 40 milyona ulaşmıştır, 2020 yılında %36 artışla 55 milyona ve 2030 yılında 72,1 milyona ulaşarak 2008 deki değerin iki katına ulaşması beklenmektedir (26).

Yaşlanma ile birlikte bağımsız yaşama yeteneğinde azalma olması, yaşa bağlı sağlık sorunlarında artış gözlenmesi nedeniyle sağlık harcamalarında da artış

gözlenmektedir. ABD’de bağımsız yaşama yeteneğini kaybeden 65 yaş ve üzeri nüfusun 1 yıllık ek sağlık harcamasının 26 milyon dolardan fazla olduğu gözlenmiştir (27).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2014 verilerine göre yaşlı nüfus (65 yaş ve üzeri), toplam nüfusun %8’ini oluşturmaktadır (Toplam 6 milyon 192 bin 962 kişi) ve bu yaşlı nüfusun %21,2 sini 80 yaş ve üzeri nüfus, %0,1 ini ise 100 yaş ve üzeri nüfus oluşturmaktadır (28). Türkiye’deki yaşlı nüfusun 2023 yılında toplam nüfusun %10,2 sini, 2050 yılında toplam nüfusun %20,8 ini ve 2075 yılında ise toplam nüfusun %27,7 sini oluşturacağı beklenmektedir (28). Yaşlı nüfusta beklenen yaşam süresinin ortalama 16,7 yıl olması tahmin edilmektedir. Yaşlı nüfusun yoksulluk oranının %17,9 olduğu, yaşlı nüfusun %76 sının en önemli gelir kaynağının sosyal yardımlar olduğu dolayısı ile devlet bağımlı oldukları gözlenmiştir (28).

Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fonksiyonlarının devamlılığının vazgeçilmez unsurlardan biri olması ve yaşlılıkta fonksiyonel bağımsızlığın morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri ve getirdiği ekonomik yük göz önüne alındığında ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaşlıların devlet bağımlı olması nedeniyle sarkopeni yönetimi ülkemiz için oldukça önem kazanmaktadır.

2.2. Yaşlılıkta Kas Sisteminde Gözlenen Değişiklikler

Yaşla birlikte insan vücudunda birçok değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Kas dokusu da bu değişikliklerden oldukça fazla etkilenmektedir. Yaşlanmayla birlikte kas kitlesi, kas gücü ve kas fonksiyonlarında fiziksel ve biyolojik

değişiklikler gözlenmektedir. Kaslardaki yapısal ve fonksiyonel gerileme sonucunda hareketlilik azalmakta, kırılabilirlik, düşmeler ve morbidite artış göstermektedir.

Yaşlanma ile kas lifi sayısı ve liflerin büyüklüğünde azalmalar görülmeye başlar. 30-80 yaşlarında sırt ve kol kaslarında %30, bel ve bacak kaslarında %40-60 azalma gözlenir. İskelet kas kitlesi geçlerde total vücut kitlesinin %45-50'sini oluştururken yaşlılarda %35'ini oluşturmaktadır (29). Yapılan çalışmalarda 40 yaşından sonra her 10 yılda kas kütlesinin ortalama %5, kas gücünün ise ortalama %8-10 azaldığı gösterilmiştir (30, 31).

Yaşlanmayla birlikte özellikle Tip-2 (hızlı kasılan, glikolitik kapasiteleri yüksek) kas lifleri azalmaktadır. Tip- 1 (yavaş kasılan, yorgunluğa dirençli, oksidatif kapasiteleri daha yüksek, kapiller yoğunlukları fazla) kas lifleri ise etkilenmemektedir. Lexell ve ark.'nın 15-83 yaşları arasındaki 43 erkek kadavranın vastus lateralis kaslarını inceleyerek yaptığı çalışmada yaşla birlikte kas liflerinin azaldığı, 20 yaşına göre 80 yaşında kas lifi sayısının %50 oranında azaldığı, kas lifi kaybının 50 yaşından sonra hızlandığı, kas kesiti değerlendirmesinde Tip-2 liflerin Tip-1 liflere göre selektif olarak azaldığı gösterilmiştir (32). Nikolic ve ark.'nın yaptığı genç ve yaşlı kadavralardan alınan intercostalis ve vastus lateralis kas örneklerinin morfolojik incelenmesinde Tip II ve Tip IIX kas liflerinin yaşlılarda gençlere göre daha çok azaldığı gösterilmiştir (33).

Kas lifleri yaşlanmayla birlikte sinir uyarısına daha yavaş cevap vermekte ve daha az etkili kas refleksi oluşmaktadır. Yaşlanmayla birlikte kas dokusunda

yağ dokusu ve bağ dokusu infiltrasyonu gözlenmektedir (34). Ayrıca kas kontraktıl proteinleri sentezi, kas myosin ağır zincir sentezi, kas mitokondri fonksiyonları ve kas oksidatif kapasitesinde azalma da gözlenmektedir (35-37).

Yaşlanmayla birlikte gözlenen mitokondriyal disfonksiyonun kas oksidatif kapasitesinde gözlenen azalmaya bağlı biriken oksidatif hasara bağlıdır (38). Reaktif oksijen ürünleri de oksidatif strese yol açarak, DNA, protein, lipid gibi hücre yapısını oluşturan ana yapılara zarar vererek hücreSEL ve dokusal düzeyde hasar oluşturur (39).

2.3. Sarkopeni

2.3.1. Sarkopeni Tanımı ve Tarihçesi

Sarkopeni terimi, yunanca sarx (kas) ve penia (azalma) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır ve ilk kez 1989'da Irwing Rosenberg tarafından yapılan epidemiyolojik bir çalışmada yaşlılarda istemsiz kas kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kas fonksiyonlarında azalma olarak tanımlanmıştır (5).

Sarkopeni terimi için günümüze kadar farklı tanımlamalar yapılmıştır. Baumgartner ve ark. sarkopeniyi kas kitlesinin genç erişkin populasyon kas kitlesi ortalamasının altında kalması olarak tanımlamıştır (40). Thomas DR, sarkopeniyi kas kitlesinin boy uzunluğuna (metre) bölünmesiyle elde edilen sonucun gençlerdeki ortalamaya göre 2 SD altında olması olarak tanımlamıştır (6). Jansen ve ark.'nın biyoimpedans analizi ölçümüne dayanan tanımlamasında ise, iskelet kas kitlesinin total vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edilmesini esas almakta ve gençlerdeki ortalamaya göre 1-2 SD arası sınıf 1, 2 SD altı ise sınıf 2 sarkopeni olarak değerlendirilmiştir (7).

EWGSOP uzlaşısı raporuna göre ise sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir (8, 41, 42) (5,6,7). Bu rapora göre sarkopeni; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olmak üzere evrelendirilmiştir, presarkopeni; kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiş iken kas kütlesinde azalma, sarkopeni; kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansında azalma, ağır sarkopeni ise; kas kütlesi, kas gücü ve performansında azalma olarak tanımlanmıştır (8).

Sarkopeni kas kitlesine eşlik eden kas gücü ve/veya kas fonksiyonallitesinde kayıp olarak tanımlanmasına rağmen, fonksiyonel kapasitedeki azalma ile kas kitle kaybı ve/veya kas dokusunun kalitatif azalması arasında lineer bir ilişki olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Buradan yola çıkarak yaşlılık ilişkili kas gücü ve fonksiyonallite kaybını tanımlamak için ‘dynapeni’ teriminin kullanılması düşünülmüş fakat ‘sarkopeni’ teriminin yaygın kullanımı ve farklı terim kullanımının oluşturabileceği ek kargaşalar göz önünde bulundurularak sarkopeni teriminin kullanımına devam edilmektedir (42-44).

Yaşlanmayla birlikte ilk önce kas kitlesinin azaldığı ve buna bağlı olarak iskelet kas yetersizliği olduğu ve kas gücünün azaldığı ve bunların fonksiyonallitede kısıtlamalara neden olarak mobilitede azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir (45).

2.3.2. Sarkopeni Sıklığı

Sarkopeni prevalansı ile ilgili veriler oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu durumun ana sebebi, sarkopeniyi tanımlayan ölçüm yöntemlerinin ve *cut-off*

değerlerinin farklılık göstermesi ve sarkopeni prevalansının yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi etmenlerden oldukça fazla etkilenmesidir.

Kırk yaşından itibaren yaşla doğru orantılı olarak kas kitlesinde azalma olmaktadır. 70 yaşına kadar her dekatta %8 olan kas kitlesi kaybı 70 yaşından sonraki periyotta %15'lere kadar çıkmakta olup, 80'li yaşlarda kas kitlesindeki kayıp %50'lere ulaşmaktadır (46, 47). Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde azalma ile birlikte kas gücünde de azalma olmaktadır. Kas gücü 70 yaşına kadar her dekatta %10-15, 70 yaşından sonrası dönemde ise her dekatta %25-40 oranında azalmaktadır (42, 48). Bu durumdan erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir (49, 50). Baumgartner ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopeni prevalansı 80 yaş altında %20, 80 yaş üzerinde %30 bulunmuştur (40).

Sağlık ve Beslenme Örgütünün çalışmasında ise sarkopeni prevalansı 60 yaş üzerinde %20, Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu (Health ABC: Health Ageing and Body Composition) verilerinde ise 70-80 yaşları arasında %20-30 arasında saptanmıştır (51). Sarkopeni prevalansını 60-70 yaş arasında %5-13, 80 yaş ve üzerinde %11-50 oranında tespit eden çalışmalar da mevcuttur (10, 52). Bahat ve ark. tarafından Türkiye'de bakımevinde yaşayan yaşlı erkeklerde yapılan çalışmada sarkopeni sıklığı %85,4 saptanmıştır (53). Halil ve ark.'nın yaptığı çalışmada huzurevi sakinlerinde sarkopeni sıklığı %68 (kadınlarda %72, erkeklerde %63,8) olarak bildirilmiştir (54). EWGSOP uzlaşi raporunda ise sarkopeni prevalansı %1-29 arasında bildirilmiştir (55). Batsis ve ark. 8 farklı sarkopeni tanımlamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, sarkopeni prevalansının %4,4 ila %94 arasında değiştiğini saptamışlardır (56). Beaudart ve

ark. ise sarkopeni prevalansını %9,25-18 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (57). Bijlsma ve ark.'nın yine farklı sarkopeni tanımlamalarını karşılaştırdıkları bir çalışmada sarkopeni prevalansı, 60 yaş altında %0-20,8 arasında, 60-69 yaş arasında %0-31,2 arasında, 70 yaş üzerinde ise %0-45,2 arasında saptanmıştır (58). Bijlsma ve ark.'nın çalışmasına göre sarkopeni prevalansının yaşa, kullanılan tanımlama yöntemine ve belirlenen *cut-off* değerlerine bağlı olarak değişebileceği **Tablo-1**'de sunulmuştur (58, 59).

Yaşla birlikte sarkopeni sıklığında artış gözlenmektedir. ABD'de 65 yaş ve üzeri nüfus 2000 yılında nüfusun %13 n oluştururken, 2020 yılında %20 sini oluşturacağı tahmin edilmektedir (60). Buna paralel olarak kalça kırığına bağlı harcamalarda 2 ila 6 milyar dolar artış olacağı öngörülmektedir (61). Sarkopeni için yapılan sağlık harcamalarını bildiren çalışmada, ABD'de 2000 yılında 10,8 milyar dolar erkekler, 7,7 milyon dolar kadınlar için olmak üzere toplam 18,5 milyar dolar harcandığı ve tüm sağlık harcamalarının %1,5'ini oluşturduğu düşünülmektedir (62). Kirk ve ark.'nın sarkopenik hastaların postoperatif sağlık harcamaları üzerine yaptığı çalışmada sarkopenik grubun sağlık harcamalarının 1 ay ve 1 yıllık periyotta daha fazla olduğu saptanmıştır (63). Sarkopenik nüfustaki sağlık harcamalarının sarkopenik olmayan nüfusa göre daha fazla olduğu göz önüne alındığında, önümüzdeki yıllarda, ülkelerin sarkopeni ve ilişkili durumlar için yapacağı sağlık harcamalarının hızlıca artacağı aşıkardır.

Tablo-1. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanımlaması ve Prevelansı*

Çalışma	Tanım	Çalışma Grubu Özellikleri	Prevalans
Halil ve ark. (54) (2014) Türkiye	✓ Azalmış kas kitlesi ve kas gücü	✓ Yaş ≥ 65 olan erkek ve kadınlar Erkek: 357 kişi Kadın: 354 kişi Yaş ortalaması: $77,4 \pm 7,6$ ✓ Huzurevi	✓ % 68 Erkek: % 72 Kadın: %63,8
Bahat ve ark. (53) (2010) Türkiye	✓ Azalmış kas gücü ve fiziksel performansta azalma	✓ Yaş ≥ 60 olan kadınlar Kadın: 157 kişi Yaş ortalaması: $73,1 \pm 6,7$ ✓ Huzurevi	✓ % 85,4
Scott ve ark. (64) (2013) Avusturalya	✓ Azalmış kas kitlesi ve kas gücü	✓ Yaş Aralığı 50-79 olan erkek ve kadınlar Erkek: 352 kişi, (yaş ortalaması: 61,7) Kadın: 329 kişi, (yaş ortalaması: 61) ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 5
Legrand ve ark. (65) (2013) Belçika	✓ Azalmış kas kitlesi ve kas gücü	✓ Yaş ≥ 80 olan erkek ve kadınlar Erkek: 103 kişi, (yaş ortalaması: 84,6) Kadın: 185 kişi, (yaş ortalaması: 85) ✓ Toplumda yaşayan	✓ %12,5
Patel ve ark. (66) (2013) İngiltere	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş Aralığı 68,3-77,4 olan erkekler Erkek: 103 kişi, (Yaş ortalaması: 72,5) ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 6,8 (Erkek)
Volpato ve ark. (67) (2013) İtalya	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş ≥ 65 olan erkek ve kadınlar Erkek: 250 kişi Kadın: 288 kişi Yaş ortalaması: 77,1 ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 10,2
*(58, 59) nolu çalışmalardan uyarlanmıştır.			

Tablo-1. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanımlaması ve Prevelansı devamı*			
Çalışma	Tanım	Çalışma Grubu Özellikleri	Prevalans
Patil ve ark. (68) (2012) Finlandiya	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş Aralığı 70-81 olan kadınlar Kadın: 409 kişi ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 0,9 (Kadın)
Lin ve ark. (69) (2013) Tayvan	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş Aralığı 65-98 olan erkek ve kadınlar Erkek: 354 kişi Kadın: 407 kişi ✓ Toplumda yaşayan ✓ Metropoller	✓ % 13 Erkek: % 13,3 Kadın: % 12,8
Lee ve ark. (70) (2013) Tayvan	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş $\geq$ 65 olan erkek ve kadınlar Yaş ortalaması: 73,7 Erkek: 223 kişi, (yaş ortalaması: 74,4) Kadın: 163 kişi, (yaş ortalaması: 72,8) ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 7,8 Erkek: % 10,8 Kadın: % 3,7
Yoshida ve ark. (71) (2014) Japonya	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş $\geq$ 65 olan erkek ve kadınlar Erkek: 2343 kişi, (yaş ortalaması: 72,4) Kadın: 2468 kişi, (yaş ortalaması: 72,1) ✓ Toplumda yaşayan	✓ % 7,5 Erkek: % 8,8 Kadın: % 7,4
Landi ve ark. (72) (2012) İtalya	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş $\geq$ 70 olan erkek ve kadınlar Ortalama yaş: 84,1 Erkek: 31 Kadın: 91 ✓ Huzurevi	✓ %32,8
Smoliner ve ark. (73) (2014) Almanya	✓ EGWSOP algoritmine göre kas kitlesinde ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma	✓ Yaş Aralığı 80-88 olan erkek ve kadınlar Ortalama yaş: 82,8 Erkek: 59 Kadın: 139 ✓ Hastane Geriatri Servisi	✓ % 25,3
*(58, 59) nolu çalışmalardan uyarlanmıştır.			

2.3.3. Sarkopeni Mekanizmaları

Sarkopeni başlangıç ve ilerlemesine neden olabilecek mekanizmalar günümüzde tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte; anabolik hormonlarda azalma, myofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, pro-inflamatuar sitokinlerde artma, oksidatif stres artışı, protein sentezinde azalma, proteoliz, nöromusküler bütünlükte bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok mekanizmanın bu duruma sebep olabilecek mekanizmalardır. Sarkopeniye neden olabilecek mekanizmalar **Şekil-1**'de sunulmuştur. Hücre ve doku düzeyindeki değişiklikler, çevresel ve davranışsal faktörler kas kitlesi kaybına katkıda bulunmaktadır (**Tablo 2**) (74).



Şekil-1. Sarkopeni mekanizmaları

Tablo-2. Kas kitlesi kaybına katkıda bulunan faktörler*

Tedavi edilebilir faktörler	Medikal faktörler	Tedavisi zor faktörler
✓ Sosyal faktörler ✓ Ulaşım araçlarına ulaşamama ✓ Sosyal izolasyon ✓ Yalnız yaşama ✓ Yaşlı istismarı ✓ Yoksulluk, güvensiz gıda ✓ Etnik yiyecek tercihinin sağlanamaması ✓ Yemek pişirme, hazırlama ve kendini beslemenin yapılamaması ✓ Alışveriş yapamama ✓ Alkolizm	✓ Tiroid problemleri ✓ Kalp yetmezliği ✓ Emilim ve alımı etkileyen GI hastalıklar (Bulantı, Kusma, vs.) ✓ Depresyon, Paranoya ✓ Çoklu ilaç/ilaç kullanımı; Bulantı-kusma (antibiyotikler, opiatlar), Anoreksiya (antibiyotikler, digoksin), Erken doyma (antikolinerjik ilaçlar), Beslenme yeteneğinde azalma (sedatifler / psikotropikler), Disfaji (NSAIİ'lar), Kabızlık (opiatlar / diüretikler), Diyare (Antibiyotikler, Laksatifler) Hipermetabolizm (Tiroksin) ✓ Duyusal yoksunluk: vizyon/işitme ✓ Oral problemler (Protez sorunları) ✓ Tedavi edilememiş kabızlık ve ağrı	✓ Medikal faktörler ✓ Tat ve koku duyusu kaybı, Kısıtlı diyetler ✓ Demans ✓ Katabolizma ✓ Gastrit ✓ Kanser

***(74) nolu çalışmadan alınmıştır. GI: Gastrointestinal, NSAIİ: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar**

Kas kitlesinde 20 yaşından 80 yaşına kadar %40-50'lere varan azalma olabileceği ve kas kitlesinde azalmanın 4 veya 5. dekatlardan itibaren başladığı belirtilmektedir (46, 75). Kasın yapı, fonksiyonellik ve kas kompozisyonunu düzenleyen kas protein sentezinde yaş ile birlikte aşırı azalma gözlenir, kaslarda güçlü, ani ve hızlı kasılmayı sağlayan Tip-2 liflerde azalma bu duruma eşlik eder (76, 77). Sarkopenide esas azalma mitokondriyal disfonksiyon sonrası *caspase* aktivasyonuna sekonder apoptozisin uyarılması ve inaktivite ile indüklenen atrofi

sonucu Tip-2 kas liflerinde meydana gelir (78, 79). Tip-2 kas liflerinin kaybı yaşlıda fiziksel performansta (çeviklik ve yürüme hızı) azalmaya neden olur (77). Kas fraksiyonlarında homeostazisin bozulması, apoptozis ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok yolak aracılığıyla yaşla ilişkili sarkopeni gelişebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (8, 74). Clavel ve ark.'nın yaşlı ratlarda tibialis anterior kasını incelediği çalışmalarında histolojik olarak kas kütlesinin kesitsel alanında ve motor ünitelerin sayısında azalma, kas dokuda yağ ve bağ dokusu infiltrasyonu, Tip 2 fibrillerin sayı ve boyutunda azalma, internal nükleus ve fibrillerin akümüasyonu, myofilament ve Z-hattında düzensizleşme, sarkoplazmik retikulum ve T-tübüler sistemde proliferasyon ve lipofuksin birikimi olduğu saptanmıştır (80).

İskelet kası kök hücreleri yaşlılarda gençlere göre daha yavaş rejenerasyon göstermektedir (81). Bu duruma rejenerasyon alanlarındaki kök hücrelerin yavaş migrasyonu sonucu hücre ile çevresini bağlantıyı sağlayan bir transmembran reseptör olan integrinin ekspresyonunda azalma sebep olabilir (81). Aynı zamanda kas rejenerasyonunda etkili myojenik kök hücre kökenli, miyosit adhezyonunu sağlayan satelлит hücre sayısında yaşlanmayla birlikte gözlenen azalmanın sarkopeni gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (12).

Moleküler düzeyde bakıldığında mitokondriyal biyogenez veya mitokondriyal yeni organel üretiminde disfonksiyon iskelet kası performansını bozar ve kas atrofisine katkıda bulunur (82). Sarkopeni motor nöron birimlerinin sayısında azalma ile de ilişkilidir (83).

Vücutta inflamatuvar aktivitede artışın protein katabolizmasını etkileyerek kas hücreleri dahil birçok hücrenin yaşlanmasında etkili olduğu üzerinde durulmaktadır (84). Kronik düşük dereceli inflamasyona maruz kalma iştah kaybı, az gıda alımı ve kilo vermeye neden olarak yaşla ilişkili sarkopeni ve anoreksiya gelişimine katkıda bulunur (85). IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın iştahta azalmaya neden olduğu; artmış CRP, IL-6 ve TNF- α ile kas gücünde azalma, yürüme yeteneğinde azalma ve fiziksel yetersizlik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (86, 87).

Beslenme yetersizliği kilo kaybına ve istenmeyen kas kitlesi kayıplarına neden olmaktadır (85). Böbrek ve kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar, muhtemelen inflamasyonda artışa neden olarak kas kitlesi kaybına ve sarkopeninin kötüleşmesine sebep olabilir (84).

Bazı hormonal değişimler kas kütlesi ve gücünde azalmaya neden olabilmektedir. Azalmış serum testosteron düzeyi kas gücünde azalma ile ilişkilidir (88). Testosteron eksikliği olan hastalarda testosteron replasmanı ile kas gücünde düzelme olduğu bir meta-analizde gösterilmiştir (89). GH'nın da sarkopeni gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir.

2.3.3.1. Nöromuskuler Yaşlanma

Sarkopeniye nörolojik katkı yaşlanma ile birlikte gözlenen progresif ve irreversible nöron kaybı ile gerçekleşmektedir. Kas lifleri ve kas liflerini innerve eden motor nöron; motor birimi oluşturmaktadır. Çalışmalarda 60 yaşından sonra motor birimlerin dramatik olarak azaldığı gösterilmiştir (90). Yaşlanma ile birlikte gözlenen alfa-motor nöron ve motor ünite kaybı, motor ünite içerisindeki kas

liflerinin denervasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu denervasyon kaybı, kas liflerindeki atrofiye bağılı olarak kas kitlesinde azalma gözlenmesinde rol oynamaktadır (91). Ayrıca motor birimlerde gözlenen bu progresif kayıp yaşlılarda motor duyarlılığın azalmasına sekonder olarak tremor ve yorgunluk gibi şikâyetlere neden olmaktadır (92).

Yaşlanma sırasında ilerleyici denervasyon ve re-innervasyon süreçleri ve bu süreçlerin fiber tipi gruplanması ile sonuçlanması sarkopeni gelişimindeki olası temel mekanizmalardır (93). Yaşlanma ile motor birim ve kas liflerindeki denervasyon sonucu motor nöronlar öldükten sonra yavaş kasılma sağlayan motor nöronlar, kası atrofiden korumak için kas liflerini tekrar innerve etmeye çalışır. Yavaş kasılma sağlayan motor nöronların yeniden yapılanması her ne kadar kas kitlesini korumaya çalışsa da, bu mekanizma ile oluşturulan hareket hızlı kasılma sağlayan motor nöronlara göre daha az kontraksiyon ve güç oluştururken hareketin kontrol etmesi de zorlaşır (91, 92). Hızlı kasılan Tip-2 kas liflerinin denervasyon oranı, yavaş kasılan Tip-1 motor nöronların re-innervasyonunu geçebilir ki, bu durum yaşlılarda Tip-2 liflerinin daha çok azaldığını açıklamaktadır. Yaşlanma ile kas atrofisi daha çok Tip-2 kas liflerinde, Tip-1 liflerine göre daha erken yaşlarda ve esasen 70’li yaşlarda başlamaktadır (94-96).

İskelet kas kasılması ATP bağımlıdır ve ATP asıl olarak mitokondrilere üretilmektedir. Yaşlanma ile birlikte mitokondriyal DNA (mtDNA) ve protein sentezinde ve aktivitelerinde azalma gözlenmektedir (97). Yaşlanma ile gözlenen bu mitokondriyal disfonksiyon sonucu gözlenen kas kasılması için gerekli olan oksidatif kapasitede ve ATP aktivitesinde %50’ye varan azalmaya bağılı olarak

yaşlanmayla ilişkili aerobik kapasitede azalma gözlenmektedir (95, 98, 99). Yaşlanmayla birlikte kaslarda gözlenen mitokondri fonksiyonlarındaki azalmaya serbest oksijen radikal oluşumu ve oksidatif hasar neden olabilir. Oksidatif hasar sonucu kas hücrelerinde nükleer ve mtDNA’larda zarar oluşur. Oksidatif hasar sonucu oluşan mtDNA’lardaki zarar kolay tamir edilemez (100).

2.3.3.2. Hormonal Durum Değişiklikleri

Yaşlılıkta iskelet kasları üzerine etkileri ve rolleri olduğu düşünülen insülin, östrojenler, androjenler, GH, prolaktin, tiroid hormonları, vitamin D, katekolaminler ve kortikosteroidler sarkopeni etiyolojisi ve patogenezinde sorumlu tutulmaktadırlar. Yaşlanmayla birlikte protein sentezi üzerine anabolik veya katabolik etkileri olan bu hormonların salgılanmaları ve duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte endokrin sistemde en belirgin gözlenen değişiklik hipogonadizmdir. Testosteron erkeklerde leyding, kadınlarda ise teka hücrelerinden sentezlenmektedir (101). Testosteron ve diğer androjenlerin kas, yağ ve kemikler üzerine anabolik etkileri bulunmaktadır (89). Kadınlar bu anabolik etkiye sahip olacak düzeyde testosteron salgılamaktadırlar (102). Kadınlarda 43-73 yaş arasında total ve serbest testosteron düzeyleri ile kas kitlesi ve gücü koreledir. Testosteronun kas sentezi, kas gücü ve kas fonksiyonları için gerekli olan satellit hücre sayısını artırdığı belirtilmiştir (103). Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı “Seks Hormon Bağlayıcı Globüline” (SHBG) bağlanmaktadır. SHBG düzeyi yaşlanma ile artmaktadır ve böylece testosteronun biyoyararlanımı azalmaktadır. 30 yaşından sonra testosteron düzeyinde her yıl

%1, biyoyararlanımında ise her yıl %2 azalma gözlenmektedir (104). Sağlıklı yaşlılarda serbest testosteron düzeyi ile kas gücü ve myozin hafif zincir sentez oranında korelasyon olduğu saptanmıştır (105). Serbest testesteron düzeyi erkeklerde 25 ile 75 yaşları arasında %40 oranında azalmaktadır (106). Van den Beld ve ark. 73-94 yaş arasında yağsız kas kitlesi ve kas gücünde azalmayla paralel olarak serbest testosteron düzeyinin %3 azaldığını göstermişlerdir (105). Yaşlanmayla birlikte gözlenen testosteron eksikliği kas kitlesi, kas gücü ve kemik yoğunluğunda azalma ve düşmeler sonrası kırık riskinde artma ile ilişkili bulunmuştur (75, 107).

Östrojen seviyesinin yaşlanma ile azalması neticesinde sarkopeni sürecinden sorumlu olduğu düşünülen TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin seviyesinde artış görülerek kas kitlesi kaybına neden olabileceği düşünülmektedir. Menapozla birlikte gözlenen ovaryal hormon üretiminde azalmaya sekonder kas fonksiyonlarının bozulduğu, kas kitlesi ve kas gücü kaybının hızlandığı bildirilmiştir (108, 109).

GH ve IGF-1 düzeylerinde yaşla birlikte azalma gözlenmektedir (110-112). 30 yaşından sonra GH seviyesinde %1'lik azalma olurken, 60 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %30'unda GH eksikliği bulunmaktadır (113). Yaşlanmayla birlikte GH ve IGF-1 pulsatil frekansında ve amplitüdünde azalma olmaktadır (114). Ayrıca yaşlılarda kas GH lokal üretiminde azalmaya bağlı olarak IGF-1 m-RNA düzeyi de azalmaktadır (115). GH kas mitokondri fonksiyonlarını iyileştirerek kas oksidatif enzimlerinde ve yorgunluğa karşı kas direncinde artma sağlamaktadır (109). IGF-1 protein sentezinin artırılması, myofibroblast proliferasyon ve

diferansiyasyonunun artırılması, re-innervasyon edilen kas liflerinin artırılması gibi birçok anabolik etkiye sahiptir (116). IGF-1 kas kontraktil proteinlerinin üretimini sağlayan satellit hücre üretimini artırır (117). GH ve IGF-1 eksikliğinde kas kitlesi, yağsız kuru ağırlık ve kemik yoğunluğu azalırken ve viseral yağ kitlesinde artış olmaktadır (118). IGF-1 düzeylerinin sağlıklı ve kırılğan yaşlı kadınlarda diz ekstansör gücü ve yürüme hızında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (119, 120).

Yaşlanma ile birlikte erkeklerde akşam kortizol seviyesi yükselmekte, diüurnal ritm bozulmakta, hipotalamik-hipofiz-adrenal aks duyarlılığında değışiklikler olmaktadır. Gözlenen bu değışiklikler sonucunda ise yaşlanma ile birçok doku artmış glukokortikoid maruziyetine uğramaktadır (75). Hiperkortizolizmi olanlarda da kas kitlesi, yağsız kuru ağırlık ve kemik yoğunluğu azalırken ve viseral yağ kitlesinde artış gözlenmesi üzerine kortizol/GH oranının vücut kompozisyonunun belirlenmesinde önemli olduğu öne sürülmüştür (121).

Yaşlanma ile birlikte intramiyosellüler yağ dokusunun artması ve buna sekonder insulin direnci ile kas kaybı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (122). İnsulin siyal yolu ya da insülin ilişkili kas kan akımında bozulma sonucu insülin yanıtının azaldığı saptanmıştır (122). Yapılan çalışmalarda glisemik ve aminoasidemik açıdan regüle durumlarda insüline yanıt olarak minimal bir protein disregulasyonu gözlenmektedir. İnsülin yaşlı sağlıklı bireylerde protein degradasyonunun inhibisyonunu azalmaktadır ve bu etkisi yemek sonrası artmaktadır (123). Volpi ve ark.'nın yaşlı hastalara aminoasit karışımına ek olarak

glukoz vererek yaptığı çalışmada aminoasitlerin protein sentezini arttırma düzeylerinin düştüğü ve bu durumun yaşlı kasta protein sentezi için değişik düzeylerde insülin direnci olduğunu desteklediği belirtmişlerdir (75).

Kas ve kemik metabolizmasında önemli rol oynayan D vitamini seviyesi yaşla birlikte azalmaktadır. İnsan kas hücrelerinde tanımlanmış olan membran ve nükleer reseptörlerde birçok genetik polimorfizm bulunmaktadır ve bunların yağsız kitle ile ilişkili olduğu saptanmıştır (124). Steroid hormon ailesinden olan nükleer 1.25 hidroksivitamin D ve reseptörleri iskelet kasının transkripsiyonel regulasyonu ve metabolik sürecine direkt etkilidirler. Vitamin D iskelet kasındaki reseptörüne bağlanarak kas protein sentezini ve hücre zarından kalsiyum alımını arttırmaktadır (125). Vitamin D nükleer reseptör protein gen ekspresyonunu ve kas liflerinin membranlarındaki kalsiyum kanallarını module ederek kas fonksiyonlarını etkilemektedir ve bu etkinin hızlı ve intranükleer transkripsiyon sürecinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (126). Düşük vitamin D düzeyleri özellikle Tip-2 kas liflerinde atrofi ve sarkopeni riski ile ilişkili olduğu ve ciddi D vitamin eksikliğinde miyopati görülebileceği bildirilmiştir (3, 127). Vitamin D eksikliği prevelansı yaşlılarda yüksektir ve klinik olarak en sık semptomu proksimal kas güçsüzlüğüdür (109). Yaşlı hastalarda vitamin D eksikliğinin proksimal kas güçsüzlüğü, merdiven çıkmada ve sandalyeden kalkmada zorluklar ve denge problemlerine neden olabileceği belirtilmiştir (128). Ayrıca düşük vitamin D seviyesi insülin sekresyonunu azaltarak miyofibriller degradasyonu arttırmakta ve böylece kas protein döngüsünü etkilemektedir (93, 129).

2.3.3.3. İnflamasyon

TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanları ve pro-inflamatuar sitokinlerin yaşla arttığı bilinmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin sarkopeni etyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir (4, 130). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler protein sentezinde azalmaya ve myofibriller protein degradasyonunda artmaya neden olarak kas kaybına katkıda bulunmaktadır (131). Ayrıca bu sitokinler CRP, alfa-1 antitripsin ve diğer akut faz reaktanlarının sentezini uyarmaktadırlar.

Hayvan çalışmaları IL-6 ve TNF- α verilmesinin iskelet kası bozulmasını artırdığını, protein sentez hızını azalttığını, anabolik etkileri nedeniyle kas tamirini yapabilecek olan plazma IGF-1'in düzeylerini inhibe ettiğini göstermiştir (13, 132, 133). İnsanlarda yapılan çalışmalar el kavrama ve diz ekstansör ölçümleri gibi kas gücü objektif göstergeleri ile çeşitli inflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğunu göstermiştir (14, 134).

IL- 6 protein döngüsünde katabolik etkiye sahiptir. Schapp ve ark.'nın yaşlılarda yaptığı çalışmada IL-6 ve CRP artışının kas gücü kaybı riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmada IL-6 ve CRP düzeyleri yüksek olan yaşlılarda 3 yıl içinde %40'tan fazla el sıkma gücü kaybında 2-3 kat artış olduğu saptanmıştır (15).

TNF- α , kaşektin olarak adlandırılan peptid grubunun bir parçasıdır. TNF- α translasyon etkinliğini azaltarak iskelet kası protein sentezini bozar. TNF- α indirekt olarak insülinin kas protein sentezini artırıcı ve proteolizi azaltıcı etkisini

inhibe etmektedir (135). Bugün birçok inflamatuvar faktörün kas üzerine buna benzer etkilerinin olduğu düşünülmektedir (75). Kronik infeksiyonlar, romatoid artrit, kanser ve diğer kronik hastalıklarda iskelet kasının azalmasına neden olduğu, hücreyel inflamatuvar ve apoptotik yollaklarda ana rol oynayan mediyatör olduğu ve yaşlanma süresine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (130). Yaşlılarda kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve iskelet kasında TNF- α düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (136).

Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde kayıp gözlenirken kilo kaybı olmamaktadır çünkü kas kitlesi yerine yağ birikimi olmaktadır. Oluşan abdominal yağ doku artımı sonucunda ise meydana gelen düşük düzeydeki inflamasyon sonucu kas protein metabolizması ve fonksiyonları etkilenebilmektedir. Yaşlanma ile oluşan kronik düşük düzey inflamasyon sarkopeni, osteoporoz, ateroskleroz, immun fonksiyonlarda azalma ve insulin rezistansında artma ile ilişkilidir (75). Birçok hastalıkla ilişkisi gösterilmiş olan pro-inflamatuvar sitokinlerde artışın mortalite artışı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (137).

2.3.3.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres sarkopeni patogeneğinde ana mekanizmalardan biri olarak işaret edilmektedir (138). Yaşlanma ile birlikte iskelet kasındaki DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasarda artış gözlenmektedir. Biyopsi serilerinde 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, protein karbonil ve malondialdehid gibi oksidatif stres belirteçlerinin yaşlı insanlarda iskelet kasında artış gösterdiği gösterilmiştir (139, 140). Hayvan çalışmalarında yaşla birlikte iskelet kasındaki protein, nukleer DNA ve lipid yapılarında oksidatif hasarın arttığı gösterilmiştir (141, 142). İskelet

kasındaki oksidatif hasar sarkopenide gözlenen kas kitlesi, kas lifi ve kas fonksiyonlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur (138, 143).

Yaşlanma ile birlikte kas oksidatif kapasitesinde azalma gözlenmektedir (144, 145). Oksidatif kapasitede azalmayla birlikte reaktif oksijen ürünlerine maruziyet artmakta, biyomoleküller oksidatif hasara uğramakta ve bunlara bağlı olarak kas kitlesi ve kas gücü azalmaktadır. Serbest oksijen radikalleri başlıca mitokondriyal solunum zincirinde üretilmektedir ve oksidatif strese yol açarak DNA, protein ve lipidler gibi hücresel yapıları bozarak hücrelerde ve dokularda hasar oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikallerinin üretiminin ana kaynağı olan mitokondri oksidatif hasarın primer hedefidir (39). mtDNA oksidatif hasara karşı oldukça duyarlıdır (146). Yaşlanmayla birlikte gözlenen mitokondriyal disfonksiyon da oksidatif hasarın birikimine bağlıdır (38). Yaşlanmayla birlikte iskelet kasında mtDNA mutasyonları ve delesyonları artış göstermektedir (147-152). mtDNA hasarı ise kas lifi atrofisi ve kaybıyla ilişkilidir (153).

2.3.3.5. Nutrisyon

Kastaki protein sentezi aminoasitler ve esansiyel aminoasitler ile uyarılmaktadır. Diyetle uygun olmayan protein alımı sarkopeni için önemli bir risk faktörüdür (154). Kronik beslenme yetersizliği sonucu gelişen negatif nitrojen ve enerji dengesi kas yıkımı ve kaybına yol açarak sarkopeniye neden olmaktadır (155).

Yaşlanmayla birlikte besin alımı azalır (156). Yaşlıda besin alımındaki azalmaya sebep olabilecek birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Yaşlılarda gastrik fundus relaksasyonundaki ve fundusta nitrik oksid oluşumundaki azalmaya bağlı

olarak erken doyma hissi oluşur (157, 158). Ayrıca, yaşlılarda gençlere göre yağ alımından sonra daha fazla salgılanan kolesistokinin, daha fazla doyum hissi verir (159). Hayvan çalışmalarında yaşlı hayvanlarda gençlere göre yemek sonrası kas protein metabolizmasına anabolik yanıtların azaldığı belirtilmiştir (160). Postprandiyal kas protein metabolizmasındaki anabolik yanıt azlığı uzun dönemde yaşlılarda sarkopeni gelişmesinin bir nedeni olabilmektedir (75).

Yaşlıda leptin ile yağ arasındaki korelasyonun bozulması yaşla ilişkili yağ birikimine katkıda bulunur. Yaşla ilişkili yağ doku artımı sonucunda oluşan kronik düşük düzey inflamasyon sarkopeni, osteoporoz, ateroskleroz, immün fonksiyonlarda azalma ve insülin rezistansında artma ile ilişkilidir (75). Yaşlılarda tat ve koku hissinde bozulma, kronik hastalıklar, hastalıklara sekonder pro-inflamatuar sitokin salınımı, depresyon ve ilaçlar iştahsızlığa ve besin alımında azalmaya katkıda bulunur. Yaşlanmayla birlikte gelişen insülin direnci aminoasit alımı ile tetiklenen kas protein anabolizmasını bozabilir ki; bu durum bize yaşlılarda kas protein anabolizması için aminoasitler kadar aminoasit olmayan substratların da diyetle eklenmesinin gerektiğini göstermektedir (161, 162). Yaşlanmayla birlikte anabolik faktörlere karşı oluşan bu direncin başka bir nedeni de azalmış kas kan akımı olabilir (93).

Volpi ve ark. yaptıkları çalışmada hastalara aminoasit verdiklerinde yaştan bağımsız olarak kasa geçen aminoasit miktarının, kas protein sentezinin ve aminoasit transportunun arttığını saptamışlardır (163). Yapılan çalışmalarda yaşlanma ile kas kitlesinde gözlenen azalmaya rağmen oral veya intravenöz yollarla yüksek doz aminoasit alımı ile kas protein anabolizmasının

uyarılabilceği belirtilmiştir (162, 163). Sağıkla yaşlılarda dengeli aminoasit veya esansiyel aminoasit alımıyla kas protein anabolizmasının uyarıldığı gösterilmiştir (164). Diyetle alınan protein miktarının %12'den %21'e çıkarılmasının tüm vücuttaki protein döngüsünü artırdığı gösterilmiştir (165). Bunun aksine Walrand ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek protein diyeti (3g/kg yağsız kitle/gün–10 gün) verilmesinin tüm vücut ve iskelet kasında protein sentezinin artmasında etkisiz olduğunu saptamışlardır (166). Ayrıca bu çalışmada yaşlılarda yüksek protein alımı ile böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu gözlenmiştir (166). Bunun aksine alması gerekenden düşük oranda proteinli diyet (alması gerekenin %50'si) alan yaşlı kadınlarda protein sentezinde azalma olduğu görülmüştür (167).

Diyetle alınan protein miktarı kadar alınan proteinin kalitesi de oldukça önemlidir. Pannemans ve ark.'nın bitkisel ve hayvansal proteinleri farklı oranlarda vererek yaşlı bayanlarda yaptıkları çalışmada yaşlılarda yüksek kaliteli protein alımının önemli olduğunu belirtmişlerdir (168). Diğer önemli bir konuda yaşlılarda proteinlerin özellikleri ve gastrointestinal sistemden emilme hızlarıdır. Proteinlerin emilim hızları farklı olduğu için yavaş ve hızlı proteinler diye bir yaklaşım bulunmaktadır (169, 170). Hızlı proteinlerin emilimi, sindirimi, salınımı ve aminoasitlere ayrışımı yüksek oranda ve hızlıdır. Yavaş proteinlerin emilimi, sindirimi, salınımı ve aminoasitlere ayrışımı ise düşük oranda ve yavaş olmaktadır. Postprandiyal protein alımı hızlı proteinlerde daha fazla olmaktadır. Vücutta postprandiyal dönemde hızlı proteinlerin kullanımı daha fazla olmaktadır. Yavaş protein alımı ile karşılaştırıldığında, hızlı protein alımıyla yaşlanma sürecindeki protein kaybının daha fazla sınırlanabilceği belirtilmiştir (171).

Yaşlılarda iskelet kasında aminoasit duyarlılığında da azalma görülebilmektedir (172). İskelet kasında aminoasitlere karşı duyarlılıkta azalmadan dallı zincirli aminoasit aktivasyonundaki defektler sorumlu olabilir. Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek doz lösin uygulaması ile yaşlı hayvanlarda kas protein yapımının stimüle edildiği gösterilmiştir, böylece yaşlılarda kas kaybının yüksek doz lösinli diyetle kas kaybının sınırlanabileceği belirtilmiştir (173, 174).

Kas protein anabolizması için diyet protein ve kalitesinin yanında yeterli miktarda enerji alınması da önemlidir. Aminoasit alımı yanında yeterli glukoz alımı sağlandığında aminoasit transportu artmakta ve kas protein yıkımı azalmaktadır (161).

Rand ve ark. yaptığı meta analizde yaşlılarda ortalama gerekli protein miktarının 0,66/kg/gün olduğunu ve bunun 0,83 g/kg/güne kadar güvenle önerilebileceğini belirtmişlerdir (175). Nitrojen dengesine dayalı çalışmalarda ise yaşlılarda protein gereksiniminin ortalama 0,89 g/kg/gün olduğu hesaplanmıştır (176). Yatan hastalarda yapılan çalışmalarda ise protein alımının en az 1,3 g/kg/gün olması gerektiği hesaplanmıştır (176). Sağlıklı yaşlılarda vücut kompozisyonu ve fizyolojik fonksiyonların değişiminden dolayı protein ihtiyacının arttığı düşünülmekle birlikte, son dönemde yapılan tüm çalışmalarda yaşlanma ile yağsız kitle kg başına düşen protein gereksiniminde anlamlı değişiklikler olmadığı rapor edilmiştir (177).

Proteinlerin gün içinde alınma periyodları da diğer bir faktördür. Arnal ve ark.'nın çalışmalarında pulse protein diyetiyle (gün ortasında günlük protein alımının %80'inin bir öğünde verilmesi) yaşlılarda nitrojen dengesinin ve total

vücut protein retansiyonunun daha iyi olduğu, aminoasit konsantrasyonunun artarak protein sentezinin daha fazla stimule edildiği, yüksek karbonhidrat düşük proteinli diyetle oluşan hiperinsulinemi sonucu kas yıkımının oluşmadığı ve pulse protein diyetin protein sentezi üzerine hızlandırıcı etkilerinin diyet bittikten günler sonra da devam ettiği belirtilmiştir (178, 179). Ayrıca pulse proteinli diyetin yaşlı sıçanlarda iskelet kası protein sentezine anabolik yanıtı restore ettiğini de göstermişlerdir (178, 179).

2.3.3.6. Fiziksel Egzersiz

Tüm yaşlarda fiziksel aktivite azlığı veya yokluğu kas kitlesi ve kas kuvvet kaybına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Yatak istirahati çalışmalarında, aktivite yokluğu ile kas kuvvet kaybının kas kitle kaybından önce ortaya çıktığı, düşük fiziksel aktivite düzeylerinin kas güçsüzlüğü ile sonuçlandığı ve bunun da aktivite düzeylerinde azalma, kas kitlesi kaybı ile sonuçlandığı işaret edilmektedir (93). Aerobik aktiviteler (yürümek, koşmak, bisiklete binmek, yüzmek vs.) maksimum oksijen tüketimini ve nöromuskuler adaptasyonu artırarak, kas kuvvetini, kitlesini ve fonksiyonunu iyileştirerek vücut yağından bağımsız morbidite ve mortalite azalmasına katkıda bulunur (93). Aynı zamanda aerobik egzersizler kas protein sentezini, satellit hücre aktivasyonunu uyarırlar ve kas fiber alanını artırır fakat kas hipertrofisine direnç egzersizleri kadar katkıda bulunmazlar (93).

Yaşlılarda direnç egzersizlerinin kas üzerindeki anabolik etkileri protein bağımlıdır (180). Bu durumu ise yaşlılarda yapılan çalışmalarda direnç egzersizleri ile kas myozin hafif zincir sentezinin artığının gösterilmesi

desteklemektedir (180, 181). Yapılan çalışmalarda yaşlıların kısa süreli yüksek yoğunlukta direnç egzersizleri ile kas protein sentezini, kas güçlerini ve performanslarını artırabileceği ve ileri yaşlarda dirençli fiziksel aktivite ile kas kapasitesinin adapte olduğu, hatta kırılğan yaşlılarda kontraktıl aktivite artmasına protein sentez mekanizmasının hızlıca uyum sağladığı gösterilmiştir (93, 182-184). Bunun aksine Welle ve ark.'nın çalışmasında ise genç ve yaşlılarda 12 haftalık direnç egzersizleri sonrası myofibriler protein sentezinde artış olmadığı saptanmıştır (185). Fakat bu sonuç çalışmanın dizaynından, direnç egzersizlerinin protein döngüsünü etkinleştirecek düzeye ulaşmamasından, farklı kas fraksiyonları ölçülmesinden (miyofibriller ve karışık kas proteinleri) kaynaklanmış olabilir.

2.3.3.7. İmmobilite ve Yatak Bağımlılığı

Hastalıklar ve travma sonrası kaçınılmaz durumlar yatak istirahati ve immobilitedir. Yaşlılarda 10 günlük yatak istirahati sonrası protein sentezinin azaldığı saptanmıştır (186, 187). Bu durum yaşlıların yatak istirahati ve immobilite sonrası protein kaybına meyilli olduklarını işaret etmektedir. Travma cerrahisine gidecek hastalarda artan kortizol seviyesi kas protein metabolizmasını etkileyerek proteolize neden olmaktadır. Travma sonrası immobilite ve inaktivite periyodlarında aminoasit desteği verilmesi ile yüksek kortizol düzeyine sekonder etkiler iyileşmektedir (188).

2.3.3.8. Sarkopenik Obezite

Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde kayıp gözlenirken kilo kaybı olmamaktadır çünkü kas kitlesi yerine yağ birikimi olmaktadır. Sarkopenik obezite hem sarkopenik hem de obez olma durumudur. Sarkopenik obez hastalarda kas kitleleri düşükken yağ kitleleri fazladır ve bu hastalar sadece obez veya sadece sarkopenik olan hastalara göre mobilite problemleri ve disabiliteye daha fazla yatkındırlar (3, 188). Yaşlılarda gözlenen yağ dokusu artımı kas grupları arasında (intermuskuler yağ dokuda) ve kas demetleri arasında (intramuskuler yağ doku) olmaktadır (188). Obezlerde intramuskuler yağ infiltrasyonu sonucu kas kalitesi, kas kontraktilitesi, motor ünite üretimi ve kas metabolizması azalır bu durum ise kas yorgunluğu, kırılganlık ve disabilite gelişmesine katkı sağlar. Kas kitlesinde azalma obeziteye sebep olan fiziksel aktivite azalmasına bu da katabolizmanın anabolizma karşısında artmasına ve kas kitlesinde daha fazla kayıp yaşanmasına neden olur (93).

Obezite aynı zamanda inflamasyonla da ilişkilidir. IL-6'nın kas dokusu üzerine katabolik etkisi aşırı kilolu ve obezlerde artmıştır çünkü IL-6 seviyesi intraabdominal yağ artımı ile ilişkilidir. Abdominal yağ doku artımı sonucunda meydana gelen düşük düzeydeki inflamasyon sonucu kas protein metabolizması ve fonksiyonları etkilenebilmektedir. Obezlerde kronik düşük düzey inflamasyon oluşmasına ve devam etmesine abdominal adipositlerden sitokinler ve diğer pro-inflamatuar adipokinlerin üretilmesi neden olmaktadır (189). Yaşlanma ile oluşan kronik düşük düzey inflamasyon sarkopeni, osteoporoz, ateroskleroz, immun fonksiyonlarda azalma ve insulin rezistansında artma ile ilişkilidir (75).

2.3.3.9. Kaşeksi

Kaşeksi yaşlılarda kanser, konjestif kardiyomiyopati ve son dönem böbrek hastalığı gibi durumlara sıklıkla eşlik etmektedir (187). Son zamanlarda kaşeksi, yağ kitlesi kaybı olsun ya da olmasın kas kaybıyla giden ve altta yatan hastalıkla ilişkili metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır (190). Kaşeksi sıklıkla inflamasyon, anoreksi, insülin direnci ve protein katabolizmasında azalma ile ilişkilidir (191, 192). Kaşekside asıl faktör inflamasyondur. Kaşekside asıl belirti ise kilo kaybıdır. Kaşeksi için önerilen tanımın unsurlarından biri de sarkopenidir (190). Tedavi yaklaşımı açısından her biri kas kitlesi ve güç kaybı yapabilecek açlık ve kaşeksi gibi durumları sarkopeniden ayırmak önemlidir çünkü kaşeksi nutrisyonel yaklaşımlara ciddi derecede dirençli olabilirken açlıkta yanıt çok daha iyidir (187).

2.3.4. Sarkopeni Kategori ve Evreleri

Yaşlanma sürecinin kendisi, beslenme yetersizlikleri, mobilizasyon sorunları, sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı gibi birçok faktör sarkopeni gelişimine katkıda bulunur (8).

Sarkopeni, primer (eşlik eden başka bir neden bulunmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı gelişen) ve sekonder (bir veya daha fazla neden sonucu gelişen) olarak iki sınıfta incelenebilir (**Tablo-3**) (8). Fakat birçok komorbid durumun birlikteliği nedeniyle sarkopeniyi primer ve sekonder olarak kategorize etmek oldukça zordur.

Tablo-3. Sarkopeni Kategorileri *	
Primer Sarkopeni	
✓ Yaşa bağlı sarkopeni	İleri yaş dışında etken yok
Sekonder Sarkopeni	
✓ Aktivite ilişkili	Yatak istirahati, sedanter yaşam
✓ Hastalık ilişkili	İleri organ yetmezlikleri (Akciğer, kalp, karaciğer, renal, beyin), inflamatuvar hastalıklar, endokrin hastalıklar, malignansi
✓ Nutrisyon ilişkili	Diyetle yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorbsiyon, anoreksiye neden olan hastalıklar veya ilaçlar
*(8) nolu kaynaktan alınmıştır.	

Sekonder sarkopeni nedenleri ve risk faktörleri ise çok sayıdadır ve gün geçtikçe artış göstermektedir (**Tablo-4**) (193).

EWGSOP uzlaşısı raporuna göre sarkopeni; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olmak üzere evrelendirilmiştir.

Presarkopeni, kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiş iken kas kütlelerinde azalma; sarkopeni, kas kütlelerinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansında azalma; ağır sarkopeni ise kas kütlesi, kas gücü ve performansında azalma olarak tanımlanmıştır (**Tablo-5**) (8).

Tablo-4. Sarkopeni Risk Faktörleri*

Risk Faktörleri	Yaşlanma Süreci Sonuçları	Kronik Sağlık Problemleri
Yapısal ✓ Kadın cisiyet ✓ Düşük doğum ağırlığı ✓ Genetik yatkınlık	Artmış Kas Döngüsü ✓ ↑ Katabolik stimulus (↑ protein yıkımı, düşük dereceli inflamasyon) ✓ ↓ Anabolik stimulus (↓ protein sentezi)	✓ Kognitif Bozukluklar ✓ Duygu-durum bozuklukları ✓ Diabetes Mellitus ✓ Kalp Yetmezliği ✓ Karaciğer Yetmezliği ✓ Böbrek yetmezliği ✓ Solunum yetmezliği ✓ Osteoartrit ✓ Obezite ✓ İlaçların katabolik etkileri
Yaşam Koşulları ✓ Yetersiz beslenme ✓ Yatak istirahati ✓ İmmobilité ✓ Kondüsyon kaybı	Kas Hücre Sayısında Azalma ✓ ↑ Myostatin ✓ ↑ Apoptoz	
	Hormonal Deregölasyon ✓ ↓ Östrojen üretimi ✓ ↓ 1-25 (OH)₂ vitamin D ✓ ↓ Testesteron üretimi ✓ ↓ DHEA üretimi ✓ ↓ GH, IGF-1 ✓ ↑ Tiroid fonksiyonları ✓ ↑ İnsülin direnci	
	Mitokondriyal Disfonksiyon ✓ ↓ periferik vasküler akım	
Yaşam Tarzı ✓ Malnütrisyon ✓ Alkol ✓ Sigara ✓ Fiziksel inaktivite ✓ Düşük protein alımı	Nöromusküler Sistem Değişiklikleri ✓ ↓ SSS input (α-motor nöron kaybı) ✓ Nöromusküler ayrışım (↓ silier nörotrofik faktör, ↓ motor ünite ateşleme hızı)	
*(193) nolu kaynaktan alınmıştır. DHEA: Dehidroepiandrosteron sülfat, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin bezeri büyüme faktörü-1, SSS: Santral sinir sistemi		

Tablo-5. Sarkopeni Evrelemesi*

	Kas kütlesi	Kas gücü	Fiziksel performans
Presarkopeni	↓	Etkilenme yok	
Sarkopeni	↓	Kas gücü veya fiziksel performansta ↓	
Ağır sarkopeni	↓	↓	↓
*(8) nolu kaynaktan alınmıştır.			

2.3.5. Sarkopeni Tanısı

Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans ölçülerek kas miktarı ve fonksiyonelliğine bakılmalıdır.

Bu amaçla kullanılan testler çok çeşitli olmakla birlikte maliyet, temin edilebilirlik ve kullanım kolaylığı bakımından farklılık göstermektedirler (**Tablo - 6**) (8).

Tablo-6. Kas kütlesi, gücü ve kas fonksiyonu değerlendirilmesinde kullanılan testler *		
Ölçülen Faktör	Klinik pratikteki testler	Araştırma amaçlı testler
Kas kütlesi	✓ BİA ✓ DEXA ✓ Antropometri	✓ BT ✓ MRG ✓ DEXA ✓ BİA ✓ Potasyum/Yağsız ağırlık
Kas gücü	✓ El sıkma gücü testi	✓ El sıkma gücü testi ✓ Diz fleksiyon/ekstansiyon ✓ Pik ekspiratuar akım
Fiziksel performans	✓ KFPB ✓ Yürüme hızı ✓ Kalk ve yürü testi	✓ KFPB ✓ Yürüme hızı ✓ Kalk ve yürü testi ✓ Merdiven tırmanma gücü testi
*(8) nolu araştırmadan alınmıştır.		
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DEXA: Dual-X-Ray Absorbsiyometri, BİA: Biyoelektrik-İmpedans Analizi, KFPB: Kısa fiziksel performans bataryası.		

2.3.5.1. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Kas kütlesinin değerlendirilmesi için çok sayıda teknik bulunmaktadır. Kullanılacak teknik, uygulanabilirlik ve maliyeti göz önünde bulundurularak tercih edilmelidir. Araştırmalarda ve klinik pratikte kas kütlesini değerlendirmek için yaygın kullanılan yöntemler avantaj ve dezavantajları bakımından karşılaştırmalı olarak **Tablo-7** ve **Tablo-8**'de özetlenmiştir (188, 194, 195).

İzotop dilusyonu, in-vivo nötron ve potasyum-40 izotop ölçümü, sualtı tartım ve idrar metabolitleri gibi eski yöntemler günümüzde klinik pratikte nadiren kullanılmaktadır, bu yöntemler pahalı, invaziv ve radyasyon içeren yöntemlerdir (196).

Tablo-7. Kas kütlesi değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerinin karşılaştırılması*

	Yöntem	BİA	DEXA	BT	MRG	AÖ
Avantajlar	Düşük maliyet	X	X			X
	Taşınabilirlik	X				X
	Vücudun belirli bölgelerinde yağsız kütlenin enine kesitsel ölçümü			X	X	
	Kas kalite değerlendirmesi			X	X	
	Yaygın kullanılabilirlik		X			X
	Tüm vücut ya da belirli kısımları için yağsız kütleye dair tahminler		X			
Dezavantajlar	Yüksek maliyet			X	X	
	Sınırlı doğruluk	X				X
	Volüm durumundan etkilenme	X				
	Radyasyona maruz kalma		X	X		
	Uygulamada tekniksel zorluk		X	X	X	
	Ekipman gerekliliği	X	X	X	X	
	Vücut parçaları hakkında özel bilgi (örn uzuvlar) vermemesi	X				X
	Büyükşehir dışı ve kırsal alanda erişim kısıtlılığı		X	X	X	
	Ev bağımlı ve/veya hareket kısıtlılığı olan hastalar için erişimde güçlük		X	X	X	

* (194) ve (195) nolu çalışmalardan adapte edilmiştir.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **DEXA:** Dual-X-Ray Absorbsiyometri, **BİA:** Biyoelektrik-Empedans Analizi, **AÖ:** Antropometrik Ölçüm

Tablo-8. Sarkopeni tanısında kullanılan testlerin avantaj ve dezavantajları*				
	MRG	BT	DEXA	BİA
Maliyet	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Göreceli ucuz
Sensitivite	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Orta
Spesifite	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Orta
Personel Deneyimi	İleri derecede deneyimli	İleri derecede deneyimli	Deneyimli	Özel deneyim gerekmez
Taşınilabilirlik	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Radyasyon maruziyeti	Hayır	Önemli miktarda	Az	Hayır
Test için gerekli süre	15-20 dakika	15-20 dakika	15 dakika	5 dakika
Sarkopeni tanısında endikasyonu	Hayır, sadece araştırma amaçlı	Hayır, sadece araştırma amaçlı	Hayır, sadece araştırma amaçlı, KMD ölçümü için endike	Evet, yağ kitlesi, yağsız kitle ölçümü
Validasyon	Evet	Evet	Evet	Evet
* (188) nolu çalışmadan alınmıştır. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DEXA: Dual-X-Ray Absorbsiyometri, BİA: Biyoelektrik-Empedans Analizi, KMD: Kemik Mineral Dansitometrisi				

2.3.5.1.1. Vücut Görüntüleme Teknikleri

Bilgisayarlı tomografi (BT), Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) kas kitlesi ölçümü için kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. Kas kitlesi değerlendirilmesinde altın standart görüntüleme yöntemleri BT ve MRG olmasına rağmen, yüksek maliyet, yüksek radyasyon maruziyeti, taşınabilirlik kısıtlılığı ve ekipman gerekliliği gibi nedenlerden dolayı daha çok klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. DEXA diğer yöntemlere göre daha düşük maliyetli olması nedeniyle, klinik pratikte ve araştırmalarda kas kitlesinin değerlendirilmesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur (8, 197). DEXA yöntemi, vücudun yağ, kas ve kemik kitlesi hakkında bilgi vermektedir (198) ve radyasyon maruziyeti oldukça

azdır ama taşınabilir olmaması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı sınırlanmaktadır. Kas kitlesinin değerlendirilmesinde, DEXA yönteminin BT ve MRG yöntemleri ile validasyonu yapılmıştır (197, 199, 200). Yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi tayinine dayanan DEXA üç kompartıman modeli ile kas kütlesi ölçüldüğünde, apendikuler kas kütlesi dört uzvun kemik ve yağ dokusu dışındaki toplamı olarak tanımlanmaktadır (198). Ancak DEXA yöntemi, kas kütlesinin yaklaşık %15'ini oluşturan kas içi ve visseral yağ dokusu hakkında bilgi sağlamamaktadır (201). Tam tersine BT ve MRG yöntemleri ile kas içi yağ dokusu hakkında ek bilgiler elde edilebilir ve böylece kas kalitesi hakkında bilgi elde edinilebilir (196). BT ve MRG yöntemleri, DEXA ya göre kas kütlesindeki küçük değişiklikleri saptamada oldukça üstündür (202). Ancak BT ile yüksek radyasyon maruziyeti, bu yöntemin kullanımını sınırlar (196). Birçok yaşlı hasta MRG yöntemini klostrofobik görmekte ve kalp pili olan hastaların araştırılmasında kullanılamamaktadır (203, 204). Ultrasonografik görüntüleme ise kullanım kolaylığı ve radyasyon maruziyeti olmaması gibi özellikleri nedeniyle son zamanlarda kullanılan ve oldukça pratik bir yöntemdir. Aynı zamanda tendon değişiklikleri, kas kalınlığı ve pennat açısı ölçümleri sayesinde kas dokusu hakkında bilgi vermektedir (188, 205, 206).

2.3.5.1.2. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA)

Vücut yağ volümünü ve yağsız vücut kitlesini tahmini olarak ölçen bu yöntem BIA portable, ucuz ve kolay kullanılır olması nedeniyle ambulator ve yatan hastalar için uygun görünmektedir (8).

BİA, zararsız alternatif akımlara vücudun gösterdiği direnci ölçme esasına dayanır. Bu yöntemle el ve ayak bileğine bağlanan elektrolitlerle vücuda uygulanan elektrik akımına dokuların gösterdiği rezistans ve reaktans ölçülür. Empedans iletkenlikle ters orantılı olarak dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir. Total vücut ve bölgesel empedanstaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (207). Vücut kompozisyon bileşenleri (su, yağ, kas gibi) farklı iletkenlik ve dolayısı ile dirence sahiptirler. Kemik ve yağ dokusu gibi yüksek dirence sahip yapılar akım geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli yapılar akımı kolaylıkla geçirmektedirler. Elektrolit zengin sıvılar ise yağ ve kemik dokusu minerallerine göre elektrik akımına daha fazla direnç oluşturmaktadırlar (208). Böylece elde edilen empedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile farklı vücut bileşenleri hesaplanarak vücut kompozisyonu belirlenebilir.

DEXA ile BİA arasında yağsız vücut kütlesi tahmininde önemli farklılıklar bulunmaktadır (197). Ayrıca BİA'nın hassasiyeti hidrasyon ve önceki egzersiz durumundan etkilenmektedir. Bu yöntem aynı zamanda bir kalp pili olan hastalarda kullanılamaz (209). Dezavantajlarına rağmen BİA, portable, ucuz ve kolay kullanılır olması nedeniyle DEXA'ya iyi bir alternatif gibi gözükmemektedir (210-212). BİA yöntemi uzun yıllardır kullanılmakta olup, BİA sonuçları MRG sonuçları ile korelasyon göstermektedir (8, 213).

2.3.5.1.3. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler (AÖ) basit ama düşük duyarlılığı olabilecek yöntemlerdir. Bu yöntemler hasta başında uygulanabilir olması göz önüne

alındığında diğer kas kütlesi ölçüm yöntemlerine erişimi olmayan yaşlılar için tarama işleminin bir parçası olarak yararlı olabilir.

Kaliper ile ölçülen deri kıvrım kalınlığı yağsız kütle tayini için kullanılır. Deri kıvrım kalınlığı, üst orta kol çevresi ve kas kitlesi ile korelasyon gösteren baldır çevresi ölçümleri kas kütlesi tahmini için kullanılmaktadır. Baldır çevresinin 31 cm, üst kol çevresinin erkekte 23 cm ve kadında 22 cm'nin altında olması engellilik durumu ve kas kitlesinde azalma ile korele olduğu bulunmuştur (214).

Yaşlanmayla birlikte oluşan yağ depozitleri, cilt elastisitesinin kaybı ve subkutan doku kaybı, ölçüm yapan kişiye bağlı ölçüm hataları (93) bu ölçümlerin doğruluğunu etkileyebilmektedir. Bu testler sarkopenin rutin tanısı için önerilmemektedir (8).

2.3.5.1.4. Vücut Potasyumu/Yağsız Yumuşak Doku Oranı

İskelet kası total vücut potasyumunun %50'den fazlasının içermektedir. Bundan dolayı iskelet kası tahmininde total vücut potasyum ölçümü klasik bir metod olabilir. Güvenilir ve ucuz bir yöntem olan koldan ölçülen parsiyel potasyum miktarı alternatif olabilir (215). Vücut potasyum ölçümleri iskelet kası tahmini için klasik yöntemler olsa da rutin olarak kullanılmamaktadır (8, 215).

2.3.5.2. Kas Gücünün Değerlendirilmesi

Kas gücünün değerlendirilmesine yönelik güvenilirliği yapılmış az sayıda teknik bulunmaktadır. Yürüme ve fiziksel fonksiyonlar üst ekstremiteye oranla alt ekstremita ile daha ilişkili olsa da el sıkma gücü testi (Handgrip) oldukça sık

kullanılmaktadır ve konuyla ilgili sonuçlarla iyi korelasyon göstermektedir (8, 214).

2.3.5.2.1. El Sıkma Gücü Testi

El sıkma gücü testi araştırmalarda kas gücünü değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadır (8). Bir dinamometre kullanılarak el sıkma gücü kilogram cinsinden kantitatif olarak ölçülür. Birçok el dinamometresi bulunmaktadır. Şiddetli artrit tablosunda olan hastalarda kas gücünü değerlendirmek için Martin vigorimeter (üç farklı boyutta lastik toplar kullanılır) uygun bir alternatif olabilir (196).

The American Society of Hand Therapists bu testin yaşlı oturur pozisyonda, dirsek nötral pozisyona göre 90 derece fleksiyonda ve önkol 0-30 derece arası dorsofleksiyonda iken yapılmasını önermektedir (216). Daha sonra vücudun diğer kısımlarını hareket ettirmeden, yaklaşık 5 saniye süresince mümkün olduğunca sert bir şekilde dinamometreyi sıkması teşvik edilmeli, elden edilen üç ölçümün ortalaması nihai el sıkma gücü olarak rapor edilmelidir (216).

Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre yürüme ve fiziksel performans ile daha fazla ilişkili olmasına rağmen, izometrik el sıkma gücü testi alt ekstremitelilerde kas gücü, diz ekstansiyon kuvveti ve baldır kesitsel kas alanı ile koreledir ve kas gücünü değerlendirmek için iyi ve basit bir yöntemdir (8, 217). Düşük el sıkma gücü düşük kas kütlelerine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlarla daha iyi koreledir (217). Aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır (218).

2.3.5.2.2. Diz Fleksiyon-Ekstansiyon Teknikleri

Alt ekstremitelerin kas gücünün izometrik ve izokinetik ölçümünü sağlamaktadır, araştırmacılar için kullanılabilir; ancak özel ekipman ve eğitim gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır (8, 219).

2.3.5.2.3. Pik Ekspiratuar Akım

Akciğer hastalığı olmayanlarda solunum kaslarının gücü pik ekspiratuar akımı belirlemektedir. Ucuz, kolay uygulanabilir ve prognostik öneme sahip bir teknik olmasına rağmen testin yaşlılarda uygulanabilirliği ve sarkopeni tanısında kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (220, 221). Sarkopeni tanısında tek başına kullanımı önerilmemektedir (8).

2.3.5.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB), genel yürüme hızı, 6 dakikalık yürüme testi ve merdiven tırmanma testi fiziksel performansı değerlendirmek için kullanılan testlerdir (222).

2.3.5.3.1 Kısa Fiziksel Performans Bataryası

Denge, yürüme, güç ve dayanıklılığı ölçmektedir. Kırılgan yaşlılarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel sonuçların ölçümü için kullanılması önerilmektedir. Klinik pratik ve araştırmalarda fiziksel performans değerlendirmede uygun bir testtir (8, 223-225).

2.3.5.3.2. Genel Yürüme Hızı

Çalışmalarda bacak gücü ile genel yürüme hızı arasında doğrusal olmayan bir ilişki bulunmuştur (226). Aynı zamanda bağımlılık ile de ilişkilidir (227).

Yaşlılarda yavaş yürüme hızı gündelik hayatta sakatlık gelişiminde yüksek risk ile ilişkilidir (228).

Genel yürüme hızı 6-metre yürüme hızı testinin bir parçası olarak değerlendirilir. Bu test için 10 metrelik mesafe test öncesinde belirlenmeli; 0, 2, 8 ve 10'uncu metreler tespit edilmeli; yaşlıya 10 metreyi yürümesi söylenmeli; 2 ile 8.'inci metreler arası süre kayıt edilmeli ve elde edilen değer metre/saniye cinsinden belirlenmelidir.

Altı metrelik yürüme hızının ciddi mobilite ve mortalite için prediktör olduğu düşünülmektedir (51). Genel yürüme hızı testi KFPB'nin bir parçası olmakla birlikte klinik pratikte ve araştırmalarda tek başına kullanılabilir (8).

2.3.5.3.3. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Özellikle dinamik dengenin değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bir parçası olduğu gibi performans ölçümünde de kullanılabilir (8, 229).

2.3.5.3.4. Merdiven Tırmanma Testi

Bacak gücü yetersizliklerinin değerlendirilmesinde daha çok araştırma amaçlı kullanılan bir testtir (230).

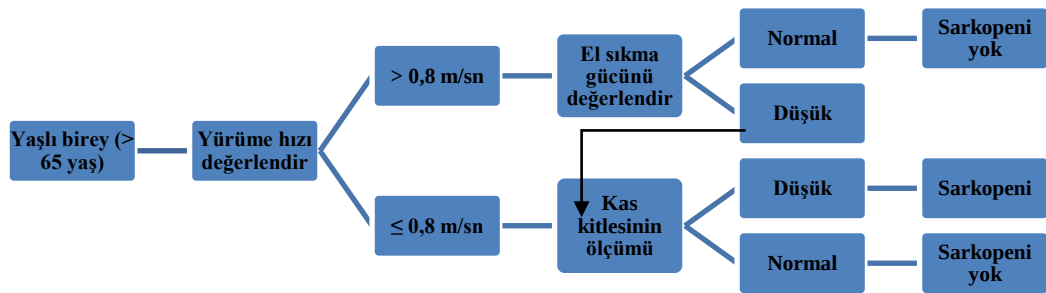
2.3.5.4. Cut-off Noktalarının Tanımlanması

Klinik pratikte ve araştırmalarda sarkopenili bireylerinin saptanabilmesi için EWGSOP tarafından oluşturulan algoritmaya (**Şekil-2**) göre ise 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen test yürüme hızıdır. Yürüme hızı $> 0,8$ m/saniye ise sarkopeni riski vardır ve el sıkma gücü testi ile

ileri değerlendirme gerekir, el sıkma gücü de düşükse kas kitlesi ölçülmelidir; eğer yürüme hızı $\leq 0,8$ metre/saniye ise direkt olarak kas kütlesi ölçülmelidir (8).

Çalışmalarda tanımlanan *cut-off* değerler kullanılan tekniğe ve referans çalışmalara göre farklılık göstermektedir. EWGSOP sarkopeni tansında o populasyonun genç erişkinlerinin ortalamalarının 2 standart sapma (SD) altındaki değerlerin değerlendirilmesini önermektedir (8) .

Sarkopeni tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan metotlar, *cut-off*lar farklılık göstermektedir. Farklı konsensüs ve çalışmalarca kullanılan, çok bilinen ve kabul görmüş olan birkaç *cut-off* **Tablo-9** ve **Tablo-10**'da sunulmuştur (59). Bu farklılıklardan dolayı sarkopeni tanısında tüm dünyada kullanımı uygun olabilecek yöntemler, *cut-off*lar için çalışmalar devam etmektedir.



Şekil-2. Yaşlı bireyler için EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni algoritması (8)

Tablo-9. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanı Kriterleri*

Çalışma	Komponent ölçümü	Değerlendirme metodları	Cut-off
Scott ve ark. (64) (2013) Avusturalya	✓ Kas kütlesi ✓ Kas gücü	✓ BIA ✓ Handgrip	✓ Kas kütlesi Prediktif popülasyonun en düşük %20 si Erkek: <7,09 kg/m ² Kadın: <5,91 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <28,8 kg Kadın: <18,2 kg
Legrand ve ark.(65) (2013) Belçika	✓ Kas kütlesi ✓ Kas gücü veya Fiziksel Performans	✓ BIA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Prediktif popülasyonun en düşük %20 si Erkek: < 8,87 kg/m ² Kadın: < 6,42 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <30 kg Kadın: <20 kg ✓ Yürüme hızı <0,8 m/sn
Patel ve ark. (66) (2013) İngiltere	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ DEXA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Yağsız vücut kitlesinin en düşük üçüncü değeri Erkek: Belirtilmemiş ✓ El sıkma gücü: Erkek: <30 kg ✓ Yürüme hızı ≤ 0,8 m/sn
Baumgartner ve ark. (40) (1998) New Mexico	✓ ASM	✓ DEXA	✓ SMI (ASM/boy ²)'nin genç sağlıklı erişkinlere göre 2 SD altında olması Erkek: 7,26 kg/m ² Kadın: 5,5 kg/m ²
Volpato ve ark. (67) (2013) İtalya	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ BIA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Erkek: 8,87 kg/m ² Kadın: 6,42 kg/m ² ✓ El sıkma gücü EWGSOP gösterilen VKİ yöntemine göre ✓ Yürüme hızı < 0,8 m/sn
Patil ve ark. (68) (2012) Finlandiya	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ DEXA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Kadın: < 5,5 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Kadın: <20 kg ✓ Yürüme hızı < 0,8 m/sn

ASM: Apendiküler iskelet kas kitlesi, **DEXA:** Dual X-ray absorbsiyometri, **BIA:** Biyoelektirik impedans analiz, **ALM:** Apendiküler yağsız kitle, **SMI:** İskelet kas kitle indeksi, **FFM:** Yağsız vücut kitlesi, **FFMI:** Yağsız vücut kitlesi indeksi, **VKİ:** Vücut-Kitle İndeksi.

*(59) nolu çalışmadan adapte edilmiştir.

Tablo-9. Farklı Çalışmalarda Sarkopeni Tanı Kriterleri devamı*

Çalışma	Komponent ölçümü	Değerlendirme metodları	Cut-off
Lin ve ark. (69) (2013) Tayvan	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ DEXA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Genç sağlıklı erişkinlere göre 2 SD altında olması Erkek: < 7,26 kg/m ² Kadın: < 5,5 kg/m ² ✓ El sıkma gücü En düşük beşte bir (Spesifik cut-off yok) ✓ Yürüme hızı En yavaş beşte bir (Spesifik cut-off yok)
Lee ve ark. (70) (2013) Tayvan	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ DEXA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Genç sağlıklı grup ortalaması yirmi persantil altında olması Erkek: <7,27 kg/m ² Kadın: < 5,44 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <22,4 kg Kadın: <14,3 kg ✓ Yürüme hızı ≤ 0,8 m/sn
Yoshida ve ark. (71) (2014) Japonya	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ BİA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Prediktif populasyonun en düşük %20 si Erkek: <7,09 kg/m ² Kadın: 5,91 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <28,8 kg Kadın: <18,2 kg ✓ Yürüme hızı ≤ 0,8 m/sn
Landi ve ark. (72) (2012) İtalya	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ BİA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Prediktif populasyonun en düşük %20 si Erkek: <8,87 kg/m ² Kadın: < 6,42 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <30 kg Kadın: <20 kg ✓ Yürüme hızı ≤ 0,8 m/sn
Smoliner ve ark. (73) (2014) Almanya	✓ Kas kitlesi ✓ Kas kuvveti ✓ Fiziksel Performans	✓ BİA ✓ Handgrip ✓ Yürüme hızı	✓ Kas kütlesi Prediktif populasyonun en düşük %20 si Erkek: <8,87 kg/m ² Kadın: < 6,42 kg/m ² ✓ El sıkma gücü Erkek: <30 kg Kadın: <20 kg ✓ Yürüme hızı ≤ 0,8 m/sn

ASM: Apendiküler iskelet kas kitlesi, **DEXA:** Dual X-ray absorbsiyometri, **BİA:** Biyoelektirik impedans analiz, **ALM:** Apendiküler yağsız kitle, **SMI:** İskelet kas kitle indeksi, **FFM:** Yağsız vücut kitlesi, **FFMI:** Yağsız vücut kitlesi indeksi

***(59) nolu çalışmadan adapte edilmiştir.**

Tablo-10. Çeşitli Konsensüslerde Sarkopeni Tanı Kriterleri*

Konsensüs	Sarkopeni Tanımı	Kriterler/Cut-off noktaları
ESPEN (11)	Kas kitlesi ve gücünde azalma	✓ Kriter -1: Azalmış kas kitlesi Genç erişkin ortalamasının 2 SD altında olması ✓ Kriter -2 : Azalmış yürüme hızı 4 metrede < 0,8 m/sn ✓ Tanı : Kriter 1+2
EWGSOP (8)	Fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kitlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom	✓ Kriter -1: Azalmış kas kitlesi DEXA : Genç erişkin ortalamasının 2 SD altında olması Erkek: <7,26 kg/m ² Kadın: <5,5 kg/m ² Normatif bir popülasyonda apendiküler iskelet kütlesinin dağılımı en düşük% 20'si (65 yaş ve üzeri) Erkek: < 7,23 kg/m ² Kadın: 5,67 kg/m ² Boy ve kiloya göre düzeltilmiş rezidu apendiküler iskelet kası kütlesinin dağılımı en düşük% 20'si Erkek: < 2,29 Kadın: > 1,73 BİA: Genç erişkin ortalamasının 2 SD altında olması Erkek: < 8,87 kg/m ² Kadın: 6,42 kg/m ² ✓ Kriter -2: Azalmış kas gücü Erkek: < 30 kg Kadın: < 20 kg ✓ Kriter -3: Azalmış Fiziksel Performans KFPB ≤ 8 Yürüme hızı < 0,8 m/sn ✓ Tanı: Kriter 1 + 2 ya da 3
IWGS (77)	Yaş ilişkili iskelet kas kitlesi ve fonksiyonunda azalma	✓ Hasta yürüyemiyorsa kas kitlesi ölçümü için DEXA yap ✓ Kriter 1: Azalmış fiziksel fonksiyon Yürüme hızı < 1 m/sn ise DEXA ✓ Kriter -2: Azalmış kas kitlesi Erkek: ≤ 7,23 kg/m ² Kadın: ≤ 5,67 kg/m ² ✓ Tanı: Kriter 1+ 2

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, **EWGSOP:** European Working Group on Sarcopenia in Older People, **IWGS:** International Working Group on Sarcopenia, **SSCWD:** Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, **AWGS:** Asian Working Group for Sarcopenia, **FNIH:** Foundation for the National Institutes of Health, **DEXA:** Dual-X-Ray Absorbsiyometri, **BİA:** Biyoelektrik İmpedans Analizi

KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası, **VKİ:** Vücut-Kitle İndeksi, **SD:** standart deviasyon.

*(59) nolu çalışmadan alınmıştır.

Tablo-10. Çeşitli Konsensüslerde Sarkopeni Tanı Kriterleri devamı*

Konsensüs	Sarkopeni Tanımı	Kriterler/Cut-off noktaları
SSCWD (231)	Yürüme hızı ≤ 1 m/sn olanlarda ya da 6 dakika yürüme testinde < 400 m yürüyenlerde kas kitlesinde azalmaya birlikte hareket kısıtlılığı	✓ Kriter -1: Azalmış fiziksel performans Düşük yürüme hızı: ≤ 1 m/sn ya da < 400 metre 6 dakika süresinde ✓ Kriter -2: Azalmış kas kitlesi Genç erişkin ortalamasının 2 SD altında olması ✓ Tanı: Kriter 1 + 2
AWGS (232)	Kas kitlesinde azalma ile birlikte kas gücü veya fiziksel performansta (yürüme hızı) azalma.	✓ Kriter -1: Azalmış kas kitlesi Apendikuler iskelet kas kitlesi/boy ² oranının genç erişkin ortalamasının 2 SD altında olması DEXA Erkek: < 7 kg/m ² Kadın: $< 5,4$ kg/m ² BIA Erkek: < 7 kg/m ² Kadın: $< 5,7$ kg/m ² ✓ Kriter -2: Azalmış kas gücü Çalışma gurubunun en düşük %20'si Erkek: < 26 kg Kadın: < 18 kg ✓ Kriter -3: Azalmış fiziksel performans Yürüme hızı $\leq 0,8$ m/sn ✓ Tanı: Kriter 1 + 2 ya da 3
FNIH Sarkopeni Projesi (233, 234)	Güçsüzlük + azalmış yağsız kütle ya da yavaşlama ile birlikte güçsüzlük ve azalmış yağsız kütle	✓ Kriter -1: Apendiküler yağsız vücut kütlesi Önerilen: VKİ'ye göre düzeltilmiş Apendiküler yağsız vücut kütlesi Erkek: $< 0,789$ Kadın: $< 0,512$ ✓ Kriter -2: Güçsüzlük Önerilen: El sıkma gücü Erkek: < 26 kg Kadın: < 16 kg ✓ Kriter -3: Düşük yürüme hızı Yürüme hızı $\leq 0,8$ m/sn

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism , **EWGSOP:** European Working Group on Sarcopenia in Older People, **IWGS:** International Working Group on Sarcopenia, **SSCWD:** Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, **AWGS:** Asian Working Group for Sarcopenia, **FNIH:** Foundation for the National Institutes of Health, **DEXA:** Dual-X-Ray Absorbsiyometri, **BIA:** Biyoelektrik empedans Analizi

KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası, **VKİ:** Vücut-Kitle İndeksi, **SD:** Standart Deviasyon.

***(59) nolu çalışmadan alınmıştır.**

2.3.6. Sarkopeni Önemi ve Sonuçları

Sarkopeni yaşlılarda kırılabilirlik, mobilizasyon sorunları, kas gücünde kayıp, düşme, solunum fonksiyonlarında bozulma, immün sistemde bozukluk, yaşam kalitesinde azalma, sakatlık ve ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (8, 235). Sarkopeni ve sonuçları *Şekil-3*'te özetlenmiştir (4, 11, 193).

Nasıl ki osteoporoz kırık için risk faktörü ise sarkopeni de gelecekteki bağımlılık için güçlü bir prediktördür (77). Ayrıca sarkopeni düşmeler sonucu kırık riskinde artışa neden olabilmektedir (236, 237).

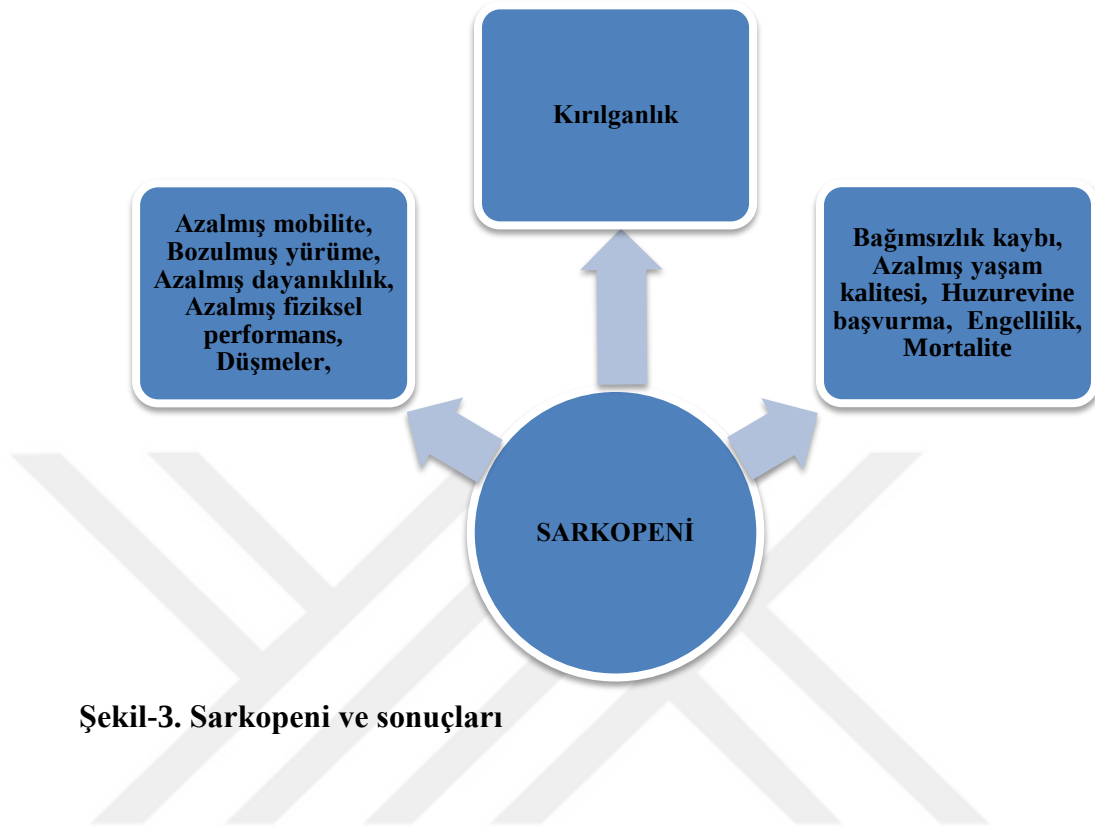
Çalışmalarda sarkopeni ile mobilizasyon sorunları, fonksiyonel kısıtlılık ve bağımlılık arasında ilişki olduğu (238-240), sarkopenik hastalarda fiziksel bağımlılık riskinin 3-4 kat artışı (162, 240) gösterilmiştir. Sarkopenik hastaların kişisel bakım ve işlerinde bakıma ihtiyaç duydukları bilinmektedir (239). Jansen ve ark'nın SMI değerinin sarkopenik hastalardaki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kişisel bakım ve günlük işlerini yapmada yardım ihtiyacı ile SMI değeri arasında ilişki saptanmıştır (239). Zoico ve ark. SMI değeri azalmış olan kadınlarda, SMI değeri normal olanlara göre fonksiyonel kısıtlılık riskinde 3,8 kat artış olduğunu saptamışlardır (240). Health ABC çalışmasında kas kitlesi azalmış olanlarda mobilite sorunlarında %80-90 artış olduğu, 6 metre yürüme ve merdiven çıkma test sonuçlarının düşük olduğu saptanmıştır (241). Çalışmalarda kas gücü ile fonksiyonel durumda bozulma arasında ilişki olduğu ve el sıkma gücünün yaşlanma sürecinde (25 yıl sonraki) fonksiyonel kısıtlanma ve sakatlığı öngörebileceği belirtilmiştir (239, 242, 243). Bunun aksine kas kitlesi ile

bağımlılık arasında ilişki olmadığını saptayan çalışmalar da bulunmaktadır (244-246).

Düşme, olası sonuçları nedeniyle yaşlılarda önemli bir risk faktörüdür. Sarkopeni yaşlılarda sıkça düşme için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda kas kitlesi ve kas gücünde azalma ile düşmeler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (40, 247-249). Sarkopeni ile düşmeler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmada, değerlendirme öncesi son 1 yıl içinde erkeklerin %22'sinde kadınların ise %31'inde düşme gözlemlendiği belirtilmiştir (40). Bu çalışmada yaş, etnisite, obezite, alkol kullanımı ve komorbidite durumundan bağımsız düşme riskindeki artış sarkopenik erkeklerde istatistiksel anlamlı [OR 2,58; 95% CI 1,42-4,73], kadınlarda ise [OR 1,28; 95% CI 0,60-2,67] istatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır (40). Szulc ve ark. 50-85 yaş arası 796 erkekte yaptıkları kas kitlesi ve düşmeleri karşılaştırdıkları çalışmalarında son 1 yıl içinde bildirilen düşmeler ile rölatif apendikuler kas kitlesi arasında ilişki olduğunu ve son 1 yıldaki düşme oranının totalde %25,4 olduğunu bildirmişlerdir (247). El sıkma gücünde azalma olanlarda son 6 ay içinde düşme risklerinin fazla olduğunu gösteren çalışmada 3 yıllık izlemde düşme sıklığı kadınlarda %24,9 erkeklerde %24,4 saptanmıştır (42). Relatif apendikuler kas kitlesi ile düşme arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada kas kitlesi azalmış hastaların %25,4'ünde son 1 yılda düşme saptanmıştır (247). El sıkma gücüyle değerlendirilen üst ekstremitte gücünde azalma olanlarda düşme riskinde artış olduğu saptanmıştır (248).

Zayıf izometrik, izokinetik kas gücü ve kuvveti bireylerde mortaliteyi belirlemede önemlidir (235). İskelet kas kitlesinde azalma yaşlılarda erken

mortalite için bir risk faktörüdür (235). Çalışmalarda düşük kas alanı olan hastalarda mortalite oranında artış olduğu saptanmıştır (250, 251). Yetmiş yaş ve üzeri 1396 katılımcı ile yapılan çalışmada, yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, sağlıklı hisstme durumu, günlük aktivitelerini yapma durumu, komorbid durumlar, kognitif performans ve depresyon gibi faktörlerden bağımsız olarak, azalmış kol kası alanı 8 yıllık mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Hazard ratio (HR): 1,95; 95% CI 1,25-2,00) (250). Enoki ve ark 65-102 yaşları arası toplam 957 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada, yaş, cinsiyet, fonksiyonel durum, komorbid hastalıklar, triceps deri kıvrım kalınlığı gibi faktörlerden bağımsız olarak, azalmış kol kası alanı ile artmış mortalite riski arasında ilişki bulunmuştur (HR 2,03; 95% CI 1,36-3,02) (251). Altı yıllık izlem periyodunda 60-79 yaş arası toplam 4107 İngiliz erkek sarkopenik hastada sarkopeni ile mortalite ilişkisinin incelendiği çalışmada, yaş, sosyal sınıf, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımı gibi faktörlerden bağımsız olarak, orta kol kas çevresi yüksek olanlarda mortalite olasılığı daha az saptanmıştır (HR 0,71; 95% CI 0,56-0,88) (252). Health ABC çalışmasında ise mortaliteyi belirlemede kas gücünün kas kitlesine göre daha önemli olduğu gösterilmiştir (253).



Şekil-3. Sarkopeni ve sonuçları

Sarkopeni diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkili olabilmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları farklı olmakla birlikte bu konuda nihai sonuçlar bulunmamaktadır (254). Aubertin-Leheudre ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopenik olmayan postmenapozal obez kadınlarda sarkopenik olanlara göre daha olumlu lipid profili olduğu saptanmıştır (255). Aksine Stephen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 8 yıllık süreçte sarkopeni kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (256).

2.3.7. Sarkopeni Tedavisi

Sarkopeni gelişimini önlemeye yönelik güncel stratejiler kuvvetsizlik, düşük fiziksel performans, mobilite sorunları ve sakatlık durumu ortaya çıkmadan

kas kitlesinde ve kas gücünde azalmayı durdurmayı amaçlamaktadır (257). Sarkopeni tedavisi ise ortaya çıkmış olan sarkopeni ilişkili semptom ve bulguları iyileştirmeyi veya tersine döndürmeyi amaçlamaktadır (257). Günümüzde sarkopeniyi önlemede veya tedavi etmede efektif, etkinliği kanıtlanmış çok az farmakolojik tedavi stratejisi bulunmaktadır. Fakat şu ana kadar hiçbir farmakolojik ajanın nütrisyon ve egzersiz kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilememiştir (109). Sarkopeni veya sarkopeni riski belirlendiğinde fiziksel aktivite ile birlikte beslenme desteği (vitamin-D, protein vs) sarkopeni tedavisinin temelini oluşturmaktadır (9).

2.3.7.1. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, enerji harcanmasını artıran ve iskelet kasında kontraksiyonlar sonucu oluşan hareketlerdir (258). Çalışmalarda fiziksel aktivitesi az olan yaşlılarda kas kitlesinin ve gücünün daha az olduğu ve sarkopeni yatkinlığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (93, 259).

Egzersiz planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan hareketlerden oluşan, fiziksel kondisyonu artırmayı amaçlayan bir çeşit fiziksel aktivitedir (258). Dayanıklılık antrenmanı ve direnç egzersizlerinin kas kitlesi ve kas gücü üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Kas gruplarını belirli bir zaman aralığında ritmik hareket ettirilerek yapılan aerobik egzersizlerin ve uygulanan herhangi bir kuvvete ya da ağırlığa karşı konularak yapılan direnç egzersizlerinin yaşlanmayla birlikte gözlenen kas kitlesi ve kas gücündeki azalma üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (260).

Aerobik egzersizler, enerji için oksijen kullanılarak gerçekleştirilen yapılandırılmış fiziksel aktiviteleri içermektedir ve uzun süre yapıldıklarında çoklu komorbiditesi olan yaşlılarda kardiyovasküler sağlığı artırır (261). Aerobik egzersiz sonrası mitokondriyal enzim aktivitesi dolayısı ile kas protein sentezi artar ve kas kalitesi düzelir. Aynı zamanda aerobik egzersizler intramusküler yağ dokusu da dahil olmak üzere vücut yağ kitlesini azaltır (262). Düzenli aerobik egzersizler %10-25 oranında $VO_2 \text{ max}$ ' ı artırmaktadır (263). Kas kalitesi ve fonksiyonlarını artırdıkları gibi nöro-adaptasyon için katkıda bulunurlar. Fakat yaşla ilişkili kas gücü ve kitlesi kaybını direnç egzersizleri ile aynı ölçüde önleyemezler (93). Aerobik egzersizlere yüzme, koşu, dans, bisiklet, tempolu yürüme ve suda aerobik örnek verilebilir. The American Heart Association and American College of Sports Medicine (ACSM), kırılğan yaşlılarda bile, haftada 5 gün 30-40 dakika orta yoğunlukta ya da haftada 3 gün 20-30 dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz yapılmasını önermektedir. Lepretre ve ark yaptığı çalışmada, 9 hafta boyunca, artan egzersizlerle haftada iki kez, 30 dakika süreli düşük yoğunlukta aerobik egzersiz ile yaşa bağlı aerobik kapasitede gözlenen azalmanın hafiflediği saptanmıştır (264). Hatta düşük yoğunlukta ve daha az sıklıkta yapılan egzersizlerin faydalı olması nedeniyle yaşlılar için aerobik ve progresif direnç egzersiz kombinasyonun tercih edilebilir olduğu öne sürülmüştür (265).

Progresif direnç egzersizlerinde yaşlılar kaslarını kademeli olarak güçlendirmek için direnç kuvvetine karşı kasları ile karşı koymaya teşvik edilmektedir (258). Yaşlılar bu egzersizler için dambıl gibi serbest ağırlıkları veya

spor salonundaki direnç aletlerini kullanabilir (265). Aynı zamanda kendi ağırlıklarını kullanarak mekik, çömelme veya çene yukarı hareketlerini yapabilirler (265). Progresif direnç egzersizleri genel olarak yaşlılar tarafında iyi tolere edilir, ev bağımlı olanlar da yapabilir hatta sandalyede bile yapılabilir (265). Kırılgan yaşlılarda bile progresif direnç egzersizlerinin kas protein sentezi, kas kitlesi ve kas gücü üzerine pozitif etkileri olduğu belirtilmiştir (183, 266-268). Yaşlı erkeklerde 12 hafta boyunca yüksek yoğunlukta direnç egzersizi yapılması sonrası kas kitlesini %11, kas gücünün ise %100'ün üzerinde arttığı gösterilmiştir (269). Sağlıklı yaşlılarda (65-75 yaş arası) orta şiddetli direnç egzersizi yapılması ile kas gücü ve boyutunun arttığı ve bu artışın genç bireylerinki ile benzer olduğu saptanmıştır (270). Progresif direnç egzersizleri çeşitli yollarla sarkopeni gelişimini yavaşlatarak denge ve esnekliği geliştirirler (266). Bir meta-analizde haftada 2-3 kez progresif direnç egzersiz ile yaşlılarda fiziksel fonksiyon, genel yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven tırmanma gücünün düzeldiği rapor edilmiştir (186). Progresif direnç egzersizlerinin haftanın ardışık olmayan tüm günlerinde 10-15 tekrara kadar 8-10 farklı egzersizi içerecek şekilde yapılması önerilmektedir (271). Ayrıca progresif direnç egzersizleri, egzersiz setleri arasında, iki dakika süreli, büyük kas gruplarının kullanılmasını içermelidir (271). Kas gücünde belirgin iyileşme elde etmek için direnç egzersizlerinin yüksek yoğunlukta devam edilmesi çoğu çalışmada önerilmektedir (269, 270).

2.3.7.2. Vitamin D Desteği

Vitamin D eksikliği prevalansı yaşlılarda yüksektir. D vitamini eksekliğinin en sık semptomu ise proksimal kas güçsüzlüğüdür (109). Kas ve kemik metabolizmasında önemli bir rolü olan D vitamini kas protein sentezini ve kas hücre zarından kalsiyum alımını artırır (125). D vitamini eksikliği sonucu tip 2 kas liflerinde atrofi gözlenmektedir (127, 129).

Serum D vitamin eksikliği kas gücü azalması ile ilişkilidir ve kas sağlığı ile serum vitamin D düzeyi arasında güçlü bir doz-cevap ilişkisi bulunmaktadır (272). Yaşlılarda D vitamini eksikliği fiziksel aktivite, mevsim, serum kreatinin, kronik hastalıklar, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak sarkopeni için artmış bir risk ile ilişkilidir (273). D vitamini eksikliği olan yaşlılarda proksimal kas güçsüzlüğü, merdiven çıkma ve sandalyeden kalkma zorlukları ve denge problemleri yaşanabilmektedir (128). Yetersiz beslenme, güneş eksikliği, böbrek hastalıkları gibi komorbiditeler vitamin D eksikliğine katkıda bulunurlar.

Günlük 800 IU D vitamini replasmanının düşme riskini azalttığı gösterilmiştir (274). D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha belirgin olmak üzere günlük 800 IU D vitamini desteğinin alt ekstremite fonksiyonlarında %4-11 ve vücut esnekliğinde %28 iyileşme sağladığı bildirilmiştir (275, 276). Postmenapozal osteoporotik kadınlarda 3 ay süreli 1-alfa kalsidol uygulaması sonrası tip 2 kas lifleri sayı ve boyutlarında artış gözlendiği rapor edilmiştir (277). D vitamini replasmanının bakım evlerinde kalan yaşlılarda düşme oranlarını ve kırık sıklığını azalttığı gösterilmiştir (124, 126).

Vitamin D eksikliği saptanırsa mutlaka yerine konmalıdır. D vitamini replasmanı için günlük 700 - 1000 IU önerilmektedir. Bazı otoriteler tarafından, sarkopeni tanı ve tedavi yönetiminde replasman ile vitamin D düzeylerinin 100 nmol/L düzeyine çıkarılması önerilmektedir (278).

2.3.7.3. Beslenme Desteği

Kilonun korunması istenmeyen kas kitlesi kayıplarını önler ve bu durum sarkopeni önlenmesi ve tedavisinde önemli noktalardan bir tanesidir. Kilo ve vücut kitle indeksi yaşla birlikte artış gösterir, 50-60 yaşlarında zirveye ulaşır ve sonrasında azalmaya başlar (279). Kilo kaybı istenmeyen kas kitlesi kayıplarına neden olur (265). Yaşla birlikte vücut-kitle indeksi (VKİ) yükselir, sağlıklı yaşlılarda VKİ 22-27 kg/m² ve genç erişkinlerde ise 18,5-25 kg/m² arasındadır (280). Yaşlılar iskelet kas kitlelerinin ve mobilite durumlarının etkilenmemesi için ideal VKİ aralığında olmaya teşvik edilmelidirler (265). Yaşlılarda kas kitlesini korumak için eğer kilo kaybı yaşıyorlarsa bunu önlemeye yönelik egzersiz ve beslenme desteği sağlanmalı (mineral, protein, vitamin vs), eğer obez iseler de kilo vermeleri teşvik edilmelidir (265).

Yaşlılarda beslenme yetersizliğini önlemek için günlük beslenme desteği sağlanmalıdır. Yetmiş yaş ve üzerindeki yaşlıların %40'ının erişkinler için günlük önerilen minimum miktar olan 0,8 g/kg/gün protein alımına uymadığı gözlenmiştir (281). Bunun da ötesinde son dönemde yapılan çalışmalarda 0,8 gr/kg/g protein alımının bile yaşlılar için yetersiz olduğu, yaşlılarda optimal protein alımının 1,2-1,3 g/kg/gün olması gerektiği ve hatta zorunlu inaktivite dönemlerinde bu miktarın 1,5 g/kg/güne çıkarılması önerilmektedir (282, 283).

PROT-AGE çalışma grubunca yaşlıların çoğunluğunda günlük protein alımının 1,0-1,2 g/kg/g aralığında olması gerektiğini belirtilmiştir (284). Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/min altında olanlarda daha düşük protein alımı önerilebilir (284). Bu çalışmada protein alımının GFR 30-60 arasında olanlarda 0,8 g/kg/g, diyalize girmeyen GFR <30 olanlarda 0,6-0,8 g/kg/g, hemodiyaliz hastalarında ise 1,5 g/kg/g ve üzeri olması önerilmiştir (284).

Çalışmalarda proteinin yemek ile temin edildiğinde anabolik etkilerinin en belirgin olduğu saptanmıştır (284). Ayrıca protein sentezini optimize etmek için protein alımı kahvaltı, öğle ve akşam olmak üzere tüm öğünlere yapılmalıdır (284). Bunun aksine pulse protein alımının (örneğin sadece öğle yemeğinde) daha efektif olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (285). Yaşlılarda kas kitlesi ve gücünü artırmak için direnç egzersizlerinden hemen sonra protein alımı önerilebilir (286).

Alınan proteinin tipi de protein anabolizmasını etkileyebilir. Hızlı ve yavaş protein olmak üzere iki tip protein bulunmaktadır (284). Whey protein hızlı proteine ve kazein ise yavaş proteinlere örnektir. Hızlı proteinler yavaş proteinlere göre kas kitlesi kaybını sınırlamada ve kas yapımını uyarmada daha etkindir (284). Esansiyel aminoasitler yaşlılarda kas protein anabolizmasının önemli uyarıcısıdır. Esansiyel aminoasitlerle yapılan küçük bir çalışmada kas kitlesi üzerine minimal (%4) artırıcı etkileri varken, kas gücü üzerine etkileri olmadığı saptanmıştır (287). Başka bir çalışmada ise bolus protein diyeti ile birlikte lösin alınması ile yaşlı erkeklerde kas protein sentezinin arttığı gösterilmiştir (273).

Beta hidroksi metil bitürat, esansiyel bir aminoasit olan lösinin bir metabolitidir. Çalışmalar kas kitlesini artırabileceğinin yanında kas yıkımını da azaltabileceğini işaret etmektedir (288).

2.3.7.4. Diğer Hormon ve İlaç Tedavileri

2.3.7.4.1. Testosteron

Yaşlanmayla birlikte endokrin sistemde en belirgin gözlenen değişiklik hipogonadizmdir. Testosteron erkeklerde leyding, kadınlarda ise teka hücrelerinden sentezlenmektedir (101). Testosteron ve diğer androjenlerin kas, yağ ve kemikler üzerine anabolik etkileri bulunmaktadır (89). Testosteronun kas sentezini, kas gücünü ve kas fonksiyonları için gerekli olan satellit hücre sayısını artırdığı belirtilmiştir (103). Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı seks hormon bağlayıcı globüline bağlanmaktadır. SHBG düzeyi yaşlanma ile artmaktadır ve böylece testosteron biyoyararlanımını azalmaktadır. 30 yaşından sonra testosteron düzeyinde her yıl %1, biyoyararlanımında ise her yıl %2 azalma gözlenmektedir (104).

Düşük dozlarda testosteron suplementasyonu protein sentezini artırarak kas kitlesinde artış sağlamaktadır (289, 290). Yüksek dozlarda ise satellit hücreleri iyileştirir, adipöz kök hücreleri ise azaltır (291). Testesteron kas hücreleri üzerindeki etkilerini hücre döngüsünü ve miyogenezisi artırarak ve adipogenezisi azaltarak gerçekleştirmektedir (292). Kontrollü çalışmaların meta-analizinde yaşlı erkeklerde testosteron kullanımının mortalite üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (293).

Yaşlılarda düşük serum testosteron düzeyleri ile kas kitlesi, kas gücü ve fonksiyonları arasında ilişki bulunmaktadır (294). Direnç egzersizi yapan gençlerde fizyolojik düzeylerin üzerinde testosteronun kas kitlesini ve gücünü artırdığı bilinmektedir. Hipogonadal yaşlı erkeklerde testosteron verilmesi ile kas kitlesi ve kas gücünün arttığı, vücut yağ kitlesinin azaldığı ve rehabilitasyon sonuçlarının düzeldiği bildirilmiştir (295). Ancak testosteronun kas gücü ve kas kitlesi üzerine olumlu etkisini saptayamayan toplumda yaşayan yaşlılarda yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Bir metanalizde 60-80 yaş arası erkeklerde 6 ay süreli testosteron replasmanına rağmen kas gücü, kitlesi ve fonksiyonlarında iyileşme saptanmamıştır (296). Testosteronun düşmeler, sakatlık ve ölüm üzerine etkileri ise tartışmalıdır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada hareketleri kısıtlı, yüksek kronik hastalık prevalansı olan yaşlı erkeklerde testosteron jel uygulamasının kardiyovasküler advers olaylarda artmış riskle ilişkili olduğu bulunmuştur (297). Ağız ve diş eti problemleri, saç dökülmesi, alerjik reaksiyonlar, testislerde şekil bozukluğu, depresyon, sıvı retansiyonu, hiperviskosite, polisitemi ve prostat hiperplazisi gibi potansiyel yan etkileri bulunmasından dolayı güvenlik kaygıları nedeniyle testosteronun sarkopeni tedavisindeki yeri halen tartışmalıdır (3, 298, 299).

2.3.7.4.2. Büyüme Hormonu

Büyüme Hormonu (GH), kas satellit hücre maturasyonunu sağlayarak kas gelişmesini sağlamaktadır ve bu etkisini karaciğerde sentezlenen IGF-1 aracılığı ile yapmaktadır (117). Ayrıca kas mitokondriyal fonksiyonlarını iyileştirerek kas oksidatif enzimlerinde ve yorgunluğa karşı dirençte iyileşme sağlamaktadır (109).

30 yaşından sonra GH seviyesinde %1’lik azalma olurken, 60 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %30’unda GH eksikliği bulunmaktadır (113). GH suplementasyonunun kas gücü, kas kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkilerinin araştıran birçok çalışma olmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir. Çoğu çalışma yaşlı erkeklerde egzersiz veya diğer anabolik hormonlarla kombine olarak GH replasmanın kas kitlesi, kas lifi hipertrofisi, kas gücü, IGF-1 ekspresyonu üzerine olumlu etkilerini göstermede başarısız olmuştur (300). Ancak diyet ve egzersizle kıyaslandığında postmenapozal kadınlarda yalnız veya IGF-1 ile kombine GH tedavisi ile kiloda ve vücut yağ kitlesinde daha iyi bir düzelme gözlemlendiği belirtilmiştir (301).

Sıvı retansiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, eklem şişliği, eklem ağrısı, diyabet riski, jinekomasti ve minimalde olsa lenfoma gelişme riskinde artışa neden olabilmesi sarkopeni tedavisinde kullanımını tartışmalı hale getirmektedir (3, 299, 302).

2.3.7.4.3. Ghrelin ve Melanokortin-4 Reseptör Antagonistleri

Ghrelin açlığa yanıt olarak başlıca mide fundusunda üretilen peptid hormondur (303). Aynı zamanda duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da üretilir (303). Ghrelin büyüme hormonu salgılanmasını uyarır, iştahı düzenler ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (304). Artmış kan ghrelin düzeyi açlık hissinde ve gıda alımında artış ile sonuçlanır. Bu etki melanokortin reseptör antagonizması ile kısmen ilişkilidir ve gıda alımını düzenler (109). Ratlarda ghrelin merkezi melanokortin sistemini inhibe ederek kaşeksi patogenezinde rol oynamaktadır (305). Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan kaşektik

25 hastada subkutan ghrelin analogu uygulaması ile yan etki olmadan yağsız kitle ve fiziksel performansta artış olduğu saptanmıştır (306).

Santral melanokortin sistemi kaşeksi patogenezisinde önemli görünmektedir ve etkilerini melanokortin-4 reseptör (MC4R) üzerinden gerçekleşmektedir. MC4R temel olarak hipotalamusta eksprese edilen bir G-proteinine bağlı reseptördür. Gıda alımı, enerji harcanması ve katabolizmada önemli bir rol oynamaktadır (304, 307). Kardiyak kaşeksi rat modelinde merkezi melanokortin sinyalinin blokajı vücut yağ kitlesini ve yağsız vücut kitlesinin her ikisini de artırmıştır (308). MC4R antagonistinin kaşeksi ilişkili vücut kompozisyonu değişikliklerini azaltıcı yönde yararlı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (309). MC4R stimülasyonu metabolik hızda artma, anoreksiya ve kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır. İnsanlarda MC4R mutasyonunun çocukluk çağı obesitesinin şiddetli formlarına neden olduğu gösterilmiştir (310). Farelerde yapılan çalışmalarda MC4R'nin gıda arama davranışını azalttığı, bazal metabolik hızı artırdığı ve yağsız vücut kitlesini azalttığı gösterilmiştir (311, 312).

2.3.7.4.4. Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteron (DHEA), diğer seks hormonlarından bağımsız biyolojik aktiviteye sahip olan, androjen ve östrojen sentez ve fonksiyonellikleri için gerekli bir hormondur (299, 313). Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda DHEA kan düzeyleri önemli ölçüde azalmaktadır (314). Düzenli egzersizin vücutta DHEA seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (315). Fakat başka bir çalışmada orta yaş erkeklerde kas kitlesi ve kas gücüne olumlu etkisi olmadığı, yaşlılarda ise kas gücüne üzerine etkisinin net olmadığı bildirilmiştir (316).

DHEA suplementasyonunun erkeklerde IGF-1 düzeylerini, kadınlarda ise kan testosteron düzeylerini artırıcı etkisine ilişkin kanıtlara rağmen, sadece birkaç çalışmada DHEA'nın kas kitlesi, gücü ya da fonksiyonu üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir (317).

2.3.7.4.5. Östrojen ve Tibolon

Kadınlarda menapoz sonrasında kas gücü ve kitlesindeki kayıplar hızlanmaktadır (109). Bu dönemdeki düşük fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve hormonal değişiklikler kas kitlesi ve kas gücünde belirleyici iki önemli faktördür. Bununla birlikte östrojenin kas kitlesi üzerine etkileri tartışmalıdır, bazı çalışmalarda östrojenin yağsız vücut kitlesini artırabileceği veya yağ kitlesini azaltabileceği bildirilmişken bazı çalışmalarda herhangi bir etkileri gösterilememiştir (318). Östrojenlerin kas kitlesi ve gücü üzerine etkisine yönelik yapılan beş çalışmanın üçünde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bildirilmişken diğer iki çalışmada ise negatif etki gözlemlendiği saptanmıştır (319). Taaffe ve ark. çalışmalarında östrojen replasmanı ile kas kitlesinde orta düzeyde olumlu etki sağlandığını, kas fonksiyonelliğinde olumlu bir etki sağlanamadığını bildirmişlerdir (320). Perimenapozal dönemde östrojen replasmanı ile kas kitlesindeki kayıpların azaltılabileceği belirtilmiştir (321).

Tibolon östrojenik, progestajenik ve androjenik aktiviteye sahip olan sentetik bir steroiddir. Çalışma sonuçları çelişkili olmakla birlikte, çalışmalarda tibolonun kas kitlesi ve kas gücü üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (322). Hormon replasman tedavisi meme kanseri ve kardiyovasküler risklerde artışa neden olabileceğinden dolayı sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (323).

2.3.7.4.6. Leptin

Leptin yağ dokudan sentezlenen bir adipokindir, adipoz doku kitlesini ve doygunluğu azalmaktadır (324). Kas protein sentezini düzenler (325). Leptin eksikliği olan obez farelerde iskelet kas kitlesinin azaldığı, bu farelere leptin verildiğinde ise kas kitlesini arttığı raporlanmıştır (326, 327). Leptinin yatak istirahati ve kaşeksi sonucu oluşan kas kitlesinde kaybı önlemek için kullanılabileceği umudu bulunmaktadır (109).

2.3.7.4.7. Myostatin

Myostatin iskelet kasından salgılanan GH'nın doğal inhibitörü olan Transforming Growth Faktör (TGF)- β ailesinden bir proteindir (328). Büyüme farklılaşma faktörü-8 olarak da bilinmektedir. Normal kas regülasyonu için esansiyeldir (304). Normal koşullarda myoblast proliferasyonunu inhibe eder (329). Myostatin genine sahip transgenik farelerde 16 gün içinde kaşeksi geliştiği gözlenmiştir (330). Myostatin, kas büyümesi üzerine negatif düzenleyicidir, kas hücre ve protein sentezini inhibe eder, satellit hücre proliferasyonu üzerine antagonist etkili gibi görünmektedir (3, 331). Kas büyümesini ve gelişmesini sağlamak için myostatin inhibe edilmelidir (299). İnsanlarda miyostatin gen polimorfizmleri ile kas kitlesi, kas gücü ve kas performans ölçümleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (332).

Farelerde myostatin engellenerek yapılan çalışmada, iskelet kas hacminin kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla olduğu, kas gücünde ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (333).

Myostatin inhibisyonunun kas büyümesi ve gelişmesi üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, myostatin inhibisyonu yapacak ajanların kas kitlesinde artıma neden olabileceği ve sarkopeni gibi kas kaybı ile giden hastalıkların tedavisinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak muskuler distrofili hastalarda rekombinan myostatin antikoru MYO-29 verilerek yapılan Faz 2 çalışmanın ilk sonuçları güvenli ve tolere edilebildiği yönündedir (3, 334).

Follistatin gibi hormonlar, myostatin bağlayıcı protein ve myostatini antagonize eden trichostatin A gibi ilaçlar günümüzde myostatin etkisini inhibe edecek tedavi ajanlarıdır ve bu ilaçlar sarkopeni tedavisinde yeni potansiyel tedavi yaklaşımlarıdır (109).

Foliküler stimulan hormon-suprese eden protein olan follistatin, kastan salgılanan TGF- β ailesinden olan myostatin ve aktivin inhibisyonu yaparak satellit hücre proliferasyonu üzerinden kas hipertrofisi yapmaktadır (109).

18 aylık yaşlı farelerde 14 hafta süreyle fare kimerik anti-insan myostatin antikoru (PF-354, 10 mg/kg/haftada bir) uygulaması sonrasında vücut kitlesinde yaşa bağlı düşüşün önlendiği, soleus, gastrokinemius ve quadriceps kas kitlesinde artış gözlemlendiği saptanmıştır (335). Bu çalışmada PF-354 uygulaması ile kas kitlesinde %8-18, kas gücünde %35, kas lifi boyutunda %12, tip 2a liflerde %114 ve kas liflerinin oksidatif kapasitesinde %39 oranında artış olduğu da saptanmıştır (335). Ayrıca PF-354 uygulanan farelerde kas apoptozisinde %56, caspase-3 mRNA ekspresyonunda ise %65 azalma saptanmıştır (335). Tümör taşıyan farelerde myostatin inhibitörlerinin kas atrofisini ve kas fonksiyon kaybını

azaltılabileceğini test eden çalışmada bir grup yaşlı fareye akciğer kanser hücresi inokulasyonu uygulanmış, bir grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir (336). Kanser hücresi inokulasyonu uygulamasından sonra bir grup fareye PF-354 5 hafta süreli haftada bir subkutan olarak uygulanmıştır. Kanser hücresi inokulasyonu uygulanan farelerde %8-10 civarında kas kitlesi ve tibialis anterior kası maksimum gücünde azalma olduğu fakat kas atrofisi ve güçsüzlüğünün PF-354 uygulaması ile önlenilebileceği belirtilmiştir (336). Bu çalışma myostatin inhibitörlerinin kanser kaşeksini tedavi etmede kullanılabileceğini işaret etmektedir (336).

Miyostatin inhibitör proteinleri gen uygulamalarının gelecekte kas gücü ve kitlesinin arttırılmasında yeni seçenek olabileceği gözükmemektedir fakat ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (3, 109).

2.3.7.4.8. Kardiyovasküler İlaçlar

2.3.7.4.8.1. ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) İnhibitörleri

ACE İnhibitörleri uzun süredir hipertansiyon ve kardiyovaskuler hastalıklarda kullanılmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik öneme sahiptir. Endotelial ve metabolik fonksiyonlarında düzelme, anti-inflamatuar etki, anjiogenezin düzenlenerek kas kan akımını artırılması, mitokondri sayıları ve IGF-1 seviyelerinin artırılması ACE inhibitörlerinin sarkopenide kas dokusu üzerine olumlu etkilerinin bazı mekanizmalarıdır (337-339). Renin-Anjiotensin sistemi aktivasyonu pro-inflamatuar sitokin salınımına neden olarak kas proteinlerinin degradasyonuna neden olmaktadır. Anjiotensin 2 verilen farelerde kas atrofisi geliştiği, insan endotelial hücrelerinden ise IL-6 ve matriks

metalloproteinaz sekresyonunun indüklendiği gösterilmiştir (109, 340). Bu etkilerin ACE inhibitörü kullanımı ile geri döndüğü gösterilmiştir. Böylece anti-inflamatuar belirteçler düşmekte, endotelial fonksiyon ve kan akımı iyileşmekte ve kas kaybı azalmaktadır (341). Kanıtlar renin anjiotensin aldosteron sisteminin inhibisyonu ile kas yaşlanmasına karşı konulabileceğini göstermektedir (342). Yapılmış çalışmalarda kalp yetmezliği olmayan yaşlılarda ACE inhibitörleri ile tedavi sonrasında fiziksel performansta iyileşme olduğu gösterilmiştir (343).

Gözlemsel çalışmalar yaşlı hipertansif hastalarda kas gücü ve yürüme hızındaki azalmanın diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında uzun süreli ACE inhibitörü kullananalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (338). Birçok çalışmada ise kalp yetmezlikli yaşlılarda ACE inhibitörü kullanımının egzersiz kapasitesini artırdığı fakat kavrama kuvveti üzerine herhangi bir iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (338, 344).

Perindoprilin sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan yaşlılarda yürüme mesafesini artırdığı gösterilmiştir (345). Aynı zamanda bu kişilerde 6 dakika yürüme mesafesinde de artış gözlemlendiği saptanmıştır (343). Ek olarak HYVET çalışmasında perindoprilin kalça kırıklarını azalttığı gösterilmiştir (346). Bununla birlikte yaşlılarda nifedipin ve ACE inhibitörlerinin etkisini karşılaştıran çalışmada, gruplar arasında kas gücü, yürüme mesafesi ve fiziksel performans açısından fark olmadığı gözlenmiştir (347).

2.3.7.4.8.2. Statinler

Statinler kolesterol seviyelerini düşürmek için sıkça kullanılmaktadır. Özellikle iskemik kalp hastağı ve serebrovasküler hastalığı olan yaşlılarda kardiyovasküler olay riskini azaltmada oldukça efektifler (348). Çalışmalarda statinlerin kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı fakat iskelet kas sistemi üzerine yan etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir (349). Çalışmaların bazılarında statin tedavisi ile yaşlılarda kas gücünün azaldığı ve düşme eğiliminin arttığı, bazılarında apendiküler yağsız kuru kitlenin anlamlı derecede arttığı ve bu artışın özellikle direnç egzersizleri sonrası belirgin olduğu, bazılarında ise statinlerin kas gücünü etkilediğine yönelik veri olmadığı veya sandalyeden kalkma testinde kötüleşme olabileceğı bildirilmiştir (109). Statinlerin kas sistemi üzerine olan etkilerini açıklamak için statinlerin küçük kas doku hasarına sebep olabilecekleri, GH seviyesini arttırdıkları ve sonuçta kas hipertrofisi yapabilecekleri, statinlerin sarkopenide önemli mekanizmalardan kas perfüzyon ve inflamasyonunu modüle edebileceğı gibi hipotezler öne sürülmüştür (318). Altmış beş yaş ve üzeri bayanlarda yapılan bir çalışmada kırılmalık gelişimine statinlerin etkisinin olmadığı bildirilmiştir (350). Obezlerde statinlerin inflamasyonu azalttığı fakat kas mikrovasküler fonksiyonlarını iyileştirmediğı bildirilmiştir (350). Statinlerin iskelet kası gücü, kas dayanıklılığı ve aerobik kapasitesine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (109).

2.3.7.4.8.3. Beta-Blokerler

Beta blokerler β_1 reseptörleri üzerinden kardiyak kontraktilite ve hızı azaltarak ciddi kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkiler göstermektedir.

Bunun yanında kronik hastalık ilişkili kilo kayıpları üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır (304). Beta blokerleri kilo artışı etkisi, katekolemin bağımlı lipoliz inhibisyonu, istirahatte enerji harcamasının azaltılması ve azalmış insülin duyarlılığının potansiyelize edilmesi gibi mekanizmalarla gerçekleşmektedir (351, 352). Beta blokerlerin kaşektik şıçanlarda, kilo kaybını azalttıkları, fiziksel aktivite, gıda alımı ve yaşam süresini arttırdıkları saptanmıştır (353). Aynı zamanda β -blokerlerin kas protein oksidasyonuna, apoptozise ve sitokin aracılı kas kaybını azaltma üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (109). Bisoprolol gibi beta blokerlerin kardiyak kaşeksi insidansını azalttığı gösterilmiştir (354). Beta bloker olan espidolol yaşlı hayvanlarda kas kitlesini artırmakta, yağ kitlesini ise azaltmaktadır (355). Aynı zamanda Faz 2 bir çalışmada da espidololun kas kitlesini ve kas gücünü artırdığı, yağ kitlesini ise azalttığı gösterilmiştir (356).

2.3.7.4.8.4. Vazodilatatörler

Vazodilatasyon kasın kan akımını ve mikroperfüzyonunu artırarak kas anabolizması üzerine olumlu gözlenmesini sağlamaktadır. Nitrik oksit iskelet kası damarlarının vazodilatasyonunda kısmen de olsa etkili olmaktadır (357). İnsülin nitrik oksit bağımlı olarak iskelet kası damarlarının vazodilatasyonunu sağlayarak kas perfüzyonunu artırmaktadır (358). Yaşlanma ile birlikte azalan insülinin kas protein sentezi üzerine anabolik etkisi ve fizyolojik insülin aracılı nitrik oksit salınımına bağlı vazodilatasyon vazodilatatörler ile geriye döndürülebilmektedir (359). Yaşlılarda vazodilatatörlerin kas sistemi üzerine etkilerini tam olarak anlayabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (109).

2.3.7.4.9. Anti-İnflamatuar İlaçlar

2.3.7.4.9.1. Poliansature Yağ Asitleri (PUFAs)

Poliansature yağ asitlerinin inflamasyon ve oksidatif hasar mekanizmaları üzerinden etki ederek kas kitlesi kaybını azaltabileceği düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları neticesinde PUFAs'ın aerobik kapasiteyi arttırdıkları (359), hücre membranında akıcılığı ve permeabiliteyi değiştirerek kas performansını arttırabilecekleri (360) ve hatta bazı göçmen kuşlarda uzun süreli egzersiz öncesi kas metabolizmasını iyileştirdikleri bildirilmiştir (109). İnsan çalışmalarında da egzersiz kapasitelerini iyileştirdikleri belirtilmiştir (109). İn vitro çalışmalarda anti-inflamatuar etkileri olan omega-3 asitlerin TNF- α nın kas diferansiyasyonuna olan zararlı etkilerinden koruduğu bildirilmiştir (361). Hatta omega-3 asitlerin anti-inflamatuar etkilerinden dolayı yaşlanmaya ve yaşlanan kas üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir (299).

2.3.7.4.9.2. Sitokin İnhibitörleri

TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanları ve pro-inflamatuar sitokinlerin yaşla arttığı bilinmektedir. Pro-inflamatuar sitokinler kronik hastalık ilişkili sarkopeni ve kaşeksi gelişiminde önemli rol oynamaktadır (362). Bu durumda özellikle TNF- α ve IL-6 oldukça önemli rol oynamaktadır (363, 364). TNF- α , IL-1 β ve 6 gibi proinlamatuvar sitokinler protein sentezinde azalmaya ve myofibriller protein degradasyonunda artmaya neden olarak kas kaybına katkıda bulunmaktadır (131). Bu sitokinlerin inhibisyonu bu durumların tedavisi için bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür. Sitokin inhibitörü olan Talidomid ile

AIDS'li hastalarda yağsız kuru dokunun ve kilonun arttığı bildirilmiştir (365). Anti-TNF tedavisi ile kardiyak kaşeksi modellerinde kas kitle kaybının azaldığı belirtilmiştir (366).

2.3.7.4.9.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri

Asetaminofen veya ibuprofen gibi yaşlılarda direnç egzersizleri ile kombine edildiğinde kas kitlesi, kas gücü ve kas protein döngüsünü arttırıcı etkilerinin olduğu belirtilmiştir (367). Fakat siklooksijenaz inhibitörlerinin kas sistemi üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

2.3.7.4.9.4. Peroksizom Proliferatör Aktive Eden Reseptör- γ

Peroksizom Proliferatör Aktive Eden Reseptör (PPAR) - γ agonistlerinin kas sistemi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar hayvan çalışmaları ile sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında bu moleküllerin mitokondriyel biyogenezi düzenlediği ve stimule edebildiği, egzersiz yapmadan egzersiz adaptasyonunu sağlayabildiği, kasın glukoz kullanımını arttırdığı ve obezite gelişimine direnç sağladığı, egzersiz performansını artırabileceği bildirilmiştir (299, 368). Fakat bu moleküllerin insanlarda uygunluğu ve klinik kullanımı ile ilgili ek çalışmaların yapılması gerekmektedir (3).

2.3.7.4.10. Metabolik Ajanlar

2.3.7.4.10.1. Kreatinin

Kreatinin kas yapısının önemli bir bileşenidir ve çalışmalarda kreatinin desteği ile iskelet kasında kreatinin konsantrasyonunun arttığı ve böylece kas

kitlesi ve gücünün artabileceği bildirilmiştir (369-371). Fakat kreatinin suplemantasyonunun intertisyel nefrit yapma riski olması ve yaşlılarda kullanımının sıkıntılı olabileceği nedeniyle güncel sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (3).

2.3.7.4.10.2. Bikarbonat

Dawson-Hughes ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3 ay süreli bikarbonat kullanan yaşlı kadınlarda kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde ortalama alt ekstremite performansında %10'luk artışın olduğu, el sıkma kuvvetinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan artma gözlemlendiği saptanmıştır (372).

2.3.7.4.10.3. Ginko Biloba

Hayvan çalışmalarında ginkgo biloba ekstrelerinin sarkopeni oluşumunu geciktirdiği, kas kitlesini, kas gücünü arttırdığı ve kas protein metabolizmasını iyileştirdiği bildirilmiştir (109).

2.3.7.4.11. Diğer Ajanlar

2.3.7.4.11.1. Siklofilin D İnhibitörü

Siklofilin D İnhibitörlerinin Duchene muskuler distrofisi olan fare modellerinde kas fonksiyonlarını arttırdığı ve immun supresyon yapmadığı saptanmış olsa da sarkopenide klinik çalışması şu an için yoktur (299).

2.3.7.4.11.2. Ursolik Asit

Elma, yaban mersini, kuru erik, nane, biberiye, lavanta ve kekik gibi birçok bitkisel üründe bulunmaktadır. İskelet kas atrofisini inhibe eden triterpenoid lipofilik küçük bir bileşiktir (373). Hayvan çalışmalarında kas

kitlesini ve gücünü artırdığı rapor edilmiştir (373). Yakın zamanda diyet ilişkili obezite hayvan modelinde ursolik asitin kahverengi yağ dokusunu ve enerji harcanmasını artırdığı, diyet ilişkili obeziteyi, beyaz yağ dokusunu, glukoz intoleransı ve yağlı karaciğer hastalıklarını azalttığı bildirilmiştir (374). Ayrıca yüksek yağlı diet ile beslenen farelerde ursolik asitin iskelet kas kitlesini, anabolik mRNA ekspresyonunu, Akt (protein kinaz B) sinyalizasyonunu, hızlı ve yavaş kas liflerinin boyutunu ve kavrama gücünü artırdığı saptanmıştır (374).

2.3.7.4.11.3. Metformin

Diabetes mellitus fiziksel disabilite ve metabolik hastalıklarla sonuçlanabilecek sarkopeni riskinde artış ile ilişkilidir (375, 376). Metformin tedavisi Tip-2 diyabet riski bulunan nondiyabetiklerde toplam yağ içeriğini azaltarak vücut kompozisyon parametrelerini ve insülin dinamiklerini iyileştirebilir (377). Yeni tanı diyabetiklerde 24 haftalık metformin tedavisi ile vücut kompozisyonunda, insülin sensitivitesinde ve glukoz hemostazisinde önemli değişiklikler gözlemlendiği saptanmıştır (378). Bu çalışmada her iki cinste kiloda hafif bir azalma olduğu, sadece kadınlarda anlamlı VKİ değişiklikleri gözlemlendiği bildirilmiştir (378). Ayrıca metformin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı SMI değerinde artış, vücut yağ yüzdesinde ve kitlesinde azalma, yağsız kitle/yag oranında artış, yağsız vücut kitlesinde azalma (sadece kadınlarda) gözlemlendiği bildirilmiştir (378).

2.3.7.4.11.4. Proteozom İnhibitörleri

Kanser, diyabetes mellitus, sepsis gibi birçok durum ubiquitin-proteozom yolağı üzerinden myofibril protein degradasyonu yaparak iskelet kasında atrofiye

neden olmaktadır (379). Proteozom inhibitörü olan Bortezomib, fare gastrokinemius kasına enjekte edildiğinde distrofin ve distrofin glikoprotein kompleksi üyelerinin ekspresyonu ve membran lokalizasyonu upregüle edebileceği bildirilmiştir (380). Farelere 2 hafta süreli bortezomib uygulaması sonrasında kas dejenerasyonu ve kas liflerinde nekrozu bulgularının azaldığı saptanmıştır (381). Bortezomibin kas dejenerasyonu üzerine etkisi kas lifi tipine göre değişmektedir. Bununla birlikte kemirgenlerde yaşlanma sürecinde olan kas atrofisinden korumada etkili olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (299).

2.4. Galektinler

Karbonhidratlar, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler matrikste bulunurlar. Glikoproteinlerdeki spesifik oligosakkarid yapılar önemli hücresel fonksiyonlarda rol almaktadır. Memeli lektinleri spesifik oligosakkaridlere afinite gösteren karbonhidrat bağlayan proteinlerdir ve dört grupta sınıflanmaktadır. Bu gruplar; C-tip lektinler, P-tip lektinler, Pentraxinler ve daha önceleri soluble tip (S-tip veya S-Lac) lektinler olarak da adlandırılan galektinlerdir (16, 382).

Galektinler karbonhidrat tanıma alanlarında (CRD: Carbohydrate-Recognition Domain) ortak aminoasit sekansları içeren, β -galaktoz oligosakkaridlere afinite gösteren lektinlerdir (17, 383-385). Galektinler ilk kez amfibiler, kuşlar, balıklar ve memelilerden elde edilen vertebra dokularında tanımlanmıştır. Şu ana kadar tanımlanmış 15 farklı galektin bulunmaktadır ve galektin ailesinin giderek genişleyeceği tahmin edilmektedir.

Galektinler homolog aminoasit sekanslarına ve galaktozide bağlama aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadırlar (16). CRD yapısal özelliklerine göre galektinler; prototip, chimera tip ve tandem-repeat tip olmak üzere üç gruba ayrılırlar (386). Prototip galektinler monomer veya dimer yapıda bir adet CRD bulundurlar; chimera tip galektinler kollojen gibi tekrarlayan iki farklı (C-terminal CRD ve N-terminal alan gibi) alan bulundurur; tandem-repeat tip galektinler ise kısa bağlayıcı peptid içeren iki farklı CRD (C-CRD ve N-CRD) bulundurlar (**Tablo-11**) (387).

Tablo-11. Tiplerine göre Galektinlerin Yapısal Özellikleri		
Tip	Yapısal Özellik	Galektin
Prototip	1 CRD	1,2,5,7,10,11,13,14,15
Chimera tip	1 CRD + N terminal	3
Tandem-repeat tip	2 CRD (Link peptide)	4,6,8,9,12

Galektinler karbohidrat bağımlı olarak çeşitli farklı hücre yüzey antijenlerine veya reseptörlerine bağlanmaktadır ve etkilerini göstermektedir (388).

Galektinler hücre döngüsünün düzenlenmesi, hücre-hücre, hücre-hücre dışı matriks adezyonu ve hücreler arası iletişim gibi birçok proseste 30 yılı aşkın süredir dikkat çekmektedir. Bazı galektinler inflamasyon belirteci, bazıları tümör progresyon belirteci ve bazıları da kemoatraktantlardır (389, 390). Süregelen çalışmalarda galektinlerin immun ve inflamatuvar yanıt, tümör gelişimi ve progresyonu, nöronal dejenerasyon, kas hücre rejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet

ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir.

2.4.1. Galektin-1

Galektin-1 (Gal-1) önemli derecede iskelet kası olmak üzere çeşitli dokulardan eksprese edilen, sitozol ve ekstrasellüler alanda bulunabilen, soluble karbonhidrat bağlayan proteindir (391, 392). İnsan Gal-1 kristal yapısı, bir anti-paralel düzen içinde altı şeritli ve beş kollu β -tabakayı kapsamaktadır (393). Gal-1'in hücre dışı bulunuşu, fonksiyonu ve hatta salgılanma mekanizmaları oldukça iyi tanımlanmıştır (385, 392). Pre-mRNA splicing aktivitesi gibi hücre içi fonksiyonları olduğu yönünde de kanıtlar bulunmaktadır (388, 394). Gal-1'in geleneksel olmayan sekresyonunda hücre yüzeyi glikanlarının Gal-1'e afinitesinin ve intakt karbonhidrat bağlama aktivitesinin Gal-1 sekresyonu için esansiyel olduğu gösterilmiştir (395).

Gal-1, hücre içinde pre-mRNA splicing faktör gibi davranır ve klasik olmayan ihraç yolları ile hücre dışına sekrete edilir (394). Hücre dışı Gal-1, matriks proteinleri ve hücre yüzey reseptörleri ile birleşerek hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenler ve böylece esansiyel fonksiyonları regüle eder (396). Kas Gal-1'i myoblastların son farklılaşmasında sekrete edilir, intrasellüler laminin ile myoblast $\alpha 7\beta 1$ - integrin etkileşimini regüle eder, myoblast kararlılaşmasına, myoblast dağılımına ve myoblast füzyonuna karışır (18, 19). Gal-1'in bu çok yönlü fonksiyonları yaşlı kaslardaki myofibriler ve nöronal remodeling için oldukça önemli olabilir.

2.4.1.1. Galektin-1 ve İmmun Sistem

Gal-1 pre-B hücre reseptörlerine bağlanan ve pre-B hücreleri ve stromal hücreler arasında sinaps oluşumunda rol oynayan pre-B hücreleri çevreleyen stromal hücreler tarafından eksprese edilirler (397). Gal-1 pre-B hücre reseptör aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (398). Ancak Gal-1, B hücre proliferasyonunu ve B hücre reseptör aracılı sinyal iletimini negatif yönde regüle eder (399). İlginç bir şekilde Gal-1 B hücre spesifik transkripsiyonel co-aktivatör OCA-B ye bağlanır ve bu etkileşim lektin salgılanmasının negatif yönde etkiler (399).

Gal-1, sitokin salınımını, proliferasyon ve apaotozisi module edere T hücre hemostazını etkilemektedir. Gal-1'in invitro timosit apoptozisine yol açtığı gösterilmiştir (400). Aktive T hücrelerde apoptozis üzerine Gal-1'in etkisi bazı kapsamlı çalışmalarda gösterilmiştir (20, 401). Gal-1, apoptozisi seçilmiş hücre yüzeyi glikoproteinlerine bağlanarak ve apoptozis sinyal yollarını tetikleyerek indükler (402-404).

Gal-1, sitokin üretimini modüle ederek ve/veya belirli bir karbohidrat ligandları eksprese eden terminal diferansiye T hücrelerinin apoptozisini indükleyerek, özellikle T hepler (Th) 1 ve Th17 bağımlı immün cevabı baskılamaktadır. Gal-1 eksikliği olan farelerde splenositlerin daha fazla interferon (IFN) gama (IFN gama; Th1 sitokini) ve IL-17 (IL-17; Th17 sitokini) ürettiği, Gal-1 ile apoptozisi indüklenen Th1 ve Th17 hücrelerine daha duyarlı hale geldikleri gösterilmiştir (405). Bu nedenle, artmış Gal-1 ekspresyonu ya da Gal-1 uygulaması sonrasında immün sistemde Th2 yönüne kayma beklenmektedir.

Gal-1 aynı zamanda regülatuar T hücrelerin immun baskılayıcı fonksiyonlarının en azından bir kısmına arabuluculuk ediyor gözükmektedir. Birincisi Gal-1 regülatuar T hücrelerince eksprese edilir ve hücreler aktive edilince seviyeleri giderek artar. İkincisi, insan ve fare regülatuar T hücrelerinin (CD4+, CD25+) inhibitör etkileri özellikle Gal-1 blokajı ile azalmaktadır (406). Bu bulgular Gal-1'in immün sistem üzerindeki negatif yönde düzenlemesini sağlayacak farklı başka mekanizmalar olabileceğini düşündürmektedir.

Gal-1 aynı zamanda apoptozisi indükleyebilen ve antijen sunabilen monosit ve makrofaj hücrelerinin fizyolojisini de etkilemektedir. Bu etkileme durumu antijen sunumu ve fagositoz ve peritoneal makrofajların alternatif aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir (407, 408). Ayrıca, Gal-1 ile tedavi edilmiş dendritik hücrelerde ekstrasellüler matrikse doğru artmış migratuar kapasite gözlenmiştir (409). Ek olarak, Gal-1 overekspresyonu için tasarlanmış dendritik hücreler naif T hücreleri stimüle edebilir ve aktive T hücrelerde apoptozisi indükleyebilir (410). İmmün sistem hücrelerinin yanı sıra Gal-1 diğer kan hücrelerini de etkileyebilir; örneğin trombosit aktivasyonu ve fonksiyonlarını etkileyebilir (411).

Gal-1'in immunsupresif aktivitesinin gösterildiği bir çalışmada Gal-1 eksikliği olan farelerin deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde daha belirgin hastalık sergilediği gözlenmiştir (405). Ek olarak, Gal-1 eksikliği olan farelerde daha fazla fetal kayıp gözlenebileceği, Gal-1'in fetal-maternal ara yüzde immün toleransa aracılık ederek fetal kayıpları önleyebileceği düşünülmektedir (412). Gal-1'in immunsupresif aktivitesi birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalık hayvan modellerinde de gösterilmiştir (413-415).

Gal-1'in immunsupresif etkilerini açıklamak için T hücre apoptozisinin indüklenmesi, sitokin üretiminin modülasyonu veya reglatuvar T hücre jenerasyonu gibi mekanizmalar incelenmeye devam edilmektedir.

2.4.1.2. Galektin-1 ve Tümör Gelişimi/Progresyonu

Çeşitli tümör tiplerinde Gal-1 upregulasyonu oldukça iyi dökümanite edilmiştir ve genellikle Gal-1 ekspresyonu kötü prognoz ve metastaza eğilim ile ilişkili gözükmektedir (416, 417). Gal-1 hücre migrasyonu, adezyon ve anjiogenez gibi çeşitli biyolojik olayları indükleyerek tümör gelişimi, progresyonu ve metastazını etkiliyor gözükmektedir (417). Gal-1 neoplastik transformasyonda önemli olan onkogen H-ras'a bağlayarak bu onkogenin plazma membranına tutunmasını sağlamaktadır (418). Bu durum RAF-1 ve mitojen-aktif protein kinaz 1 (MAPK1)'in sürekli aktivasyonuna neden olarak tümör transformasyonuna katkıda bulunmaktadır (419). Gal-1'in tümör biyolojisindeki rolüne diğer bir örnek ise glioblastoma hücrelerinin in vivo migrasyon kapasitesini modülasyonu (420) ve kemoterapötik ajanların tümör hücrelerine hassasiyeti üzerine etkilerini kapsamaktadır (421).

Gal-1 aynı zamanda tümör hücrelerine karşı immun yanıtı da etkilemektedir. Gal-1 melanom hücrelerinin immun supresif etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bu katkıyı tümör hücrelerince salınan Gal-1'in tümör hedefli sitotoksik T hücre apoptozisini indükleyerek ve Th1-Th2 sitokin dengesini module ederek saplamaktadır (422). Ek olarak son çalışmalarda Hodgkin lenfomada Reed-Sternberg hücrelerinin Gal-1 eksprese ettikleri ve böylece

immunsupresif mikro çevre oluşmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (423, 424).

Gal-1 tümör anjiogenezisinde önemli bir role sahip gözükmektedir. Gal-1 eksikliği olan farelerde anjiogenezis eksikliği sonucunda tümör büyümesinin azaldığı gösterilmiştir (425). Yine bu çalışmada Gal-1'in hedefinin endotel hücrelerinde bulunan antianjiogenezis peptidi olarak bilinen “anginex” olduğu saptanmıştır (425). Meme kanseri stromal hücrelerinde tümör ilişkili Gal-1 ekspresyonu ile tümör invazyonunda artışın korele olduğu gözükmektedir (426).

2.4.1.3. Galektin-1 ve Sinir Sistemi

Gal-1 nöral kök hücrelerin çoğalmasını teşvik eden bir faktör olarak tanımlanmaktadır (427). Primer duysal koku nöronlarında Gal-1 eksprese edildiği ve immobilize rekombinant Gal-1'in fare olfaktor nöron hücre hattında nörit gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (428). Bu etki soluble Gal-1 ve laktoz ile inhibe edilmiştir. Ayrıca Gal-1 negatif farelerde koku aksonlarının anormal topografiye sahip olduğu belirtilmiştir (429).

Plachta ve ark. yaptığı çalışmada ise Gal-1'in nöronal degenerasyonda upregüle edilen bir protein olduğu ve rekombinant Gal-1'in nöron dejenerasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (430). Ayrıca nöronal dejenerasyon Gal-1 inhibe eden bir kimyasal ile suprese edilmiştir (430). Ek olarak aksotomi uygulanmış vahşi farelerde sinir uçlarının ortadan kaldırılmasının Gal-1 negatif olanlarda ertelendiği bildirilmiştir (430).

Horie ve ark. Gal-1'in aksonal rejenerasyonu artıran soluble bir faktör olabileceğini ve aktif bileşenin Gal-1'in karbonhidrat bağlama aktivitesine sahip

olmayan oksitlenmiş bir formu olduğunu bulmuşlardır (431). Sakaguchi ve ark. Gal-1'in sadece indirgenmiş formunun nöral kök hücrelerin çoğalmasını teşvik ettiğini göstermişlerdir (427).

2.4.1.4. Galektin-1 ve Kas Gelişimi

Myogeneziste, Gal-1 proliferen olan myoblastlarca eksprese edilir ve ekstrasellüler matrikse sekrete edilir (432). Bir hücre dışı matriks protein kaplanmış miyojenik hücrelere Gal-1 eklenmesi myoblast yayılmasını ve füzyonunu inhibe eder ve bu olay kas hücreleri ile ekstrasellüler matriks etkileşimi düzenleyen proteinlerin kas gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir (433). Ek olarak kas hücrelerine farklılaşacak kök hücrelere ekzojen Gal-1 eklenmesi ile kas rejenerasyonunun teşvik edildiği gösterilmiştir (434). Ayrıca Gal-1 negatif farelerden elde edilmiş myoblastların in vitro füzyon yeteneklerinin azaldığı ve bu farelerde neonatal dönemde kas lifi gelişiminin geciktiği ve yetişkin dönemde ise kas lifi çapının azaldığı gösterilmiştir (435).

Hiroki ve ark. çalışmalarında Gal-1'in embriyonel gelişim sırasında myogenesis erken belirteci olduğunu ve başlangıçta somitlerde sınırlı olmak üzere embriyogenezisin dokuzuncu gününden itibaren bulunduğunu, fakat embriyojenik myogeneziste minimal rollerinin olduğunu göstermişlerdir (436).

Svensson ve ark. denerve iskelet kasında reinervasyonu kolaylaştırmada, ekstrasinaptik ve perisinaptik bölgede artmış Gal-1 ekspresyonunun rolü olduğunu belirtmişlerdir (437).

Chan J ve ark. invitro ortamda Gal-1'in kas miyotüp oluşumu ile kas farklılaşmasında etkin olduğunu ve in vitro ortamda hasarlı ve distrofik fare

modellerinin ikisinde de Gal-1 stimölasyonunun kas rejenerasyonunda artışa katkı sağladığını bildirmişlerdir (434). Gal-1'in myojenik düzenleyici faktörler ve miyojenik farklılaşma üzerine etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, Gal-1 dejeneratif/genetik kas hastalıklarının otolog ya da allojenik tedavisi için umut vaad etmektedir.

Yapılan çalışmalar Gal-1'in kas farklılaşmasını artırdığına dair kanıtlar sunmaktadır (438). Fakat Gal-1'in kas rejenerasyonu sağlamada etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.2. Galektin-3

Galektin-3 (Gal-3), chimera tip galektin grubunun tek üyesidir. Gal-3'ün üç boyutlu yapısında CRD, laktozla veya N-asetil laktozamin ile kompleks oluşturarak beş sarmallı ve β sandviç yapı içinde 6 sarmallı β şerit görünümü oluşturmaktadır (439). Diğer galektinler gibi Gal-3'ün de, klasik salgılama yolağından salgılanması için gerekli bir sinyal sekansı yoktur fakat Gal-3 ekstrasellüler alana salınır. Hughes ve ark. çalışmalarında Gal-3 salgılanması için hız kısıtlayıcı aşamanın, Gal-3'ün plazma zarının sitozolik tarafına translokasyonu olduğuna dair kanıtlar sunmuşlardır (440). Gal-3 multivalan karbonhidrat ligand varlığında oligomerleşebilir (417, 441, 442). Gal-3 hücre yüzeyindeki glikanlara çapraz bağlanarak transmembran sinyal olaylarını başlatır ve çeşitli hücreyel fonksiyonları etkiler (417, 441, 442). Bu kendi kendine ilişki özelliğı, proteinin N-terminal bölgesine bağlıdır. Bu bölge kollagenaz ve matris metalloproteinaz gibi proteazlara duyarlıdır, Gal-3'ün in vivo biyolojik aktivitelerinin bu enzimlerle modüle olması muhtemeldir (443).

Diğer galektinlerle karşılaştırıldığında Gal-3'ün intrasellüler fonksiyonları oldukça iyi dokümanite edilmiştir (388). Gal-3 çeşitli immun hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında etki gösterir: T hücrelerinde ve nötrofillerde apoptozisi indükler, nötrofiller, mast hücreleri, monositler ve T hücreleri gibi çeşitli lenfoid ve myeloid hücreleri aktive eder ve böylece sitokin ürünleri, süperoksit yıkım ürünleri ve mediatör salınımına neden olur. Rekombinant Gal-3 insan monosit ve makrofaj migrasyonunda kemokin benzeri fonsiyon görebilir (20, 21). Gal-3, Gal-1 gibi pre-mRNA splicingi uyarabilir (444). Gal-3'ün hücre içi fonksiyonları ilgilendiren, Gal-3'ün serin 6 ve serin 12 kalıntılarındaki fosforile edilebilmesi oldukça dikkat çekicidir.

Yaşlanmayla birlikte artış gösteren TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanları ve pro-inflamatuar sitokinlerin sarkopeni gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir (4, 130). Tüm bu inflammatuar ve katabolik faktörler iskelet kas kitlesinin azalmasına neden olmakta, iskelet kası bozulmasını artırmakta, iskelet kasında protein sentez hızını azaltmakta, hücresel inflammatuar ve apoptotik yollarda ana rol oynamakta ve yaşlanma süresine katkıda bulunmaktadır (130, 133).

Sarkopeni patogenezinde sorumlu mekanizmalardan biri olan oksidatif stres yaşlanma ile birlikte iskelet kası yapısında (protein, lipid, DNA) gözlenen hasara katkıda bulunmakta ve hasarda artışa neden olmaktadır. Oksidatif kapasitede azalmayla birlikte reaktif oksijen ürünlerine maruziyet artmakta,

biyomoleküller oksidatif hasara uğramakta ve bunlara bağlı olarak kas kitlesi ve kas gücü azalmaktadır (39, 138, 142, 143)

İnflamasyon ve oksidatif hasar ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda Gal-3, sarkopeni gelişim sürecini aydınlatmada yeni bir bakış açısı kazandırabilir. Gal-3, sarkopenide oksidatif hasar ve inflamasyonun biyokimyasal bir belirteci olarak kullanılabilir.

2.4.2.1. Galektin-3 ve Hücrel Yanıtların Düzenlenmesi

Gal-3'ün bir takım hücre tipinde çeşitli dizi apoptotik uyarılara karşı anti-apoptotik etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (392, 445). Hücre içi Gal-3'e apoptoza karşı direnç kazandıran mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır fakat mevcut bulgular Gal-3'ün mitokondriyal faaliyetler de dahil olmak üzere apoptozisin diğer düzenleyicileri ile etkileşim içinde olabileceğini düşündürmektedir (445). Gal-3'ün antiapoptotik aktivitesi Ser6 fosforilasyonuna bağımlı görünmektedir (446).

Gal-3, $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha M\beta 1$ (CD11b/18) integrinler gibi hücre dışı matris proteinlerine bir karbohidrat bağımlı bir şekilde bağlanabilir ve bu şekilde ekstraselüler matrikse hücre adezyonunu etkileyebilir (446). Bazı çalışmalarda hücre yüzeyindeki Gal-3 aracılı örgü formasyonunun, bazı reseptörleri downregüle edebileceği ve endositozu azaltabileceği gösterilmiştir (447, 448).

Gal-3'ün, kanser ilişkili genler (siklin D1, tiroid transkripsiyon faktör 1 ve müsin 2 gibi) gibi bazı genlerin ekspresyonunu ve aynı zamanda c-Jun-N-terminal kinaz 1'i (JNK1) regüle ettiği gösterilmiştir (449) .

2.4.2.2. Galektin-3 ve İmmun-İnflamatuvar Yanıt

Gal-3, çeşitli immün hücrelerin farklılaşmasını ve büyümesini etkiler; T hücrelerinde ve nötrofillerde apoptozisi indükler; T hücreleri, monosit, mast hücresi ve nötrofil gibi mediatör salınımına ve süperoksid anyon ve sitokin üretimine neden olabilecek çeşitli myeloid ve lenfoid hücreleri aktive eder (20, 21). Rekombinant Gal-3, insan monosit ve makrofaj migrasyonunu indükleyici bir kemokin gibi işlev görebilir. Gal-3, aynı zamanda insan eozinofillerinin IL-5 üretiminin inhibisyonu ile örneklendiği gibi miyeloid hücreler üzerinde baskılayıcı etkisi gösterebilir (450). Rekombinant Gal-3, nötrofillerin laminin ve endotel hücrelerine adezyonunu artırır (451, 452).

T hücrelerin dendritik hücreler ve makrofajlara adezyonu Gal-3 inhibitörleri ile inhibe edilebilir (453). Endojen Gal-3, CD13 tarafından indüklenen monositlerin homotipik agregasyonuna katılabilir ve bu agregasyon Gal-3 inhibitörleri ile inhibe edilebilir (454). Gal-3 eksikliği olan farelerde olmayanlara göre peritoneal makrofajların IFN-gama ve lipopolisakkaridle indüklenen apoptoze daha duyarlı olduğu saptanmıştır (455).

2.4.2.3. Galektin-3 ve Tümör Gelişimi/Progresyonu

Birçok farklı kanserde Gal-3 ekspresyonu module edilir (456). Gal-3'ün hücre transformasyonu ve büyümesini uyarma mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır fakat bu durum onkojenik K-ras ile etkileşim ve K-ras ile RAF ve fosfoinositid 3-kinaz arasındaki sinyal iletişimi kolaylaştırma yeteneğine bağlı olarak gerçekleşiyor olabilir (457). Gal-3, B-katenine bağlanarak ve siklin D ve c-

myc ekspresyonunun uyarılmasını sağlayarak, hücre döngüsünü düzenleyip tümöröenezisi etkileyebilir (458).

Gal-3'ün tümör progresyonundaki fonksiyonu ise apoptozis inhibisyonu yapmasıyla ilişkili durmaktadır (417, 459). Yapılan bir çalışmada p53 tümör supresör geni ile indüklenen apoptozisin Gal-3 ile inhibe edildiği gösterilmiştir (460).

Rekombinant ve endojen Gal-3'ün tümör hücrelerinin mobilizasyonunu ve invazyonunu etkilediği gösterilmiştir (461, 462). Gal-3, tümör mikro çevresini etkileyerek tümör metastazını etkileyebilir. Meme kanserli hastalarda stromada Gal-3 bulunmasının negatif prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (463). Çeşitli hayvan çalışmalarda invivo ortamda Gal-3'ün tümör metastazında rolü olduğu gösterilmiştir (417, 464).

2.4.2.4. Galektin-3 ve Diğer Patolojik Süreçler (Aterosklerozis, Diyabetes Mellitus ve Yara İyileşmesi gibi)

Gal-3, aterosklerotik lezyonlarda köpük hücreleri ve makrofajlarda eksprese edilir ve ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (465). Gal-3 gen inaktivasyonu ve Apolipoprotein (Apo) E eksikliği olan farelerde, Apo E eksikliği olanlara göre aterosklerotik lezyonların ve aterom plaklarının önemli ölçüde daha düşük sayıda olduğu gözlenmiştir (466). Gal-3 gen inaktivasyonu ve Apo E eksikliği olan farelerde perivasküler inflamatuvar infiltratların daha az sayıda oluşması Gal-3'ün pro-inflamatuvar rolü ile ilgili olabilir (466).

Gal-3, AGE reseptör olarak bilinen, gelişmiş glikosilasyonu son ürünleri (AGEs) ile bağlanmaktadır ancak Gal-3 hücre yüzey reseptörü olarak işlev

görmektedir ve AGEs aksiyonu için aracılık etmektedir (467). Gal-3 eksikliği olan farelerde diabetik glomerulopati gelişiminde artış olduğu saptanmıştır (468).

Gal-3, yara re-epitelizasyonunda rol oynayabilir. Gal-3 eksikliği olanlar ile karşılaştırıldığında, Gal-3 eksikliği olan farelerde korneal epitel yara kapanma oranlarının önemli ölçüde daha yavaş olduğu raporlanmıştır (469). Ek olarak, eksojen Gal-3 uygulamasının Gal-3 eksikliği olanlarda olmayanlarla karşılaştırıldığında yara re-epitelizasyonunu artırmadığı bildirilmiştir. Gal-3'ün yara iyileşmesi hangi mekanizma ile düzelttiği tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

2.4.3. Sarkopeni ve Galektinler Arasındaki İlişki

Sarkopeni gelişiminde anabolik hormonlarda azalma, myofibril apoptotik aktivitesinde azalma, kas rejenerasyon yeteneğinde azalma, pro-inflamatuar sitokinlerde artma, oksidatif hasar, nöronal uyarımda azalma ve kas hücresi mitokondriyal aktivitesindeki değişiklikler sorumlu tutulmuştur (11).

Sarkopeni sürecinde kronik inflamasyon, oksidatif hasar ve kas rejenerasyonunda azalmanın etiyolojik açıdan kritik etkiye sahip olduğu verilerinden yola çıkarak, kas rejenerasyon bozukluğunda Gal-1'in ve inflammatuar bir belirteç olarak Gal-3'ün sarkopeni ile ilişkilendirilebileceği ve yaşlıda ortaya çıkan kas kaybı sürecinde önemli rolleri olabileceği akla gelmektedir.

Gal-1 başlıca iskelet kası olmak üzere başlıca dokulardan eksprese edilen bir proteindir. İmmun sistem, tümör gelişimi ve progresyonu, sinir sistemi gelişimi ve kas gelişimi üzerine etkileri bulunmaktadır. Gal-1 kas sistemini birkaç farklı yolla etkileyebilmektedir. Gal-1 inflamasyonu baskılayarak ve myogeneziste anahtar rol oynayarak kas sistemi üzerinde önemli etkiler

göstermektedir. Bu etkileri ile Gal-1, sarkopeni etyolojisinde önemli bir yeri olan kronik süregelen inflamasyon, kas rejenerasyonu kaybı ve oksidatif hasar gibi mekanizmaları iyileştirebilecek gibi gözükmektedir. Literatürde Gal-1'in kas rejenerasyonundaki rolü üzerine yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar Gal-1'in kas farklılaşmasını artırdığına ve dejeneratif/genetik kas hastalıklarının tedavisi için umut vaad ettiğine dair kanıtlar sunmaktadır.

Gal-3, hücrel yanıtın düzenlemesinde, immun-inflamatuar yanıt, tümör gelişimi ve progresyonu, aterosklerozis, diabetes mellitus ve yara iyileşmesi üzerine etkileri bir lektindir. Gal-3 immun-inflamatuar yanıtı tetikleyerek akut faz reaktanları ve pro-inflamatuar sitokinlerin artışına neden olmakta, dokuları oksidatif hasara karşı duyarlı hale getirmektedir. Meydana gelen inflamatuvar ve katabolik süreç ise iskelet kas kitlesinin azalmasına, iskelet kası bozulmasına ve iskelet kası protein sentezinin azalmasına neden olarak sarkopeni gelişimine zemin hazırlamaktadır. Gal-3, inflamasyon ve oksidatif hasar ile ilişkisi dikkate alındığında sarkopeni gelişim sürecini aydınlatmada ve sarkopenide oksidatif hasar ve inflamasyonun biyokimyasal bir belirteci olmada umut vaad edebilir.

Bilindiği kadarıyla günümüzde bu 2 lektinin sarkopenideki önemi bilinmemektedir ve buna ilişkin yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 60 (30 hasta sarkopenik, 30 hasta kontrol) hasta alındı. Aktif enfeksiyon tablosu olanlar, aktif malignitesi olanlar, aktif karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, dekompanse kalp yetmezliği olanlar, akut koroner sendrom durumu gözlenenler, yapılacak ölçümlere fiziksel olarak uygun olmayanlar, presarkopeni durumu gözlenenler ve 65 yaş altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların eğitim durumu, aylık gelir düzeyi, yaşam alanı, kimle yaşadığı, sigara öyküsü, alkol öyküsü, yürüme bağımlılık/bağımsızlık durumu, düzenli egzersiz yapma sıklığı, düşme öyküsü, düşme zamanı, kırık öyküsü, mevcut olan kronik hastalıkları, kullanmış olduğu medikal tedaviler, günlük ortalama kalori alımı, dominant olarak hangi eli kullandıkları kaydedildi. Hastaların boy, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, bilateral baldır çevreleri ölçümleri kaydedildi. Her hastaya kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri uygulandı. Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri (GTYA) (EK-1) (470), Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası (EGYA) (EK-2) (471), Mini-Nütrisyonel Test (kısa formu) (MNA-SF) (EK-3) (472), Mini-Mental Test (MMT) (EK-4) (473), Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası (kısa formu) (GDS) (EK-5) (474) ve saat çizdirme testini kapsamaktaydı.

3.1. Sarkopeni Tanısı

3.1.1. Kas Kitlesi Değerlendirilmesi

Bioelektrik-Empedans Analizi (BİA) yöntemi ile vücut kompozisyonları tespit edildi. Bu amaçla InBody S20 cihazı kullanıldı. Ölçümler normal oda sıcaklığında, öğle öncesi mesai saatlerinde yapıldı. Ölçüm öncesi hastalardan en az 48 saat öncesinde alkol almaması, en az 24 saat öncesinde diüretik özellikli içecek ve yiyecek (kafein, çikolata vs) tüketmemesi ve en az 12 saat öncesinde ağır egzersiz yapmaması istendi. Hastalar en az 4 saat aç iken, idrar ihtiyaçları yok iken ve vücutlarında herhangi bir metal (kolye, yüzük, saat vb) yok iken, sırt üstü yatar pozisyonda ölçüm için hazırlandı. Kollar vücuda temas etmeyecek şekilde yanlara açık iken sağ ve sol el birinci ve üçüncü parmakları ile sağ ve sol ayak topuklarına ikişer adet (toplam 8 adet) elektrolit yerleştirilerek vücut kompozisyon analizi yapıldı.

Hastaların kas kitleleri BİA ile İskelet Kas Ağırlığı (SMM) ölçülerek değerlendirildi. SMM değerinin BİA cihazının hasta yaş, cinsiyet, boy ve kilosuna göre belirlediği normal değer aralığı altında gözlenmesi kas kitlesinde azalma olarak değerlendirildi.

3.1.2. Fiziksel Performans Değerlendirilmesi

Fiziksel performansı değerlendirmek için 6 metre yürüme testi ve mobilitayı değerlendirmek için ise kalk-yürü testi yapıldı. 6 metre yürüme testi için belirlenen parkurda verilen komutla hastaların yürümesi (destekli veya desteksiz) istendi. Katılımcıların 6 metreyi toplam kaç saniyede yürüdükleri kronometre kullanılarak ölçüldü. 6 metre yürüme hızı metre/saniye cinsinden

belirlendi. 6 metre yürüme hızı $\leq 0,8$ metre/saniye saptanması fiziksel performansta azalma olarak değerlendirildi (8). Mobilitiyi değerlendirmek için yapılan kalk ve yürü testine başlamadan önce hasta sabit bir sandalyeye oturtuldu ve sandalyeye 3 metre veya 10 adım uzaklıkta bir nokta belirlendi; verilen komut ile hastanın sandalyeden kalkması, belirlenen noktaya ulaşması, dönmesi, tekrar sandalyeye ulaşması ve sandalyeye oturması istendi. Hastanın bu testi yapması 1'den 5'e kadar subjektif olarak değerlendirildi. Puanlama; 1- Normal, 2- Çok hafif anormal, 3- Hafif anormal, 4- Orta derecede anormal, 5- Ciddi anormal olarak değerlendirildi (475).

3.1.3. Kas Gücü Değerlendirilmesi

Hastalarda kas gücü "Grip strength dynamometer, Grip D produced by Takei/Made in Japan" cihazı ile el sıkma kuvveti (handgrip) ölçümü yapılarak tespit edildi. Ölçümler hastalar ayakta durur pozisyonda ya da ayakta duramayanlar için oturur pozisyonda, kollar yana asılı halde ve nötral pozisyonda iken yapıldı. Hastalardan dinamometreyi 3 saniye kadar tüm güçleri ile sıkmaları istendi ve hastalar motive etmek amacıyla 3 saniye için sık, sık, sık ve bırak şeklinde hastalar yönlendirildi. Aralarda en az 10 saniye dinlenme süresi sonrasında ardı sıra 3 ölçüm yapılarak en yüksek yaptığı ölçüm el sıkma gücü olarak kabul edildi. Aynı zamanda yaşı ve vücut kitle indeksine göre tahmini el sıkma gücü tespit edildi. Tahmini el sıkma gücünün yüzde kaçını yaptığı hesaplandı (test sonucu/tahmini el sıkma gücü x100).

El sıkma kuvvet ölçümleri, cinsiyete göre belirlenen EGWSOP kriterleri (8), her iki cinste VKİ'ne göre belirlenen Cardiovascular Health Survey (CHS)

kriterleri (476) ve Tahmini El Sıkma Gücü (477) değerlerinin altında kalanlar düşük kas kuvveti olarak değerlendirildi (*Tablo-12, Tablo-13, Tablo-14*).

Tablo-12. EGWSOP kriterleri: Cinsiyete göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınırları (8)	
Cinsiyet	El sıkma Kuvveti (kg) Sınır değerler
Erkek	< 30
Kadın	< 20

Tablo-13. CHS kriterleri: Her iki cinste VKİ'ne göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değerleri (476)		
Cinsiyet	VKİ (kg/m ²)	El sıkma Kuvveti (kg) Sınır değerler
Erkek	≤ 24	≤29
	24,1-28	≤30
	> 28	≤32
Kadın	≤ 23	≤17
	23,1-26	≤17,3
	26,1-29	≤18
	>29	≤21

Tablo-14. 18 yaş ve üzeri hastalar için tahmini el sıkma gücü hesaplaması (477)	
Sol El	$(Yaş \times -0.16) + (Cinsiyet \times 16.68) + (VKİ \times 0.29) + 26.60$
Sağ El	$(Yaş \times -0.18) + (Cinsiyet \times 16.90) + (VKİ \times 0.23) + 31.33$
Yaş: yıl.	
Cinsiyet: erkek 1, kadın 0.	
VKİ: Vücut-Kitle İndeksi, kg/m ² .	

3.1.4. Serum Galektin-1 ve Galektin-3 Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hastaların kanları alınarak 3000 devirde 15 dk santrifüj edilip serumları hemen ayrıldı. Serum örnekleri çalışma gününe kadar - 80 °C de derin dondurucuda saklandı.

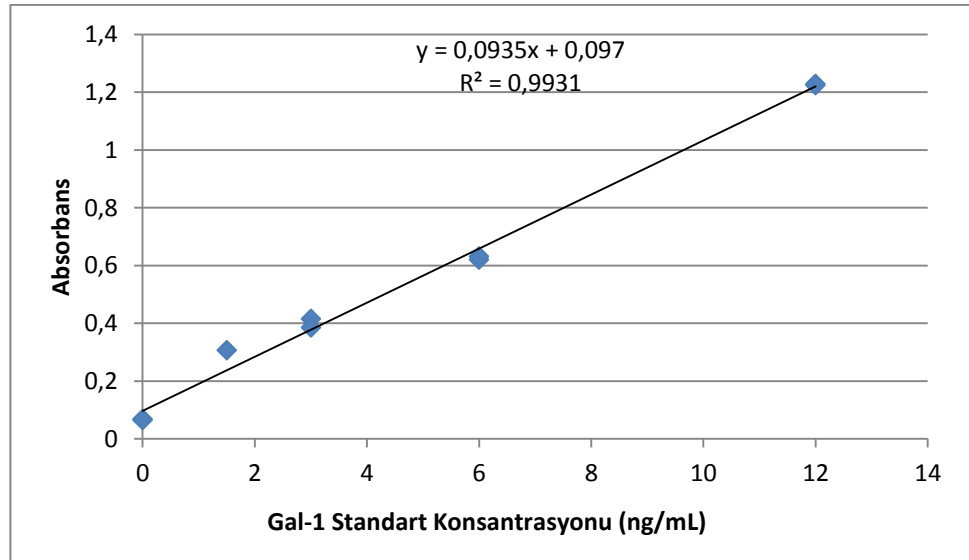
Serum Gal-1 (Cat.No : YHB1284Hu, Lot No: 20150904, YEHUA Biological Technology, Shanghai, China) seviyeleri ve Gal-3 (Cat No: YHB1296Hu, Lot No: 20150904, YEHUA Biological Technology, Shanghai, China) düzeyleri sandviç ELISA (enzyme linked immune sorbent assay) prensibi ile tayin edildi.

Sandviç enzim immunoassay prensibinde, monoklonal antikorlarla kaplı reaksiyon plağına serum örnekleri pipetlenir. Örneklerdeki Gal-1 ve Gal-3 bu antikorlara bağlanır. Galektin molekülüne de biyotin işaretli ikinci bir monoklonal antikor bağlanır. Üzerine enzim (streptavidin ile bağlanmış HRP=horseradish peroxidase) eklenir. Plağa eklenen kromojenik solüsyon ile enzim etkileşimi sonucu renk oluşur. 450 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazı ile oluşan rengin şiddeti ölçülür. Oluşan rengin şiddeti ölçülmek istenen Gal-1 ve Gal-3 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

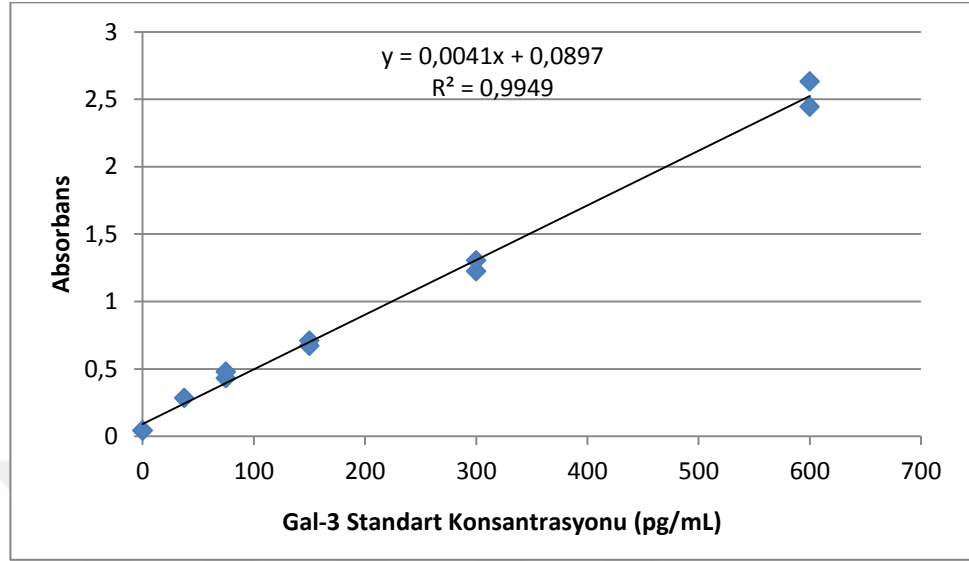
Gal-1 ve Gal-3 düzeylerinin ELISA ile ölçümünde temel çalışma prosedürü:

- Standartlar ve serum örnekleri reaksiyon plağındaki kendileri için belirlenen Galektin'e spesifik antikor ile kaplanmış kuyucuklara eklendi.
- Ardından biotin ile konjuge edilmiş Galektin'e spesifik antikor her kuyucuğa pipetlendi.
- Streptavidinle konjuge edilmiş enzim (Horseradish Peroxidase-HRP) tüm kuyucuklara eklenip 37 derecede 1 saat inkübe edildi.

- Reaksiyon plağından bağlanmayan serum ve enzim uzaklaştırıldı.
- Renk oluşturan kromojen solüsyonunun eklenmesinin ardından oluşan komplekste (*Reaksiyon plağını kaplayan antikor- -Galektin-biotin ile konjuge antikor-avidinle konjuge edilmiş enzim kompleksi*) renk değişimi gözlemlendi.
- Enzim-kromojen reaksiyonu asit solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve oluşan renk değişimi 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçüldü.
- Eş zamanlı çalışılan standart solüsyondan elde edilen absorbanlar ile Microsoft Office Excel programında grafik oluşturuldu ve numunelerin konsantrasyonları bu grafikten hesaplandı (*Grafik-1,Grafik-2*).
- Gal-1 seviyeleri ng/mL, Gal-3 düzeyleri pg/mL olarak verildi.



Grafik-1. Serum Galektin-1 standart grafiğı



Grafik-2. Serum Galektin-3 standart grafiği

EGWSOP uzlaşısı raporuna göre kas kitlesi ve kas gücü veya fiziksel performansta azalma saptananlar sarkopeni olarak değerlendirildi (8). Çalışmamızda kas kitlesinde azalma BİA ölçümünde SMM değerinin BİA cihazının her hasta için saptadığı normal aralık altında kalması olarak değerlendirildi. Fiziksel performansta azalma 6 metre yürüme testinde yürüme hızının $\leq 0,8$ m/sn olması olarak değerlendirildi. Kas gücünde azalma ise handgrip ile ölçülen el sıkma gücünün EGWSOP kriterlerince öngörülen erkeklerde < 30 kg, kadınlarda < 20 kg olması, her iki cinsten VKİ'ne göre belirlenen CHS kriterlerince öngörülen değerlerin altında olması ve Tahmini El Sıkma Gücü değerleri altında olması olarak üç farklı şekilde değerlendirildi. Çalışma popülasyonu üç farklı kas gücü değerlendirme durumuna göre sarkopeni açısından değerlendirildi. 1. Yöntemde kas gücü erkek < 30 kg, kadın < 20 kg kriterine göre değerlendirildi. 2. yöntemde kas gücü her iki cinsten VKİ'ne göre belirlenen CHS

kriterlerine göre değerlendirildi. 3. yöntemde ise kas gücü Tahmini el sıkma gücü değerinin altında olup olmaması durumuna göre değerlendirildi. 3 farklı yöntemle göre belirlenen sarkopeni ve kontrol grupları arasında kappa analizi yapıldı. 1. yöntem ile 2. yöntem arasında, 1. yöntem ile 3. yöntem arasında ve ayrıca 2. yöntem ile 3. yöntem arasında çok kuvvetli uyum olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=0,967$ $p<0,001$, $r=1,000$ $p<0,001$, $r=0,967$ $p<0,001$) (**Tablo-15**). Her üç değerlendirme arasında çok kuvvetli uyum olması nedeniyle çalışmamızda sarkopeni tanısında kas gücünü değerlendirmek amacıyla EGWSOP tarafından önerilen *cut-off* kriter (erkeklerde kas gücü <30 kg, kadınlarda kas gücü < 20 kg) kullanıldı ve çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi bu kriterler sonucu elde edilen veri sonuçlarına göre yapıldı. EGWSOP kriterlerine göre sarkopeni; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olmak üzere evrelendirildi. Kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiş iken kas kütlesi azalma presarkopeni; kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansında azalma sarkopeni; kas kütlesi, kas gücü ve performansında azalma ağır sarkopeni grubu olarak tanımlandı.

Hastaların mevcut olan dosyalarından; tam kan sayımı, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, açlık kan şekeri (AKŞ), böbrek fonksiyon testleri, kreatinin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, total protein, albumin, hemoglobin A1c, lipid profili, TSH, vitamin-D ve B12 değerleri kaydedildi. Bu çalışmaya özel hiçbir ek laboratuvar tetkik istenmedi.

Sarkopenik olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri, kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri, antropometrik ölçümleri, mevcut olan kronik

hastalıkları, kullanmış olduğu medikal tedaviler, BİA verileri, laboratuvar parametreleri, Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri karşılaştırıldı.

Tablo-15. Kas gücü değerlendirme kriterlerine göre sarkopeni tanıları arası kappa analizi		
Sarkopeni Tanımı	r katsayısı	p değeri
1.Yöntem vs 2.Yöntem	0,967	<0,001*
1.Yöntem vs 3.Yöntem	1,000	<0,001*
2.Yöntem vs 3.Yöntem	0,967	<0,001*
*İstatistiksel olarak anlamlı.		

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Bu çalışma 14/07/2014 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından etik açıdan onaylandı (Etik Kurul Karar No: 352). Ayrıca çalışmamız Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (Proje No: 01/2015-04).

3.3. İstatistiksel Analiz

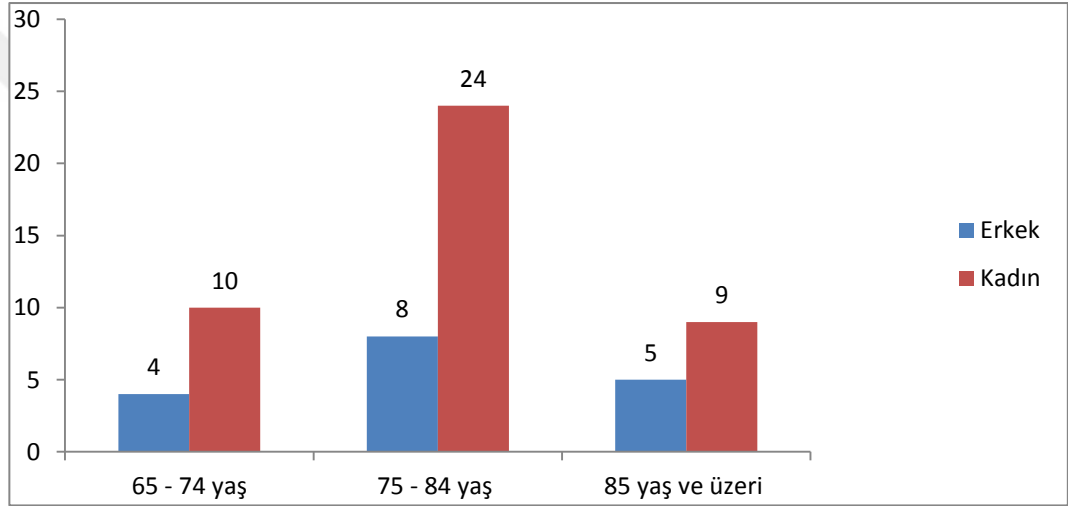
İstatistik analizler SPSS sürüm 15 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik analiz paket yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (mean±SD) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verildi. İki grupta normal dağılan sayısal

değişkenler Independent Samples T test ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi veya Fisher exact testi uygulandı. Korelasyon analizleri için normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson testi, normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Aynı durumu değerlendiren testlerin uyumluluğunu değerlendirmek için Kappa analizi yapıldı.

$p < 0.05$ olan değişkenlerin sarkopeniyi öngörücülüğü açısından lojistik regresyon analizi yapıldı. Gal- 1 değerinin sarkopeniyi öngörmede tanısal karar verdirici özelliği Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analiz ile incelendi. Optimal *cut-off* değerler belirlendi ve bu değerler için spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) belirlendi. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin % 5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

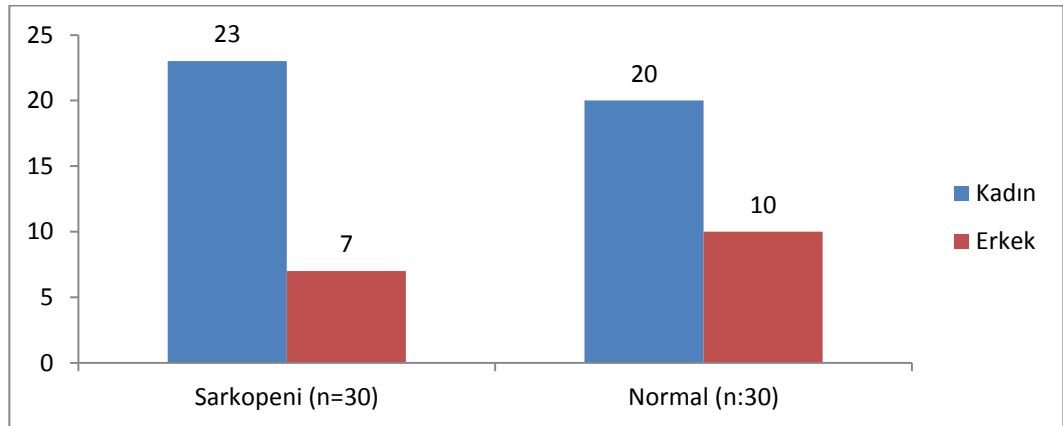
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 hastanın 17'si erkek (%28,3), 43'ü (%71,7) kadındı. Hastaların genel yaş ortalaması $79,0 \pm 6,3$ yıl, kadınların yaş ortalaması $78,6 \pm 6,6$ yıl ve erkeklerin yaş ortalaması $80,0 \pm 5,9$ yılı. Yaş gruplarına ayırdığımızda 65-74 yaş arasında hastaların 10'u kadın, 4'ü erkek, 75-84 yaş arasında 8'i erkek, 24'ü kadın ve 85 yaş ve üzerinde 5'i erkek, 9'u kadındı (**Grafik-3**).



Grafik-3. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Sarkopenik hastaların 23'ü kadın, 7'si erkek iken normal grubun 20'si kadın, 10'u erkekti (**Grafik-4**).

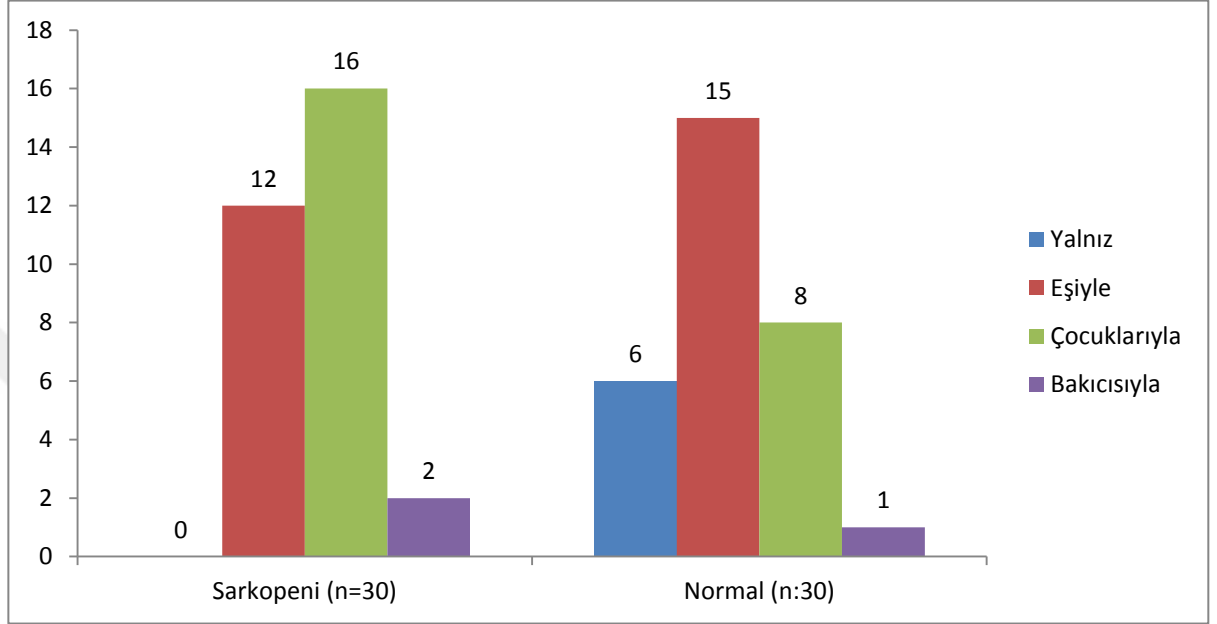


Grafik-4. Çalışmaya alınan hastaların sarkopeni durumu ve cinsiyete göre dağılımı

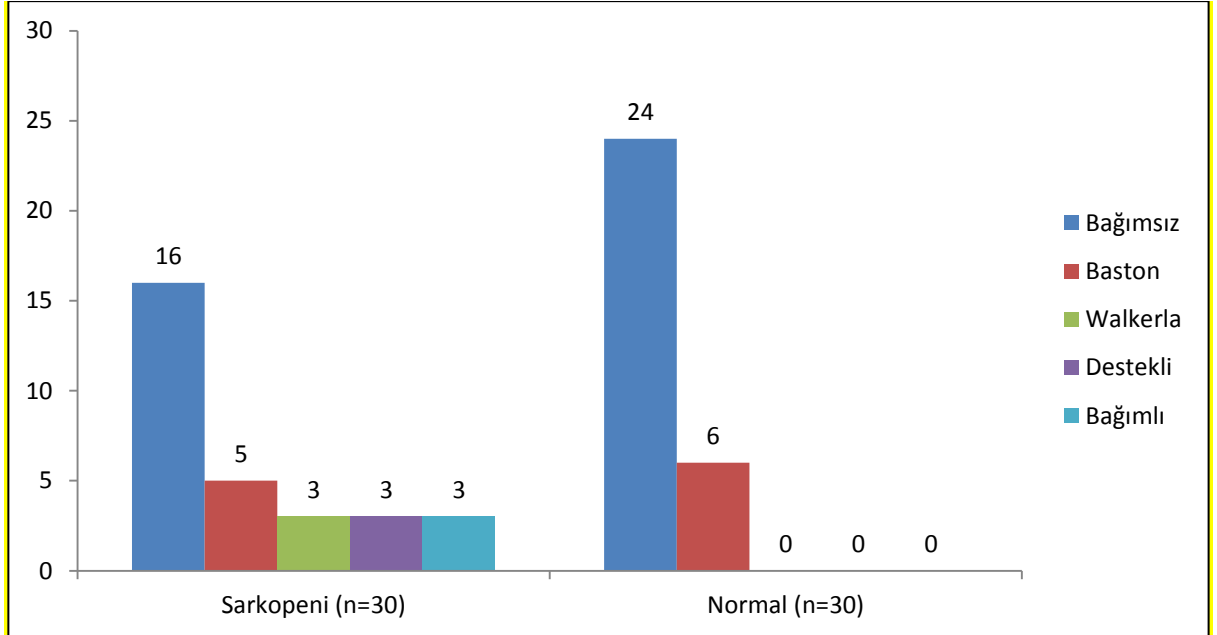
Tablo-16. Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması					
		Genel (n=60)	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	17 (%28,3)	7	10	0,390
	Kadın	43 (%71,7)	23	20	
Yaş	Erkek	80,0 ± 5,9	82,4 ± 6,2	78,3 ± 5,2	0,159
	Kadın	78,6 ± 6,6	80,3 ± 6,3	76,7 ± 6,5	0,067
	Genel	79,0 ± 6,3	80,8 ± 6,3	77,2 ± 6,1	0,026*
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	19 (%31,7)	8	11	0,230
	Okur yazar	11 (%18,3)	8	3	
	İlk - Ortaokul mezunu	22 (%36,7)	9	13	
	Lise-Yüksek Okul mezunu	3 (%5)	1	2	
	Lisans ve üstü program mezunu	5 (% 8,3)	4	1	
Gelir düzeyi	< 1000 TL	30 (%50)	16	14	0,606
	≥ 1000 TL	30 (%50)	14	16	
Yaşam merkezi	Şehir merkezi	53 (%88,3)	27	26	0,330
	İlçe merkezi	2 (%3,3)	0	2	
	Kasaba/Köy	5 (%8,3)	3	2	
Yaşadığı Ev	Apartman dairesi	52 (86,6)	26	26	1,000
	Müstakil ev	4 (%6,7)	2	2	
	Köy evi	4 (%6,7)	2	2	
Kimle yaşıyor	Yalnız	6 (%10)	0	6	0,025*
	Eşiyle	27 (%45)	12	15	
	Çocuklarıyla	24 (%40)	16	8	
	Bakıcısıyla	3 (%5)	2	1	
Sigara Öyküsü	Yok	50 (%83,3)	27	23	0,299
	Var	10 (%16,7)	3	7	
Yürümesi	Bağımsız	40 (%66,7)	16	24	0,030*
	Destekle yürüyor	3 (%5)	3	0	
	Bastonla yürüyor	11 (%18,3)	5	6	
	Walker ile yürüyor	3 (%5)	3	0	
	Bağımlı	3 (%5)	3	0	
Spor ve Egzersiz	Haftada birden fazla	6 (%10)	4	2	0,325
	Haftada bir	5 (%8,3)	1	4	
	Ayda 2-3 kez	1 (%1,7)	1	0	
	Neredeyse hiç/hiç	48 (%80)	24	24	
Düşme öyküsü	Var	27 (%45)	16	11	0,194
	Yok	33 (%55)	14	19	
Düşme zamanı	Son 3 ayda	5 (%18,6)	4	1	0,602
	Son 6 ayda	6 (%22,2)	4	2	
	Son 1 yılda	9 (%33,3)	4	5	
	Son 1 yıldan daha önce	7 (%25,9)	4	3	
Kırık Öyküsü	Var	14 (%23,3)	8	6	0,542
	Yok	46 (%76,7)	22	24	
*İstatistiksel olarak anlamlı.					

Sarkopeni grubunun yaş ortalaması normal gruba göre daha yüksek iken (p:0,026), iki grup arasında cinsiyet dağılımı, eğitim durumu, gelir düzeyi, yaşam merkezi, yaşadığı ev, sigara öyküsü, spor ve egzersiz durumu, düşme hikayesi, düşme zamanı, kırık öyküsü açısından fark yoktu (**Tablo-16**).

Sarkopeni grubunda fiziksel bağımlılık ve başka birinin bakımına bağımlılık oranı yüksek idi ($p:0,030$ ve $p: 0,025$) (**Grafik-5, Grafik-6**).



Grafik-5. Çalışmaya alınan hastaların birlikte yaşama durumuna göre dağılımı



Grafik-6. Çalışmaya alınan hastaların yürüme bağımsızlığı durumuna göre dağılımı

Çalışma popülasyonunda gözlenen kronik hastalıklar sırası ile Hipertansiyon (HT) (34, %56,7), Osteoporoz (23, %38,3), Diabetes Mellitus (DM) (17, %28,3), Hiperlipidemi (HPL) (15, %25), Koroner Arter Hastalığı (KAH) (13, %21,7), Duygu durum bozukluğu (12, %20), Kognitif Bozukluk (12, %20), Kompanse Kalp Yetmezliği (KKY) (8, %13,3), Osteoartroz (OA) (8, %13,3), Hipotiroidi (7, %11,7), Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) (6, %10) ve Solunum yetmezliği (KOA, Astım vb) (6, %10) idi. Sarkopenik hastalarda osteoporoz, DM, HT ve HPL oranı istatistiksel olarak daha sıkken diğer komorbid hastalıklarda anlamlı fark saptanmadı (**Tablo-17**).

Tablo-17. Komorbid Hastalıkların Karşılaştırılması				
Komorbid Hastalık n (%)	Genel (n=60)	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
Osteoporoz	23 (38,3)	16 (53,3)	7 (23,3)	0,017*
DM	17 (28,3)	4 (13,3)	13 (43,3)	0,010*
HT	34 (56,7)	12 (40)	22 (73,3)	0,009*
HPL	15 (25)	3 (10)	12 (40)	0,007*
Kognitif Bozukluk	12 (20)	7 (23,3)	5 (16,7)	0,519
Duygu durum bozukluğu	12 (20)	7 (23,3)	5 (16,7)	0,519
KKY	8 (13,3)	6 (20)	2 (6,7)	0,254
KAH	13 (21,7)	8 (26,7)	5 (16,7)	0,347
KBH	6 (10)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,671
Solunum yetmezliği	6 (10)	3 (10)	3 (10)	1,000
OA	8 (13,3)	6 (20)	2 (6,7)	0,254
Kronik ağrı	3 (5)	3 (10)	0 (0)	0,237
Hipotiroidi	7 (11,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	0,424
Hipertiroidi	3 (5)	3 (10)	0 (0)	0,237
Parkinson	4 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000
RA	4 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1,000
*İstatistiksel olarak anlamlı. DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KKY: Kompanse Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, OA: Osteoartroz, RA: Romatoid Artrit.				

Çalışma popülasyonunda kullanılan medikal tedavi ajanları sırası ile Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB) (20, %33,3), Beta bloker (18, %30), Oral

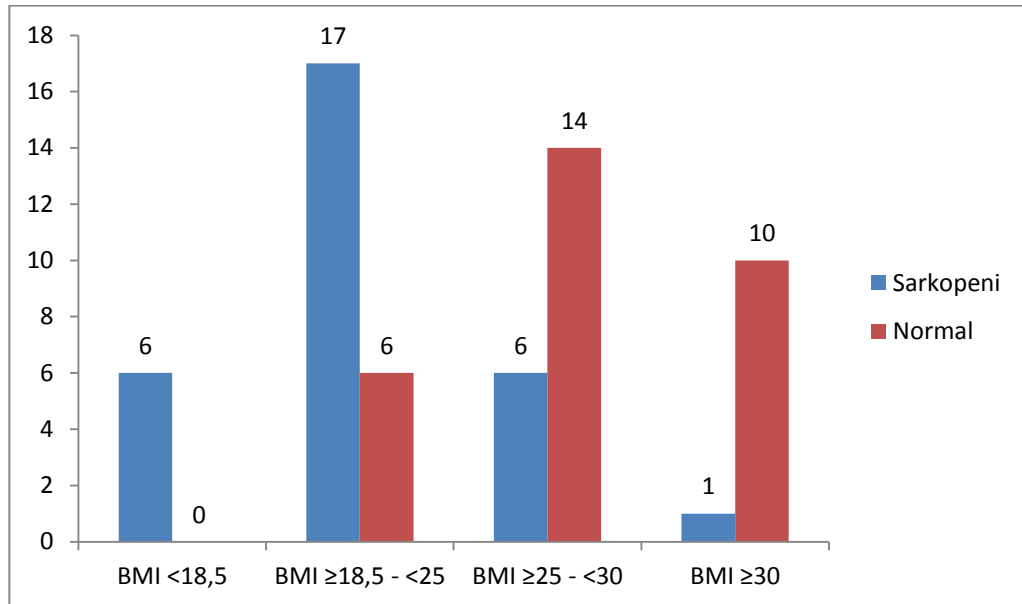
antidiyabetik (OAD) (14, %23,3), Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI)-Antipsikotikler (14, %23,3), Statinler (12, %20), ACE-İnhibitörü (11, %18,3), 25 OH Vitamin D (7, %11,7), Kalsiyum preparatları (6, %10) ve NSAİİ (6, %10) idi. ARB ve OAD kullananlarda istatistiksel anlamlı, statin ve insülin kullananlarda ise istatistiksel sınırdan anlamlı sarkopeni görülme oranının daha az olduğu görüldü(**Tablo-18**). OAD olarak 12 hasta metformin, 2 hasta gliptin türevleri, 1 hasta glimepirid, 1 hasta glinid türevi, 1 hasta gliklazid ve 1 hasta akarboz kullanmakta idi.

Tablo-18. Medikal Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması				
Kullanılmakta Olan İlaç n(%)	Genel (n=60)	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
ARB	20 (33,3)	3 (10)	17 (56,7)	<0,001*
OAD	14 (23,3)	3 (10)	11 (36,7)	0,015*
Statin	12 (20)	3 (10)	9 (30)	0,053
İnsülin	5 (8,3)	0 (0)	5 (16,7)	0,052
SSRI- Antipsikotikler	14 (23,3)	9 (30)	5 (16,7)	0,222
25 OH Vitamin D	7 (11,7)	5 (16,7)	2 (6,7)	0,424
Kalsiyum preparatları	6 (10)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,671
ACE-İnhibitörü	6 (10)	5 (16,7)	6 (20)	0,739
Beta bloker	18 (30)	9 (30)	9 (30)	1,000
Bifosfonatlar	3 (5)	2 (6,7)	1 (3,3)	1,000
Vazodilatatör	1 (1,7)	1 (3,3)	0 (0)	1,000
Digoxin	2 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	1,000
Steroid	5 (8,3)	3 (10)	2 (6,7)	1,000
Antimalaryal	3 (5)	1 (3,3)	2 (6,7)	1,000
NSAİİ	6 (10)	3 (10)	3 (10)	1,000
*İstatistiksel olarak anlamlı. ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri, OAD: Oral Antidiyabetik, SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri, ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim, NSAİİ: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar.				

Sarkopenik hastaların kilo, VKİ ve bilateral baldır çevreleri istatistiksel olarak daha düşüktü (**Tablo-19**).

Tablo-19. Antropometrik Ölçümler ve Vital Bulgular ve Günlük Ortalama Kalori Alımının Karşılaştırılması			
	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
Boy, cm	155 (135-173)	156 (138-175)	0,409
Kilo, kg	51,7 ± 9,3	71,6 ± 11,5	<0,001*
VKİ (kg/m²)	21,7 ± 4,0	29,3 ± 4,8	<0,001*
Sistolik tansiyon arteryal, mmHg	124,7 ± 16,8	129,1 ± 15,4	0,287
Diastolik tansiyon arteryal, mmHg	74,8 ± 11,8	77,0 ± 9,4	0,426
Sağ baldır çevresi, cm	29,1 ± 6,1	32,6 ± 3,5	0,008*
Sol baldır çevresi, cm	29,2 ± 6,2	32,6 ± 3,5	0,011*
Günlük ortalama kalori, kcal	1267,9 ± 290,6	1746,7 ± 712,2	0,165
VKİ: Vücut-Kitle İndeksi, *İstatistiksel olarak anlamlı.			

VKİ'ye göre gruplandığında zayıf hastaların 6'sı, normal kilolu hastaların 17'si, kilolu hastaların 6'sı ve obez hastaların 1'i sarkopenikti. Normal grupta zayıf hasta yokken, 6 kişi normal kilolu, 14 kişi kilolu ve 10 kişi ise obezdi (**Grafik-7**).



Grafik-7. Çalışmaya alınan hastaların VKİ kategorilerine göre dağılımı

Kapsamlı detaylı geriatrik değerlendirme testleri, kullandıkları ilaç sayıları, kas gücü ve fiziksel performans testleri karşılaştırıldığında sarkopenik

hastalarda GTYA skoru, EGYA skoru, MNA-SF skoru, MMT skoru, GDS skoru, 6 metre yürüme hızı değeri, Ölçülen el sıkma gücü değeri, Tahmini el sıkma gücü ve yapılan yüzdesinin değeri sarkopenik olmayanlara göre daha düşüktü. Kalk ve yürü testi objektif değerlendirme skoru sarkopenik olanlarda daha yüksekti (*Tablo-20*).

Tablo-20. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması			
	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
GTYA	2 (0-27)	0 (0-2)	<0,001*
EGYA	16 (0-24)	24 (3-24)	0,008*
MNA-SF	8,1 ± 3,9	12,3 ± 1,8	<0,001*
MMT	22,0 ± 8,0	26,0 ± 3,9	<0,025*
GDS	4 (0-12)	2 (0-12)	0,008*
Saat çizdirme testi	3,2 ± 2,0	3,5 ± 2,2	0,621
İlaç sayısı	4 (1-14)	4 (0-14)	0,958
6 metre yürüme hızı m/sn	0,38 (0,0-1,0)	0,85 (0,15-1,5)	< 0,001*
Ölçülen handgrip değeri (kg)	13,7 ± 6,4	22,1 ± 7,1	< 0,001*
Tahmini el sıkma kuvveti (kg)	22,3 (19,8-39,4)	25,9 (21,6-43,4)	< 0,001*
Tahmini değerin yapılan yüzdesi	59 (11-86)	75 (35-119)	0,001*
Kalk ve yürü testi	Normal	5 (%16,7)	24 (%80)
	Çok hafif anormal	10 (%33,3)	4 (%13,3)
	Hafif anormal	5 (%16,7)	0 (%0)
	Orta derecede anormal	3 (%10)	1 (%3,3)
	Ciddi anormal	7 (%23,3)	1 (%3,3)
*İstatistiksel olarak anlamlı			
GTYA: Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri, EGYA: Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası, MNA-SF: Mini-Nütrisyonel Test (kısa form), MMT: Mini-Mental Test, GDS: Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası (kısa form).			

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde sarkopenik olanlarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak hemoglobin, lenfosit, kalsiyum, ürik asit, total protein, albumin, trigliserid ve hemoglobin A1c değerlerinin düşük, ESR ve CRP değerlerinin yüksek olduğu ve diğer parametrelerde anlamlı fark olmadığı saptandı (*Tablo-21*).

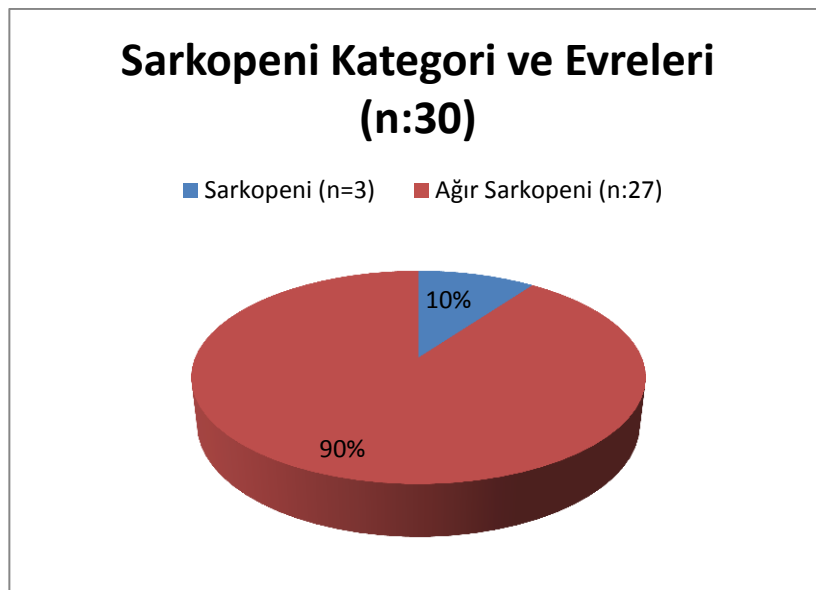
Tablo-21. Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Sarkopeni (n=30)	Normal (n=30)	p değeri
HGB (g/dl)	11,8 ± 1,8	13,3 ± 1,6	0,001*
MCV (fL)	88,68 (69,04-116,3)	87,53 (69,83-94,23)	0,290
WBC (/mm ³)	8122,3 ± 2387,4	8063,3 ± 2035,1	0,918
Nötrofil (/ mm ³)	4990 (2360-9360)	4765 (2870-10030)	0,712
Lenfosit (/mm ³)	1610 (660-9270)	2005 (1100-4090)	0,036*
NLR	3,0 (0,5-12,9)	2,4 (1,2-7,3)	0,188
PLT (/mm ³)	306813,3 ± 110330,3	261300 ± 93425,7	0,090
ESR (mm/h)	37,7 ± 20,9	19,6 ± 14,0	<0,001*
CRP (mg/L)	10,1 (1,12-187,0)	4,02 (1,02-19,5)	0,001*
AKŞ (mg/dL)	97,9 ± 19,1	117,1 ± 57,7	0,090
BUN (mg/dL)	19 (4,4-41,7)	20,3 (10,4-41,3)	0,355
Kreatinin (mg/dL)	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,357
Ürik asit (mg/dL)	4,9 ± 1,9	6,1 ± 1,3	0,006*
Sodyum (mmol/L)	140 (132-146)	141 (136-146)	0,806
Potasyum (mmol/L)	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,4	0,216
Kalsiyum (mg/dL)	9,1 ± 0,9	9,6 ± 0,5	0,020*
Fosfor (mg/dL)	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,5	0,616
CK (U/L)	55 (5-233)	55 (30-140)	0,579
AST (U/L)	21,6 (11-44)	19,5 (10-61)	0,090
ALT (U/L)	14 (4-38)	16 (8-48)	0,584
ALP (U/L)	93,6 ± 47,0	77,8 ± 16,9	0,090
GGT (U/L)	19 (8-81)	19 (6-194)	0,329
LDH (U/L)	227,4 ± 53,1	198,5 ± 41,5	0,220
Total protein (g/dL)	6,85 (4,39-7,85)	7,2 (5,2-7,93)	0,039*
Albumin (g/dL)	3,6 ± 0,8	4,1 ± 0,4	0,010*
Total bilirubin (mg/dL)	0,41 (0,15-1,0)	0,38 (0,21-1,65)	0,412
İndirekt bilirubin (mg/dL)	0,13 (0,05-0,36)	0,12 (0,05-0,57)	0,088
Total kolesterol (mg/dL)	181,8 (107,8-302,3)	187,5 (119-307)	0,284
LDL (mg/dL)	101,7 (58,4-213,0)	109,9 (11,6-191,2)	0,403
HDL (mg/dL)	48,2 ± 16,9	47,7 ± 13,2	0,898
TG (mg/dL)	99,6 (58,0-223,7)	142 (34-374)	0,013*
TSH (uIU/mL)	1,6 (0,008-61,98)	1,4 (0,125-5,14)	0,894
Vitamin D (ug/L)	25,3 ± 21,5	22,7 ± 22,3	0,647
Vitamin B12 (pg/mL)	452,1 (26,32-4467,0)	397,45 (143-766,1)	0,496
Hemoglobin A1c (%)	6,0 ± 0,7	8,1 ± 2,6	0,017*

HGB: Hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, WBC: Lökosit, NLR: Nötrofil/ Lenfosit oranı, PLT: Trombosit, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre azotu, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimulan hormon, *İstatistiksel olarak anlamlı.

BİA parametreleri karşılaştırıldığında sarkopenik olanlarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak Hücre içi su (ICW), Hücre dışı su (ECW), Total vücut suyu (TVS), Protein, Mineral, Yağ ağırlığı, Yumuşak doku ağırlığı, Yağsız ağırlık, İskelet kas kitlesi (SMM), Vücut yağ yüzdesi (PBF), Bel-kaça oranı (WHR), Segmentel su analizi (SWA) Sağ kol, SWA Sol kol, SWA Gövde, SWA Sağ bacak, SWA Sol bacak, Dry weight, Vücut hücre kütlesi (BCM), Kemik mineral içeriği (BMC), Bazal metabolizma hızı (BMR), Kol çevresi (AC), Kol kası çevresi (AMC), Faz açısı sağ kol, Faz açısı sağ bacak değerlerinin daha düşük olduğu, ECW/TVS, ICW/TVS, BMR/Kilo oranı değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptandı (**Tablo-22**).

EGWSOP kriterlerine göre sarkopeni evrelemesinde hastaların 3'ü (%10) sarkopeni ve 27'si (%90) Ağır sarkopeni idi (**Grafik-8**). Presarkopeni durumu çalışmaya dahil edilmedi.



Grafik-8. EGWSOP'a göre Sarkopeni Kategori ve Evreleri

Tablo-22. BİA Verilerinin Karşılaştırılması

Parametre	Sarkopeni (n:30)	Normal (n:30)	p değeri
ICW (L)	14,5 (10,0-20,3)	18,8 (13,1-26,4)	<0,001*
ECW (L)	10,25 (7,60-14,10)	12,4 (8,8-18,1)	<0,001*
TVS (L)	24,90 (17,60-34,50)	31,3 (21,9-44,6)	<0,001*
Protein (kg)	6,5 ± 1,0	8,3 ± 1,5	<0,001*
Mineral (kg)	2,6 ± 0,4	3,0 ± 0,5599	0,002*
Yağ ağırlığı (kg)	16,1 (5,0-34,1)	26,3 (10,4-48,4)	<0,001*
Yumuşak doku ağırlığı (kg)	31,6 (22,2-43,8)	39,9 (27,9-56,7)	<0,001*
Yağsız ağırlık (kg)	33,8 (24,1-46,6)	42,4 (29,6-60,2)	<0,001*
SMM (kg)	17,6 ± 3,0	23,1 ± 4,6	<0,001*
PBF (%)	31,7 ± 10,0	38,7 ± 11,1	0,013*
WHR	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	<0,001*
SWA Sağ kol (L)	1,3 ± 0,3	2,0 ± 0,4	<0,001*
SWA Sol kol (L)	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,4	<0,001*
SWA Gövde (L)	12,2 ± 2,3	15,7 ± 2,8	<0,001*
SWA Sağ bacak (L)	3,7 ± 1,0	5,0 ± 1,2	<0,001*
SWA Sol bacak (L)	3,7 ± 1,0	5,1 ± 1,3	<0,001*
ECW/TVS	0,462 (0,349-0,385)	0,352 (0,339-0,374)	<0,001*
ICW/TVS	0,411 (0,396-0,435)	0,399 (0,386-0,423)	<0,001*
Dry weight (kg)	50,3 ± 9,3	70,7 ± 11,5	<0,001*
BCM (kg)	20,8 (14,4-29,1)	26,9 (18,8-37,9)	<0,001*
BMC (kg)	2,2 (1,8-2,9)	2,4 (1,7-3,7)	0,008*
BMR (kcal)	1098,5 (889,0-1375,0)	1285 (1009-1669)	<0,001*
BMR/Kilo (kcal/kg)	22,1 ± 3,1	18,5 ± 2,9	<0,001*
AC (cm)	26,9 ± 3,4	33,4 ± 4,0	<0,001*
AMC (cm)	21,1 (17,3-25,6)	25,2 (19,9-30,0)	<0,001*
Faz açısı – sağ kol (50 kHz)	4,0 (-1,1 – 12,7)	5,1 (3,58-6,19)	<0,001*
Faz açısı – sağ bacak (50 kHz)	2,9 (-3,3 – 4,87)	4,3 (2,48-5,46)	<0,001*

ICW: Hücre içi su, ECW: Hücre dışı su, TVS: Total vücut suyu, SMM: İskelet kas kitlesi, PBF: Vücut yağ yüzdesi, WHR: Bel-kaça oranı, BCM: Vücut hücre kütlesi, BMC: Kemik mineral içeriği, BMR: Bazal metabolizma hızı, AC: Kol çevresi, AMC: Kol kası çevresi, SWA: Segmentel su analizi *İstatistiksel olarak anlamlı.

Sarkopenik olanlarda olmayanlara göre Gal-1 düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğu, Gal-3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı görüldü (**Tablo-23**).

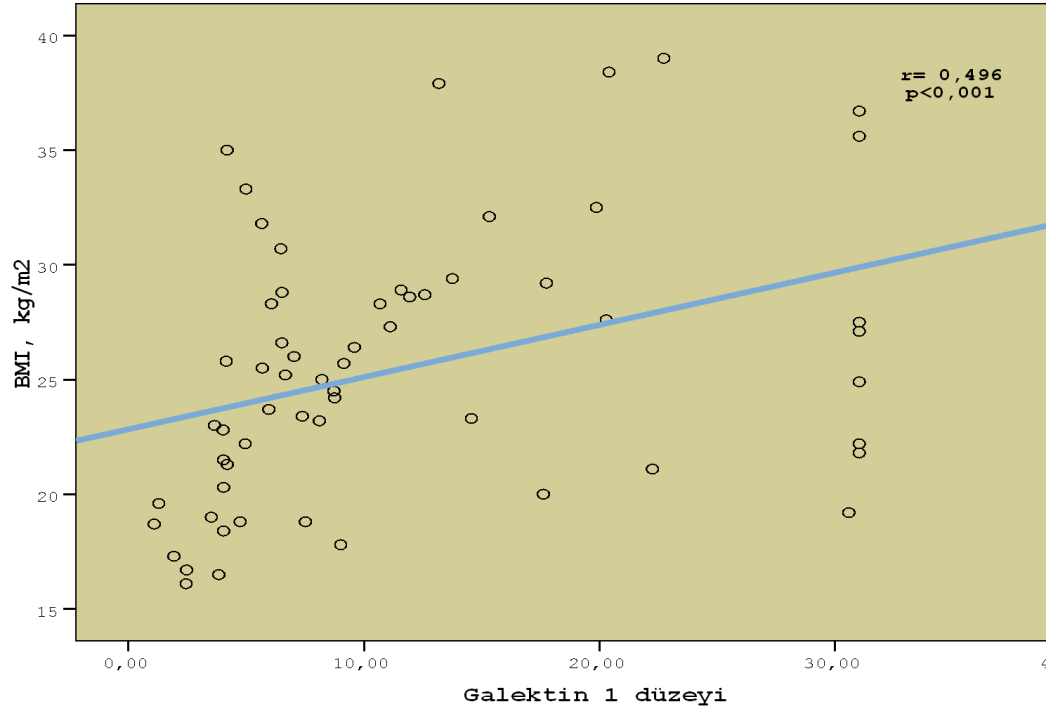
Tablo-23. Galektin- 3 ve Galektin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması			
	Sarkopeni (n:30)	Normal (n:30)	p değeri
Gal-3 (pg/mL)	132,64 (10,07-709,83)	125,44 (9,83-709,83)	0,842
Gal-1 (ng/mL)	5,31 (1,09-31,02)	10,35 (4,02-31,02)	0,008*
*İstatistiksel olarak anlamlı			

Korelasyon analizinde Galektin-1 ile kilo, VKİ, albumin, Galektin-3, total kolesterol ve sağ kol faz açısı arasında kuvvetli pozitif yönde bir korelasyon, Galektin-1 ile HDL, TG ve sağ bacak faz açısı arasında sınırdaki pozitif yönde bir korelasyon ve ayrıca Galektin-1 ile CRP arasında kuvvetli negatif yönde korelasyon olduğu saptandı (**Tablo- 24,25,26, Grafik-9,10,11,12**).

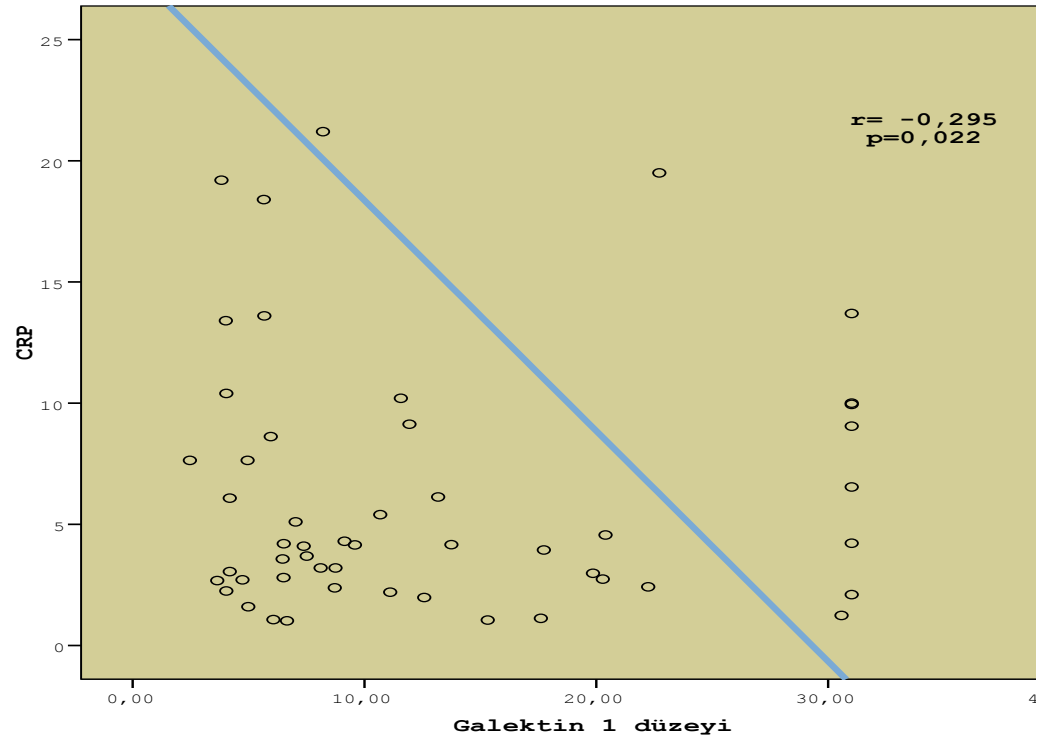
Tablo-24. Galektin-1 ile Demografik Özellikler ve Antropometrik Ölçümlerin Korelasyonu		
	Galektin-1	
	r katsayısı	p değeri
Yaş	-0,23	0,863
Boy	-0,27	0,839
Kilo	0,476	<0,001*
VKİ	0,496	<0,001*
VKİ: Vücut-kitle indeksi, *İstatistiksel olarak anlamlı		

Tablo-25. Galektin-1 ile bazı Laboratuvar Değerlerinin Korelasyonu		
	Galektin-1	
	r katsayısı	p değeri
HGB	0,175	0,181
WBC	-0,211	0,106
PLT	-0,149	0,256
ESR	-0,119	0,365
CRP	-0,295	0,022*
AKŞ	<0,001	0,999
BUN	-0,099	0,452
Kreatinin	0,043	0,745
Ürik asit	0,132	0,313
Total protein	0,180	0,169
Albumin	0,274	0,034*
Total kolesterol	0,341	0,008*
LDL	0,195	0,135
HDL	0,246	0,058
TG	0,249	0,055
Vitamin D	0,022	0,867
Vitamin B12	0,034	0,796
Galektin-3	0,809	<0,001*
HGB: Hemoglobin, WBC: Lökosit, PLT: Trombosit, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre azotu, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, *İstatistiksel olarak anlamlı		

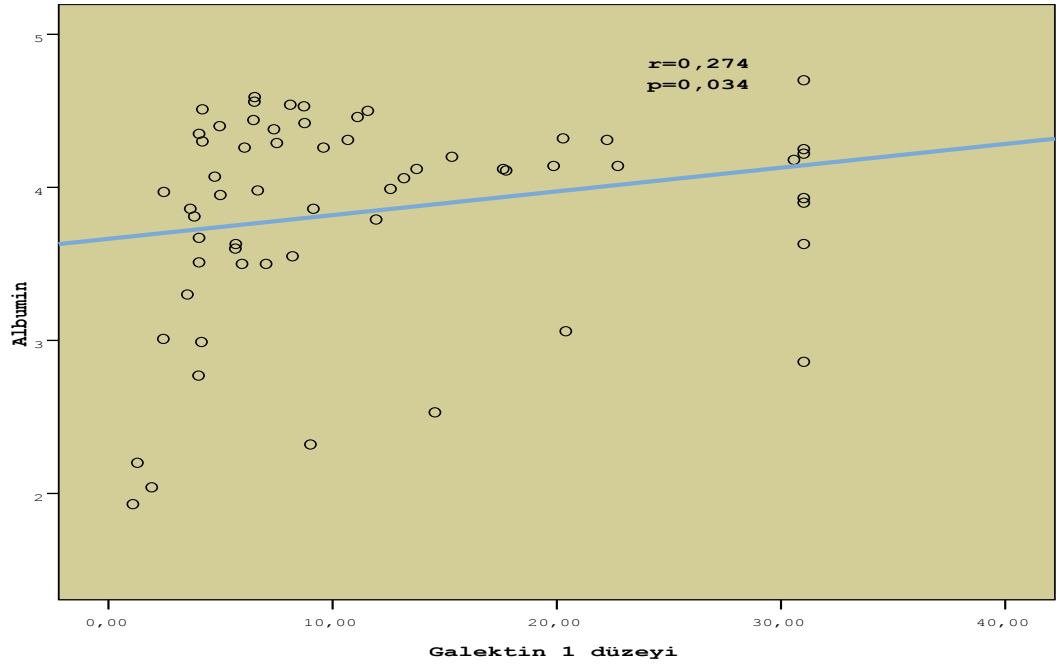
Tablo-26. Galektin-1 ile Kas Gücü Testi, Kas Fonksiyon Testi ve bazı BİA verilerinin Korelasyonu		
	Galektin- 1	
	r katsayısı	p değeri
El kavrama gücü - ölçülen	0,213	0,103
6 metre yürüme hızı m/sn	0,163	0,212
SMM	0,235	0,071
Faz açısı sağ kol	0,245	0,059
Faz açısı sağ bacak	0,316	0,014*
SMM: İskelet kas kitlesi, *İstatistiksel olarak anlamlı.		



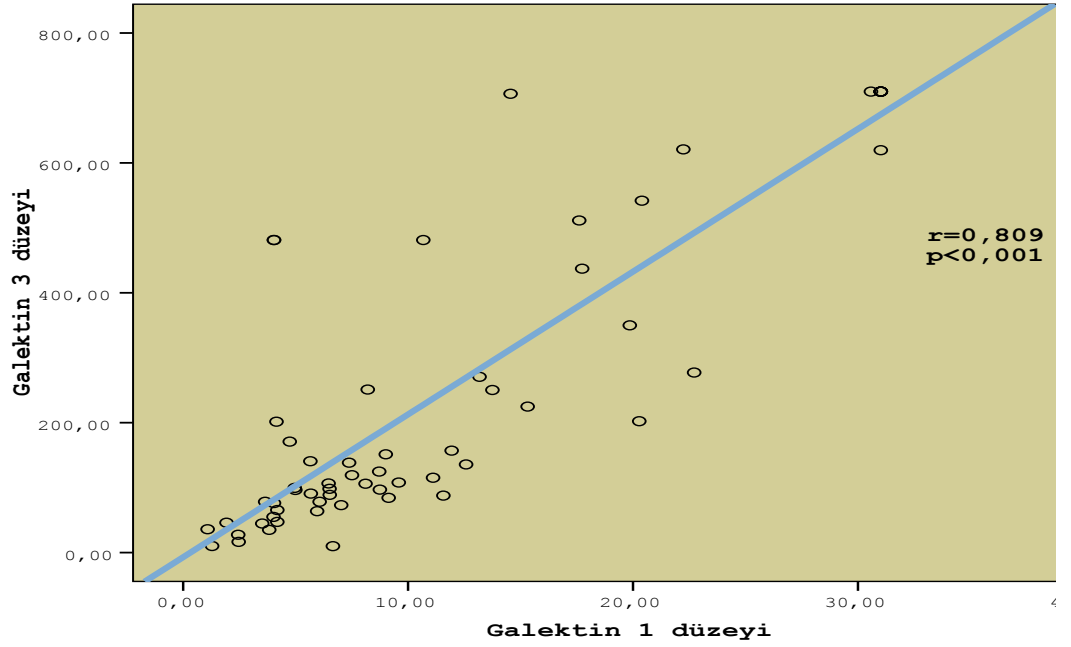
Grafik-9. Galektin-1 ile VKİ arasında korelasyon analizi



Grafik-10. Galektin-1 ile CRP arasında korelasyon analizi



Grafik-11. Galektin-1 ile Albumin arasında korelasyon analizi

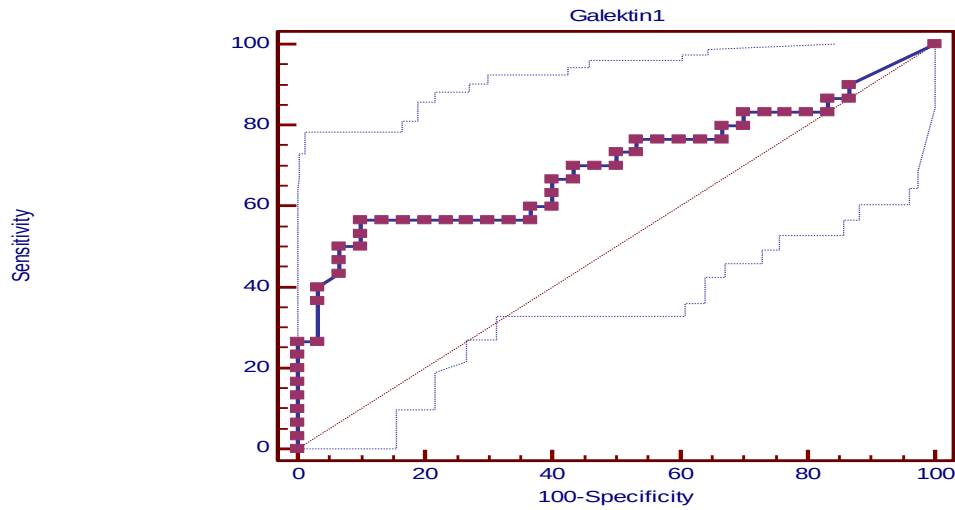


Grafik-12. Galektin-1 ile Galektin-3 arasında korelasyon analizi

90 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında sarkopenik olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo-27**).

Tablo-27. Hastaların son durumlarının karşılaştırılması			
	Sarkopeni (n:30)	Normal (n:30)	p değeri
Exitus	4 (%13,3)	3 (%10)	1,000
Yaşıyor	26 (%86,7)	27 (%90)	

Galektin-1 değerinin sarkopeniyi öngörmeye tanısıl karar verdirici özelliği ROC eğrisi analiz ile incelendi. Optimal *cut-off* değerler ve bu değerler için spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) belirlenerek **Tablo- 28**'de sunuldu (**Grafik-13**).



Grafik-13. Sarkopeniyi öngören optimal Galektin-1 düzeyi için *cut-off* değerler

Tablo- 28: Sarkopeniyi öngören Galektin-1 düzeyi için cut-off değerler					
	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
Galektin-1 ($\leq 5,68$ ng/mL)	0,699	%56,67	%90,00	%85,0	%67,5

Sarkopeni ile ilişkili bağımsız faktörlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modellerine yaş, cinsiyet, kronik hastalıklardan gruplar arasında anlamlı fark olan osteoporoz, DM, HPL ve HT, ARB kullanımı, VKİ ve Gal-1 düzeyi analize dahil edildi. Bu analiz sonucunda sarkopeni ile bağımsız ilişkili faktörler olarak yaş, osteoporoz varlığı ve ARB kullanımı olduğu görüldü. Osteoporozu olanlarda olmayanlara göre sarkopeni ile ilişkili olma durumu 9,2 kat daha fazla görülürken, ARB kullananlarda sarkopeni ilişkisi kullanmayanlara göre yaklaşık %97 oranında daha az görülmektedir. Bununla birlikte yaş arttıkça sarkopeni ile ilişkili olma durumu 1,16 kat artış göstermektedir (**Tablo-29**).

Tablo-29. Çok değişkenli analizde sarkopeni ile ilişkili olduğu tespit edilen bağımsız faktörler				
Parametreler	OR	%95 güven aralığı		p değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	1,157	1,023	1,308	0,020
Osteoporoz	9,258	1,582	54,181	0,014
ARB kullanımı	0,034	0,005	0,240	0,001

5. TARTIŞMA

WHO tarafından 65 yaş ve üstü olarak tanımlanan geriatrik nüfus oranı, doğum hızlarında azalma, ortalama ve beklenen yaşam sürelerindeki artışa paralel olarak, her yıl ortalama %5 artış göstermektedir (1, 2). 2050 yılında dünya genelindeki yaşlı nüfusun 2/3'ü gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 2 milyara, oransal olarak ise dünya genelinde %7,7' den %16,2'ye gelişmiş ülkelere ise %15,9'dan %26,1'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (24, 25, 478). Ülkemizde ise toplam nüfusun %8'ini oluşturan geriatrik nüfusun, 2023'de toplam nüfusun %10,2'sini, 2050'de toplam nüfusun %20,8'ini ve 2075'de ise toplam nüfusun %27,7'sini oluşturacağı beklenmektedir (28). Bu durum yaşlı nüfusun sağlık sorunlarıyla daha sık karşılaşılması sonucunu doğurmakta ve bu sorunlarla mücadelede yeni adımlar atılmasını gerekli kılmaktadır. Ayrıca geriatrik sendromlara yönelik yapılan harcamalar daha da önemli hale gelmektedir.

Sarkopeni, düşme, kırık, yürüme hızının azalması, bağımlılığın artması, fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir geriatrik sendromdur (8, 40-42, 193, 238). Yaşlanma ve sarkopeni ile birlikte bağımsız yaşama yeteneğinde azalma olması, yaşa bağlı sağlık sorunlarında ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. ABD'de bağımsız yaşama yeteneğini kaybeden geriatrik nüfusun 1 yıllık ek sağlık harcamasının 26 milyon dolardan fazla olduğu gözlenmiştir (27). ABD'de 2000 yılında sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara yönelik sağlık harcamalarının toplam 18,5 milyar dolar olduğu ve tüm sağlık harcamalarının %1,5'ini oluşturduğu düşünülmektedir (62).

Ülkemizde sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara yönelik sağlık harcamaları ile ilgili veriler bulunmamaktadır. Ülkemizde geriatrik nüfusun yoksulluk oranının %17,9 olması ve %76'sının en önemli gelir kaynağının sosyal yardımlar olması (28) göz önünde bulundurulduğunda beklenen yaşam süresi hızla artan ülkemiz için de sarkopeni önemli bir sağlık sorunu olarak oldukça dikkat çekmektedir.

Sarkopeni prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Sarkopeni prevelansının 60-70 yaş arasında %5-13, 80 yaş ve üzerinde %11-50 veya 60 yaş ve üzeri %8-40 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10, 52). Bununla birlikte, ölçüm yöntemlerinin ve *cut-off* noktalarının farklılık göstermesi, yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi etmenler sarkopeni sıklığının farklılık göstermesine neden olmaktadır. 8 farklı sarkopeni tanımlamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sarkopeni prevelansının %4,4 ila %94 arasında değiştiği bildirilmiştir (56).

Sarkopeni, primer (eşlik eden başka bir neden bulunmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı gelişen) ve sekonder (bir veya daha fazla neden sonucu gelişen) olarak iki sınıfta incelenebilir (**Tablo-3**) (8). Fakat birçok komorbid durumun birlikteliği nedeniyle sarkopeniyi primer ve sekonder olarak kategorize etmek oldukça zordur. Sekonder sarkopeni nedenleri ve risk faktörleri ise çok sayıdadır ve gün geçtikçe artış göstermektedir (**Tablo-4**) (193). Sarkopeni patogeneziinde anabolik hormonlarda azalma, myofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, kas rejenerasyon yeteneğinde azalma, pro-inflamatuar sitokinlerde artma, oksidatif stres artışı, protein sentezinde azalma, proteoliz, nöromusküler bütünlükte

bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Sarkopeni diyebilmek için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans ölçülerek kas miktarı ve kas fonksiyonelliği değerlendirilmelidir. Araştırmalarda ve klinik pratikte kas kitlesini değerlendirmek için MRG, BT, DEXA, BİA, kas ultrasonu ve antropometrik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Kas gücünü değerlendirmek için sıklıkla el sıkma gücü olmak üzere diz fleksiyon-ekstansiyon kuvvetleri ve pik ekspiratuvar akım ölçümleri yapılmaktadır (8). Fiziksel performans ise KFPB, genel yürüme hızı, 6 dakikalık yürüme testi ve merdiven tırmanma testi ile değerlendirilmektedir (8). Tanı koymada kullanılan yöntemlerin fazla olması sonuçları çeşitlendirmektedir (**Tablo-1**).

Çalışmamızda hastaların kas kitleleri BİA, kas gücü el sıkma gücü ve fiziksel performansı 6 metre yürüme hızı ile değerlendirildi. Hastaların kas kitleleri BİA ile SMM ölçülerek değerlendirildi. SMM değerinin BİA cihazının hasta yaş, cinsiyet, boy ve kilosuna göre belirlediği normal değer aralığı altında gözlenmesi kas kitlesinde azalma olarak değerlendirildi. Kas gücü değerlendirilirken erkekler için <30 kg, kadınlar için <20 kg *cut-off* noktası olarak kabul edildi (8). 6 metre yürüme hızı $\leq 0,8$ metre/saniye saptanması fiziksel performansta azalma olarak değerlendirildi (8).

Çalışmamızda sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır. Geriatrik nüfusta yapılan birçok çalışmada sarkopenik olanların olmayanlara göre daha yaşlı olduğu bildirilmiştir (67, 239, 479). Çalışmamızda regresyon analizi yapıldığında yaşın sarkopeni için bağımsız bir

risk faktörü olduğu ve yaş arttıkça sarkopeni ile ilişkili olma durumunu 1,16 kat artış gösterdiği saptanmıştır (OR:1,157 %95 CI: 1,023-1,308 p:0,020). Bu durum primer sarkopenide asıl etkenin yaş olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda sarkopenik olan hastaların çoğunluğunun kadın olduğu gözlenmiştir. Bu durum kadın cinsiyetin sarkopeni için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Sarkopeni ile mobilizasyon sorunları, fonksiyonel kısıtlılık ve sakatlık arasında ilişki olduğu (238-240), sarkopenik hastalarda fiziksel sakatlık riskinin 3-4 kat artışı (40, 240) ve sarkopenik hastaların kişisel bakım ve işlerinde bakıma ihtiyaç duydukları bilinmektedir (239). Jansen ve ark'nın SMI değerinin sarkopenik hastalardaki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında kişisel bakım ve günlük işlerini yapmada yardım ihtiyacı ile SMI değeri arasında ilişki saptanmıştır (239). Zoico ve ark SMI değeri azalmış olan kadınlarda, SMI değeri normal olanlara göre fonksiyonel kısıtlılık riskinde 3,8 kat artış olduğunu saptamışlardır (240). Çalışmamızda sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak, yürüme açısından daha fazla kısıtlı oldukları ve kişisel bakımları açısından daha fazla yardıma ihtiyaç duydukları saptanmıştır.

Sarkopenik olan ve olmayan hastalar arasında sık görülen ko-morbiditeler arasında osteoporoz, DM, HT ve HPL dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Sarkopenik hastalarda osteoporoz oranı (%53,3 p:0,017) daha fazla saptanırken DM oranı (%13,3 p:0,010), HT oranı (%40 p:0,009) ve HPL oranı (%10 p:0,007) daha düşük saptanmıştır.

Sarkopenik hastalarda osteoporoz sıklığının arttığını, ortak mekanizmalara sahip olduğunu ve bu iki antitenin dismobilité sendromunun birer komponenti olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (242, 480). Çalışmamızda yapılan regresyon analizinde osteoporozu olanlarda olmayanlara göre sarkopeni ile ilişkili olma durumunun 9,2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (OR:9,258 %95 CI: 1,528-54,181 p:0,014). Bu bilgiler ışığında sarkopenik hastalarda osteoporoz sıklığının artmasının beklenen bir sonuç olması muhtemeldir.

Sarkopeni DM, HPL ve HT arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların sonuçları farklı olmakla birlikte bu konuda nihai sonuçlar bulunmamaktadır (254). Aubertin-Leheudre ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopenik olmayan postmenapozal obez kadınlarda sarkopenik olanlara göre daha olumlu lipid profili olduğu saptanmıştır (255). Stephen ve ark.'nın yaptığı çalışmada 8 yıllık süreçte sarkopeni, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (256). Volpato ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sarkopenik olanlar ve olmayanlar arasında HT, DM, KAH, KKY, inme, kanser, KOAH, kronik karaciğer hastalıkları ve OA sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamışken, kognitif bozukluk, depresif semptomların, Parkinson hastalığı, renal fonksiyon bozukluğu ve kalça kırığı sıklığının sarkopenik hastalarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (67). Başka bir çalışmada ise sarkopenik olan ve olmayan erkekler karşılaştırıldığında HT, DM ve alkol kullanımı sarkopeniklerde daha sıkken, HPL, kalp hastalığı ve inme sıklığı arasında fark olmadığı saptanmıştır (481). Yine bu çalışmada, sarkopenik olan ve olmayan kadınlar karşılaştırıldığında alkol

kullanımı sarkopeniklerde daha sıkken diğer ko-morbiditeler arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (481).

Çalışmamızda hastalar kullanmakta oldukları medikal tedavi ajanları açısından karşılaştırıldıklarında, ARB ($p<0,001$) ve OAD ($p=0,015$) kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı, statin ($p=0,053$) ve insülin ($p=0,052$) kullananlarda ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı daha az sarkopeni görüldüğü saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunlukta OAD olarak metformin kullandıkları ve diğer tedavi ajanları açısından sarkopenik olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca yapılan regresyon analizinde ARB kullananlarda sarkopeni ilişkisinin kullanmayanlara göre yaklaşık %97 oranında daha az görüldüğü saptanmıştır (OR:0,034 %95 CI: 0,005-0,240 $p:0,001$).

Renin-Anjiotensin sistemi aktivasyonu pro-inflamatuar sitokin salınımına neden olarak kas proteinlerinin degradasyonuna neden olmaktadır. Anjiotensin 2 verilen farelerde kas atrofisi geliştiği gösterilmiştir (109, 340). ACE inhibitörü kullanımı ile anti-inflamatuar belirteçler düşmekte, endotelial fonksiyon ve kan akımı iyileşmekte ve kas kaybı azalmaktadır (341). Kanıtlar renin anjiotensin aldosteron sisteminin inhibisyonu ile kas yaşlanmasına karşı konulabileceğini göstermektedir (342). Bu bilgiler ışığında, ARB'lerin kas üzerindeki protektif etkisi reseptör düzeyinde anjiotensinin etkilerini antagonize etmesi ile açıklanabilir. ACE-I gibi ARB'ler de sarkopeni tedavisi için umut vermektedir fakat bununla ilgili çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Statinlerin küçük kas doku hasarına yapabileceği, GH seviyesini arttırarak kas hipertrofisi yapabilecekleri ve kas perfüzyon ve inflamasyonunu modüle

ederek kas sistemi üzerindeki etkilerini gösterdiği öne sürülmüştür (318). Yapılan çalışmaların bazılarında statinlerin yaşlılarda kas gücünü azalttığı, bazılarında apendiküler yağsız kuru kitleyi anlamlı derecede artırdığı ve bazılarında ise statinlerin kas gücünü etkilemediği bildirilmiştir (109). Obezlerde statinlerin inflamasyonu azalttığı fakat kas mikrovasküler fonksiyonlarını iyileştirmedeği bildirilmiştir (350, 482). Statinlerin iskelet kası gücü, kas dayanıklılığı ve aerobik kapasitesine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (109).

Yaşlanma ile birlikte intramiyosellüler yağ dokusunun artması ve buna sekonder insülin direnci ile kas kaybı arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. İnsülin yaşlı sağlıklı bireylerde protein degradasyonunun inhibisyonunu azalmaktadır (123). Yaşlı hastalara aminoasit karışımına ek olarak glukoz vererek yapılan çalışmada, aminoasitlerin protein sentezini artırma düzeylerinin düştüğü ve bu durumun yaşlı kasta protein sentezi için değişik düzeylerde insülin direnci olduğu desteklediği belirtilmiştir (75). Aghili R. ve ark.'nın yeni tanı diyabetiklerde yaptığı bir çalışmada, 24 haftalık metformin tedavisi ile vücut kompozisyonunda, insülin sensitivitesinde ve glukoz hemostazisinde önemli değişiklikler gözleendiği, her iki cinste kiloda hafif bir azalma olduğu, sadece kadınlarda anlamlı VKİ değişiklikleri gözleendiği ve ayrıca metformin tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı SMI değerinde artış, vücut yağ yüzdesinde ve kitlesinde azalma, yağsız kitle/yag oranında artış, yağsız vücut kitlesinde azalma (sadece kadınlarda) gözleendiği rapor edilmiştir (378). Yaşlı kaslarındaki göreceli insülin direncinin metformin ile azaltılması ile insülinin kas protein sentezi

üzerine anabolik etkileri daha fazla görülmeye başlayacak ve kas kitlesi kaybı önlenmeye çalışılacaktır. Bununla birlikte metformin ve insülinin sarkopenideki etkeleri ve tedavideki yerleri açısından ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha zayıf (düşük kilo ve VKİ) ve bilateral baldır çevrelerinin beklendiği gibi düşük olduğu gözlemlendi ve bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir (214, 239, 479, 483). Fakat bazı çalışmalarda sarkopenik hastaların olmayanlara ve sarkopenik obez olanlarında sarkopenik olanlara göre daha kilolu olduğu, VKİ ve bel çevresinin daha fazla olduğu saptanmıştır (481). Bu açıdan sarkopenik obezite kavramı her zaman akılda tutulmalı; kilolu, VKİ yüksek, bel ve kalça çevreleri fazla olanlarda da sarkopeni olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda kapsamlı detaylı geriatrik değerlendirme testleri ve kullandıkları ilaç sayıları karşılaştırıldığında sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre GTYA skoru, EGYA skoru, MNA-SF skoru ve MMT skoru daha düşük, GDS skoru ise daha yüksek saptanmıştır.

Huzurevinde kalan yaşlı erkeklerde yapılan, çalışmada sarkopenik olan ve olmayanlar arasında GTYA ve EGYA arasında anlamlı fark saptanmamışken, MNA-SF puanları sarkopenik olanlarda anlamlı olarak daha düşük bildirilmiştir (53). Tanimoto ve ark. 2 yıllık takipte, sarkopeni tanısı alan erkeklerin %36,8'nin, kadınların %18,8'nin GTYA'de bağımlı hale geldiklerini saptamışlardır (484). Velazquez ve ark. yaptıkları çalışmada, beslenme durumu kötüleştikçe sarkopeni sıklığının arttığını ve sarkopenik hastalarda Katz indeks skorunda bağımlılık oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (485). Malnutrisyon ve

sarkopeni ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir (49, 93). Geriatrik nüfusta yapılan çalışmalarda sarkopeninin düşük VKİ, düşük bel çevresi, kötü nütrisyonel durum (düşük MNA) ve kötü kognisyonel durum (düşük MMT) ile ilişkili olduğu (486) ve hatta sarkopeninin kognitif bozukluk ve depresif semptomlarla tek başına bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (487). Bunun aksine, Abellan Van Kan ve ark. yaptıkları çalışmada kognitif fonksiyon bozukluğu ile yürüme hızı ve el sıkma kuvvet ölçümü arasında anlamlı ilişki olduğunu, kognitif fonksiyon bozukluğu ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır (488).

Çalışmamızda kas gücü ve fiziksel performansı değerlendiren testler karşılaştırıldığında sarkopenik hastalarda 6 metre yürüme hızı değeri, ölçülen el sıkma gücü değeri, Tahmini el sıkma gücü ve yapılan yüzdesinin değeri sarkopenik olmayanlara göre daha düşük, Kalk ve yürü testi objektif değerlendirme puanı sarkopenik olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Bu testler sarkopeni tanısında kullandığımız testler olması sebebiyle zaten beklenen durumu yansıtmaktaydı.

Yapılan çalışmalarda sarkopenik hastaların fonksiyonelliklerinin sarkopenik olmayanlara göre daha kötü olduğu dolayısı ile kendi bakımlarında ve işlerinde daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları ve sarkopeni ile fiziksel sakatlık riskinin 3-4 kat arttığı bildirilmiştir (40, 67, 239).

Çalışmamızda sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak HGB, lenfosit, ürik asit, kalsiyum, total protein, albumin, trigliserid ve hemoglobin A1c değerlerinin düşük, ESR ve CRP

değerlerinin yüksek olduğu, diğer parametreler arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Volpato ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopenik hastalarda HGB, albumin, testosteron, IGF-1 ve kreatinin klirensinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğunu, IL-6, TNF- α düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğunu ve vitamin D ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark olmadığını saptamışlardır (67). D vitamini ile sarkopeni arasındaki ilişki ise oldukça iyi dökümente edilmiştir (3), hatta sarkopenik tüm hastalarda 25 OH vitamin D düzeyi ölçülmesi ve replasman ile vitamin D düzeylerinin 100 nmol/L düzeyine çıkarılması tavsiye edilmektedir (278). Başka bir çalışmada ise sarkopenik hastalarda AKŞ, TG düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı bildirilmiştir (481). ESR, CRP, TNF, IL'ler ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanların ve pro-inflamatuar sitokinlerin sarkopeni etyolojisinde yeri olduğu düşünülmektedir (4, 130). Yaşlılarda kas gücü ve kas kitlesinde azalma olan hastalarda bu sitokin ve reaktanların arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (14, 15, 131).

Yaşlanmayla birlikte besin alımı azalır (156). Kastaki protein sentezi aminoasitler ve esansiyel aminoasitler ile uyarılmaktadır. Diyetle uygun olmayan protein alımı sarkopeni için önemli bir risk faktörüdür (154). Kronik beslenme yetersizliği sonucu gelişen negatif nitrojen ve enerji dengesi kas yıkımı ve kaybına yol açarak sarkopeniye neden olmaktadır (155). Albumin negatif akut faz reaktanıdır, ayrıca vücudun protein durumunu gösterir. Albumin konsantrasyonu

kas kitlesi kaybına neden olabilecek malnutrisyon, kronik hastalık ve inflamasyon gibi durumlarda düşük saptanabilir. Albumin konsantrasyonunun azalması ile kas yıkımıyla sonuçlanan katabolik süreç uyarılmaktadır (489). Aynı zamanda albumin, kas kütlesinin devamını sağlamada etkili olan fosfotidil-inozitol-3-kinaz (PI3K) yolunu aktive etmektedir (490). Visser M ve ark. bu faktörleri dışlayarak yaptıkları çalışmada yaşlılarda düşük albumin konsantrasyonunun ($<3,8$ g/dl) iskelet kas kütlesinde ciddi bir kayıp ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (491). Düşük albumin konsantrasyonu sarkopeni gelişimi için bir risk faktörü olmakla birlikte, düşük albumin konsantrasyonu ile iskelet kas kütlesi kaybı arasındaki ilişki henüz net olarak açıklanamamıştır.

Çalışmamızda sarkopenik hastalarda total protein, albumin ve ürik asit düzeylerinin daha düşük saptanması protein alımındaki azalmanın sarkopeni etyolojisindeki yerini işaret etmektedir.

Çalışmamızda BIA parametreleri karşılaştırıldığında sarkopenik olanlarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak ICW, ECW, TVS, protein, mineral, yağ ağırlığı, yumuşak doku ağırlığı, yağsız ağırlık, SMM, PBF, WHR, SWA sağ kol, SWA sol kol, SWA gövde, SWA sağ bacak, SWA sol bacak, dry weight, BCM, BMC, BMR, AC, AMC, Phase açısı sağ kol ve phase açısı sağ bacak değerlerinin daha düşük olduğu ve ECW/TVS, ICW/TVS, BMR/Kilo oranı değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

İskelet kası ECW ve ICW sıvı miktarının çoğunu bulundurduğundan sarkopenik hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi TVS, ECW ve ICW miktarlarının sarkopenik olmayanlara göre düşük olması beklenmektedir.

Sarkopenik hastalarda vücut mineral ağırlığının ve BMC'nin daha düşük saptanması, sarkopenik hastalarda osteoporoz sıklığının daha yüksek olması durumunu desteklemektedir. AC ve AMC değerlerinin düşük saptanması, sarkopenik hastalarda kol çevresinin düşük beklenmesini desteklemektedir (239, 479, 483).

Faz açısı değeri hücre membran hasarını gösterir. Yüksek faz açısı değerleri daha iyi hücre zarı bütünlüğünün göstergesidir. Karaciğer sirozu, periton diyalizi, hemodiyaliz ve kanser gibi durumlarda faz açısı değerinin prognostik önemi sahip olabileceği bildirilmiştir (492, 493). Düşük VKİ, yüksek ECW/ICW oranı ve kaşeksi ile düşük phase angel değerleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (483, 494-496). Marini ve ark.'nın çalışmalarında sarkopenik hastalarda faz açısı değerinin sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (483). Bizim çalışmamızda faz açısı değerinin sarkopenik olanlarda sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak düşük çıkması, sarkopenik hastalarda hücre membran bütünlüğünün bozulmuş olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sarkopenik hastalar EGWSOP kriterlerine göre evrelendiğinde %10'u sarkopenik ve %90'ı ağır sarkopenik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastalar 90 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında sarkopenik olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Takip süresinin az olması ve hasta sayısının az olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre Gal-1 düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu, Gal-3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde Gal-1 ile kilo, VKİ, albumin, Gal-3, total kolesterol ve sağ kol faz açısı arasında kuvvetli pozitif yönde bir korelasyon, Gal-1 ile HDL, TG ve sağ bacak faz açısı arasında sınırda pozitif yönde bir korelasyon ve ayrıca Gal-1 ile CRP arasında kuvvetli negatif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır.

Galektinler CRD'de ortak aminoasit sekansları içeren, beta-galaktoz oligosakkaridlere afinite gösteren lektinlerdir (17, 383-385). Şu ana kadar tanımlanmış 15 farklı galektin bulunmaktadır ve galektin ailesinin giderek genişleyeceği tahmin edilmektedir. Galektinler homolog aminoasit sekanslarına ve galaktozide bağlama aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadırlar (16). Galektinlerin immün ve inflamatuvar yanıt, tümör gelişimi ve progresyonu, nöronal dejenerasyon, kas hücre rejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara iyileşmesi gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rollerinin olduğu bilinmektedir.

Galektin-1 (Gal-1) önemli derecede iskelet kası olmak üzere çeşitli dokulardan eksprese edilen, sitozol ve ekstrasellüler alanda bulunabilen, soluble karbonhidrat bağlayan proteindir (391, 392). Kas Gal-1'i myoblastların son farklılaşmasında sekrete edilir, intrasellüler laminin ile myoblast $\alpha 7\beta 1$ - integrin etkileşimini regüle eder, myoblast kararlılaşmasına, myoblast dağılımına ve myoblast füzyonuna karışır (18, 19). Gal-1'in bu çok yönlü fonksiyonları yaşlı kaslardaki myofibriller ve nöronal remodeling için oldukça önemli olabilir.

Yapılan hayvan çalışmalarında Gal-1'in kas rejenerasyonunu teşvik ettiği (434), kas farklılaşmasını artırdığı (438), denerve iskelet kasında reinervasyonu kolaylaştırdığı (437), Gal-1 eksikliğinde kas lifi gelişiminin geciktiği ve kas lifi çapının azaldığı (435) bildirilmiştir. Gal-1'in kas rejenerasyonu sağlama, myojenik düzenleyici faktörler ve miyojenik farklılaşma üzerine etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, Gal-1 dejeneratif/genetik kas hastalıkların otolog ya da allojenik tedavisi için umut vaad etmektedir.

Galektin-3 (Gal-3), chimera type galektin grubunun tek üyesidir. Gal-3 çeşitli immün hücreleri aktive eder ve böylece sitokin ürünleri, süperoksit yıkım ürünleri ve mediatör salınımına neden olur. Rekombinant Gal-3 insan monosit ve makarofaj migrasyonunda kemokin benzeri fonksiyon görebilir (20, 21).

Sarkopeni etyolojisinde süregen kronik inflamasyon ve kas rejenerasyonunda azalma sorumlu tutulmaktadır. Gal-1'in kas rejenerasyonundaki rolü üzerine yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Gal-3 ise daha çok inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Günümüzde bu iki lektinin sarkopenideki önemi bilinmemektedir ve buna ilişkin yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız Gal-1 ve Gal-3 ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan ilk çalışma olduğu için sonuçları önem arzetmektedir.

Çalışmamızda Gal-1 değerinin sarkopeniyi öngörmede tanısal karar verdirici özelliğini incelemek için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Gal-1 için *cut-off* değer 5,68 ng/ml olarak saptanmıştır (Sensitivite:%56,67, Spesifite:%90, pozitif prediktif değer (PPV): %85, negatif prediktif değer (NPV): %67,5).

Bilgilerimize göre bu parametreler ilk kez bizim çalışmamızda tespit edilmiştir.

Bilgilerimize göre bu *cut-off* değerler ilk kez bizim çalışmamızda belirtilmiştir.

Gal-1 düzeyinin sarkopenik hastalarda daha düşük olması, sarkopenide kas rejenerasyonunda azalmanın önemini gösteriyor olabilir. Gal-3 seviyelerinde anlamlı fark olmasa da ESR ve CRP gibi akut faz reaktanlarının sarkopenik hastalarda daha yüksek saptanması sarkopeni etyolojisinde inflamasyonu işaret etmektedir. Sonuçlar ışığında sarkopeni etyolojisinde kas rejenerasyon yeteneğinde azalmanın inflamasyona göre daha önemli olduğu, kas rejenerasyon yeteneğinde azalmanın yaşlanmayla birlikte Gal-1 düzeylerinin azalması sonucu gerçekleştiği yorumları çıkarılabilir. Yapılmış hayvan deneyleri de göz önüne alındığında Gal-1, sarkopenin tedavi ve önlenmesinde önemli bir ajan olabilir. Aynı zamanda kas kitlesinde azalma olmasa bile Gal-1 düzeyi düşük olan yaşlılarda sarkopeni gelişebileceği öngürülebilir. Fakat bu öngörülerin netleştirilmesi için daha geniş klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Geriatri polikliniğine başvuran yaşlı hastalar alınmıştır. Hastalar geriatrik değerlendirme testleri ile değerlendirilmiş, antropometrik ölçümleri alınmış, BİA ile vücut kompozisyonları belirlenerek kas kitlesi tespit edilmiş, kas gücünü belirlemek için el sıkma gücü testi yapılmış, kas fonksiyonallitesini belirlemek için 6 metre yürüme hızı tespit edilmiştir. Her hastadan alınan serum örneklerinde Gal-1 ve Gal-3 düzeyleri tespit edilerek sarkopenik olan ve olmayan hastaların serum Gal-1 ve Gal-3 düzeylerinde fark olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada, Gal-1 ve Gal-3 ile sarkopeni arasındaki ilişki ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya 30'u sarkopenik ve 30'u normal üzere toplam 60 hasta alınmıştır. 17'si erkek (%28,3), 43'ü (%71,7) kadın olan hastaların yaş ortalamaları $\pm$ SD değerleri $79,0 \pm 6,3$ yıl saptanmıştır. Sarkopenik hastaların 23'ünün kadın (%77), 7'sinin erkek (%23) olduğu, normal grupta ise 20'sinin kadın (%67), 10'unun erkek (%33) olduğu ve sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak, yürüme açısından daha fazla kısıtlı oldukları ve kişisel bakımları için daha fazla yardıma ihtiyaç duydukları saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha zayıf (düşük kilo ve VKİ) olduğu ve bilateral baldır çevrelerinin daha ince olduğu gözlenmiştir.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve kullandıkları ilaç sayıları karşılaştırıldığında sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel

olarak GTYA, EGYA, MNA-SF ve MMT skorlarının daha düşük olduğu ve GDS skorunun ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Kas gücü ve fiziksel performansı değerlendiren testler karşılaştırıldığında sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel olarak 6 metre yürüme hızı, ölçülen el sıkma gücü, Tahmini el sıkma gücü ve yapılan yüzdesi değerlerinin daha düşük olduğu ve Kalk ve yürü testi objektif değerlendirme puanının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda sık gözlenen kronik hastalıkların sırası ile HT (34, %56,7), Osteoporoz (23, %38,3), DM (17, %28,3), HPL (15, %25), KAH (13, %21,7), Duygu durum bozukluğu (12, %20), Kognitif Bozukluk (12, %20), KKY (8, %13,3), OA (8, %13,3), Hipotiroidi (7, %11,7), KBH (6, %10) ve Solunum yetmezliği (KOA, Astım vb) (6, %10) olduğu görülmüştür. Sarkopenik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde osteoporoz oranının daha sık olduğu, DM, HT ve HPL oranlarının ise daha az olduğu görülmüştür. Diğer hastalıklar açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda sık kullanılan ilaçların sırası ile ARB (20,%33,3), β -bloker (18, %30), OAD (14, %23,3), SSRI-Antipsikotikler (14, %23,3), Statinler (12, %20), ACE-İ (11, %18,3), 25 OH Vitamin D (7, %11,7), Kalsiyum preparatları (6, %10) ve NSAİİ (6, %10) olduğu görülmüştür. Kullandıkları ilaçlar karşılaştırıldığında ARB ve OAD kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı, statin ve insülin kullananlarda ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı daha az sarkopeni görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik hastaların büyük çoğunlukta

OAD olarak metformin kullandıkları saptanmıştır. Diğer tedavi ajanları açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak HGB, lenfosit, ürik asit, kalsiyum, total protein, albumin, trigliserid ve hemoglobin A1c değerlerinin daha düşük olduğu, ESR ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu ve diğer parametreler arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

BIA parametreleri karşılaştırıldığında sarkopenik olanlarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak ICW, ECW, TVS, protein, mineral, yağ ağırlığı, yumuşak doku ağırlığı, yağsız ağırlık, SMM, PBF, WHR, SWA sağ kol, SWA sol kol, SWA gövde, SWA sağ bacak, SWA sol bacak, dry weight, BCM, BMC, BMR, AC, AMC, phase açısı sağ kol ve sağ bacak değerlerinin daha düşük olduğu ve ECW/TVS, ICW/TVS, BMR/Kilo oranı değerlerinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sarkopenik hastalar EGWSOP kriterlerine göre evrelendiğinde %10'unun sarkopenik ve %90'ının ise ağır sarkopenik olduğu görülmüştür. Sarkopenik olan ve olmayan hastalar 90 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Galektin düzeyleri karşılaştırıldığında sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre Gal-1 düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu ve Gal-3 düzeylerinde ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Korelasyon analizinde Gal-1 ile kilo, VKİ, albumin, Gal-3, total kolesterol ve sağ kol faz açısı arasında kuvvetli pozitif yönde bir korelasyon olduğu, Gal-1 ile

HDL, TG ve sağ bacak faz açısı arasında sınırdan pozitif yönde bir korelasyon olduğu ve Gal-1 ile CRP arasında kuvvetli negatif yönde korelasyon olduğu saptanmıştır.

Gal-1 değerinin sarkopeniyi öngörmede tanısız karar verdirici özelliğini incelemek için yapılan ROC analizinde Gal-1 için *cut-off* değeri 5,68 ng/ml olarak saptanmıştır (Sensitivite:%56,67, Spesifite:%90, PPV: %85, NPV: %67,5).

Sarkopeni ile ilişkili bağımsız faktörlerin tespit edilmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda sarkopeni ile bağımsız ilişkili faktörler olarak yaş, osteoporoz varlığı ve ARB kullanımı olduğu görülmüştür. Osteoporozu olanlarda olmayanlara göre sarkopeni ile ilişkili olma durumunun 9,2 kat daha fazla olduğu, ARB kullananlarda kullanmayanlara göre sarkopeni ilişkisinin yaklaşık %97 oranında daha az görüldüğü ve yaş arttıkça sarkopeni ile ilişkili olma durumunun 1,16 kat artış gösterdiği saptanmıştır.

Dünyada geriatric nüfusun giderek artmasıyla daha önemli hale gelecek olan sarkopeninin altta yatan mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması, erken tanı, önlemlerinin alınması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önem arz etmektedir. Sarkopeni patogeneğinde kas rejenerasyon yeteneğinde azalma ve inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda kas rejenerasyonundaki rolü birçok hayvan çalışmasında gösterilmiş olan Gal-1 düzeyinin sarkopenik hastalarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Gal-1 düzeyinin sarkopenik hastalarda daha düşük olması, sarkopenide kas rejenerasyonunda azalmanın önemini göstermektedir. Gal-3 seviyelerinde anlamlı fark olmasa da ESR ve CRP gibi akut faz reaktanlarının

sarkopenik hastalarda daha yüksek saptanması sarkopeni etyolojisinde inflamasyonu işaret etmektedir. Sonuçlar ışığında sarkopeni etyolojisinde kas rejenerasyon yeteneğinde azalmanın inflamasyona göre daha önemli olduğu, kas rejenerasyon yeteneğinde azalmanın yaşlanmayla birlikte Gal-1 düzeylerinin azalması sonucu gerçekleştiği düşünülebilir. Yapılmış hayvan deneyleri de göz önüne alındığında Gal-1, sarkopenin tedavi ve önlenmesinde önemli bir ajan olabilir. Aynı zamanda kas kitlesinde azalma olmasa bile Gal-1 düzeyi düşük olan yaşlılarda sarkopeni gelişebileceği öngürülebilir. Bu öngörülerin netleştirilmesi için daha geniş klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir ve bizim çalışmamız Gal-1 ve Gal-3 ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan ilk çalışma olması nedeniyle ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. de Jong N. Nutrition and senescence: healthy aging for all in the new millennium? *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2000;16(7-8):537-41.
2. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization technical report series. 2003;916:i-viii, 1-149, backcover.
3. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clinical interventions in aging*. 2010;5:217-28.
4. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2003;95(4):1717-27.
5. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*. 1997;127(5 Suppl):990s-1s.
6. Thomas DR. Sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(2):331-46.
7. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *The journal of nutrition, health & aging*. 2005;9(6):408-19.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
9. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(7):452-6.
10. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):708-12.
11. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2010;29(2):154-9.
12. Thornell LE, Lindstrom M, Renault V, Mouly V, Butler-Browne GS. Satellite cells and training in the elderly. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2003;13(1):48-55.
13. Charters Y, Grimble RF. Effect of recombinant human tumour necrosis factor alpha on protein synthesis in liver, skeletal muscle and skin of rats. *The Biochemical journal*. 1989;258(2):493-7.
14. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2000;55(12):M709-15.
15. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American journal of medicine*. 2006;119(6):526.e9-17.

16. Cooper DN, Barondes SH. God must love galectins; he made so many of them. *Glycobiology*. 1999;9(10):979-84.
17. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochimica et biophysica acta*. 2002;1572(2-3):209-31.
18. Watt DJ, Jones GE, Goldring K. The involvement of galectin-1 in skeletal muscle determination, differentiation and regeneration. *Glycoconjugate journal*. 2004;19(7-9):615-9.
19. Goldring K, Jones GE, Thiagarajah R, Watt DJ. The effect of galectin-1 on the differentiation of fibroblasts and myoblasts in vitro. *Journal of cell science*. 2002;115(Pt 2):355-66.
20. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scandinavian journal of immunology*. 2007;66(2-3):143-58.
21. Liu FT. Regulatory roles of galectins in the immune response. *International archives of allergy and immunology*. 2005;136(4):385-400.
22. Smith AP. The concept of well-being: relevance to nutrition research. *The British journal of nutrition*. 2005;93 Suppl 1:S1-5.
23. Akın G, Gültekin T, Koca B. Yaşlı yaşlanmasının evrimsel yönü. *Yaşlı sorunları araştırma dergisi*. 2002;2(1):57-66.
24. Mandıracıoğlu A. Dünyada ve Türkiye’de yaşlıların demografik özellikleri. *Ege Journal of Medicine*. 2010;49(Ek):39-45.
25. Akgün S, Bakar C, Budakoğlu İ. Dünyada ve Türkiye’de yaşlı Nüfus Eğilimi sorunları ve iyileştirme Önerileri. *Türk J Geriatr* 2004;7:105-10.
26. A profile of Older Americans 2010. Administration on Ageing. 2011;http://www.aoa.gov/aoaroot/aging_statistics/Profile/2010/4.aspx
27. Alliance for Aging Research. The Silver Book: Chronic Disease and Medical Innovation in an Aging Nation 2011;<http://silverbook.org/fact/31>
28. İstatistiklerle Yaşlılar, 2014. Türkiye İstatistik Kurumu. 2015;<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18620>.
29. Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia of aging. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22(5 Suppl):95-105.
30. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO2 max. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1988;65(3):1147-51.
31. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, Fleg JL, Fozard JL, Tobin J, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1997;83(5):1581-7.
32. Lexell J, Taylor CC, 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. *Journal of the neurological sciences*. 1988;84(2-3):275-94.
33. Nikolic M, Vranid TS, Arbanas J, Cvijanovic O, Bajek S. Muscle loss in elderly. *Collegium antropologicum*. 2010;34 Suppl 2:105-8.
34. Balice-Gordon RJ. Age-related changes in neuromuscular innervation. *Muscle & nerve Supplement*. 1997;5:S83-7.

35. Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(26):15364-9.
36. Larsson L, Li X, Frontera WR. Effects of aging on shortening velocity and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells. *The American journal of physiology*. 1997;272(2 Pt 1):C638-49.
37. Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *The American journal of physiology*. 1997;273(4 Pt 1):E790-800.
38. Barazzoni R, Short KR, Nair KS. Effects of aging on mitochondrial DNA copy number and cytochrome c oxidase gene expression in rat skeletal muscle, liver, and heart. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(5):3343-7.
39. Fulle S, Protasi F, Di Tano G, Pietrangelo T, Beltramin A, Boncompagni S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Experimental gerontology*. 2004;39(1):17-24.
40. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
41. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):769-74.
42. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(10):1059-64.
43. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008;63(8):829-34.
44. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *American journal of epidemiology*. 2004;159(4):413-21.
45. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Jr., Walston JD. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(4):625-34.
46. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1983;3(3):209-18.
47. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1997;52(5):B267-76.
48. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle

mass, physical activity, and health. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(5):B209-17.

49. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2002;57(12):M772-7.

50. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):872-8; quiz 915-6.

51. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(2):251-9.

52. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2005;8(3-4):135-40.

53. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2010;13(3):211-4.

54. Halil M, Ulger Z, Varli M, Doventas A, Ozturk GB, Kuyumcu ME, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(6):690-4.

55. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*. 2014;43(6):748-59.

56. Batsis JA, Barre LK, Mackenzie TA, Pratt SI, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(6):974-80.

57. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyere O, Reginster JY, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Archives of public health = Archives belges de sante publique*. 2014;72(1):45.

58. Bijlsma AY, Meskers CG, Ling CH, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2013;35(3):871-81.

59. Yu S, Umapathysivam K, Visvanathan R. Sarcopenia in older people. *International journal of evidence-based healthcare*. 2014;12(4):227-43.

60. Ferretti G, Antonutto G, Denis C, Hoppeler H, Minetti AE, Narici MV, et al. The interplay of central and peripheral factors in limiting maximal O2

consumption in man after prolonged bed rest. *The Journal of physiology*. 1997;501 (Pt 3):677-86.

61. Kostka T. Quadriceps maximal power and optimal shortening velocity in 335 men aged 23-88 years. *European journal of applied physiology*. 2005;95(2-3):140-5.

62. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(1):80-5.

63. Kirk PS, Friedman JF, Cron DC, Terjimanian MN, Wang SC, Campbell DA, et al. One-year postoperative resource utilization in sarcopenic patients. *The Journal of surgical research*. 2015;199(1):51-5.

64. Scott D, Hayes A, Sanders KM, Aitken D, Ebeling PR, Jones G. Operational definitions of sarcopenia and their associations with 5-year changes in falls risk in community-dwelling middle-aged and older adults. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(1):187-93.

65. Legrand D, Vaes B, Mathei C, Swine C, Degryse JM. The prevalence of sarcopenia in very old individuals according to the European consensus definition: insights from the BELFRAIL study. *Age and ageing*. 2013;42(6):727-34.

66. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, 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 and ageing*. 2013;42(3):378-84.

67. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(4):438-46.

68. Patil R, Uusi-Rasi K, Pasanen M, Kannus P, Karinkanta S, Sievanen H. Sarcopenia and osteopenia among 70-80-year-old home-dwelling Finnish women: prevalence and association with functional performance. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(3):787-96.

69. Lin CC, Lin WY, Meng NH, Li CI, Liu CS, Lin CH, et al. Sarcopenia prevalence and associated factors in an elderly Taiwanese metropolitan population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(3):459-62.

70. Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(7):528.e1-7.

71. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14 Suppl 1:46-51.

72. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociocchi D, Proia A, et al. Sarcopenia and mortality among older nursing home residents. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):121-6.
73. Smoliner C, Sieber CC, Wirth R. Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(4):267-72.
74. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):717-23.
75. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(3):365-85.
76. Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, Grounds MD, Shavlakadze T. Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PloS one*. 2011;6(12):e28090.
77. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
78. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mechanisms of ageing and development*. 2007;128(1):92-105.
79. Glass D, Roubenoff R. Recent advances in the biology and therapy of muscle wasting. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1211:25-36.
80. Clavel S, Coldefy AS, Kurkdjian E, Salles J, Margaritis I, Derijard B. Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mechanisms of ageing and development*. 2006;127(10):794-801.
81. Collins-Hooper H, Woolley TE, Dyson L, Patel A, Potter P, Baker RE, et al. Age-related changes in speed and mechanism of adult skeletal muscle stem cell migration. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2012;30(6):1182-95.
82. Joseph AM, Adhihetty PJ, Buford TW, Wohlgemuth SE, Lees HA, Nguyen LM, et al. The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low-functioning elderly individuals. *Aging cell*. 2012;11(5):801-9.
83. Drey M, Krieger B, Sieber CC, Bauer JM, Hettwer S, Bertsch T. Motoneuron loss is associated with sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(6):435-9.
84. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2003;23(1):15-39.
85. Chapman IM. The anorexia of aging. *Clinics in geriatric medicine*. 2007;23(4):735-56, v.
86. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of

physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(12):1947-54.

87. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64(11):1183-9.

88. Morley JE, Perry HM, 3rd. Androgen deficiency in aging men: role of testosterone replacement therapy. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2000;135(5):370-8.

89. Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir GV. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(11):1666-73.

90. Ling SM, Conwit RA, Ferrucci L, Metter EJ. Age-associated changes in motor unit physiology: observations from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009;90(7):1237-40.

91. Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000;4(3):143-55.

92. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *European journal of clinical nutrition*. 2000;54 Suppl 3:S40-7.

93. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(7):433-50.

94. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *The Journal of nutrition*. 1993;123(2 Suppl):465-8.

95. Lexell J, Henriksson-Larsen K, Winblad B, Sjostrom M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle & nerve*. 1983;6(8):588-95.

96. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age and ageing*. 2013;42(2):145-50.

97. Shavlakadze T, Grounds M. Of bears, frogs, meat, mice and men: complexity of factors affecting skeletal muscle mass and fat. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2006;28(10):994-1009.

98. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2011;161(17-18):402-8.

99. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(15):5618-23.

100. Murton AJ, Greenhaff PL. Muscle atrophy in immobilization and senescence in humans. *Current opinion in neurology*. 2009;22(5):500-5.

101. Brooks RV. Androgens. *Clinics in endocrinology and metabolism*. 1975;4(3):503-20.
102. Hakkinen K, Pakarinen A. Muscle strength and serum testosterone, cortisol and SHBG concentrations in middle-aged and elderly men and women. *Acta physiologica Scandinavica*. 1993;148(2):199-207.
103. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(10):5245-55.
104. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism: clinical and experimental*. 1997;46(4):410-3.
105. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(9):3276-82.
106. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(5):1821-6.
107. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):639-50.
108. Greeves JP, Cable NT, Reilly T, Kingsland C. Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1999;97(1):79-84.
109. Rolland Y, Onder G, Morley JE, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Vellas B. Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(3):423-47.
110. Ertugrul I, Karan MA, Karan A, Erten N, Issever H, Cefle K, et al. Relationship between insulin-like growth factor 1 and bone mineral density in men aged over 65 years. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2003;12(4):231-6.
111. Janssen JA, Lamberts SW. Is the measurement of free IGF-I more indicative than that of total IGF-I in the evaluation of the biological activity of the GH/IGF-I axis? *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22(4):313-5.
112. Poehlman ET, Copeland KC. Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(6):1468-73.
113. Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *The Journal of clinical investigation*. 1981;67(5):1361-9.

114. Goya RG, Brown OA, Bolognani F. The thymus-pituitary axis and its changes during aging. *Neuroimmunomodulation*. 1999;6(1-2):137-42.
115. Hameed M, Harridge SD, Goldspink G. Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin-like growth factor-1 in aged muscle? *Exercise and sport sciences reviews*. 2002;30(1):15-9.
116. Rooyackers OE, Nair KS. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annual review of nutrition*. 1997;17:457-85.
117. Chakravarthy MV, Davis BS, Booth FW. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2000;89(4):1365-79.
118. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Jr., Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;60(3):513-6.
119. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4139-46.
120. Kostka T, Arsac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *European journal of applied physiology*. 2000;82(1-2):83-90.
121. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2002;12(3):147-61.
122. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2004;18(13):1586-7.
123. Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P, Beaufrere B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(2):638-44.
124. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2004;59(1):10-5.
125. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical journal*. 2001;33(1):19-24.
126. Nguyen TM, Lieberherr M, Fritsch J, Guillozo H, Alvarez ML, Fitouri Z, et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(9):7591-7.

127. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *The Western journal of medicine*. 1997;167(6):435-9.
128. Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(2):220-6.
129. Wassner SJ, Li JB, Sperduto A, Norman ME. Vitamin D Deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in rats. *The Journal of clinical investigation*. 1983;72(1):102-12.
130. Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2003;6(3):295-9.
131. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2002;282(2):E336-47.
132. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(4):643-50.
133. Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Acute treatment with tumour necrosis factor-alpha induces changes in protein metabolism in rat skeletal muscle. *Molecular and cellular biochemistry*. 1993;125(1):11-8.
134. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2002;57(5):M326-32.
135. Guillet C, Zangarelli A, Gachon P, Morio B, Giraudet C, Rousset P, et al. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(12):6017-24.
136. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(2):475-82.
137. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American journal of medicine*. 1999;106(5):506-12.
138. Weindruch R. Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1995;50 Spec No:157-61.
139. Gianni P, Jan KJ, Douglas MJ, Stuart PM, Tarnopolsky MA. Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle. *Experimental gerontology*. 2004;39(9):1391-400.
140. Mecocci P, Fano G, Fulle S, MacGarvey U, Shinobu L, Polidori MC, et al. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free radical biology & medicine*. 1999;26(3-4):303-8.

141. Cakatay U, Telci A, Kayali R, Tekeli F, Akcay T, Sivas A. Relation of aging with oxidative protein damage parameters in the rat skeletal muscle. *Clinical biochemistry*. 2003;36(1):51-5.
142. Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA, Yang H, Guo ZM, Kewitt K, et al. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(18):10469-74.
143. McKenzie D, Bua E, McKiernan S, Cao Z, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutations: a causal role in sarcopenia. *European journal of biochemistry / FEBS*. 2002;269(8):2010-5.
144. Russ DW, Kent-Braun JA. Is skeletal muscle oxidative capacity decreased in old age? *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2004;34(4):221-9.
145. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM, et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*. 2003;52(8):1888-96.
146. Yakes FM, Van Houten B. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(2):514-9.
147. Fayet G, Jansson M, Sternberg D, Moslemi AR, Blondy P, Lombes A, et al. Ageing muscle: clonal expansions of mitochondrial DNA point mutations and deletions cause focal impairment of mitochondrial function. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2002;12(5):484-93.
148. Kovalenko SA, Kopsidas G, Kelso JM, Linnane AW. Deltoid human muscle mtDNA is extensively rearranged in old age subjects. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;232(1):147-52.
149. Melov S, Shoffner JM, Kaufman A, Wallace DC. Marked increase in the number and variety of mitochondrial DNA rearrangements in aging human skeletal muscle. *Nucleic acids research*. 1995;23(20):4122-6.
150. Wanagat J, Cao Z, Pathare P, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(2):322-32.
151. Yarovaya NO, Kramarova L, Borg J, Kovalenko SA, Caragounis A, Linnane AW. Age-related atrophy of rat soleus muscle is accompanied by changes in fibre type composition, bioenergy decline and mtDNA rearrangements. *Biogerontology*. 2002;3(1-2):25-7.
152. Zhang C, Liu VW, Addessi CL, Sheffield DA, Linnane AW, Nagley P. Differential occurrence of mutations in mitochondrial DNA of human skeletal muscle during aging. *Human mutation*. 1998;11(5):360-71.
153. Bua EA, McKiernan SH, Wanagat J, McKenzie D, Aiken JM. Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002;92(6):2617-24.
154. Durmuş D, Cantürk F. Yaşlanma ile Kastaki Değişimler, Beslenme ve Egzersiz. *Türk Geriatri Dergisi* 2005;8:37-43.

155. Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of ageing and development*. 2003;124(3):287-99.
156. Morley JE. Anorexia, body composition, and ageing. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2001;4(1):9-13.
157. Morley JE, Kumar VB, Mattammal MB, Farr S, Morley PM, Flood JF. Inhibition of feeding by a nitric oxide synthase inhibitor: effects of aging. *European journal of pharmacology*. 1996;311(1):15-9.
158. Morley JE, Thomas DR. Anorexia and aging: pathophysiology. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1999;15(6):499-503.
159. MacIntosh CG, Andrews JM, Jones KL, Wishart JM, Morris HA, Jansen JB, et al. Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(5):999-1006.
160. Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Guezennec CY, et al. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *The American journal of physiology*. 1995;268(2 Pt 1):E328-35.
161. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(12):4481-90.
162. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *The American journal of physiology*. 1999;277(3 Pt 1):E513-20.
163. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *The Journal of clinical investigation*. 1998;101(9):2000-7.
164. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(2):250-8.
165. Pannemans DL, Halliday D, Westerterp KR. Whole-body protein turnover in elderly men and women: responses to two protein intakes. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;61(1):33-8.
166. Walrand S, Short KR, Bigelow ML, Sweatt AJ, Hutson SM, Nair KS. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;295(4):E921-8.
167. Castaneda C, Dolnikowski GG, Dallal GE, Evans WJ, Crim MC. Protein turnover and energy metabolism of elderly women fed a low-protein diet. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(1):40-8.
168. Pannemans DL, Wagenmakers AJ, Westerterp KR, Schaafsma G, Halliday D. Effect of protein source and quantity on protein metabolism in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(6):1228-35.
169. Beaufrere B, Dangin M, Boirie Y. The 'fast' and 'slow' protein concept. *Nestle Nutrition workshop series Clinical & performance programme*. 2000;3:121-31; discussion 31-3.

170. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrere B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14930-5.
171. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, Zhang XJ, Wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Experimental gerontology*. 2006;41(2):215-9.
172. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(5):1562s-6s.
173. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *The Journal of nutrition*. 2000;130(11):2630-5.
174. Rieu I, Sornet C, Bayle G, Prugnaud J, Pouyet C, Balage M, et al. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. *The Journal of nutrition*. 2003;133(4):1198-205.
175. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):109-27.
176. Campbell WW, Crim MC, Dallal GE, Young VR, Evans WJ. Increased protein requirements in elderly people: new data and retrospective reassessments. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;60(4):501-9.
177. Millward DJ. Optimal intakes of protein in the human diet. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(2):403-13.
178. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Gachon P, Genest M, Bayle G, et al. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;278(5):E902-9.
179. Arnal MA, Mosoni L, Dardevet D, Ribeyre MC, Bayle G, Prugnaud J, et al. Pulse protein feeding pattern restores stimulation of muscle protein synthesis during the feeding period in old rats. *The Journal of nutrition*. 2002;132(5):1002-8.
180. Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;280(2):E203-8.
181. Williamson DL, Godard MP, Porter DA, Costill DL, Trappe SW. Progressive resistance training reduces myosin heavy chain coexpression in single muscle fibers from older men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000;88(2):627-33.
182. Hurley BF, Hagberg JM. Optimizing health in older persons: aerobic or strength training? *Exercise and sport sciences reviews*. 1998;26:61-89.

183. Schulte JN, Yarasheski KE. Effects of resistance training on the rate of muscle protein synthesis in frail elderly people. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2001;11 Suppl:S111-8.
184. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *The American journal of physiology*. 1993;265(2 Pt 1):E210-4.
185. Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *The American journal of physiology*. 1995;268(3 Pt 1):E422-7.
186. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(3):Cd002759.
187. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2007;26(4):389-99.
188. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71(2):109-14.
189. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2008;32(6):656-9.
190. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2008;27(6):793-9.
191. Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2009;12(1):72-7.
192. Morley JE, Anker SD, Evans WJ. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(1):47-55.
193. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010;13(1):1-7.
194. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(7):1839-48.
195. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):724-8.
196. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcified tissue international*. 2013;93(3):201-10.
197. Mijnders DM, Meijers JM, Halfens RJ, ter Borg S, Luiking YC, Verlaan S, et al. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(3):170-8.

198. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;52(2):214-8.
199. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, Christiansen C. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clinical physiology* (Oxford, England). 1991;11(4):331-41.
200. Tothill P. Dual-energy X-ray absorptiometry for the measurement of bone and soft tissue composition. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 1995;14(5):263-8.
201. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(3):305-9.
202. Delmonico MJ, Kostek MC, Johns J, Hurley BF, Conway JM. Can dual energy X-ray absorptiometry provide a valid assessment of changes in thigh muscle mass with strength training in older adults? *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(12):1372-8.
203. McIsaac HK, Thordarson DS, Shafran R, Rachman S, Poole G. Claustrophobia and the magnetic resonance imaging procedure. *Journal of behavioral medicine*. 1998;21(3):255-68.
204. Sierra M, Machado C. Magnetic resonance imaging in patients with implantable cardiac devices. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2008;9(4):232-8.
205. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Family practice*. 2012;29 Suppl 1:i44-i8.
206. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age* (Dordrecht, Netherlands). 2013;35(6):2377-88.
207. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(3 Suppl):436s-48s.
208. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exercise and sport sciences reviews*. 1990;18:193-224.
209. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2004;23(5):1226-43.
210. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2001;17(3):248-53.
211. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2001;17(7-8):534-41.
212. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1997;52(3):M129-36.

213. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2000;89(2):465-71.
214. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Riviere D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(8):1120-4.
215. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Sarkar SR, Zhu F, Kaysen GA, et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2006;101(3):945-9.
216. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011;40(4):423-9.
217. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2003;95(5):1851-60.
218. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging clinical and experimental research*. 2004;16(6):481-6.
219. Callahan D, Phillips E, Carabello R, Frontera WR, Fielding RA. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging clinical and experimental research*. 2007;19(3):194-9.
220. Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1989;66(2):943-8.
221. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;48(3):361-6.
222. Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2000;55(6):M350-5.
223. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008;63(2):160-4.
224. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(6):538-44.
225. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(5):743-9.
226. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age and ageing*. 1996;25(5):386-91.

227. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2000;55(4):M221-31.
228. Vermeulen J, Neyens JC, van Rossum E, Spreeuwenberg MD, de Witte LP. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2011;11:33.
229. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1986;67(6):387-9.
230. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(5):604-9.
231. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(6):403-9.
232. 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(2):95-101.
233. Dam TT, Peters KW, Fragala M, Cawthon PM, Harris TB, McLean R, et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(5):584-90.
234. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(5):547-58.
235. Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(3):387-99.
236. Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2013;49(1):111-7.
237. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the ilSIRENTE study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(5):652-8.
238. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(11):1602-9.
239. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):889-96.
240. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women.

International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2004;28(2):234-41.

241. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):897-904.

242. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(12):2955-9.

243. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *Jama*. 1999;281(6):558-60.

244. Visser M, Harris TB, Langlois J, Hannan MT, Roubenoff R, Felson DT, et al. Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham Heart Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1998;53(3):M214-21.

245. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *American journal of epidemiology*. 2002;156(2):110-21.

246. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, Cauley JA, Kronmal RA, Robbins J, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(3):584-90.

247. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):721-9.

248. Short KR, Nair KS. The effect of age on protein metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2000;3(1):39-44.

249. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatrics & gerontology international*. 2012;12(3):388-96.

250. Miller MD, Crotty M, Giles LC, Bannerman E, Whitehead C, Cobiack L, et al. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(7):1272-7.

251. Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Izawa S, et al. [Anthropometric measurements as a predictor of mortality of community-dwelling Japanese elderly: the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE)]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics*. 2007;44(2):212-8.

252. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(5):1339-46.

253. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(1):72-7.
254. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Current topics in developmental biology*. 2005;68:123-48.
255. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet ED, Khalil A, Dionne IJ. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(12):2277-83.
256. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(5):460-6.
257. Abellan van Kan G, Andre E, Bischoff Ferrari HA, Boirie Y, Onder G, Pahor M, et al. Carla Task Force on Sarcopenia: propositions for clinical trials. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):700-7.
258. Montero-Fernandez N, Serra-Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2013;49(1):131-43.
259. Lee JS, Auyeung TW, Kwok T, Lau EM, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology*. 2007;53(6):404-10.
260. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR. Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clinics in geriatric medicine*. 2006;22(2):239-56; vii.
261. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081-93.
262. Misic MM, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults. *Gerontology*. 2007;53(5):260-6.
263. Lemura LM, von Duvillard SP, Mookerjee S. The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2000;40(1):1-10.
264. Lepretre PM, Vogel T, Brechat PH, Dufour S, Richard R, Kaltenbach G, et al. Impact of short-term aerobic interval training on maximal exercise in sedentary aged subjects. *International journal of clinical practice*. 2009;63(10):1472-8.
265. Visvanathan R, Chapman I. Preventing sarcopaenia in older people. *Maturitas*. 2010;66(4):383-8.
266. Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB, Sinacore DR. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. *The American journal of physiology*. 1999;277(1 Pt 1):E118-25.
267. Jozsi AC, Campbell WW, Joseph L, Davey SL, Evans WJ. Changes in power with resistance training in older and younger men and women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1999;54(11):M591-6.

268. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England journal of medicine*. 1994;330(25):1769-75.
269. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1988;64(3):1038-44.
270. Roth SM, Martel GF, Ivey FM, Lemmer JT, Tracy BL, Metter EJ, et al. Skeletal muscle satellite cell characteristics in young and older men and women after heavy resistance strength training. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(6):B240-7.
271. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105.
272. Bischoff Ferrari HA. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):737-41.
273. Wall BT, Hamer HM, de Lange A, Kiskini A, Groen BB, Senden JM, et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2013;32(3):412-9.
274. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2003;18(2):343-51.
275. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009;20(2):315-22.
276. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(6):1113-8.
277. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):611-5.
278. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2010;11(6):391-6.
279. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*. 2002;288(14):1723-7.

280. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2001;161(9):1194-203.
281. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tyllavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):150-5.
282. Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2008;27(5):675-84.
283. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(1):18-23.
284. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):542-59.
285. Bouillanne O, Curis E, Hamon-Vilcot B, Nicolis I, Chretien P, Schauer N, et al. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(2):186-92.
286. Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M, Kjaer M. Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *The Journal of physiology*. 2001;535(Pt 1):301-11.
287. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1630-7.
288. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013;29(1):29-36.
289. Wolfe R, Ferrando A, Sheffield-Moore M, Urban R. Testosterone and muscle protein metabolism. *Mayo Clinic proceedings*. 2000;75 Suppl:S55-9; discussion S9-60.
290. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Wolfe RR, Urban RJ. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(1):358-62.
291. Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*. 2010;151(2):628-38.
292. Haren MT, Siddiqui AM, Armbrecht HJ, Kevorkian RT, Kim MJ, Haas MJ, et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient

accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *International journal of andrology*. 2011;34(1):55-68.

293. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(10):1327-51.

294. Perry HM, 3rd, Miller DK, Patrick P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism: clinical and experimental*. 2000;49(8):1085-91.

295. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(9):4078-88.

296. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(1):39-52.

297. Weikert C, Pischon T, Weikert S. Adverse events associated with testosterone administration. *The New England journal of medicine*. 2010;363(19):1865; author reply 6-7.

298. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(8):2670-7.

299. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2012;343(3):540-6.

300. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR, et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;79(5):1361-6.

301. Thompson JL, Butterfield GE, Gylfadottir UK, Yesavage J, Marcus R, Hintz RL, et al. Effects of human growth hormone, insulin-like growth factor I, and diet and exercise on body composition of obese postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(5):1477-84.

302. Freedman RJ, Malkovska V, LeRoith D, Collins MT. Hodgkin lymphoma in temporal association with growth hormone replacement. *Endocrine journal*. 2005;52(5):571-5.

303. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000;141(11):4255-61.

304. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacology & therapeutics*. 2009;121(3):227-52.

305. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and

attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001;104(12):1430-5.

306. Garcia JM, Polvino WJ. Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers. *The oncologist*. 2007;12(5):594-600.

307. DeBoer MD. Update on melanocortin interventions for cachexia: progress toward clinical application. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2010;26(2):146-51.

308. Scarlett JM, Bowe DD, Zhu X, Batra AK, Grant WF, Marks DL. Genetic and pharmacologic blockade of central melanocortin signaling attenuates cardiac cachexia in rodent models of heart failure. *The Journal of endocrinology*. 2010;206(1):121-30.

309. von Haehling S, Stepney R, Anker SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *International journal of cardiology*. 2010;144(3):347-9.

310. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *The New England journal of medicine*. 2003;348(12):1085-95.

311. Markison S, Foster AC, Chen C, Brookhart GB, Hesse A, Hoare SR, et al. The regulation of feeding and metabolic rate and the prevention of murine cancer cachexia with a small-molecule melanocortin-4 receptor antagonist. *Endocrinology*. 2005;146(6):2766-73.

312. Krakoff J, Ma L, Kobes S, Knowler WC, Hanson RL, Bogardus C, et al. Lower metabolic rate in individuals heterozygous for either a frameshift or a functional missense MC4R variant. *Diabetes*. 2008;57(12):3267-72.

313. Mo Q, Lu SF, Simon NG. Dehydroepiandrosterone and its metabolites: differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2006;99(1):50-8.

314. Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs & aging*. 2007;24(3):173-85.

315. Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2002;57(4):B158-65.

316. Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(6):997-1002.

317. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu EE, et al. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2003;163(6):720-7.

318. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics perspectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(8):746-56.

319. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*. 2007;58(1):7-18.
320. Taaffe DR, Newman AB, Haggerty CL, Colbert LH, de Rekeneire N, Visser M, et al. Estrogen replacement, muscle composition, and physical function: The Health ABC Study. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(10):1741-7.
321. Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET. Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000;4(3):156-61.
322. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The effect of tibolone on fat mass, fat-free mass, and total body water in postmenopausal women. *Endocrinology*. 2001;142(11):4813-7.
323. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003;289(24):3243-53.
324. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2613-20.
325. Ceddia RB, William WN, Jr., Curi R. The response of skeletal muscle to leptin. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2001;6:D90-7.
326. Trostler N, Romsos DR, Bergen WG, Leveille GA. Skeletal muscle accretion and turnover in lean and obese (ob/ob) mice. *Metabolism: clinical and experimental*. 1979;28(9):928-33.
327. Sainz N, Rodriguez A, Catalan V, Becerril S, Ramirez B, Gomez-Ambrosi J, et al. Leptin administration favors muscle mass accretion by decreasing FoxO3a and increasing PGC-1alpha in ob/ob mice. *PloS one*. 2009;4(9):e6808.
328. Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*. 2005;146(8):3547-57.
329. Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *The American journal of medicine*. 1994;96(1):35-41.
330. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science (New York, NY)*. 2002;296(5572):1486-8.
331. Amirouche A, Durieux AC, Banzet S, Koulmann N, Bonnefoy R, Mouret C, et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2009;150(1):286-94.
332. Seibert MJ, Xue QL, Fried LP, Walston JD. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(8):1093-6.
333. Gentry BA, Ferreira JA, Phillips CL, Brown M. Hindlimb skeletal muscle function in myostatin-deficient mice. *Muscle & nerve*. 2011;43(1):49-57.

334. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Annals of neurology*. 2008;63(5):561-71.
335. Murphy KT, Koopman R, Naim T, Leger B, Trieu J, Ibebunjo C, et al. Antibody-directed myostatin inhibition in 21-month-old mice reveals novel roles for myostatin signaling in skeletal muscle structure and function. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(11):4433-42.
336. Murphy KT, Chee A, Gleeson BG, Naim T, Swiderski K, Koopman R, et al. Antibody-directed myostatin inhibition enhances muscle mass and function in tumor-bearing mice. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;301(3):R716-26.
337. Onder G, Vedova CD, Pahor M. Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Current pharmaceutical design*. 2006;12(16):2057-64.
338. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9310):926-30.
339. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Insera F, Ferder L, et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(9):1096-8.
340. Browatzki M, Larsen D, Pfeiffer CA, Gehrke SG, Schmidt J, Kranzhofer A, et al. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. *Journal of vascular research*. 2005;42(5):415-23.
341. Payne GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2006;13(4):343-52.
342. Sumukadas D, Struthers AD, McMurdo ME. Sarcopenia--a potential target for Angiotensin-converting enzyme inhibition? *Gerontology*. 2006;52(4):237-42.
343. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;177(8):867-74.
344. Dossegger L, Aldor E, Baird MG, Braun S, Cleland JG, Donaldson R, et al. Influence of angiotensin converting enzyme inhibition on exercise performance and clinical symptoms in chronic heart failure: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *European heart journal*. 1993;14 Suppl C:18-23.
345. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, Struthers AD, McMurdo ME. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: a randomised double blind placebo controlled trial. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;88(4):373-7.
346. Peters R, Beckett N, Burch L, de Vernejoul MC, Liu L, Duggan J, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor

- (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age and ageing*. 2010;39(5):609-16.
347. Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Leiva L, Backhouse C, Hirsch S. Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects. A double blind trial. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2009;10(2):77-84.
348. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9346):1623-30.
349. Armitage J, Bowman L, Collins R, Parish S, Tobert J. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC clinical pharmacology*. 2009;9:6.
350. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2008;63(4):369-75.
351. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacological research*. 2006;53(6):482-91.
352. Lamont LS, Brown T, Riebe D, Caldwell M. The major components of human energy balance during chronic beta-adrenergic blockade. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2000;20(4):247-50.
353. Kung T, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Expert opinion on investigational drugs*. 2010;19(4):579-85.
354. Anker S, Lechat P, Dargie H. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS II-study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:156A-7A.
355. Potsch MS, Tschirner A, Palus S, von Haehling S, Doehner W, Beadle J, et al. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2014;5(2):149-58.
356. Stewart Coats AJ, Srinivasan V, Surendran J, Chiramana H, Vangipuram SR, Bhatt NN, et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2(4):201-7.
357. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(6):2511-5.
358. Timmerman KL, Lee JL, Fujita S, Dhanani S, Dreyer HC, Fry CS, et al. Pharmacological vasodilation improves insulin-stimulated muscle protein

- anabolism but not glucose utilization in older adults. *Diabetes*. 2010;59(11):2764-71.
359. Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2004;17(5):449-59.
360. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and physics of lipids*. 2003;126(1):1-27.
361. Magee P, Pearson S, Allen J. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids in health and disease*. 2008;7:24.
362. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004;90(4):464-70.
363. von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart--pathophysiology and therapeutic implications. *Basic research in cardiology*. 2004;99(1):18-28.
364. von Haehling S, Genth-Zotz S, Anker SD, Volk HD. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *International journal of cardiology*. 2002;85(1):173-83.
365. Haslett P, Hempstead M, Seidman C, Diakun J, Vasquez D, Freedman VH, et al. The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS research and human retroviruses*. 1997;13(12):1047-54.
366. Steffen BT, Lees SJ, Booth FW. Anti-TNF treatment reduces rat skeletal muscle wasting in monocrotaline-induced cardiac cachexia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2008;105(6):1950-8.
367. Carroll CC, Dickinson JM, LeMoine JK, Haus JM, Weinheimer EM, Hollon CJ, et al. Influence of acetaminophen and ibuprofen on in vivo patellar tendon adaptations to knee extensor resistance exercise in older adults. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2011;111(2):508-15.
368. Goodyear LJ. The exercise pill--too good to be true? *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1842-4.
369. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2012;9(1):33.
370. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003;58(1):11-9.
371. Candow DG, Chilibeck PD. Effect of creatine supplementation during resistance training on muscle accretion in the elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. 2007;11(2):185-8.
372. Dawson-Hughes B, Castaneda-Sceppa C, Harris SS, Palermo NJ, Cloutier G, Ceglia L, et al. Impact of supplementation with bicarbonate on lower-extremity muscle performance in older men and women. *Osteoporosis international : a*

- journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010;21(7):1171-9.
373. Kunkel SD, Suneja M, Ebert SM, Bongers KS, Fox DK, Malmberg SE, et al. mRNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass. *Cell metabolism*. 2011;13(6):627-38.
 374. Kunkel SD, Elmore CJ, Bongers KS, Ebert SM, Fox DK, Dyle MC, et al. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. *PloS one*. 2012;7(6):e39332.
 375. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes care*. 2010;33(7):1497-9.
 376. Khamseh M, Malek M, Aghili R, Emami Z. Sarcopenia and diabetes: pathogenesis and consequences. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11:230-4.
 377. Rodriguez-Moctezuma JR, Robles-Lopez G, Lopez-Carmona JM, Gutierrez-Rosas MJ. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005;7(2):189-92.
 378. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, Banazadeh Z, Najafi L, Khamseh ME. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2014;13(1):88.
 379. Cai D, Frantz JD, Tawa NE, Jr., Melendez PA, Oh BC, Lidov HG, et al. IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*. 2004;119(2):285-98.
 380. Bonuccelli G, Sotgia F, Capozza F, Gazzerri E, Minetti C, Lisanti MP. Localized treatment with a novel FDA-approved proteasome inhibitor blocks the degradation of dystrophin and dystrophin-associated proteins in mdx mice. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2007;6(10):1242-8.
 381. Gazzerri E, Assereto S, Bonetto A, Sotgia F, Scarfi S, Pistorio A, et al. Therapeutic potential of proteasome inhibition in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *The American journal of pathology*. 2010;176(4):1863-77.
 382. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*. 1994;76(4):597-8.
 383. Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F. Introduction to galectins. *Glycoconjugate journal*. 2004;19(7-9):433-40.
 384. Rabinovich GA. Galectins: an evolutionarily conserved family of animal lectins with multifunctional properties; a trip from the gene to clinical therapy. *Cell death and differentiation*. 1999;6(8):711-21.
 385. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends in immunology*. 2002;23(6):313-20.
 386. Hirabayashi J, Hashidate T, Arata Y, Nishi N, Nakamura T, Hirashima M, et al. Oligosaccharide specificity of galectins: a search by frontal affinity chromatography. *Biochimica et biophysica acta*. 2002;1572(2-3):232-54.

387. Dumić J, Dabelić S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et biophysica acta*. 2006;1760(4):616-35.
388. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochimica et biophysica acta*. 2002;1572(2-3):263-73.
389. Liu Z, Zhang Q, Peng H, Zhang WZ. Animal lectins: potential antitumor therapeutic targets in apoptosis. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2012;168(3):629-37.
390. Viguier M, Advedissian T, Delacour D, Poirier F, Deshayes F. Galectins in epithelial functions. *Tissue barriers*. 2014;2:e29103.
391. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(33):20807-10.
392. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconjugate journal*. 2004;19(7-9):507-15.
393. Liao DI, Kapadia G, Ahmed H, Vasta GR, Herzberg O. Structure of S-lectin, a developmentally regulated vertebrate beta-galactoside-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(4):1428-32.
394. Vyakarnam A, Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Evidence for a role for galectin-1 in pre-mRNA splicing. *Molecular and cellular biology*. 1997;17(8):4730-7.
395. Seelenmeyer C, Wegehinkel S, Tews I, Kunzler M, Aebi M, Nickel W. Cell surface counter receptors are essential components of the unconventional export machinery of galectin-1. *The Journal of cell biology*. 2005;171(2):373-81.
396. Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie*. 2001;83(7):667-76.
397. Gauthier L, Rossi B, Roux F, Termine E, Schiff C. Galectin-1 is a stromal cell ligand of the pre-B cell receptor (BCR) implicated in synapse formation between pre-B and stromal cells and in pre-BCR triggering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(20):13014-9.
398. Rossi B, Espeli M, Schiff C, Gauthier L. Clustering of pre-B cell integrins induces galectin-1-dependent pre-B cell receptor relocalization and activation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;177(2):796-803.
399. Yu X, Siegel R, Roeder RG. Interaction of the B cell-specific transcriptional coactivator OCA-B and galectin-1 and a possible role in regulating BCR-mediated B cell proliferation. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(22):15505-16.
400. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature*. 1995;378(6558):736-9.
401. Hernandez JD, Baum LG. Ah, sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate. *Glycobiology*. 2002;12(10):127r-36r.
402. Hahn HP, Pang M, He J, Hernandez JD, Yang RY, Li LY, et al. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death. *Cell death and differentiation*. 2004;11(12):1277-86.

403. Matarrese P, Tinari A, Mormone E, Bianco GA, Toscano MA, Ascione B, et al. Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(8):6969-85.
404. Stowell SR, Karmakar S, Stowell CJ, Dias-Baruffi M, McEver RP, Cummings RD. Human galectin-1, -2, and -4 induce surface exposure of phosphatidylserine in activated human neutrophils but not in activated T cells. *Blood*. 2007;109(1):219-27.
405. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, Croci DO, Correale J, Hernandez JD, et al. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nature immunology*. 2007;8(8):825-34.
406. Garin MI, Chu CC, Golshayan D, Cernuda-Morollon E, Wait R, Lechler RI. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood*. 2007;109(5):2058-65.
407. Barrionuevo P, Beigier-Bompadre M, Ilarregui JM, Toscano MA, Bianco GA, Isturiz MA, et al. A novel function for galectin-1 at the crossroad of innate and adaptive immunity: galectin-1 regulates monocyte/macrophage physiology through a nonapoptotic ERK-dependent pathway. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(1):436-45.
408. Correa SG, Sotomayor CE, Aoki MP, Maldonado CA, Rabinovich GA. Opposite effects of galectin-1 on alternative metabolic pathways of L-arginine in resident, inflammatory, and activated macrophages. *Glycobiology*. 2003;13(2):119-28.
409. Fulcher JA, Hashimi ST, Levroney EL, Pang M, Gurney KB, Baum LG, et al. Galectin-1-matured human monocyte-derived dendritic cells have enhanced migration through extracellular matrix. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;177(1):216-26.
410. Perone MJ, Larregina AT, Shufesky WJ, Papworth GD, Sullivan ML, Zahorchak AF, et al. Transgenic galectin-1 induces maturation of dendritic cells that elicit contrasting responses in naive and activated T cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;176(12):7207-20.
411. Pacienza N, Pozner RG, Bianco GA, D'Atri LP, Croci DO, Negrotto S, et al. The immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1 triggers human platelet activation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2008;22(4):1113-23.
412. Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, Garcia M, Orsal AS, Cordo-Russo R, et al. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nature medicine*. 2007;13(12):1450-7.
413. Bianco GA, Toscano MA, Ilarregui JM, Rabinovich GA. Impact of protein-glycan interactions in the regulation of autoimmunity and chronic inflammation. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(5):349-56.
414. Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, Tailor H, Riera CM, Hirabayashi J, et al. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis. *The Journal of experimental medicine*. 1999;190(3):385-98.

415. Toscano MA, Commodaro AG, Ilarregui JM, Bianco GA, Liberman A, Serra HM, et al. Galectin-1 suppresses autoimmune retinal disease by promoting concomitant Th2- and T regulatory-mediated anti-inflammatory responses. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2006;176(10):6323-32.
416. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology*. 2006;16(11):137r-57r.
417. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nature reviews Cancer*. 2005;5(1):29-41.
418. Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E, Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation. *Oncogene*. 2001;20(51):7486-93.
419. Elad-Sfadia G, Haklai R, Ballan E, Gabius HJ, Kloog Y. Galectin-1 augments Ras activation and diverts Ras signals to Raf-1 at the expense of phosphoinositide 3-kinase. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(40):37169-75.
420. Camby I, Belot N, Lefranc F, Sadeghi N, de Launoit Y, Kaltner H, et al. Galectin-1 modulates human glioblastoma cell migration into the brain through modifications to the actin cytoskeleton and levels of expression of small GTPases. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2002;61(7):585-96.
421. Mathieu V, Le Mercier M, De Neve N, Sauvage S, Gras T, Roland I, et al. Galectin-1 knockdown increases sensitivity to temozolomide in a B16F10 mouse metastatic melanoma model. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(10):2399-410.
422. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, Toscano MA, Ilarregui JM, Bravo A, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer cell*. 2004;5(3):241-51.
423. Gandhi MK, Moll G, Smith C, Dua U, Lambley E, Ramuz O, et al. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;110(4):1326-9.
424. Juszczynski P, Ouyang J, Monti S, Rodig SJ, Takeyama K, Abramson J, et al. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(32):13134-9.
425. Thijssen VL, Postel R, Brandwijk RJ, Dings RP, Nesmelova I, Satijn S, et al. Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(43):15975-80.
426. Jung EJ, Moon HG, Cho BI, Jeong CY, Joo YT, Lee YJ, et al. Galectin-1 expression in cancer-associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast cancer. *International journal of cancer*. 2007;120(11):2331-8.
427. Sakaguchi M, Shingo T, Shimazaki T, Okano HJ, Shiwa M, Ishibashi S, et al. A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(18):7112-7.

428. Puche AC, Key B. Identification of cells expressing galectin-1, a galactose-binding receptor, in the rat olfactory system. *The Journal of comparative neurology*. 1995;357(4):513-23.
429. Puche AC, Poirier F, Hair M, Bartlett PF, Key B. Role of galectin-1 in the developing mouse olfactory system. *Developmental biology*. 1996;179(1):274-87.
430. Plachta N, Annaheim C, Bissiere S, Lin S, Ruegg M, Hoving S, et al. Identification of a lectin causing the degeneration of neuronal processes using engineered embryonic stem cells. *Nature neuroscience*. 2007;10(6):712-9.
431. Horie H, Inagaki Y, Sohma Y, Nozawa R, Okawa K, Hasegawa M, et al. Galectin-1 regulates initial axonal growth in peripheral nerves after axotomy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(22):9964-74.
432. Cooper DN, Barondes SH. Evidence for export of a muscle lectin from cytosol to extracellular matrix and for a novel secretory mechanism. *The Journal of cell biology*. 1990;110(5):1681-91.
433. Cooper DN, Massa SM, Barondes SH. Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *The Journal of cell biology*. 1991;115(5):1437-48.
434. Chan J, O'Donoghue K, Gavina M, Torrente Y, Kennea N, Mehmet H, et al. Galectin-1 induces skeletal muscle differentiation in human fetal mesenchymal stem cells and increases muscle regeneration. *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2006;24(8):1879-91.
435. Georgiadis V, Stewart HJ, Pollard HJ, Tavsanoglu Y, Prasad R, Horwood J, et al. Lack of galectin-1 results in defects in myoblast fusion and muscle regeneration. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 2007;236(4):1014-24.
436. Shoji H, Deltour L, Nakamura T, Tajbakhsh S, Poirier F. Expression pattern and role of Galectin1 during early mouse myogenesis. *Development, growth & differentiation*. 2009;51(7):607-15.
437. Svensson A, Tagerud S. Galectin-1 expression in innervated and denervated skeletal muscle. *Cellular & molecular biology letters*. 2009;14(1):128-38.
438. Lobsanov YD, Gitt MA, Leffler H, Barondes S, Rini JM. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the human dimeric S-Lac lectin (L-14-II). *Journal of molecular biology*. 1993;233(3):553-5.
439. Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(21):13047-52.
440. Mehul B, Hughes RC. Plasma membrane targeting, vesicular budding and release of galectin 3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. *Journal of cell science*. 1997;110 (Pt 10):1169-78.
441. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconjugate journal*. 2004;19(7-9):575-81.
442. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconjugate journal*. 2004;19(7-9):527-35.

443. Ochieng J, Green B, Evans S, James O, Warfield P. Modulation of the biological functions of galectin-3 by matrix metalloproteinases. *Biochimica et biophysica acta*. 1998;1379(1):97-106.
444. Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(4):1213-7.
445. Hsu DK, Yang RY, Liu FT. Galectins in apoptosis. *Methods in enzymology*. 2006;417:256-73.
446. Yoshii T, Fukumori T, Honjo Y, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(9):6852-7.
447. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature*. 2001;409(6821):733-9.
448. Partridge EA, Le Roy C, Di Guglielmo GM, Pawling J, Cheung P, Granovsky M, et al. Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science (New York, NY)*. 2004;306(5693):120-4.
449. Chen HY, Sharma BB, Yu L, Zuberi R, Weng IC, Kawakami Y, et al. Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3-deficient mast cells exhibit impaired mediator release and defective JNK expression. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;177(8):4991-7.
450. Cortegano I, del Pozo V, Cardaba B, de Andres B, Gallardo S, del Amo A, et al. Galectin-3 down-regulates IL-5 gene expression on different cell types. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1998;161(1):385-9.
451. Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1996;156(10):3939-44.
452. Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simard M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2002;168(4):1813-22.
453. Swarte VV, Mebius RE, Joziassse DH, Van den Eijnden DH, Kraal G. Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *European journal of immunology*. 1998;28(9):2864-71.
454. Mina-Osorio P, Soto-Cruz I, Ortega E. A role for galectin-3 in CD13-mediated homotypic aggregation of monocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;353(3):605-10.
455. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(3):389-97.
456. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2002;1572(2-3):285-93.
457. Ashery U, Yizhar O, Rotblat B, Elad-Sfadia G, Barkan B, Haklai R, et al. Spatiotemporal organization of Ras signaling: rasosomes and the galectin switch. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26(4-6):471-95.

458. Shimura T, Takenaka Y, Tsutsumi S, Hogan V, Kikuchi A, Raz A. Galectin-3, a novel binding partner of beta-catenin. *Cancer research*. 2004;64(18):6363-7.
459. Nakahara S, Oka N, Raz A. On the role of galectin-3 in cancer apoptosis. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2005;10(2):267-75.
460. Cecchinelli B, Lavra L, Rinaldo C, Iacovelli S, Gurtner A, Gasbarri A, et al. Repression of the antiapoptotic molecule galectin-3 by homeodomain-interacting protein kinase 2-activated p53 is required for p53-induced apoptosis. *Molecular and cellular biology*. 2006;26(12):4746-57.
461. Le Marer N, Hughes RC. Effects of the carbohydrate-binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. *Journal of cellular physiology*. 1996;168(1):51-8.
462. O'Driscoll L, Linehan R, Liang YH, Joyce H, Oglesby I, Clynes M. Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), in vitro. *Anticancer research*. 2002;22(6a):3117-25.
463. Moisa A, Fritz P, Eck A, Wehner HD, Murdter T, Simon W, et al. Growth/adhesion-regulatory tissue lectin galectin-3: stromal presence but not cytoplasmic/nuclear expression in tumor cells as a negative prognostic factor in breast cancer. *Anticancer research*. 2007;27(4b):2131-9.
464. John CM, Leffler H, Kahl-Knutsson B, Svensson I, Jarvis GA. Truncated galectin-3 inhibits tumor growth and metastasis in orthotopic nude mouse model of human breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003;9(6):2374-83.
465. Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP, Kim K, Monsigny M. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *The American journal of pathology*. 1998;152(5):1199-208.
466. Nachtigal M, Ghaffar A, Mayer EP. Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in ApoE-deficient mice. *The American journal of pathology*. 2008;172(1):247-55.
467. Iacobini C, Amadio L, Oddi G, Ricci C, Barsotti P, Missori S, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003;14(8 Suppl 3):S264-70.
468. Pugliese G, Pricci F, Iacobini C, Leto G, Amadio L, Barsotti P, et al. Accelerated diabetic glomerulopathy in galectin-3/AGE receptor 3 knockout mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(13):2471-9.
469. Cao Z, Said N, Amin S, Wu HK, Bruce A, Garate M, et al. Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(44):42299-305.
470. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
471. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.

472. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milan, Italy)*. 2001;13(4):293-7.
473. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
474. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1991;4(3):173-8.
475. Bennie S, Brunner K, Dizon A, Feitz H. Measurements of balance: comparison of the timed "up and go" test and the functional reach test with the berg balance scale. *J Phys Ther Sci*. 2003;15:93-7.
476. Al Snih S, Graham JE, Ray LA, Samper-Ternent R, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and incidence of activities of daily living disability among older Mexican Americans. *Journal of rehabilitation medicine*. 2009;41(11):892-7.
477. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1996;77(12):1251-5.
478. Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2010;29(2):170-4.
479. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *American journal of preventive medicine*. 2003;25(3):226-31.
480. Lee SG, Lee YH, Kim KJ, Lee W, Kwon OH, Kim JH. Additive association of vitamin D insufficiency and sarcopenia with low femoral bone mineral density in noninstitutionalized elderly population: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2010. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(11):2789-99.
481. Ryu M, Jo J, Lee Y, Chung YS, Kim KM, Baek WC. Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age and ageing*. 2013;42(6):734-40.
482. Clough GF, Turzyniecka M, Walter L, Krentz AJ, Wild SH, Chipperfield AJ, et al. Muscle microvascular dysfunction in central obesity is related to muscle insulin insensitivity but is not reversed by high-dose statin treatment. *Diabetes*. 2009;58(5):1185-91.
483. Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clinical interventions in aging*. 2012;7:585-91.
484. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Tanimoto K, Shishikura K, Sugiura Y, et al. Association of sarcopenia with functional decline in community-dwelling

- elderly subjects in Japan. *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(4):958-63.
485. Velazquez Alva Mdel C, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velazquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutricion hospitalaria*. 2013;28(2):514-21.
486. Liu LK, Lee WJ, Chen LY, Hwang AC, Lin MH, Peng LN, et al. Sarcopenia, and its association with cardiometabolic and functional characteristics in Taiwan: results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14 Suppl 1:36-45.
487. Hsu YH, Liang CK, Chou MY, Liao MC, Lin YT, Chen LK, et al. Association of cognitive impairment, depressive symptoms and sarcopenia among healthy older men in the veterans retirement community in southern Taiwan: a cross-sectional study. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14 Suppl 1:102-8.
488. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashemi F, Schott AM, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age and ageing*. 2013;42(2):196-202.
489. Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(1):30-9.
490. Jones DT, Ganeshaguru K, Anderson RJ, Jackson TR, Bruckdorfer KR, Low SY, et al. Albumin activates the AKT signaling pathway and protects B-chronic lymphocytic leukemia cells from chlorambucil- and radiation-induced apoptosis. *Blood*. 2003;101(8):3174-80.
491. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, Goodpaster BH, Tylavsky FA, Nevitt MC, et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and Body Composition Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):531-7.
492. Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;84(1):1-6.
493. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2000;16(2):120-4.
494. Castillo-Martinez L, Colin-Ramirez E, Orea-Tejeda A, Gonzalez Islas DG, Rodriguez Garcia WD, Santillan Diaz C, et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28(9):886-91.
495. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1995;6(1):75-81.

496. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international*. 1994;46(2):534-9.



8. ÖZET

Galektin-3 ve Galektin-1 ile Sarkopeni arasındaki ilişkinin incelenmesi. Dr. Ramazan CİVELEK. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2016.

Sarkopeni, yaygın ve ilerleyici kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir geriatric sendromdur. Etiyolojisinde anabolik hormonlarda azalma, myofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, kas rejenerasyon yeteneğinde azalma, pro-inflamatuar sitokinlerde artma, oksidatif stres artışı, protein sentezinde azalma, proteoliz, nöromusküler bütünlükte bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon sorumlu tutulan mekanizmalardandır. Galektinler beta-galaktoz oligosakkaridlere afinite gösteren lektinlerdir. Galektin-1 başlıca iskelet kası olmak üzere çeşitli dokulardan eksprese edilir ve kas rejenerasyonuna etkileri bulunmaktadır. Galektin-3 çeşitli immün hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında etki göstermesi nedeniyle inflamasyonla ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı Galektin-1 ve Galektin-3 ile sarkopeni arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Bu çalışmaya geriatric polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 30 sarkopenik, 30 normal olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastalara antropometrik ölçümler, kapsamlı geriatric değerlendirme testleri, biyoelektrik-empedans analizi (BİA), el sıkma kuvveti ölçümü, fiziksel performans değerlendirme testleri, serum Galektin-1 ve Galektin-3 düzeyi ölçümü yapıldı. Ortalama $\pm$ SD yaşları $79,0 \pm 6,3$ yıl olan hastaların 17'si erkek (%28,3), 43'ü (%71,7) kadındı. Sarkopenik hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak Galektin-1 düzeyleri daha düşük iken Galektin-3 düzeyleri arasında fark yoktu. Galektin-1 ile kilo, VKİ, albumin, Galektin-3, total kolesterol ve sağ kol faz açısı arasında kuvvetli pozitif, HDL, TG ve sağ bacak faz açısı arasında sınırdan pozitif ve CRP arasında kuvvetli negatif yönde korele saptandı. ROC eğrisi analizine göre sarkopeniyi öngörmeye Galektin-1 için *cut-off* değer 5,68 ng/ml olarak saptandı. Lojistik regresyon analizi sonucunda sarkopeni ile bağımsız ilişkili faktörlerin yaş (OR:1,157), osteoporoz varlığı (OR:9,258) ve ARB kullanımı (OR:0,034) olduğu görüldü. Kas rejenerasyonunda azalma sarkopeni gelişiminde oldukça önemli gözükmemektedir. Galektin-1, yaşlılarda kas kitlesi azalması gözlenmeden kas rejenerasyonunda azalmanın saptanmasına yardımcı olarak sarkopeniyi öngören bir belirteç olarak kullanılabilir. Aynı zamanda Galektin-1 tedavisi ile kas rejenerasyonu sağlanarak sarkopeninin önlenilebileceği ve tedavi edilebileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Galektin-1, Galektin-3, Sarkopeni.

9. SUMMARY

Examining the relationship between Galectin-3 and Galectin-1 with sarcopenia. Ramazan CİVELEK, M.D. Gazi University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2016.

Sarcopenia is a geriatric syndrome characterized by progressive loss of muscle mass and strength. Reduced anabolic hormones, regeneration abilities of muscles, protein synthesis, increased apoptosis in myofibriles, pro-inflamatur cytokines, oxidative stress, proteolysis, neuromuscular impairment and mitochondrial dysfunction play role in its etiology. Galectines are lectins that show affinity to beta-galactose oligosaccharides. Galectin-1 is expressed from various tissues, mainly skeletal muscle, and it effects the muscle regeneration. Galectin-3 plays role in the growth and differentiation of immune cells that it is associated with inflammation. The aim of the study is to evaluate the relation between sarcopenia and Galectin-1 and Galectin-3. This study is conducted in geriatric outpatient clinic with 60 patients including 30 sarcopenic and 30 control patients with 65 years-age and older. Patients' anthropometric measurements, comprehensive geriatric assessment tests, bioelectrical impedance analysis (BIA), hand grip strength, physical performance evaluation tests and serum levels of Galectin- 1 and 3 were measured. Mean age was $79,0 \pm 6,3$ years. Seventeen (%28,3) of patients were male, 43 (%71,7) were female. Galectin-1 level was statistically lower in the sarcopenic group while there were no differences between the levels of Galectin-3. Galectin-1 level was strongly and positively associated with body weight, BMI, albumin, Galectin-3, total cholesterol levels and right arm phase angle, moderately associated with HDL, TG and right leg phase angle and negatively associated with CRP. The *cut-off* value for Galectin-1 predicting sarcopenia according to the ROC curve analysis was 5.68 ng / ml. According to logistic regression analysis, age (OR:1.157), osteoporosis (OR:9.258), and use of ARBs (OR:0.034) were found to be independently associated with sarcopenia. It maybe said that decrease in muscle regeneration is quite important in the development of sarcopenia. Galectin-1 can be used as a marker for predicting sarcopenia and muscle regeneration before the loss in the muscle mass starts. At the same time it can be considered to prevent and to treat sarcopenia with Galectin-1 by providing the muscle regeneration.

Keywords: Galectin-1, Galectin-3, Sarcopenia.

10. EKLER

Ek-1. Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri (GYA)

Barthel Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri (GYA)				
	0=Bağımsız	1=Kontrollü	2=Yardımlı	3=Bağımlı
Banyo				
Giyinme				
Yemek yeme				
Tuvalet				
Transfer				
Kişisel Hijyen				
Yatakta Hareket				
Lokomosyon				
Kontinans				
Toplam Puan				

Ek-2. Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası (EGYA)

Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası (EGYA)	
Telefonu Kullanabilme	Puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	3
Bir kaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	2
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
Alışveriş	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	3
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	2
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	1
Alışveriş yapamaz	0
Yemek Hazırlama	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	3
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	2
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	1
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
Ev Temizliği	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	3
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	2
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	0
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	0
Çamaşır	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	3
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
Yolculuk	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	3
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	2
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İlaçlarını Kullanabilme Sorumluluğu	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	3
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	0
Mali İşler	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	3
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam Puan	.../24

Ek-3. Mini-Nütrisyonel Test (kısa formu) (MNA-SF)

Mini-Nütrisyonel Test					
	0	1	2	3	Puan
VKİ	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon var	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim problemi, çiğneme veya yutma problemi)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
Toplam Skor					.../14

Ek-4. Mini-Mental Test (MMT)

Mini-Mental Test				
	Soru	Cevap	Puan	
Oryantasyon	Tarih		1	
	Gün		1	
	Ay		1	
	Mevsim		1	
	Yıl		1	
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1	
	Kaçıncı kattayız		1	
	Bulunduğumuz şehrin adı		1	
	Ülkenin adı		1	
	Cumhurbaşkanımızın adı		1	
Hafıza (Kayıt Etme)	Şu kelimeleri tekrarlayın: Mavi, şahini lale			
	Hemen hatırlama		3	
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın			
	Kaç tekrarda öğrendi? (Skor yok)			
Dikkat ve Hesaplama	100 den başlamak üzere 7 çıkararak say 93 86 79 72 65 VEYA 'DÜNYA' kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır		5	
	Hatırlama	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla	3	
Lisan	Gösterilen cisimlerin adları KALEM SAAT		1 1	
	Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste: "Sen gidersen, ben de giderim"		1	
Motor Fonksiyon ve Algılama	Verilen direktifleri izleme Kağıdı sağ elinle al		1	
	İkiye katla		1	
	Masaya koy		1	
	Altındaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste (eğitimsiz ise testi yapan okur hasta söyleneni yapar) GÖZLERİNİ KAPA		1	
	Altındaki bölüme bir cümle yazmasını iste, eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler			
	Altındaki şekli kopye etmesini iste, eğitimsiz ise iç içe iki kare şekli çizdirilir		1	
Toplam Puan			30	

Ek-5. Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası (kısa formu) (GDS)

Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası		
Aşağıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir Evet veya Hayır şeklinde yanıt veriniz.		
1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	Hayır	1puan
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	Evet	1puan
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1puan
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	Evet	1puan
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	Hayır	1puan
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	Evet	1puan
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	Hayır	1puan
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	Evet	1puan
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1puan
10. Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
11. Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	Hayır	1puan
12. Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	Evet	1puan
13. Enerji dolu musunuz?	Hayır	1puan
14. Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
15. Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	Evet	1puan
TOPLAM		

11. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

- Adı-soyadı: RAMAZAN CİVELEK
- Doğum tarihi ve yeri: 05.09.1987 - ÇORUM
- Görevi: Asistan Doktor
- Yazışma adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Beşevler, Çankaya/Ankara
- Telefon: 05319932720
- E-mail: rmzncvkl@hotmail.com, rmzncvkl@gmail.com
- Yabancı Dili: İngilizce
- Medeni Hali: Evli

2. EĞİTİM

- 2001-2005 Çorum Atatürk Lisesi
- 2005-2011 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2012-2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3. KATILDIĞI BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- Mart 2013 IX. GÜTF İç Hastalıkları Günleri
- Nisan 2013 5. Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi
- Eylül 2013 10. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi
- Kasım 2013 9. Hipofiz Sempozyumu
- Mart 2014 X. GÜTF İç Hastalıkları Günleri

4. BİLİMSEL YAYINLARI

- Midede malign ülser: İki olgunun analizi. Yusuf Günaydin, **Ramazan Civelek**, Teoman Şakalar, Aydın Çiltaş, Ahmet Özet, Mustafa Benekli. Poster sunumu, 5. Ulusal Gastrointestinal Onkoloji Kongresi Nisan 2013.
- Primer renal nöroendokrin karsinom: İki olgunun takdimi. **Ramazan Civelek**, Yusuf Günaydin, Hacer Demir, Ramazan Yıldız, Ahmet Özet, Mustafa Benekli. Poster sunumu, 10. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi Eylül 2013.
- Adjuvan radyoterapi sonrası pleomorfik sarkom: Olgu takdimi. **Ramazan Civelek**, Yusuf Günaydin, Aydın Çiltaş, Ramazan Yıldız, Mustafa Benekli. Poster sunumu, 10. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi Eylül 2013.

- Kritik yaşlı hastalarda kırılgnlık prognostik bir faktör müdür?. Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu, **Ramazan Civelek**, Mustafa Kemal Kılıç, Fatih Sümer, Hacer Doğan Varan, Özgür Kara, Güneş Arık, Melda Türkoğlu, Gülbin Aygencel, Zekeriya Ülger. Sözel sunum, 8. Akademik Geriatri Kongresi Nisan 2015.
- Çok düşük Hemoglobin A1c düzeyi ile ilişkili durumlar: Bir olgu sunumu üzerinden hatırlatma. Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu, **Ramazan Civelek**, Mustafa Kemal Kılıç, Fatih Sümer, Zekeriya Ülger. Poster sunumu, 8. Akademik Geriatri Kongresi Nisan 2015.
- Paratiroid adenomu ve Foliküler neoplazi. Fatih Sümer, Özgür Kara, Güneş Arık, Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu, Mustafa Kemal Kılıç, Fatih Sümer, Hacer Doğan Varan, **Ramazan Civelek**, Zekeriya Ülger. Poster sunumu, 8. Akademik Geriatri Kongresi Nisan 2015.
- Extremely high level of CA 19-9 in a patient with metastatic pancreatic cancer: second highest level of CA 19-9 in literature. Cemal Kizilarıslanoglu M, **Civelek R**, Kemal Kilic M, Kerem M, Gunaydin Y, Ulger S. J BUON. 2014 Apr-Jun;19(2):583-4.
- Secondary acute myeloid leukemia arising early after cyclophosphamide treatment. Koklu H, Tufan A, Erkul Y, Akyurek N, **Civelek R**. Int J Clin Pharm. 2015 Apr;37(2):289-91. doi: 10.1007/s11096-015-0069-4. Epub 2015 Jan 23.