

Εισαγωγή

Η γήρανση αντιπροσωπεύει μια πολύπλοκη και αναπόφευκτη βιολογική διαδικασία, που χαρακτηρίζεται από διαχρονική μείωση των φυσιολογικών και βιοχημικών λειτουργιών ζωτικών συστημάτων. Πολλαπλές αλλαγές είναι δυνατό να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της γήρανσης, που περιλαμβάνουν μειωμένη ικανότητα χρήσης οξυγόνου σε συνδυασμό με εξασθένηση της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας, επιδείνωση του νευρικού συστήματος και εκφύλιση του μυϊκού συστήματος, που χαρακτηρίζεται τόσο από μείωση της διαμέτρου των μυϊκών ινών όσο και από ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές των μυϊκών ινών. Επιπρόσθετα σε κυτταρικό επίπεδο, μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές εμπλέκονται στη γήρανση.

Το μυοσκελετικό σύστημα μπορεί να θεωρηθεί ως το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού και η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας, δύναμης και λειτουργίας, όπως αποδίδεται από τον όρο 'σαρκοπενία', αποτελεί ουσιαστικό κομμάτι της γήρανσης. Μετά την ηλικία των 50 ετών περίπου, παρατηρείται μια προοδευτική μείωση της μυϊκής μάζας με ρυθμό 1-2% ανά έτος. Ομοίως, αλλά με διαφορετικό ρυθμό απώλειας, μετά την ηλικία των 60 ετών η μυϊκή δύναμη μειώνεται κατά 3% ανά έτος, ενώ μετά την ηλικία των 70 ετών η εγκάρσια τομή του μυός μειώνεται κατά 25-30%. Έτσι, η σαρκοπενία αποτελεί ένα πολυδιάστατο φαινόμενο και από πολλούς πλέον περιγράφεται ως γηριατρικό σύνδρομο.

Μελέτες δείχνουν ότι η σαρκοπενία οδηγεί σε λειτουργικούς περιορισμούς, εξασθένηση της κινητικότητας, ανικανότητα/αναπηρία, πτώσεις και κατάγματα, που με τη σειρά τους οδηγούν σε απώλεια της ανεξαρτησίας, ευθραυστότητα και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Αντίθετα, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η παράμετρος της μυϊκής μάζας μπορεί να μη συνδέεται με τη λειτουργικότητα και τη θνησιμότητα. Ανεξάρτητα από την πιθανή ή μη επίδραση της σαρκοπενίας, τόσο στην ποιότητα όσο και στη διάρκεια ζωής των ηλικιωμένων, δεν υπάρχει ακόμα αποτελεσματική θεραπεία για τη σαρκοπενία και τις συνέπειες της. Επί του παρόντος, οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ορμονικές (π.χ. τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη κ.ά.) και μη ορμονικές (π.χ. λοσαρτάνη, τελμισαρτάνη κ.ά.), δεν ενδείκνυνται καθώς ενέχουν αξιόλογο βαθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως τώρα, η άσκηση και η διατροφή φαίνεται να αποτελούν την σχετικά πιο σημαντική παρέμβαση με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επιβλέπων: Γ. Λυρίτης

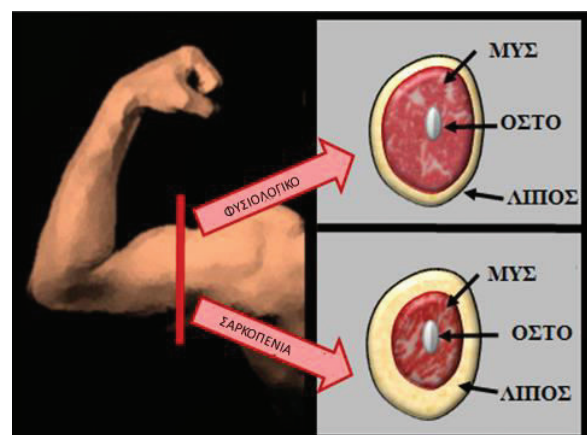
Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την ασυνέπεια του χαρακτηρισμού της σαρκοπενίας σε διάφορες μελέτες, μας υποχρεώνει να εμβαθύνουμε στον ορισμό, την αιτιο-παθογένεια και τη διάγνωση της σαρκοπενίας, που με τη σειρά τους θα δώσουν περαιτέρω ώθηση στην αντιμετώπιση της ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας. Αυτός είναι και ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

1. Σαρκοπενία

1.1 Ορισμός σαρκοπενίας

Το 1988, ο Irwin H. Rosenberg [1] δήλωνε ότι «δεν υπάρχει πιο δραματική ή πιθανά πιο σημαντική φθορά με την ηλικία από τη μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας. Πράγματι, δεν υπάρχει καμία φθορά που να επέρχεται με την ηλικία πιο εντυπωσιακή από τη μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας που να επηρεάζει την περιπατητικότητα, την κινητικότητα, την πρόσληψη θερμίδων, τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, την ανεξαρτησία και την αναπνοή». Έτσι, πρότεινε τη χρήση του ελληνικού όρου «σαρκοπενία» για να περιγράψει την απώλεια μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους. Ο δεύτερος ορισμός του Rosenberg [1] όριζε ότι η σαρκοπενία είναι μια «ακούσια απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας που επέρχεται με την πάροδο της ηλικίας», μια έννοια που αργότερα αποσαφηνίσθηκε ως «ηλικιο - εξαρτώμενη φυσιολογική απώλεια μυϊκής μάζας» που μπορεί να μη συνοδεύεται από σημαντική απώλεια βάρους, δεδομένου ότι η απώλεια μυϊκής μάζας αντισταθμίζεται από αύξηση του λιπώδους ιστού [2], όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στην Εικόνα 1. Αργότερα, η ηλικιο-εξαρτώμενη

Εικ. 1. Μείωση της μυϊκής μάζας στη σαρκοπενία συγκριτικά με υγιές άτομο. (Προσαρμοσμένη από Bailus BJ (2015) [5]).



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ΚΑΙ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
B	Regression Coefficient Συντελεστής Παλινδρόμησης
ΑΜΕΑ	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΟΘΥ	Οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης
ΠΣΜ	Περιφερική Σκελετική Μυϊκή Μάζα
ACT	α1-αντιχυμωτρυψίνη α1-ανθρρυμίνη
ActRIIB	Activin type IIB Receptor Υποδοχέας τύπου IIB της ακτιβίνης
ADP	Adenosine diphosphate Διφωσφορική αδενοσίνη
AGEs	Advanced Glycation End products Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
ALEs	Advanced Lipoxidation End products Τελικά προϊόντα οξειδωσης των λιπιδίων
ALK 4/5	Activin-Like Kinase 4/5 Κινάση 4/5 παρόμοια με ακτιβίνη
ATP	Adenosine Triphosphate Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BCAA	Branched Chain Amino Acid Αμινοξύ διακλαδισμένης αλυσίδας
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor Νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης
CAF	C-terminal agrin fragment C- καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης
CI	Confident Interval Διάστημα Εμπιστοσύνης
CML	Carboxymethyl-lysine Καρβοξυμεθυλ-λυσίνη
CNTF	Ciliary neurotrophic factor Νευροτροφικός Παράγοντας
CPK	Creatine Phosphokinase Φωσφοκινάση της κρεατίνης
CRP	C Reactive Protein C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CT	Computerized Tomography Αξονική Τομογραφία
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry Μέθοδος απορροφισιομετρίας διπλο-ενεργειακής δέσμης ακτίνων-X
DHEA	Dihydroepiandrosterone sulphate Θειική διϋδροεπιανδροστερόνη
DNA	Deoxyribonucleic Acid Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Ανοσο-απορροφητική μέθοδος συνδεδεμένου ενζύμου
ERK 1/2	Extracellular signal-regulated protein kinases 1/2
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FGF 21/23	Fibroblast growth factor 21/23 Αυξητικός παράγοντας των νοβλαστών 21/23
GDF8	Growth Differentiation Factor 8 Παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης 8
GH	Growth Hormone Αυξητική ορμόνη
GHRH	Growth-Hormone-Releasing Hormone Σωματοσεκλιτίνη

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
GHS-R	GH-Secretagogue Receptor Εκκριτικός υποδοχέας της αυξητικής ορμόνης
HbA1c	Glycated hemoglobin Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
Health ABC	Health, Aging and Body Composition
HR	Hazard Ratio Αναλογία κινδύνου
HSP	Heat Shock Protein Πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας
H2O2	Hydrogen Peroxide Υπεροξειδίου του υδρογόνου
25(OH)D	25-hydroxy vitamin D 25-υδροξυ-βιταμίνη D
IFN-γ	Interferon-gamma Ιντερφερόνη-γ
IGF	Insulin-like Growth Factor Ισοουλομιμητικός αυξητικός παράγοντας
IGFBP	IGF Binding Protein Συνδετική πρωτεΐνη για τον IGF
Inos	Inducible Nitric oxide synthase
IL 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15	Interleukin 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15 Ιντερλευκίνη 1/2/4/5/6/8/10/12/13/15
IL-1ra	Interleukin-1 receptor antagonist Ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1
IWGS	International Working Group on Sarcopenia
JNK 1/2	c-Jun N-terminal kinase 1/2
LIF	Leukemia Inhibitory Factor Ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας
LASA	Longitudinal Aging Study Amsterdam
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MENT	7-α-methyl-19-nortestosterone 7-α-μεθυλ-19-νορτεστοστερόνη
Mg	Magnesium Μαγνήσιο
MGF	Mechano Growth Factor Μηχανικός αυξητικός παράγοντας
MRF	Myogenic Regulatory Factor Μυϊκός Ρυθμιστικός Παράγοντας
MRI	Magnetic Resonance Imaging Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid Αγγελιαφόρο Ριβονουκλεϊκό Οξύ
MSTN	Myostatin Μυοστατίνη
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MyoD	Myogenic Differentiation
nAChR	nicotinic Acetylcholine Receptor Νικοτινικός ακετυλοχολινεργικός υποδοχέας
NAD(P)H oxidase	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase Νικοτιναμίδιο-αδενινο-δινουκλεοσιδο-φωσφορική οξειδάση
NF-κB	Nuclear factor-κB Πυρηνικός παράγοντας-κB
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Nitric Oxide Οξειδίου του αζώτου
OR	Odds Ratio Αναλογία Πιθανοτήτων

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΗ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
oxLDL	Oxidized low-density lipoprotein Οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
P	P value P τιμή
P3NP	Procollagen type III N-terminal peptide N-αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγό-νου τύπου III
PEF	Peak Expiratory Flow Μέγιστη εκπνευστική ροή
PI3-K	Phosphoinositide 3-kinase Κινάση της 3-φωσφατιδυλινωσιτόλης
pQCT	Peripheral Quantitative Computed Tomography Περιφερική Ποσοτική Αξονική Τομογραφία
PRT	Progressive Resistance Training Προοδευτική άσκηση με αντιστάσεις
PSA	Prostate-Specific Antigen Ειδικό προστατικό αντιγόνο
PTH	Parathyroid Hormone Παραθορμόνη
R	Correlation coefficient Spearman Συντελεστής συσχέτισης Spearman
R ²	Coefficient of determination Συντελεστής προσδιορισμού
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End products Υποδοχέας για τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
ROS	Reactive Oxygen Species Δραστικά προϊόντα οξυγόνου
SARMs	Selective Androgen Receptor Modulators Εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των ανδρικών ορμονών
SCPT	Stair Climb Power Test Δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας
SD	Standard Deviation Σταθερά Απόκλισης
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin Φυλοσύνδετη σφαιρίνη
SMI	Skeletal Muscle Mass Index
SOD	Superoxide Dismutase Υπεροξειδίου της διαμουτάσης
SPPB	Short Physical Performance Battery
SSCWD	Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Εταιρεία της Σαρκοπενίας, Καχεξίας και Διαταραχών Ανίσχυσης
TGF β/1	Transforming Growth Factor β/1 Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β/1
TGUG	Timed Get-Up-and-Go Χρόνος έγερσης-βάδισης-καθίσματος
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
UA	Uric Acid Ουρικό οξύ
UPS	Ubiquitin Proteasome System Σύστημα ουβικουιτίνης-πρωτεασώ-ματος
WB-EMS	Whole-Body Electromyostimulation Ολική Σωματική Ηλεκτρομοδιέγερση
WBV	Whole-Body Vibration Ολική Σωματική Δόνηση
WHAS	Women's Health and Aging Studies
χ ²	chi-squared test Κατανομή χ ²

απώλεια μυϊκής μάζας σχετίστηκε με την απώλεια μυϊκής δύναμης [3] και μυϊκής λειτουργίας [4].

Οι Baumgartner et al. (1998) ήταν οι πρώτοι που έδωσαν έναν ορισμό της σαρκopenίας που βασίστηκε στη μέθοδο της απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-Χ (DEXA) [6]. Η DEXA είναι μέθοδος προσδιορισμού της σύστασης του σώματος και επί του παρόντος αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην κλινική πράξη. Το ποσό της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας (ΠΣΜ), βάσει μελετών, μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα της μάζας (ελεύθερης οστού και λίπους) των χεριών και των ποδιών, όπως υπολογίζεται με τη DEXA [7]. Επιπλέον, κατ' αναλογία του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ορίστηκε ένας νέος δείκτης, ο δείκτης σκελετικής μυϊκής μάζας (skeletal muscle mass index-SMI). Ο SMI προέκυψε όταν η ΠΣΜ διαιρέθηκε με το τετράγωνο του ύψους (ΠΣΜ/ύψος²) και οι μονάδες είναι σε kg/m². Για να καθορισθούν τα όρια του νέου δείκτη χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση παρόμοια με αυτή που ισχύει στην οστεοπόρωση. Έτσι, ορίστηκε ως σαρκopenία η μείωση του λόγου SMI κατά δύο ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις (Standards Deviations-SDs) από το φυσιολογικό μέσο όρο του SMI της ομάδας αναφοράς νεαρών ατόμων.

Ένας διαφορετικός ορισμός για τη σαρκopenία παρουσιάστηκε από τους Janssen et al. (2002) με τη χρησιμοποίηση της ανάλυσης βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA) [8]. Ομοίως, κατ' αναλογία με τον ορισμό της οστεοπόρωσης, ένας δείκτης μικρότερος των δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από τη μέση τιμή της ομάδας αναφοράς νεαρών ανδρών ή γυναικών θεωρήθηκε ως ενδεικτικός σαρκopenίας κατηγορίας II. Ένας δείκτης μεταξύ μιας και δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από την ομάδα αναφοράς νεαρών ατόμων θεωρήθηκε ως τυπικός σαρκopenίας κατηγορίας I. Ο δείκτης αυτός υπολογίστηκε διαιρώντας την ολική μυϊκή μάζα με την ολική μάζα σώματος, με τη βιοηλεκτρική εμπέδηση να χρησιμεύει στην αξιολόγηση της μυϊκής μάζας.

Το 2009, μια επιστημονική ομάδα (International Working Group on Sarcopenia-IWGS) [9] συναντήθηκε στη Ρώμη με σκοπό να καταλήξει σε έναν κοινά αποδεκτό ορισμό για τη σαρκopenία. Έτσι, ορίστηκε ως σαρκopenία η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργίας. Η σαρκopenία αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που σχετίζεται με απώλεια μυϊκής μάζας ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με αύξηση της λιπώδους μάζας. Τα αίτια της σαρκopenίας είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν αχρησία, ορμονολογικές αλλαγές, φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, χρόνια νοσήματα και διατροφικές ανεπάρκειες. Η σαρκopenία, τέλος, δεν ταυτίζεται με την καχεξία.

Το 2010, μια νέα ομάδα αντιπροσώπων (European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP) [10], προερχόμενη από τέσσερις επιμέ-

Πίν. 1. Κριτήρια για τη διάγνωση της σαρκopenίας από το EWGSOP. (Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).

Η διάγνωση βασίζεται στην τεκμηρίωση του κριτηρίου 1 και του κριτηρίου 2 ή του κριτηρίου 3

1. Χαμηλή μυϊκή μάζα
2. Χαμηλή μυϊκή δύναμη
3. Χαμηλή σωματική απόδοση

Πίν. 2. Στάδια σαρκopenίας από το EWGSOP. (Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).

Στάδιο	Μυϊκή μάζα	Μυϊκή δύναμη	Σωματική απόδοση
Προ - σαρκopenία	↓	-	-
Σαρκopenία	↓	↓	↓ ή ↓
Σοβαρή σαρκopenία	↓	↓	↓

ρους οργανισμούς, κοινοποίησε έναν νέο ορισμό για τη σαρκopenία. Σύμφωνα με αυτόν, η σαρκopenία «χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης με κίνδυνο ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, όπως σωματική ανικανότητα, πτωχή ποιότητα ζωής και θάνατο». Το EWGSOP προτείνει την ταυτόχρονη παρουσία χαμηλής μυϊκής μάζας και χαμηλής μυϊκής λειτουργίας (δύναμης ή απόδοσης) για τη διάγνωση της σαρκopenίας [10]. Έτσι, η διάγνωση απαιτεί τεκμηρίωση του κριτηρίου 1 επιπρόσθετα με την τεκμηρίωση είτε του κριτηρίου 2 είτε του κριτηρίου 3, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Η χρήση δύο κριτηρίων δικαιολογείται από το γεγονός ότι η μυϊκή δύναμη δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη μυϊκή μάζα και η σχέση δύναμης-μάζας δεν είναι γραμμική [11]. Επιπλέον, ο ορισμός της σαρκopenίας βάσει μόνο της μυϊκής μάζας είναι πολύ στενός και μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας στην κλινική πράξη. Αρκετοί προτείνουν τη χρήση του όρου «δυναπενία» ως πιο κατάλληλου για την περιγραφή της ηλικιο-εξαρτώμενης απώλειας της μυϊκής δύναμης και λειτουργίας [12]. Ωστόσο, ο όρος σαρκopenία είναι ήδη ευρέως αναγνωρίσιμος, οπότε αντικατάσταση του μπορεί να οδηγήσει σε περιττώ σύγχυση.

Η σταδιοποίηση της σαρκopenίας, που αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της κατάστασης, μπορεί να βοηθήσει στη σχεδίαση ερευνητικών μελετών και στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Με αυτό το δεδομένο, το EWGSOP [10] προτείνει τη διάκριση σε «προ-σαρκopenία», «σαρκopenία» και «σοβαρή σαρκopenία», όπως φαίνεται συνοπτικά στον Πίνακα 2.

Πίν. 3. Διαχωρισμός σαρκοπενίας ανάλογα με το αίτιο από EWGSOP. (Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).

A. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ	
Ηλικιο-εξαρτώμενη σαρκοπενία	Κανένα προφανές αίτιο εκτός από τη γήρανση
B. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ	
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με τη σωματική δραστηριότητα	Ακίνητοποίηση, καθιστική ζωή, συνθήκες μηδενικής βαρύτητας
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με ασθένειες	Προχωρημένη ανεπάρκεια οργάνων (καρδιάς, πνευμόνων, ήπατος, νεφρών, εγκεφάλου), φλεγμονώδη νοσήματα, κακοήθειες, ενδοκρινολογικά νοσήματα
Σαρκοπενία σχετιζόμενη με διατροφή	Ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη θερμίδων και/ή πρωτεϊνών

Το στάδιο της «προ-σαρκοπενίας» χαρακτηρίζεται από χαμηλή μυϊκή μάζα χωρίς να επηρεάζεται η μυϊκή δύναμη ή η σωματική απόδοση. Αυτό το στάδιο αναγνωρίζεται από τεχνικές που προσδιορίζουν επακριβώς τη μυϊκή μάζα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Ως «σαρκοπενία» ορίζεται το στάδιο εκείνο που χαρακτηρίζεται από χαμηλή μυϊκή μάζα σε συνδυασμό με χαμηλή μυϊκή δύναμη ή χαμηλή σωματική απόδοση. Η «σοβαρή σαρκοπενία» αναγνωρίζεται όταν και τα τρία κριτήρια πληρούνται, δηλαδή χαμηλή μυϊκή μάζα, χαμηλή μυϊκή δύναμη και χαμηλή σωματική απόδοση.

Η σαρκοπενία είναι μια κατάσταση που προκαλείται από διάφορα αίτια και έχει ποικίλες συνέπειες. Παρ' όλο που η σαρκοπενία παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, είναι δυνατό να εμφανισθεί και σε νεαρούς ενήλικες, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην περίπτωση της άνοιας και της οστεοπόρωσης. Σε ορισμένα άτομα, ένα και μοναδικό αίτιο σαρκοπενίας μπορεί να αναγνωρισθεί. Σε άλλες περιπτώσεις, κανένα προφανές αίτιο δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί. Έτσι, στην κλινική πράξη ο διαχωρισμός της σαρκοπενίας σε «πρωτοπαθή» και «δευτεροπαθή» μπορεί να αποβεί χρήσιμος. Η σαρκοπενία μπορεί να θεωρηθεί «πρωτοπαθής» (ή ηλικιο-εξαρτώμενη) όταν κανένα αίτιο δεν είναι εμφανές, παρά μόνο η ίδια η διαδικασία της γήρανσης, ενώ η σαρκοπενία μπορεί να θεωρηθεί «δευτεροπαθής» όταν ένα ή περισσότερα αίτια ανευρίσκονται, όπως χαρακτηριστικά απεικονίζεται στον Πίνακα 3. Σε πολλούς ηλικιωμένους, η αιτιολογία της σαρκοπενίας είναι πολυπαραγοντική και δε δύναται να χαρακτηριστεί κάθε ηλικιωμένος ως πάσχων από πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μορφή.

Το 2011, ένας καινούργιος ορισμός για τη σαρκοπενία δημοσιεύθηκε από την Εταιρεία της Σαρκοπενίας, Καχεξίας και Διαταραχών Απίσχνανσης (Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders-SSCWD) [13]. Βάσει αυτού, ως «σαρκοπενία» με περιορισμένη κινητικότητα ορίζεται ένα άτομο με απώλεια μύος του οποίου η ταχύτητα βαδίσματος είναι μικρότερη ή ίση με 1 m/s ή το οποίο περπατά λιγότερο από 400 m κατά τη διάρκεια εξάλεπτου περιπάτου και που έχει

ΠΣΜ διορθωμένη προς το τετράγωνο του ύψους ίση ή μικρότερη των δύο σταθερών αποκλίσεων (SDs) από τη μέση τιμή υγιών ατόμων ηλικίας 20 ως 30 ετών της ίδιας εθνικότητας. Η περιορισμένη κινητικότητα δε θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα άλλης καθορισμένης νόσου του μυοσκελετικού, περιφερικής αγγειοπάθειας με διαλείπουσα χωλότητα, διαταραχών του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος ή καχεξίας. Σημαντική κλινική παρέμβαση θεωρείται η αύξηση κατά 50 m τουλάχιστον στον εξάλεπτο περίπατο ή η αύξηση της ταχύτητας βαδίσματος κατά 0,1 m/s τουλάχιστον.

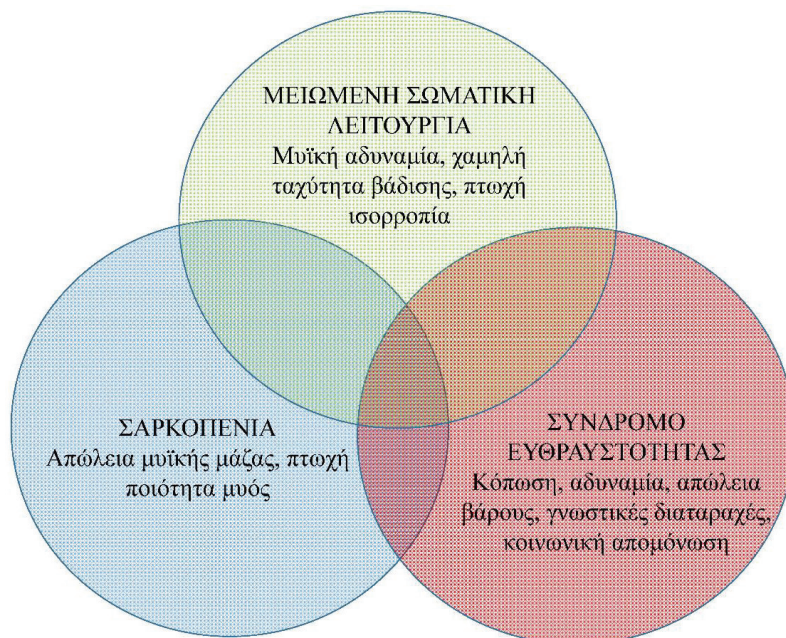
Επί του παρόντος, αν και ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός για τη σαρκοπενία είναι ακόμα ανοικτός σε τελειοποίηση, η έννοια της σαρκοπενίας έχει σε μικρότερο ή σε μεγαλύτερο ποσοστό διευθετηθεί : πρόκειται για μια πολυπαραγοντική ηλικιο-εξαρτώμενη κατάσταση που αφορά το μυϊκό σύστημα και σχετίζεται με μια χρόνια απώλεια μυϊκής μάζας [9,10,13].

1.2 Σαρκοπενία και άλλα σύνδρομα

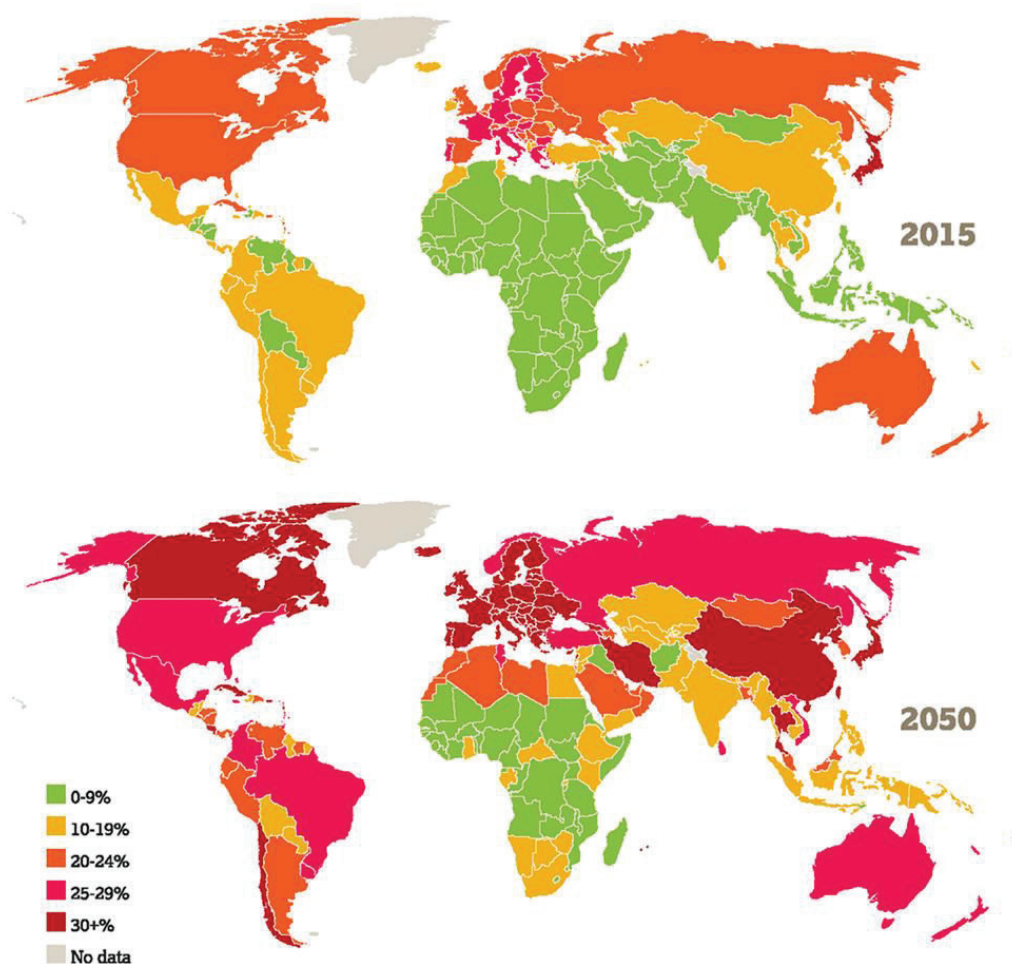
Η σαρκοπενία σχετίζεται και με άλλα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από απώλεια μυϊκής μάζας και από τα οποία πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται, όπως είναι η καχεξία και το σύνδρομο ευθραυστότητας. Η διάκριση των συνδρόμων αυτών και η επακόλουθη αντιμετώπιση τους θα επιτευχθεί με περαιτέρω έρευνα που θα αποσαφηνίσει την αιτιοπαθογένεια τους.

1.2.1 Καχεξία

Η καχεξία παρατηρείται ευρέως σε άτομα με εκσεσημασμένη απίσχνανση που συνοδεύει υποκείμενα νοσήματα, όπως είναι ο καρκίνος, η συμφορητική καρδιοπάθεια και η νεφρική νόσος τελικού σταδίου [14]. Πρόσφατα, ορίστηκε σαν ένα σύνθετο μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας [15]. Η καχεξία είναι συχνά συνδεδεμένη με φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, ανορεξία και υψηλή αποδόμηση των πρωτεϊνών των μυών [15]. Συνεπώς, τα



Διάγραμμα 1. Σχέση μεταξύ σαρκωπενίας και συνδρόμου ευθραυστότητας. (Προσαρμοσμένη από Cesari et al. (2014) [17]).



Εικ. 2. Η αναλογία του πληθυσμού ηλικίας 60 ετών ή μεγαλύτερης το 2015 και το 2050. (Τροποποιημένη από United Nations (2015) [19]).



Διάγραμμα 2. Σχηματική απεικόνιση της απο-παθογένειας της σαρκοπενίας. (Τροποποιημένο από Beas-Jimenez et al. (2011) [22]).

καχεκτικά άτομα είναι ταυτόχρονα και σαρκοπενικά, αλλά τα σαρκοπενικά άτομα δε θεωρούνται καχεκτικά. Η σαρκοπενία ενέχεται στον προτεινόμενο ορισμό της καχεξίας [14].

1.2.2 Σύνδρομο ευθραυστότητας

Το σύνδρομο ευθραυστότητας είναι ένα γηριατρικό σύνδρομο, αποτέλεσμα αθροιστικών επιβαρύνσεων σε πολλαπλά συστήματα με την ηλικία. Χαρακτηρίζεται από εξασθένηση της ομοιόστασης και μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει το stress, με συνέπεια αυξημένη ευπάθεια σε πτώσεις, νοσοκομειακή νοσηλεία, ιδρυματοποίηση και θνησιμότητα [16]. Οι Fried et al. (2001) ανέπτυξαν ένα φαινοτυπικό ορισμό για το σύνδρομο ευθραυστότητας, που βασίστηκε σε εύκολα αναγνωρίσιμα σωματικά χαρακτηριστικά [16]. Για τη διάγνωση του συνδρόμου, απαιτούνται τρία από τα ακόλουθα κριτήρια:

- ακούσια απώλεια βάρους,
- κόπωση,
- αδυναμία,
- χαμηλή ταχύτητα βάδισης και
- χαμηλή σωματική δραστηριότητα.

Η έννοια του συνδρόμου όμως, εκτείνεται πέρα από σωματικούς παράγοντες προκειμένου να συμπεριλάβει ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις, όπως το νοητικό επίπεδο, την κοινωνική υποστήριξη και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες [17]. Η σαρκοπενία και το σύνδρομο ευθραυστότητας αλληλεπικαλύπτονται, όπως σχηματικά [17] αποδίδεται στο Διάγραμμα 1.

1.3 Επιδημιολογία σαρκοπενίας

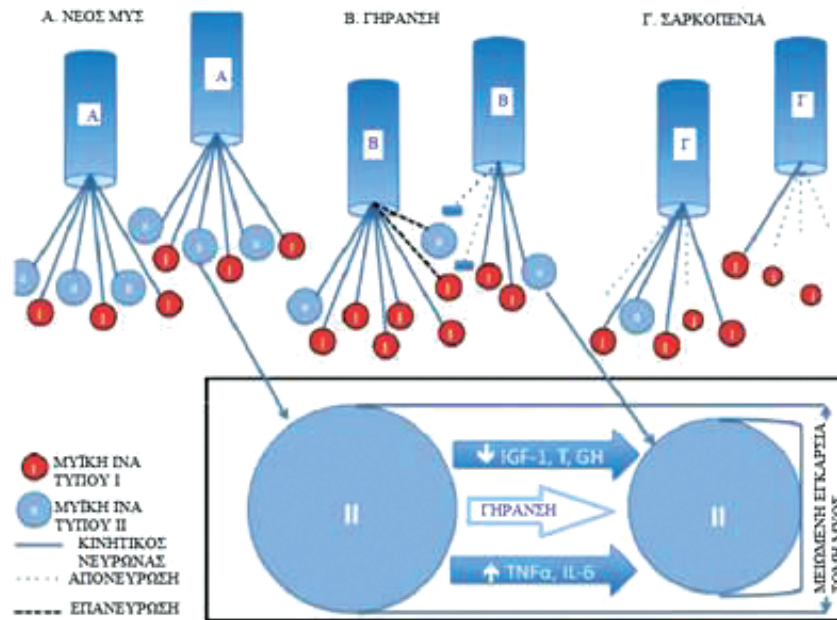
Η σαρκοπενία αυξάνει από 14% στα άτομα ηλικίας 65-70 ετών, σε 53% στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών. Ανάλογα με τον εκάστοτε ορισμό που χρησιμοποιείται για τη σαρκοπενία, όπως αναλύθηκε παραπάνω, η συχνότητα της ποικίλλει. Για παράδειγμα, βάσει του ορισμού που δόθηκε

από τους Baumgartner et al. (1998) η συχνότητα της σαρκοπενίας κυμαίνεται από 5-13% στους ηλικιωμένους 60-70 ετών ως 11-50% στους ηλικιωμένους >80 ετών [6]. Ο ανθρώπινος πληθυσμός ηλικίας ≥60 ετών σε παγκόσμια κλίμακα είχε υπολογισθεί στα 600 εκατομμύρια για το έτος 2000, αγγίζει τα 900 εκατομμύρια το 2015 και αναμένεται να αυξηθεί στα 1,5 δισεκατομμύρια για το 2025 και στα 2 δισεκατομμύρια μέχρι το 2050 [18], όπως χαρακτηριστικά απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

Ακόμα και με τους πιο συντηρητικούς υπολογισμούς, η σαρκοπενία επηρεάζει >50 εκατομμύρια ανθρώπους σήμερα και θα επηρεάσει >200 εκατομμύρια μέσα στα επόμενα 40 χρόνια. Οι κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της σαρκοπενίας, όπως αναδεικνύονται άμεσα από τα ποσά που δαπανώνται για την ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, τη νοσηρότητα, την αναπηρία και τη θνησιμότητα είναι εκτεταμένες. Στις ΗΠΑ για το 2000 τα ποσά αυτά ανέρχονταν στα 18,5 δισεκατομμύρια αμερικάνικα δολάρια [20]. Πολύ πιθανό, τα ποσά αυτά να αυξηθούν σημαντικά στο προσεχές μέλλον, λόγω της προοδευτικής γήρανσης του πληθυσμού, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

1.4 Αιτιο-παθογένεια σαρκοπενίας

Τα αίτια της σαρκοπενίας θεωρούνται γενικά να είναι πολυπαραγοντικά [21] με περιβαλλοντικούς λόγους, χρόνια νοσήματα, χρόνια φλεγμονή, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, απόπτωση, οξειδωτικό stress και ορμονολογικές αλλαγές να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της. Δεν είναι ακόμα καλά κατανοητές οι σχετικές επιδράσεις αυτών των παραγόντων στη μυϊκή μάζα, μυϊκή δύναμη και σωματική απόδοση [22]. Καθένας από αυτούς, πιθανά, συνεισφέρει διαφορετικά στην απώλεια μυϊκής μάζας, δύναμης και σωματικής απόδοσης, όπως θα επιχειρηθεί να αναλυθεί ακολούθως και όπως σχηματικά [22] αποδίδεται στο Διάγραμμα 2.



Εικ. 3. Επίδραση της ηλικίας στην κινητική μονάδα, με απεικόνιση μυϊκών ινών νέων, ηλικιωμένων και σαρκοπενικών ατόμων. (Προσαρμοσμένη από Lang et al. (2010) [29]).

1.4.1 Φύλο

Πολλοί άλλοι δημογραφικοί παράγοντες, εκτός από την ηλικία, είναι σε θέση να επηρεάσουν την εξέλιξη της φθοράς της μυϊκής μάζας. Ο πρώτος και σημαντικότερος παράγοντας που θα καθορίσει την κλινική εμφάνιση του φαινομένου της σαρκοπενίας είναι η αρχική ποσότητα της μυϊκής μάζας. Πράγματι, το ποσό της αρχικής μυϊκής μάζας διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην επίτευξη ενός υποθετικού ορίου, διακρίνοντας τη φυσιολογική από την ασυνήθιστη μυϊκή φθορά. Με άλλα λόγια, όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα εφεδρείας των μυών κατά την έναρξη της γήρανσης, τόσοσ περισσότερος χρόνος θα χρειασθεί προκειμένου το όριο της κλινικά εμφανούς σαρκοπενίας να εκδηλωθεί. Συνεπώς, η μεγαλύτερη ολική μυϊκή μάζα και δύναμη των ανδρών συγκριτικά με τις αντίστοιχες των γυναικών σε όλες τις ηλικίες, μπορεί να εξηγήσει τις φυλετικές διαφορές που αφορούν τη συχνότητα της σαρκοπενίας [6]. Αρκετές μελέτες έχουν, επίσης, δείξει ότι η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας είναι πιο απότομη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες [23]. Είναι πιθανό ότι αυτή η απώλεια είναι αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης μεγάλου αριθμού ειδικών, για το φύλο, αιτίων (π.χ. διαφορετική σωματική δραστηριότητα [24], ορμονικές διαφορές [25]).

1.4.2 Φυλή / εθνικότητα

Διαφορές που αφορούν τη φυλή και την εθνικότητα μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της φθοράς της μυϊκής μάζας που επέρχεται με την ηλικία [6]. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι οι Αφρο-Αμερικανοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη μυϊκή

μάζα από τους Καυκάσιους, τους Ασιάτες ή τους Ισπανόφωνους πληθυσμούς [26]. Επιπλέον, σημαντικές φυλετικές διαφορές υπάρχουν και ως προς την ποσότητα και την κατανομή της λιπώδους μάζας [27]. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένης της μηχανικής και βιολογικής αλληλεπίδρασης του μυϊκού και του λιπώδους ιστού [28].

1.4.3 Μυϊκές αλλαγές κατά τη γήρανση

Η γήρανση είναι μια σύνθετη, φυσική διαδικασία που συμβάλλει σημαντικά στη σαρκοπενία. Όσον αφορά το σκελετικό μυ, η γήρανση οδηγεί σε φθορά της λειτουργίας αυτού. Φυσιολογικά, ο σκελετικός μυς αποτελείται από δύο τύπους ινών. Οι ίνες τύπου I είναι αργές κατά τη συστολή, χρησιμοποιούν οξειδωτικά μονοπάτια και ενεργοποιούνται σε χαμηλής έντασης δραστηριότητες, ενώ οι τύπου II ίνες είναι γρήγορες κατά τη συστολή, έχουν μεγαλύτερη γλυκολυτική ικανότητα και εμπλέκονται σε υψηλής έντασης δραστηριότητες, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.

Οι ασθενείς με σαρκοπενία παρουσιάζουν μια μείωση στον αριθμό και των δύο τύπων ινών και μια ατροφία ειδικά των ινών τύπου II [30]. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας υποτροφικής ή υπερκαταβολικής κατάστασης των μυϊκών ινών, συνέπεια της απονεύρωσης και/ή της απώλειας των κινητικών νευρώνων [31]. Ταυτόχρονα, η υπερκαταβολική κατάσταση των μυϊκών ινών μπορεί να συμβάλει επίσης στη μείωση του αριθμού των δορυφόρων κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά είναι πρόδρομα μυϊκά κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νέες μυϊκές ίνες και νέα δορυφορικά κύτταρα, αν ενεργ-

γοποιηθούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της αναγέννησης [32]. Η απώλεια, δηλαδή, της μυϊκής μάζας οφείλεται εν μέρει στη μειωμένη ικανότητα του μυός για αυτο-επιδιόρθωση, λόγω του μειωμένου αριθμού και της εξασθενημένης λειτουργίας των δορυφόρων κυττάρων [32].

1.4.4 Απώλεια των α-κινητικών νευρώνων

Η απώλεια των α-κινητικών νευρώνων είναι μια προοδευτική, μη αντιστρεπτή διαδικασία που αυξάνει με την ηλικία [33]. Η ηλικιο-εξαρτώμενη νευροεκφύλιση μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην επίδραση της ηλικίας στο σκελετικό μυ. Εντός του νωτιαίου μυελού παρατηρείται μια σημαντική μείωση του αριθμού των α-κινητικών νευρώνων και πιο συγκεκριμένα εκείνων των κινητικών νευρώνων που ευθύνονται για τη νεύρωση των γρήγορων μυϊκών ινών. Καθώς οι μυϊκές ίνες τύπου II καθορίζουν το βαθμό της μυϊκής δύναμης, η απώλεια τους με την ηλικία συντελεί στην απώλεια της μυϊκής δύναμης [30]. Πράγματι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, συμβαίνει απονεύρωση των μυϊκών ινών τύπου II οι οποίες πλέον νευρώνονται εκ νέου από τους αργούς κινητικούς νευρώνες σε μια διαδικασία που καλείται ανακατασκευή των κινητικών μονάδων. Ωστόσο, αν η απονεύρωση υπερτερεί της νέας νεύρωσης, τότε ο πληθυσμός των απονευρωμένων ινών θα υποστεί ατροφία και εκφύλιση [34] λόγω της απώλειας τροφικών παραγόντων. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στην απώλεια μυϊκής μάζας εν μέρει μέσω απόπτωσης [35]. Άλλες μελέτες πάλι έχουν περιγράψει ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια των ινών των περιφερικών νεύρων καθώς και αλλαγές στα έλυτρα μυελίνης τους [36].

1.4.5 Εκφύλιση νευρομυϊκής σύναψης

Η συμβολή της νευρομυϊκής σύναψης στη σαρκοπενία δεν είναι ακόμα καλά κατανοητή. Η σαρκοπενία, όπως προαναφέρθηκε, είναι πολύ πιθανά αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ νευρικών και μυϊκών παραγόντων. Μια τέτοια αλληλεπίδραση πολύ λογικά συμβαίνει στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης. Η Balice-Gordon (1997) επιβεβαιώνει μια αμοιβαία ανταλλαγή τροφικών παραγόντων μεταξύ νευρικών και μυϊκών ινών στη νευρομυϊκή σύναψη [37]. Οι Apel et al. (2009) εξέτασαν την επίδραση της ηλικίας στη σταθερότητα της νευρομυϊκής σύναψης μετά από απονεύρωση, που είναι ουσιώδους σημασίας για τη νευρομυϊκή ανάκαμψη [38]. Η σταθερότητα αυτή χαρακτηρίζεται από διατήρηση της τελικής κινητικής πλάκας και αύξηση του mRNA των νικοτινικών ακετυλοχολινεργικών υποδοχέων (nicotinic acetylcholine receptors-nAChRs) και των μυϊκών ρυθμιστικών παραγόντων (myogenic regulatory factors-MRFs). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι μετά από τραυματισμό περιφερικού νεύρου, τα ηλικιωμένα ποντίκια παρουσίασαν σημαντικό κατακερματισμό και απώλεια της τελικής κινητικής πλάκας καθώς και μικρότερο ζηνίθ στην αύξηση των nAChRs και των MRFs συγκριτικά με τα νεαρά ποντί-

κια. Οι Apel et al. (2009) κατέληξαν ότι η ηλικία διαταράσσει τη σταθερότητα της νευρομυϊκής σύναψης μετά από απονεύρωση, κυρίως μετασυναπτικά και συνέβαλλαν στη σύνδεση της αιτιο-παθογένειας της σαρκοπενίας με την εκφύλιση της σύναψης [38].

1.4.6 Διαταραχές στην κυκλοφορία του αίματος

Η κυκλοφορία του αίματος είναι ζωτική για τον ανθρώπινο οργανισμό και έτσι μπορεί να συντελλεί στην παθογένεια της σαρκοπενίας. Η γήρανση προκαλεί αλλαγές στη μικροκυκλοφορία και στη δομή του αγγειακού ενδοθηλίου [39], μείωση των αγγειακών ενδοθηλιακών λειτουργιών [39] και μια μείωση στη ροή του αίματος μετά από άσκηση που μπορεί, εν μέρει, να είναι συνέπεια μιας ηλικιο-εξαρτώμενης μείωσης της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας [39]. Η μειωμένη ροή αίματος οδηγεί στη μείωση της ανταλλαγής οξυγόνου, μεταβολιτών, πηγών ενέργειας και θερμότητας μεταξύ του αίματος και των κυττάρων του σώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα λιγότερο τροφικό περιβάλλον για τα κύτταρα του σκελετικού μυός [39].

1.4.7 Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων

Ο ρόλος της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων στη σαρκοπενία είναι, επί του παρόντος, αμφιλεγόμενος [40]. Η μιτοχονδριακή λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί από τις αθροιστικές βλάβες στο μυϊκό μιτοχονδριακό DNA που παρατηρείται με την ηλικία. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μείωσης του μεταβολικού ρυθμού της πρωτεϊνικής σύνθεσης από τα μυϊκά κύτταρα, της σύνθεσης του ATP και τελικά του θανάτου των μυϊκών ινών, με συνέπεια απώλειας της μυϊκής μάζας [41]. Ωστόσο, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι ο πρωταρχικός λόγος της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στους ηλικιωμένους. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μείωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων με την ηλικία μπορεί να αποφευχθεί με τη σωματική δραστηριότητα [42]. Άλλοι πάλι υποστηρίζουν ότι η φθορά των μιτοχονδρίων μερικώς μόνο αντιστρέφεται με την άσκηση και ποτέ δεν επανέρχεται στα επίπεδα λειτουργίας των νεαρών ατόμων [41].

1.4.8 Απόπτωση

Αθροιστικές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA του μυϊκού ιστού σχετίζονται με επιτάχυνση της απόπτωσης των μυοκυττάρων και η απόπτωση μπορεί, επίσης, να αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων με την απώλεια της μυϊκής μάζας. Αποτελέσματα μελετών προτείνουν την απόπτωση των μυοκυττάρων ως βασικό μηχανισμό της σαρκοπενίας [43] και βιοψίες μυών ηλικιωμένων ατόμων δείχνουν διαφορές που σχετίζονται με την απόπτωση συγκρινόμενες με αντίστοιχες νεαρών ατόμων. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι ίνες τύπου II, που κατεξοχήν προσβάλλονται στη σαρκοπενία, είναι πιο ευπαθείς στο θάνατο μέσω αποπτωτικών μονοπατιών. Δύο

διαφορετικά αποπτωτικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί : το εξαρτώμενο από τις κασπάσες και το μη-εξαρτώμενο από τις κασπάσες [44]. Το εξαρτώμενο από τις κασπάσες μονοπάτι αποτελεί έναν καταρράκτη παραγόντων που ενεργοποιούνται διαδοχικά προς καθορισμό του κυτταρικού θανάτου. Η γήρανση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αρκετών κασπασών [45]. Τα μιτοχόνδρια, δε, είναι καθοριστικά συστατικά της ρύθμισης και της επαγωγής απόπτωσης μέσω της μη-εξαρτώμενης από τις κασπάσες οδού. Άλλοι μηχανισμοί, όπως το οξειδωτικό stress, τα χαμηλά επίπεδα αυξητικών παραγόντων και η πλήρης ακινητοποίηση, έχουν βρεθεί να ενεργοποιούν την εξαρτώμενη και τη μη-εξαρτώμενη από τις κασπάσες απόπτωση [44] σε μελέτες με πειραματόζωα.

1.4.9 Οξειδωτική βλάβη

Η οξειδωτική βλάβη έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικό παράγοντα στη διαδικασία της γήρανσης και των ηλικιο-εξαρτώμενων ασθενειών [46] και υπάρχουν αποδείξεις ότι εμπλέκεται και στην αιτιοπαθογένεια της σαρκοπενίας [47]. Η προοδευτική κυτταρική οξείδωση (π.χ. νίτρωση) και η συσσώρευση των αντιδραστικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products-AGEs) και των τελικών προϊόντων οξείδωσης των λιπιδίων (Advanced Lipoxidation End products-ALEs), οδηγούν σε ηλικιο-εξαρτώμενη αύξηση της οξειδωτικής βλάβης. Το οξειδωτικό stress παρατηρείται ευρέως στα κύτταρα των ηλικιωμένων ζωικών μοντέλων και χαρακτηρίζεται από αύξηση των οξειδωτικών προϊόντων [48] (π.χ. είδη H_2O_2 , νιτροτυροσίνη, καταλάση, iNOS...) και ελάττωση των αντιοξειδωτικών προϊόντων [49] (π.χ. υπεροξειδική δισμουτάση 2, γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση). Συνέπεια του αυξημένου οξειδωτικού stress στο μυϊκό σύστημα είναι η προς τα κάτω ρύθμιση κάποιων από τους μυϊκούς ρυθμιστικούς παράγοντες, όπως είναι η MyoD [31] και η αναστολή μετάφρασης άλλων πρωτεϊνών μέσω αναστολής του mTOR [49] μονοπατιού. Επιπλέον, η οξειδωτική βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και ενεργοποίηση αποπτωτικών οδών [50].

1.4.10 Ορμονολογικές αλλαγές

Ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και πρωτεΐνες που διατηρούν τις κυτταρικές λειτουργίες στα επιθυμητά επίπεδα σχετίζονται με την κατάσταση των μυοκυττάρων. Η γήρανση είναι στενά συνδεδεμένη με μείωση των ορμονών του φύλου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, δηλαδή των ανδρογόνων και των οιστρογόνων. Επίσης, η γήρανση συνοδεύεται από μείωση των αυξητικών παραγόντων και των ρυθμιστών τους που επηρεάζουν τα μυοκύτταρα και τους νευρώνες, όπως για παράδειγμα: 1) η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH) που ρυθμίζει τη σύνθεση του IGF-1 [30] και την επιβίωση των νευρώνων [51], 2) οι ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες (Insulin-like

Growth Factors-IGFs) που κινητοποιούν τη μεταφορά αμινοξέων και γλυκόζης. Ο IGF-1 ρυθμίζει την αύξηση, τη διαφοροποίηση και την αναγέννηση των μυοκυττάρων [52] ενώ ο IGF-2 ευθύνεται για τον πολλαπλασιασμό στους μύες των ενηλίκων [52] και 3) οι νευροτροφικοί παράγοντες (Ciliary neurotrophic factors-CNTFs), σημαντικοί υπερτροφικοί παράγοντες που έχουν ρόλο στην επανεύρωση των μυϊκών ινών από τους κινητικούς νευρώνες μετά από μυϊκό ή νευρικό τραυματισμό [53]. Έτσι, η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση αυτών των παραγόντων μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις τόσο στο μυϊκό όσο και στο νευρικό σύστημα.

1.4.11 Χρόνια φλεγμονή

Διαρκώς νεότερα δεδομένα προκύπτουν σχετικά με τον κυρίαρχο ρόλο της ήπιας χρόνιας φλεγμονής στην ηλικιο-εξαρτώμενη αποδιοργάνωση του νευρομυϊκού συστήματος [54]. Η ήπια συστηματική φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται από αύξηση κατά δύο ή τέσσερις φορές των επιπέδων των προφλεγμονωδών και των αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, θεωρείται σαν υποκείμενος μηχανισμός της γήρανσης και των ηλικιο-εξαρτώμενων νοσημάτων. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές σχετίζονται άμεσα με την απώλεια μυϊκής μάζας και την εξασθένηση της μυϊκής δύναμης στους ηλικιωμένους. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (Tumor Necrosis Factor- α -TNF- α), διεγείρει πιθανά την πρωτεόλυση μέσω του συστήματος ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος (Ubiquitin Proteasome System-UPS) [55]. Αυτό το μονοπάτι είναι ο πιο σημαντικός μηχανισμός στην αποδόμηση των πρωτεϊνών στα κύτταρα των σκελετικών μυών [55].

1.4.12 Παχυσαρκία σαρκοπενίας

Η απώλεια της μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους συνδέεται με αύξηση της λιπώδους μάζας. Η δυσαναλογία μεταξύ μυϊκής και λιπώδους μάζας στα ηλικιωμένα άτομα συμβαίνει ακόμα και σε απουσία σημαντικών αλλαγών στο δείκτη μάζας σώματος και μπορεί να έχει αθροιστικές επιπτώσεις στην υγεία, όπως μεταβολικές διαταραχές και θνησιμότητα [56]. Αυτή η δυσαναλογία σε κάποια άτομα είναι ακραία, οπότε προκύπτει ένας συνδυασμός παχυσαρκίας και σαρκοπενίας στον οποίο πρόσφατα αποδόθηκε η ονομασία «παχυσαρκία της σαρκοπενίας». Είναι πιθανό, ότι η απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης συντελούν στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα που παρατηρείται με την ηλικία [12]. Κατ' επέκταση, μειώνονται τα ποσά της ολικής ενέργειας και συσσωρεύεται λίπος, ιδιαίτερα σπλαχνικό λίπος [28]. Ο συνδυασμός της συσσώρευσης λίπους και της απώλειας μυϊκής μάζας, που αποτελεί τον κατεξοχήν ιστό-στόχο της ινσουλίνης, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και τελικά μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, η αύξηση του σπλαχνικού λίπους μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη παραγωγή προ-φλεγμονωδών αδιποκινών που προάγουν περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και σε άμεσα πιθανά καταβολικά

αποτελέσματα στους μύες [57]. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ της απώλειας μυϊκής μάζας και της συσσώρευσης λίπους που μπορεί να οδηγήσει σε επίταση της σαρκοπενίας και του μεταβολικού συνδρόμου.

1.4.13 Γενετικοί παράγοντες

Γενετικοί παράγοντες μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν την εξέλιξη της σαρκοπενίας. Η μυϊκή μάζα και δύναμη αποτελούν πολυπαραγοντικά χαρακτηριστικά που ποικίλλουν ευρέως μεταξύ των ατόμων. Γενετικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι το 36-65% της μυϊκής δύναμης του ατόμου [58], το 57% της απόδοσης των κάτω άκρων [59] και το 34% της ικανότητας να εκτελούμε δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [60] εξηγείται από την κληρονομικότητα. Η γενετική παράμετρος της σαρκοπενίας είναι πολύπλοκη και καθορίζεται από πολλά γονίδια. Γονίδια που έχουν αναγνωρισθεί να συμβάλλουν στην ποικιλία της σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης, συμπεριλαμβάνουν τον ινσουλινο-μιμητικό αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1) και τον υποδοχέα της βιταμίνης D [53].

1.4.14 Διαιτητικοί παράγοντες

Ο μυϊκός ιστός είναι ένας δυναμικός ιστός. Ο συνεχής μεταβολισμός των πρωτεϊνών σε αμινοξέα εξασφαλίζει την ακεραιότητα του, εφόσον παρέχεται επαρκής ποσότητα αμινοξέων μέσω της διατροφής. Κατά συνέπεια, ανεπαρκής πρωτεϊνική και θερμιδική πρόσληψη μπορεί να συντελέσει στην ανάπτυξη της σαρκοπενίας και να προκαλέσει σπλαχνική πρωτεϊνική εξάντληση. Πράγματι, μια παρατεταμένη χαμηλή διαίτα σε πρωτεΐνες οδηγεί σε δραματική μείωση της κυτταρικής μάζας, της μυϊκής μάζας και του ισοζυγίου του αζώτου [61]. Περίπου 40% των ατόμων άνω των 70 ετών δε φθάνουν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, δηλαδή 0,8mg/kg [62]. Η γήρανση συνδέεται με μειωμένη όρεξη και χαμηλή πρόσληψη τροφής, που μέχρι πρότινος οριζόταν ως «ανορεξία της γήρανσης» [63]. Πολλοί λόγοι έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο. Η ανορεξία της γήρανσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα πρώιμου κορεσμού οφειλόμενου σε μειωμένη χαλάρωση του πυθμένα του στομάχου, αυξημένη απελευθέρωση χολοκυστοκινίνης και ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης [63]. Αλλοιώσεις στη γεύση και στην όσφρηση, κοινωνικές αλλαγές και οικονομικοί περιορισμοί μπορούν, επίσης, να οδηγήσουν σε μειωμένη πρόσληψη τροφής [64].

1.4.15 Απουσία σωματικής δραστηριότητας

Τα επίπεδα της σωματικής δραστηριότητας μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Η απουσία σωματικής άσκησης, προκαλούμενη είτε από τον καθιστικό τρόπο ζωής είτε από ακινητοποίηση λόγω τραυματισμού ή ασθένειας, αποτελεί έναυσμα για τη μυϊκή ατροφία εξ αχρησίας [65]. Σε μοριακό επίπεδο, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας σχετίζεται με αναστολή του ινσουλινο-μιμητικού αυξητικού

παράγοντα-1 (IGF-1) και συνοδό ενεργοποίηση του συστήματος ουμπικουιτίνης-πρωτεασώματος (UPS) [65]. Αυτό συμβάλλει στην ατροφία των μυοκυττάρων. Παράλληλα, ο καθιστικός τρόπος ζωής προδιαθέτει σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας που ευθύνεται για την αύξηση του σωματικού βάρους, οφειλόμενη κυρίως σε αύξηση της λιπώδους μάζας. Αντίθετα, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μέσω της άσκησης υπό αντίσταση προάγουν τη μυϊκή μάζα, τη μυϊκή δύναμη και την ισορροπία, που με τη σειρά τους μειώνουν τον κίνδυνο σωματικής ανικανότητας και/ή την έναρξη συνδρόμου ευθραυστότητας [31,66].

1.4.16 Χρόνια νοσήματα

Μια μακριά λίστα χρόνιων προβλημάτων υγείας συνδέεται με απώλεια της μυϊκής μάζας και δύναμης. Κάποια από αυτά είναι πολύ γνωστά [67] και άλλα αποτελούν επίκεντρο διαμάχης [68]. Ο κύριος συνδετικός κρίκος αυτών των χρόνιων καταστάσεων με τη σαρκοπενία είναι ο πιθανός αιτιολογικός ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην παθογένεια τους. Έτσι, για παράδειγμα πολλές φλεγμονώδεις ρευματολογικές καταστάσεις, όπως ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι γνωστό ότι σχετίζονται με μυϊκή απώλεια λόγω της χρόνιας φλεγμονής που επηρεάζει αρνητικά τη μυϊκή αναγέννηση [69]. Αντίθετα, άλλες χρόνιες καταστάσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανά επιταχύνουν την ανάπτυξη της σαρκοπενίας μέσω της αύξησης φλεγμονωδών μεσολαβητών [70].

1.4.17 Κάπνισμα

Το κάπνισμα συνδέεται με κακές συνήθειες τρόπου ζωής, όπως είναι η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η μειωμένη διατροφή [71]. Ωστόσο, το κάπνισμα από μόνο του αποτελεί μια άλλη συνήθεια που βρέθηκε να σχετίζεται με τη σαρκοπενία σε πολλές μελέτες [71]. Οι Castillo et al. (2003) εξέτασαν παράγοντες κινδύνου για τη σαρκοπενία σε 1700 άνδρες και γυναίκες της κοινότητας ηλικίας 55-98 ετών [72]. Διαπίστωσαν ότι οι άνδρες και οι γυναίκες που κάπνιζαν ήταν πιθανότερο να εμφανίζουν σαρκοπενία. Οι Szulc et al. (2004) μελέτησαν παράγοντες κινδύνου για τη σαρκοπενία σε μια μεγάλη ομάδα 845 ανδρών ηλικίας 45-85 ετών [73]. Αναφέρουν ότι οι καπνιστές είχαν σχετικά μικρότερη περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα απ' ό,τι άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ και ότι οι άνδρες με σαρκοπενία κάπνιζαν πολύ περισσότερο. Επίσης, οι Lee et al. (2007) ερεύνησαν τη σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και συνθηκών τρόπου ζωής σε 4000 ηλικιωμένους Κινέζους της κοινότητας άνω των 65 ετών [74]. Ομοίως, βρήκαν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με χαμηλή περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα. Οι παραπάνω μελέτες, κατέληξαν ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη σαρκοπενία. Πολλές κλινικές μελέτες, τόσο in vivo όσο και in vitro, προσπάθησαν να εξηγήσουν το μηχανισμό μέσω του οποίου το κά-

Πίν. 4. Μέθοδοι προσδιορισμού και απεικόνισης σκελετικής μυϊκής μάζας. (Προσαρμοσμένος από Cruz-Jentoft et al. (2010) [10]).

Μέθοδος	Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI)	Καλύτερη επιλογή Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μύος Υψηλή ανάλυση	Υψηλό κόστος Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Χρονοβόρα διαδικασία Απαιτεί μεγάλο χώρο στέγασης Τεχνικές δυσκολίες
Αξονική Τομογραφία (CT)	Καλύτερη επιλογή Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μύος	Έκθεση σε ακτινοβολία Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Χρονοβόρα διαδικασία Απαιτεί μεγάλο χώρο στέγασης Τεχνικές δυσκολίες
Περιφερική Ποσοτική Αξονική Τομογραφία (pQCT)	Μέτρηση άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος ανά εγκάρσια τομή Αξιολόγηση της ποιότητας του μύος Φορητή μέθοδος Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας Εικόνες συγκεκριμένου τμήματος του σώματος που δεν εφαρμόζονται σε διαφορετικές περιοχές του σώματος Αρχικός σχεδιασμός για εκτίμηση οστικών παραμέτρων με μικρότερη εφαρμογή στο μυϊκό σύστημα Περιορισμένη ακρίβεια συγκριτικά με MRI/CT
Μέθοδος Απορροφσιομετρίας Διπλοενεργειακής Δέσμης Ακτίνων-X (DEXA)	Ευαίσθητη και ακριβής μέθοδος Χαμηλό κόστος Εφαρμογή στην έρευνα και στην κλινική πράξη Εκτίμηση της άλιπης μυϊκής, λιπώδους και οστικής μάζας σε ολόκληρο το σώμα ή σε συγκεκριμένα τμήματα αυτού Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μύος Πιθανότητα λανθασμένων αποτελεσμάτων λόγω δυσκολίας διάκρισης νερού-άλιπου μυϊκού ιστού
Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης (BIA)	Σχετικά χαμηλό κόστος Ελάχιστη συντήρηση Φορητή μέθοδος Αποτελέσματα άμεσα διαθέσιμα Δεν απαιτεί ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό	Αποτελέσματα που βασίζονται στην αντίσταση του σώματος Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μύος Περιορισμένη ακρίβεια συγκριτικά με MRI/CT/DEXA
Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	Εύκολη εκτίμηση Φθηνή μέθοδος	Καμία πληροφορία για την ποιότητα του μύος Λανθασμένα αποτελέσματα λόγω διατροφικών συνθηκών και συννοσηροτήτων Πολύ περιορισμένη ακρίβεια

πισμα προάγει το μυϊκό καταβολισμό και επιταχύνει την εξέλιξη της σαρκοπενίας [75,76]. Σύμφωνα με αυτές, προτείνεται ότι το κάπνισμα οδηγεί σε αυξημένη οξειδωτική βλάβη και ενεργοποίηση μονοπατιών που διεγείρουν την παραγωγή της ειδικής για το μυ E3 ουμπκουιτίνης λιγκάσης (E3 ubiquitin ligase) και τελικά ενεργοποίηση του συστήματος ουμπκουιτίνης-πρωτεασώματος (UPS).

1.4.18 Αλκοόλ

Άτομα με κατάχρηση αλκοόλ συχνά υποφέρουν από χαμηλή μυϊκή μάζα και δύναμη, μυϊκούς πόνους,

κράμπες, δυσκολία στη βάδιση και πτώσεις [77]. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως αλκοολική μυοπάθεια [77]. Οξεία αλκοολική μυοπάθεια συμβαίνει σπάνια μετά από σοβαρή κραιπάλη σε υποσιτιζόμενους αλκοολικούς [77]. Ωστόσο, η χρόνια αλκοολική μυοπάθεια είναι μια κοινή επιπλοκή και επηρεάζει το 50% των αλκοολικών [77]. Χαρακτηρίζεται από εκλεκτική ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II, οδηγώντας σε μείωση της μυϊκής μάζας μέχρι και 30%. Η χρόνια αλκοολική μυοπάθεια δε σχετίζεται με ανεπάρκεια διατροφής, βιταμινών και ανόργανων στοιχείων, ενώ αναστρέφεται σε 6-12 μήνες αποχής [77]. Μελέ-

τες in vivo από τους Tiernan and Ward (1986) καθώς και από τους Reilly et al. (1997) δείχνουν ότι η μυϊκή βλάβη που προκαλείται από το αλκοόλ είναι αποτέλεσμα μειωμένης σύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών και όχι αυξημένου μυϊκού καταβολισμού [78,79]. Αν και η κατανάλωση αλκοόλ δεν είναι γνωστή ως άμεσο αίτιο της σαρκοπενίας, μελέτες που δείχνουν τις ανεπιθύμητες δράσεις του αλκοόλ στο σκελετικό μυ προτείνουν ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ προάγει την απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης στους ηλικιωμένους. Επομένως, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ μπορεί να χρησιμεύσει ως στρατηγική πρόληψης της σαρκοπενίας.

2. Διάγνωση σαρκοπενίας

Ως παράμετροι της σαρκοπενίας θεωρούνται η μυϊκή μάζα και η λειτουργία αυτής. Οι μεταβλητές που δύνανται να μετρηθούν είναι η μυϊκή μάζα, η μυϊκή δύναμη και η σωματική απόδοση. Η πρόκληση βρίσκεται στον καθορισμό των καλύτερων και ακριβέστερων μεθόδων μέτρησης αυτών των μεταβλητών. Είναι, επίσης, σημαντικό να αναγνωρίζονται αλλαγές με την επανάληψη των ίδιων μεθόδων μέτρησης στα ίδια άτομα με την πάροδο του χρόνου. Οι μέθοδοι προσδιορισμού, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και είναι κατάλληλες, τόσο στην κλινική πράξη όσο και στο σχεδιασμό κλινικών ερευνών, περιλαμβάνουν απεικονιστικές τεχνικές, ειδικές δοκιμασίες και βιοχημικούς δείκτες.

2.1 Μέθοδοι προσδιορισμού της μυϊκής μάζας

Πληθώρα τεχνικών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της μυϊκής μάζας [80]. Το κόστος, η διαθεσιμότητα και η ευκολία στη χρήση καθορίζουν την καταλληλότητα των τεχνικών αυτών στην έρευνα ή στην κλινική πράξη. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς κάθε μιας από τις τεχνικές αυτές.

2.1.1 Μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-X (DEXA)

Η μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων-X (DEXA) είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες, ευρέως διαθέσιμες και χαμηλού κόστους τεχνολογίες για τη μέτρηση της σύστασης του σώματος και τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας [80]. Αποτελεί ελκυστική μέθοδο γιατί χρησιμοποιεί πολύ μικρές δόσεις ακτινοβολίας, τόσο για την έρευνα όσο και για την καθ' ημέρα κλινική πράξη, αλλά δεν έχει φορητό εξοπλισμό γεγονός που μπορεί να αποκλείσει τη χρήση της σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες [80]. Η ακρίβεια της DEXA στον προσδιορισμό της μυϊκής μάζας σε άτομα διαφορετικών ηλικιακών ομάδων και σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να ποικίλλει. Για παράδειγμα, η DEXA μπορεί να υπερεκτιμά τη μυϊκή μάζα, καθώς δεν μπορεί να διακρίνει το νερό από τον άλιπο, ελεύθερο οστό, ιστό και κατά συνέ-

πεια μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της μυϊκής μάζας σε ηλικιωμένα άτομα που παρουσιάζουν εξωκυττάρια συσσώρευση υγρού [81]. Επίσης, η επαναληψιμότητα της τεχνικής στα διάφορα κέντρα περιορίζεται από λειτουργικές και μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων κατασκευαστών και των κατασκευαστών λογισμικού. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η DEXA δίνει ακριβή αποτελέσματα της περιφερικής σκελετικής μάζας [82,83]. Οι μετρήσεις της μυϊκής μάζας με τη DEXA έχει βρεθεί να σχετίζονται με σωματική ανικανότητα [84].

2.1.2 Αξονική τομογραφία - απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού - περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία (Computerized Tomography-CT) και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) αποτελούν το «χρυσό κανόνα» και τις πιο ακριβείς απεικονιστικές μεθόδους για εκτίμηση της μυϊκής μάζας, της περιοχής της εγκάρσιας τομής μυός και της ποιότητας του μυός, όπως υπολογίζεται από τη μυϊκή πυκνότητα και την ενδομυϊκή διήθηση λίπους. Ωστόσο, το υψηλό κόστος και η πολυπλοκότητα στο χειρισμό τους περιορίζει τη χρησιμότητα αυτών των τεχνικών σε μεγάλες κλινικές μελέτες και στην κλινική πράξη. Η εξέλιξη της τεχνολογίας και η χρησιμοποίηση της χαμηλού πεδίου MRI μόνο για τα περιφερικά άκρα (low-field extremity MRI) προσφέρει περισσότερο οικονομικές εναλλακτικές αυτής της μεθόδου. Η CT και η MRI εκτιμούν επίσης το λιπώδη ιστό, που σχετίζεται άμεσα με την ενδομυϊκή διήθηση λίπους, που επηρεάζει με τη σειρά του τη μυϊκή μάζα και δύναμη [85]. Η αξιολόγηση της μυϊκής πυκνότητας με τη χρήση της CT και της MRI δίνει ένα αξιόπιστο και έγκυρο αποτέλεσμα της λιπώδους εκφύλισης του μυϊκού ιστού [86]. Μια χαμηλή μυϊκή πυκνότητα δείχνει υψηλότερη περιεκτικότητα ενδομυϊκού λίπους που είναι επιζήμια για τη μυϊκή λειτουργία. Η περιφερική ποσοτική αξονική τομογραφία (peripheral Quantitative Computerized Tomography-pQCT) μπορεί να θεωρηθεί σαν μια αποδεκτή εναλλακτική έναντι της CT και της MRI, ακόμα και αν προκύπτει απώλεια στην ακρίβεια [87]. Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε ένα φορητό CT σαρωτή ικανό να μετρά τις περιοχές εγκάρσιας τομής του μυός, του οστού και του λιπώδους ιστού στα άνω και κάτω άκρα. Ταυτόχρονα, μπορούν να εκτιμηθούν η μυϊκή και οστική πυκνότητα. Κοινός περιορισμός και στις τρεις αυτές μεθόδους αποτελεί η αδυναμία προσαρμογής για το μέγεθος του σώματος. Πράγματι, η ανεύρεση μιας υψηλότερης τιμής που αφορά κάποιο μυ, μπορεί απλά να αντιπροσωπεύει μεγαλύτερο μέγεθος του μυός απ' ότι καλύτερη κατάσταση αυτού. Επιπλέον, δεν πρέπει να υποεκτιμάται ότι αυτοί οι μέθοδοι δίνουν αποτελέσματα υπολογίζοντας τη μυϊκή μάζα σε μια συγκεκριμένη περιοχή/τομή του σώματος και η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ολόκληρο το σώμα οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα.

2.1.3 Ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης

Η ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (Bioelectrical Impedance Analysis-BIA) υπολογίζει τον όγκο της άλιπης μυϊκής και λιπώδους μάζας. Η μέθοδος έχει σχετικά χαμηλό κόστος, είναι απλή στη χρήση, με άμεσα διαθέσιμα αποτελέσματα και κατάλληλη τόσο για περιπατητικούς όσο και για κλινήριους ασθενείς. Οι μετρήσεις της BIA έχουν μελετηθεί για περισσότερο από 10 χρόνια [88] και τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με τα αντίστοιχα από τη χρήση MRI [89]. Τιμές αναφοράς έχουν ταυτοποιηθεί για ενήλικους λευκούς άνδρες και γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων και των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας [90]. Έτσι, η BIA μπορεί να αποτελεί μια καλή, φορητή, εναλλακτική της DEXA.

2.1.4 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Μετρήσεις, που βασίζονται στον υπολογισμό της περιμέτρου της μεσότητας του άνω άκρου και του πάχους της πτυχής του δέρματος, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας σε περιπατητικά άτομα. Η περίμετρος της κνήμης σχετίζεται θετικά με τη μυϊκή μάζα και τιμή αυτής μικρότερη από 31 cm συνάδει με ανικανότητα [91]. Ωστόσο, ηλικιο-εξαρτώμενες αλλαγές, όπως η εναπόθεση λίπους και η απώλεια της ελαστικότητας του δέρματος, συμβάλλουν σε λανθασμένα αποτελέσματα κατά την εκτίμηση ηλικιωμένων ατόμων. Σχετικά μικρός αριθμός μελετών υπάρχει που να επικυρώνει τη χρήση των ανθρωπομετρικών μετρήσεων σε ηλικιωμένους και παχύσαρκους ανθρώπους. Το γεγονός αυτό καθιστά τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις επιρρεπείς σε λάθος και αμφίβολες για εξατομικευμένη χρήση [92].

2.2 Μέθοδοι προσδιορισμού της μυϊκής δύναμης

Λιγότερο έγκυρες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της μυϊκής δύναμης. Αν και τα κάτω άκρα, περισσότερο από τα άνω άκρα, έχουν συνάφεια με τη βάρδια και τη σωματική λειτουργία, η σύσφιγξη γροθιάς χρησιμοποιείται ευρέως με καλή κλινική συσχέτιση. Και πάλι, το κόστος, η διαθεσιμότητα και η ευκολία στη χρήση καθορίζουν τη χρησιμότητα αυτών των μεθόδων στην κλινική πράξη ή στην έρευνα. Παράμετροι άσχετοι με το σκελετικό μυ, όπως το επίπεδο συνείδησης, είναι δυνατό να παρεμποδίσουν την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης.

2.2.1 Δύναμη σύσφιγξης γροθιάς

Η ισομετρική δύναμη σύσφιγξης γροθιάς συνδέεται στενά με τη μυϊκή δύναμη των κάτω άκρων, την έκταση του γόνατος και την περιοχή εγκάρσιας τομής μύος στην κνήμη [93]. Η χαμηλή ικανότητα σύσφιγξης γροθιάς είναι κλινικός δείκτης πτωχής κινητικότητας, αλλά καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τη χαμηλή μυϊκή μάζα [93]. Στην πράξη υπάρχει, επίσης, γραμμική σχέση μεταξύ της τιμής αναφοράς

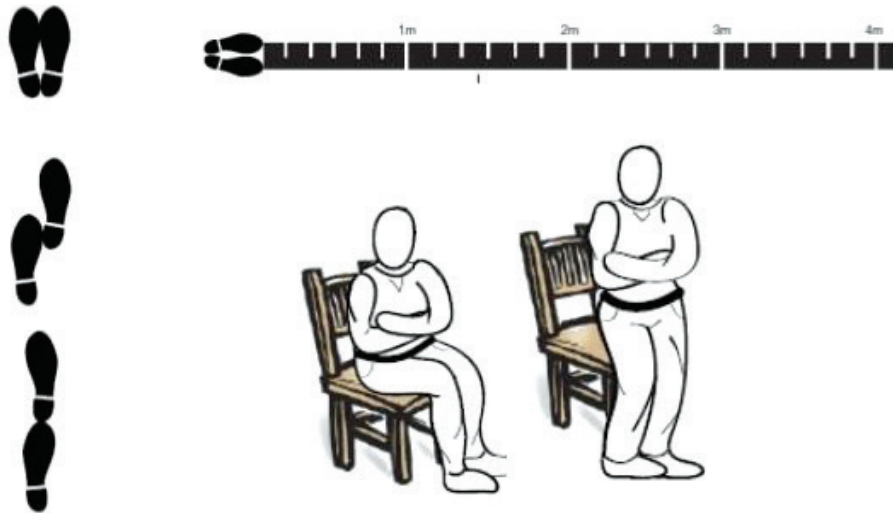


Εικ. 4. Δυναμόμετρο χειρός για τη μέτρηση της δύναμης σύσφιγξης γροθιάς. (Πηγή: Admin (2015) [95]).

της σύσφιγξης γροθιάς και της ανικανότητας για δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [94]. Η δύναμη σύσφιγξης γροθιάς, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετράται με ένα καλά βαθμονομημένο και εύχρηστο δυναμόμετρο χειρός, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.

2.2.2 Κάμψη / έκταση γόνατος

Η μυϊκή δύναμη εκφράζει την τάση που παράγει μια μυϊκή ίνα, ένας μυς ή μια ομάδα μυών, ενώ η μυϊκή ισχύς εκφράζει το ρυθμό παραγωγής έργου, δηλαδή το έργο στη μονάδα χρόνου. Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η μυϊκή ισχύς χάνεται γρηγορότερα από τη μυϊκή δύναμη. Και οι δύο παράμετροι είναι σημαντικοί, αλλά η μυϊκή ισχύς είναι καλύτερος δείκτης λειτουργικών δραστηριοτήτων [96]. Η ικανότητα των κάτω άκρων να παράγουν δύναμη και ισχύ μετράται συχνά με την κάμψη και την έκταση του γόνατος. Οι μετρήσεις μπορεί να είναι ισοτονικές, δηλαδή αλλάζει το μήκος των μυϊκών ινών έναντι σταθερής αντίστασης, ισοκινητικές, όπου οι ίνες γίνονται μακρύτερες ή πιο κοντές σε συγκεκριμένη ταχύτητα ή ισομετρικές, οπότε το μήκος της ίνας παραμένει σταθερό υπό την παρουσία μιας μεγαλύτερης δύναμης από αυτή που μπορεί να εξουδετερώσει ο μυς. Οι ισοκινητικές και ισομετρικές μετρήσεις της κάμψης και της έκτασης του γόνατος εκφράζουν τη μυϊκή ισχύ, ενώ οι ισοτονικές μετρήσεις εκφράζουν τη μυϊκή δύναμη. Μοντέρνα, ισοκινητικά δυναμόμετρα επιτρέπουν τόσο τις ισοκινητικές όσο και τις ισομετρικές μετρήσεις [97] ακόμα και σε ηλικιωμένα άτομα [98]. Μελέτες είναι διαθέσιμες για ηλικιωμένους πληθυσμούς [99], αλλά απαιτούνται περισσότερες που να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο εύρος ηλικιών και εθνικοτήτων. Αυτές οι τεχνικές είναι κατάλληλες για την κλινική έρευνα, αλλά στην καθ' ημέρα πράξη η χρήση τους περιορίζεται καθώς απαιτούν ειδικό εξοπλισμό και εκπαιδευμένο προσωπικό.



Εικ. 5. Short Physical Performance Battery. (Γιγυρί: Ng et al. (2011) [107]).

2.2.3 Μέγιστη εκπνευστική ροή

Σε άτομα χωρίς διαταραχές των πνευμόνων, η μέγιστη εκπνευστική ροή (Peak Expiratory Flow-PEF) καθορίζεται από τη δύναμη των αναπνευστικών μυών. Η PEF είναι μια απλή, φθηνή και ευρέως προσιτή τεχνική με προγνωστική αξία [100]. Ωστόσο, η χρησιμότητα της PEF ως μέτρο της σαρκοπενίας είναι περιορισμένη, οπότε, επί του παρόντος, η PEF δεν μπορεί να προταθεί ως μεμονωμένο μέτρο της μυϊκής δύναμης.

2.3 Μέθοδοι προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης

Προτυποποιημένες μέθοδοι προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης συμπληρώνουν τις μεθόδους που απαιτούνται για την εκτίμηση της σαρκοπενίας [101]. Οι μέθοδοι αυτοί σχετίζονται με τη σύσταση του σώματος και παραμέτρους του σκελετικού μυός [11,102] και προβλέπουν την εξέλιξη των συνεπειών της σαρκοπενίας που συνδέονται με την υγεία, όπως η θνησιμότητα, η νοσηρότητα, η ιδρυματοποίηση και η ανικανότητα [103,104].

2.3.1 Short Physical Performance Battery (SPPB)

Η μέθοδος αυτή αξιολογεί την ισορροπία, τη βάρδιση, τη δύναμη και την αντοχή ενός ατόμου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 5. Εξετάζει την ικανότητά του να στέκεται με τα πόδια ενωμένα, με το ένα πόδι δίπλα στο άλλο (ώστε η πτέρνα του ενός, να είναι δίπλα στο μεγάλο δάκτυλο του άλλου), με το ένα πόδι μπροστά από το άλλο (ώστε να ακουμπά η πτέρνα του ενός, το μεγάλο δάκτυλο του άλλου), το χρόνο που χρειάζεται για να περπατήσει 4 m και το χρόνο που απαιτείται για να σηκωθεί από μια καρέκλα και να επιστρέψει σε καθιστή θέση πέντε φορές [105]. Το SPPB αποτελεί μια σύνθεση επιμέρους δοκιμασιών που έχουν χρησιμοποιηθεί μεμο-

νωμένα στην έρευνα της σαρκοπενίας. Πρόσφατα, μια διεθνής ομάδα εργασίας πρότεινε τη χρήση του ως μέθοδο μέτρησης σε κλινικές μελέτες εύθραυστων, ηλικιωμένων ατόμων [106]. Έτσι, το SPPB μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπη μέθοδος προσδιορισμού της σωματικής απόδοσης στην έρευνα και στην κλινική πράξη.

2.3.2 Ταχύτητα βάρδισης

Οι Buchner et al. (1996) αναγνώρισαν πρώτοι μια μη γραμμική σχέση μεταξύ της δύναμης των κάτω άκρων και της ταχύτητας βάρδισης, που εξηγεί πως μικρές αλλαγές στη φυσιολογική ικανότητα μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην απόδοση των εύθραυστων ατόμων, ενώ μεγάλες αλλαγές έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στην απόδοση των υγιών ενηλίκων [108]. Αργότερα, μια μελέτη από τους Guralnik et al. (2000) πρότεινε ότι η ταχύτητα βάρδισης έχει προγνωστική αξία για την έναρξη της ανικανότητας [109]. Πιο πρόσφατα, οι Cesari et al. (2009) επιβεβαίωσαν τη σημασία της ταχύτητας βάρδισης ως προγνωστικού δείκτη για σοβαρό περιορισμό της κινητικότητας ή για τη θνησιμότητα [110]. Επίσης, διαπίστωσαν ότι πτωχή απόδοση σε άλλες δοκιμασίες της λειτουργίας των κάτω άκρων (ισορροπία σε όρθια θέση και χρόνος να σηκωθείς από καρέκλα πέντε φορές) είχε συγκρίσιμη προγνωστική αξία. Η ταχύτητα βάρδισης είναι μέρος του SPPB, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως μεμονωμένη δοκιμασία σε ερευνητικές μελέτες και στην ιατρική πράξη [106].

2.3.3 Χρόνος έγερσης - βάρδισης - καθίσματος

Η δοκιμασία του χρόνου έγερσης-βάρδισης-καθίσματος (Timed Get-Up-and-Go-TGUG) μετράει το χρόνο που χρειάζεται για την ολοκλήρωση μιας σειράς σημαντικών λειτουργιών. Το TGUG απαιτεί από τον εξεταζόμενο να σηκωθεί από μια καρέκλα, να



Διάγραμμα 3. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος από το EWGSOP για τη διάγνωση της σαρκοπενίας στα ηλικιωμένα άτομα. (Προσαρμοσμένο από Cruz-Jentoft et al (2010) [10]).

περπατήσει μια μικρή απόσταση, να πάρει στροφή και να επιστρέψει να καθίσει ξανά. Χρησιμοποιεί για την εκτίμηση της ισορροπίας που παρατηρείται και βαθμολογείται σε μια κλίμακα πέντε μονάδων [111].

2.3.4 Δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας

Η δοκιμασία ισχύος ανάβασης κλίμακας (Stair Climb Power Test-SCPT) έχει προταθεί ως ένα κλινικό εργαλείο μέτρησης της μειωμένης ισχύος των κάτω άκρων [112]. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμασίας συνάδουν με τα αντίστοιχα περισσότερων πολύπλοκων τεχνικών για τη μέτρηση της ισχύος και της απόδοσης των κάτω άκρων. Το SCPT έχει προταθεί για χρήση σε ερευνητικές μελέτες [112].

Όπως προαναφέρθηκε, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία στα ηλικιωμένα άτομα (European Working Group on Sarcopenia in Older People-EWGSOP) πρόσφατα ανέπτυξε έναν πρακτικό κλινικό ορισμό καθώς και κριτήρια για τη σαρκοπενία, επιτρέποντας ένα σημαντικό βήμα στην προτυποποίηση της διάγνωσης της σαρκοπενίας [10]. Η σύσταση είναι η χρήση της ταυτόχρονης παρουσίας χαμηλής μυϊκής μάζας και χαμηλής μυϊκής λειτουργίας (δύναμης ή σωματικής απόδοσης), όπως αποδίδεται περιληπτικά στον ακόλουθο αλγόριθμο, στο Διάγραμμα 3.

Είναι φανερό ότι παραπάνω δείκτες απαιτούνται για την ακριβή εκτίμηση της παρουσίας/απουσίας της σαρκοπενίας, προκειμένου να παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες για αυτό το ηλικιο-εξαρτώμενο φαινόμενο. Αυτοί οι επιπλέον δείκτες δεν είναι απαραίτητο να προσδιορίζονται μέσω απεικονιστικών τεχνικών ή ειδικών δοκιμασιών, αλλά μπορούν να αποτελούν κομμάτι της βιολογικής εκτίμησης του ατόμου. Ως τέτοιοι θεωρούνται οι βιοχημικοί δείκτες για τη σαρκοπενία, που θα αναλυθούν παρακάτω.

3. Βιοχημικοί δείκτες σαρκοπενίας

Προκειμένου να είναι εφικτή η έγκαιρη και σωστή διάγνωση, η παρακολούθηση και θεραπεία της σαρκοπενίας, κατάλληλοι βιοχημικοί δείκτες της μυϊκής μάζας απαιτούνται τόσο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη όσο και κατά την υλοποίηση κλινικών μελετών, στις οποίες καινούργιες θεραπευτικές στρατηγικές ελέγχονται για την επίδραση τους στη νόσο. Είναι προφανές ότι είμαστε στο ξεκίνημα της αναζήτησης των κατάλληλων βιοχημικών δεικτών για τη σαρκοπενία.

3.1 Χαρακτηριστικά ιδανικού βιοχημικού δείκτη για τη σαρκοπενία

Τα χαρακτηριστικά εκείνα που καθιστούν ένα βιοχημικό δείκτη κατάλληλο για τη σαρκοπενία, όπως έχουν αντιστοίχως προταθεί από τους D.A. Morrow and J.A. de Lemos (2007) κατά τη μελέτη του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι τα ακόλουθα τρία:

- Ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να εκτιμάται με ακριβή και επαναλαμβανόμενο τρόπο και η δοκιμασία πρέπει να είναι προσιτή, οικονομική και υψηλής απόδοσης. Για παράδειγμα, η ανοσο-απορροφητική μέθοδος συνδεδεμένου ενζύμου (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-ELISA) για τον υποθετικό προσδιορισμό μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης του ορού ως βιοχημικού δείκτη της σαρκοπενίας, θα πληρούσε τα πιο πάνω κριτήρια. Η ELISA είναι μια μέθοδος υψηλής απόδοσης, που μπορεί να πραγματοποιηθεί με χαμηλό κόστος σε κάθε εργαστήριο.
- Ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να προσθέτει καινούργια πληροφορία, που να μην μπορεί να αποκτηθεί από προϋπάρχουσες δοκιμασίες ή από προσεκτική κλινική αξιολόγηση. Επιπρόσθετα, ο δείκτης πρέπει να παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τη νόσο. Για παράδειγμα, ένας ειδικός δείκτης του ορού που

ανιχνεύει την πρόωμη σαρκοπενία (πριν προκύψει η προφανής απώλεια μυϊκής μάζας ή λειτουργίας) και που επιπλέον σχετίζεται στενά με τη θνησιμότητα, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, τις πτώσεις ή τα κατάγματα που οφείλονται στη σαρκοπενία, θα ήταν επιθυμητός. Δεδομένης της φυσιολογικής απώλειας μυϊκής μάζας και μυϊκής λειτουργίας σε κάθε ενήλικο άτομο με την πάροδο της ηλικίας, είναι σημαντικό ο βιοχημικός δείκτης να διακρίνει αξιόπιστα τα διάφορα στάδια της σαρκοπενίας.

- Τέλος, ο βιοχημικός δείκτης πρέπει να βοηθά τον κλινικό ιατρό στην απόφαση για θεραπεία του ασθενούς, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και στην ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία [113].

Ο βιοχημικός δείκτης μπορεί, επίσης, να συνδέεται με συγκεκριμένη αιτιολογία της σαρκοπενίας και επομένως να συνεπάγεται ειδική θεραπεία. Για παράδειγμα, η έλλειψη βιταμίνης D σε μερικούς ασθενείς μπορεί να συμβάλλει στην εξέλιξη της σαρκοπενίας και κατά συνέπεια μόνο σε αυτούς τους ασθενείς η υποκατάσταση βιταμίνης D, μπορεί να προλάβει τη σαρκοπενία πριν γίνει συμπτωματική [114]. Είναι προφανές, ότι δε θα υπάρχει μόνο ένας βιοχημικός δείκτης που θα πληρεί τέλεια τα παραπάνω κριτήρια. Στόχος μας πρέπει να είναι η απόκτηση συμπληρωματικών βιοχημικών δεικτών, που μαζί με απεικονιστικούς, λειτουργικούς και άλλους δείκτες, θα αποτελέσουν το ιδανικό panel δεικτών.

3.2 Ενδογενείς μυϊκοί μεταβολίτες (κρεατινίνη, 3-μεθυλ-ιστιδίνη)

Ως δείκτες της μυϊκής μάζας έχει υποτεθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν ενδογενή συστατικά ή μεταβολίτες που παράγονται κατά το σκελετικό μυϊκό μεταβολισμό. Αυτή η υπόθεση εικάζει ότι: 1) ο βιοχημικός δείκτης ανευρίσκεται μόνο στο σκελετικό μυ, 2) το μέγεθος της δεξαμενής (pool size) του δείκτη είναι σταθερό, 3) ο ρυθμός μεταβολισμού είναι σχετικά σταθερός και 4) η σύσταση του δείκτη είναι αμετάβλητη μετά την απελευθέρωση του από το σκελετικό μυ. Δύο ειδικοί μεταβολίτες, η κρεατινίνη και η 3-μεθυλ-ιστιδίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες της σκελετικής μυϊκής μάζας.

Η ενδογενής κρεατινίνη προκύπτει από τη μη ενζυματική υδρόλυση της κρεατίνης, που σχηματίζεται στο συκώτι και στους νεφρούς [115]. Η κρεατίνη απαντάται κυρίως στους σκελετικούς μύες, υπό τη μορφή της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (Creatine Phosphokinase-CPK [115]). Ο υπολογισμός της ολικής σκελετικής μυϊκής μάζας προϋποθέτει μια σταθερή αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραμέτρων. Πειραματικά δεδομένα σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι 1 gr κρεατινίνης προέρχεται από 18-20 kg μυϊκής μάζας, που ορίζεται ως ισοδύναμο κρεατινίνης. Η μεταβολή στη σταθερή απέκκριση κρεατινίνης ανά μονάδα μυϊκής μάζας μπορεί να αντικατοπτρίζει διαφορές στη δειγματοληψία του μυός και μεθοδολογικές μεταβο-

λές μεταξύ των μελετών. Εναλλακτικά, η αναλογία της ενδογενούς απέκκρισης κρεατινίνης προς τη σκελετική μυϊκή μάζα μπορεί να ποικίλει μεταξύ των ατόμων [116]. Παράγοντες, όπως η σωματική δραστηριότητα, η γήρανση, το φύλο, ο ρυθμός μεταβολισμού και οι πηγές της κρεατινίνης, μη σκελετικής μυϊκής προέλευσης, μπορούν να συμβάλλουν στη μεταβολή αυτής της αναλογίας σε ποικίλο βαθμό.

Η ενδογενής απέκκριση της 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα έχει προταθεί ως έμμεσο μέτρο του καταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών [117]. Η μυοσίνη και, πιθανά, η ακτίνη υφίστανται 3-μεθυλίωση στο σκελετικό μυ και το αμινοξύ που προκύπτει, η 3-μεθυλ-ιστιδίνη, ούτε χρησιμοποιείται εκ νέου στη σύνθεση πρωτεϊνών ούτε μεταβολίζεται οξειδωτικά, αλλά αντίθετα απεκκρίνεται στα ούρα [117]. Αυτά τα χαρακτηριστικά οδήγησαν στην υπόθεση ότι η 3-μεθυλ-ιστιδίνη μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης της σκελετικής μυϊκής μάζας. Σε δυο διαφορετικές μελέτες ανδρών υπό ελεγχόμενες δίαιτες [118,119], η ενδογενής 3-μεθυλ-ιστιδίνη βρέθηκε να σχετίζεται στενά με την απέκκριση στα ούρα της κρεατινίνης, με την άλιπο μάζα που προσδιορίστηκε πυκνομετρικά και με τη μυϊκή πρωτεϊνική μάζα, όπως μετρήθηκε από καθορισμό του ολικού σωματικού καλίου και αζώτου. Η χρήση, όμως, της ενδογενούς 3-μεθυλ-ιστιδίνης ως δείκτη της σκελετικής μυϊκής μάζας έχει επικριθεί, λόγω της πιθανής συμβολής πηγών που δεν είναι σκελετικές μυϊκές πρωτεΐνες. Στους αρουραίους, για παράδειγμα, ο μεταβολισμός των λείων μυϊκών ινών από το γαστρεντερικό σωλήνα και το δέρμα συντελλεί σημαντικά στην παραγωγή 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα [120]. Στους ανθρώπους, ωστόσο, οι σχετικοί ρυθμοί της μυϊκής έναντι της μη μυϊκής πρωτεϊνικής σύνθεσης και οι αντίστοιχοι μεταβολισμοί είναι μεγαλύτεροι απ' ό,τι στα ποντίκια (37% έναντι 12%). Μια συλλογή δεδομένων από έρευνες σε ανθρώπους, δείχνει ότι η πλειοψηφία (75%) της ενδογενούς 3-μεθυλ-ιστιδίνης στα ούρα απορρέει από το μεταβολισμό του σκελετικού μυός [121]. Αν και τόσο η κρεατινίνη όσο και η 3-μεθυλ-ιστιδίνη προέρχονται από το σκελετικό μυ, η σχέση τους με τη μυϊκή μάζα απαιτεί περαιτέρω ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν το pool size και το ρυθμό μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών, μη σκελετικής μυϊκής προέλευσης, αυτών των δεικτών. Ωστόσο, μελέτες που ασχολούνται με αυτούς τους παράγοντες θέτουν πρακτικούς περιορισμούς, όπως κατανάλωση δίαιτας ελεύθερης κρέατος και κρεατίνης και 24ωρη συλλογή δείγματος. Αυτοί οι παράγοντες περιορίζουν τη γενική χρήση των ενδογενών μυϊκών μεταβολιτών για την εκτίμηση της σκελετικής μυϊκής μάζας.

3.3 Αυξητική ορμόνη

Η σκελετική μυϊκή μάζα διατηρείται μέσω συγχρονισμένης ισορροπίας μεταξύ αναβολισμού, δηλαδή της πρωτεϊνικής σύνθεσης και καταβολισμού, δηλαδή της απόπτωσης και πρωτεϊνικής αποδόμη-

σης. Μεταξύ των παραγόντων που συμμετέχουν στη διατήρηση της σκελετικής μυϊκής μάζας, η αυξητική ορμόνη (Growth Hormone-GH) κατέχει βασικό ρόλο [122]. Η GH είναι ένα πεπτίδιο 191 αμινοξέων, που παράγεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης [123]. Η έκκριση της ορμόνης συμβαίνει κατά ώσεις και παρουσιάζει αιχμή κατά την έναρξη του ύπνου με βραδέα κύματα, ενώ λίγες ώρες μετά τα γεύματα παρατηρείται μικρότερη έκκριση [123]. Η συγκέντρωση της GH ελέγχεται από τη δράση δύο υποθαλαμικών παραγόντων, της σωματοεκλυτίνης (Growth-Hormone-Releasing Hormone-GHRH), που διεγείρει την έκλυση της και της σωματοστατίνης, που αναστέλλει την έκκριση της [123]. Κατά τη διάρκεια νηστείας, διεγείρεται η απελευθέρωση της ορμόνης, ενώ η παρουσία περίσσειας γλυκόζης και λίπους την αναστέλλει [124]. Επιπλέον, διάφορα ερεθίσματα, όπως το φύλο, η ηλικία, ο ύπνος, η δίαιτα και η άσκηση επηρεάζουν τη συχνότητα και το μέγεθος των ώσεων της GH.

Η έκκριση της GH είναι μέγιστη στην εφηβεία [125] και συνοδεύεται από προοδευτική μείωση κατά την ενηλικίωση. Πράγματι, σε ηλικιωμένους άνδρες η καθημερινή απελευθέρωση της GH είναι 5 με 20 φορές χαμηλότερη απ' ό,τι σε νεαρούς ενήλικες [126]. Η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης αποδίδεται σε μείωση της δράσης της σωματοεκλυτίνης και αύξηση της σωματοστατίνης [127]. Οι αλλαγές αυτές παρατηρούνται στο επίπεδο του υποθαλάμου από άγνωστο μέχρι στιγμής αίτιο. Η αναβολική και λιπολυτική δράση της GH μεσολαβείται από τον ινσουλινο-μιμητικό αυξητικό παράγοντα-1 (Insulin Growth Factor-1-IGF-1), που παράγεται κυρίως στο ήπαρ [127].

Με τη γήρανση παρατηρείται αύξηση της λιπώδους μάζας και των συγκεντρώσεων ελεύθερων λιπαρών οξέων που αναστέλλουν την παραγωγή GH και μειώνουν τα επίπεδα του IGF-1 στο πλάσμα. Αυτή η μείωση του IGF-1 σχετίζεται με μείωση του μεγέθους των μυϊκών ινών και της δύναμης, μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και αύξηση του κυτταρικού θανάτου [128], που με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση του σπλαχνικού λίπους και μείωση της άλιπης μυϊκής μάζας.

3.4 Ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας-1

Ο ινσουλινο-μιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (Insulin Growth Factor-1-IGF-1) αποτελεί πιθανά τον πιο σημαντικό υποστηρικτή της πρωτεϊνικής σύνθεσης στο σκελετικό μυ [129]. Έχει διαπιστωθεί ότι ο IGF-1 απαντάται σε τουλάχιστον δύο ισομορφές, ως αποτέλεσμα της διαίρεσης του γονιδίου IGF-1. Ο τύπος IGF-1Ea, που παράγεται κυρίως στο συκώτι, είναι η πρώτη ισομορφή που ανακαλύφθηκε και συχνά αναφέρεται ως συστηματικός IGF-1 ή ηπατικός τύπος. Η σύνθεση αυτού του τύπου εξαρτάται άμεσα από την αυξητική ορμόνη. Οι τύποι IGF-1Eb, στα τρωκτικά και IGF-1Ec, στους ανθρώπους παράγονται κυρίως από το σκελετικό μυ και συχνότερα

αναφέρονται ως μηχανικοί αυξητικοί παράγοντες (Mechano Growth Factors-MGFs) [130]. Αντίθετα με την αυξητική ορμόνη, τα επίπεδα του IGF-1 είναι σταθερά, χωρίς να παρουσιάζουν διακυμάνσεις σε υγιή άτομα, ενώ σε κατάσταση νηστείας έχουν την τάση να μειώνονται.

Ο IGF-1 συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια των σκελετικών μυϊκών κυττάρων [131] και ενεργοποιεί έναν πολύπλοκο καταρράκτη κυτταρικών μονοπατιών [132] με αναβολικές, αντικαταβολικές και αντι-αποπτωτικές δράσεις. Με την ηλικία επέρχεται μείωση των επιπέδων του IGF-1, τόσο από μείωση της GH, που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή IGF-1 από το συκώτι όσο και από μειωμένη ικανότητα των μυϊκών κυττάρων να παράγουν τοπικά IGF-1. Έτσι, η ηλικιο-εξαρτώμενη μειωμένη παραγωγή του IGF-1 συνδέεται με ηλικιο-εξαρτώμενες μειώσεις της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της λειτουργίας των μυϊκών κυττάρων. Επίσης, η απώλεια του IGF-1 με τη γήρανση θέτει σε κίνδυνο τη λειτουργία των κινητικών νευρώνων. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν ότι η υπερέκφραση του IGF-1 προστατεύει τη νευρομυϊκή σύναψη από τις αλλαγές που συμβαίνουν με την ηλικία [133].

3.5 Οιστρογόνα

Η γήρανση επιφέρει ποικίλες μειώσεις στα επίπεδα των ορμονών του φύλου που σχετίζονται με την εμφάνιση της σαρκοπενίας. Μια μελέτη που εξέτασε τη σύσταση του σώματος, τα επίπεδα των ορμονών και τη σωματική απόδοση σε ηλικιωμένες γυναίκες συγκριτικά με τη σκελετική μυϊκή μάζα, διαπίστωσε ότι η μυϊκή μάζα συνδέεται στενά με το δείκτη μάζας σώματος και τις συγκεντρώσεις της οιστρονής, της οιστραδιόλης και της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό [134]. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μείωση της λειτουργίας των ωοθηκών κατά τη γήρανση, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α [135]. Αυτές οι αλλαγές είναι ήπιες συγκριτικά με τις μεγαλύτερες αυξήσεις που παρατηρούνται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις [136].

Όπως προαναφέρθηκε, τα αυξημένα επίπεδα των καταβολικών κυτοκινών είναι στενά συνδεδεμένα με τη σαρκοπενία. Για παράδειγμα, οι συγκεντρώσεις των TNF-α και IL-6 μετρήθηκαν σε 525 περιπατητικούς συμμετέχοντες της κοινότητας στη μελέτη Framingham Heart [137]. Διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα των TNF-α (αναλογία κινδύνου[HR]= 1.27 ανά log (10) διαφορά σε ng/mL, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]:1.00 ως 1.61, P=0.05) και IL-6 ([HR]=1.30 ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% [CI]:1.04 ως 1.63, P=0.02) σχετίζονταν με αυξημένη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, ενώ τα υψηλά επίπεδα του IGF-1 ([HR]=0.70 ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% [CI]:0.49 ως 0.99, P=0.04) είχαν τα αντίθετα αποτελέσματα [137].

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί μέσω των οποίων η ανεπάρκεια των οιστρογόνων προάγει την

ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών μονοπατιών [135]. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων έχει διαπιστωθεί να προάγει την κυτταρική απάντηση σε κάποιες κυτοκίνες με αύξηση του αριθμού των υποδοχέων και των συμπαράγοντων που απαιτούνται για τη μετάδοση του σήματος [138]. Τα οιστρογόνα, επίσης, μειώνουν την έκφραση της IL-6, γεγονός που μπορεί να έχει ανασταλτικές δράσεις στα μονοπάτια του NF-κΒ [139]. Τέλος, ασκούν ανασταλτική επίδραση στη μεταγραφή του γονιδίου του TNF-α [140].

3.6 Ανδρογόνα (τεστοστερόνη, διϋδροεπιανδροστερόνη)

Πολλές ορμόνες απορρυθμίζονται κατά τη γήρανση και η επίδραση των ανδρογόνων στη σύσταση του σώματος, ιδιαίτερα, δε, της μυϊκής μάζας είναι καλά αποδεδειγμένη [141]. Η αύξηση της φυλοσύνδετης σφαιρίνης (Sex Hormone Binding Globulin-SHBG) με την ηλικία έχει ως αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα ελεύθερης ή βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης [142]. Κλινικές και πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η χαμηλή τεστοστερόνη συνάδει με τη σαρκοπενία, ως αποτέλεσμα χαμηλής πρωτεϊνικής σύνθεσης και απώλειας της μυϊκής μάζας [143]. Στους άνδρες, οι συγκεντρώσεις της ολικής τεστοστερόνης μειώνονται κατά 1% κάθε χρόνο ενώ η βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη κατά 2% κάθε χρόνο από την ηλικία των 30 ετών. Η θειϊκή διϋδροεπιανδροστερόνη (Dihydroepiandrosterone sulphate-DHEA) είναι μια πρόδρομη ένωση της τεστοστερόνης που, επίσης, μειώνεται με την ηλικία. Έτσι, στους άνδρες ηλικίας 70-80 ετών οι συγκεντρώσεις της DHEA φθάνουν το 20% των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρούνται στην ηλικία των 20 ετών [144].

Η τεστοστερόνη αυξάνει την πρωτεϊνική σύνθεση στους μύς, πιθανά μέσω αυξημένης χρησιμοποίησης των ενδοκυττάρων αμινοξέων στο σκελετικό μυ. Επιπρόσθετα, η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των ανδρογόνων, που προκύπτει ως απάντηση σε υπερβολικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, μπορεί να συμβάλλει στη μυϊκή υπερτροφία [145]. Η τεστοστερόνη επάγει με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο αύξηση του αριθμού των δορυφόρων κυττάρων, που αποτελεί μείζον ρυθμιστικό παράγοντα της μυϊκής λειτουργίας [146]. Άλλος μηχανισμός δράσης της τεστοστερόνης μπορεί να περιλαμβάνει την αύξηση του άξονα της GH, δημιουργώντας αναβολική κατάσταση. Πράγματι, ταυτόχρονη θεραπεία με τεστοστερόνη και GH σε ηλικιωμένους άνδρες με φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση της άλιπης μυϊκής μάζας, συγκριτικά με κάθε θεραπεία χωριστά ή με την ομάδα placebo [147]. Ωστόσο, παρά τη σημαντική βελτίωση της μυϊκής μάζας μετά τη θεραπεία με GH και τεστοστερόνη, δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική βελτίωση της σωματικής απόδοσης μετά από 8 εβδομάδες [148].

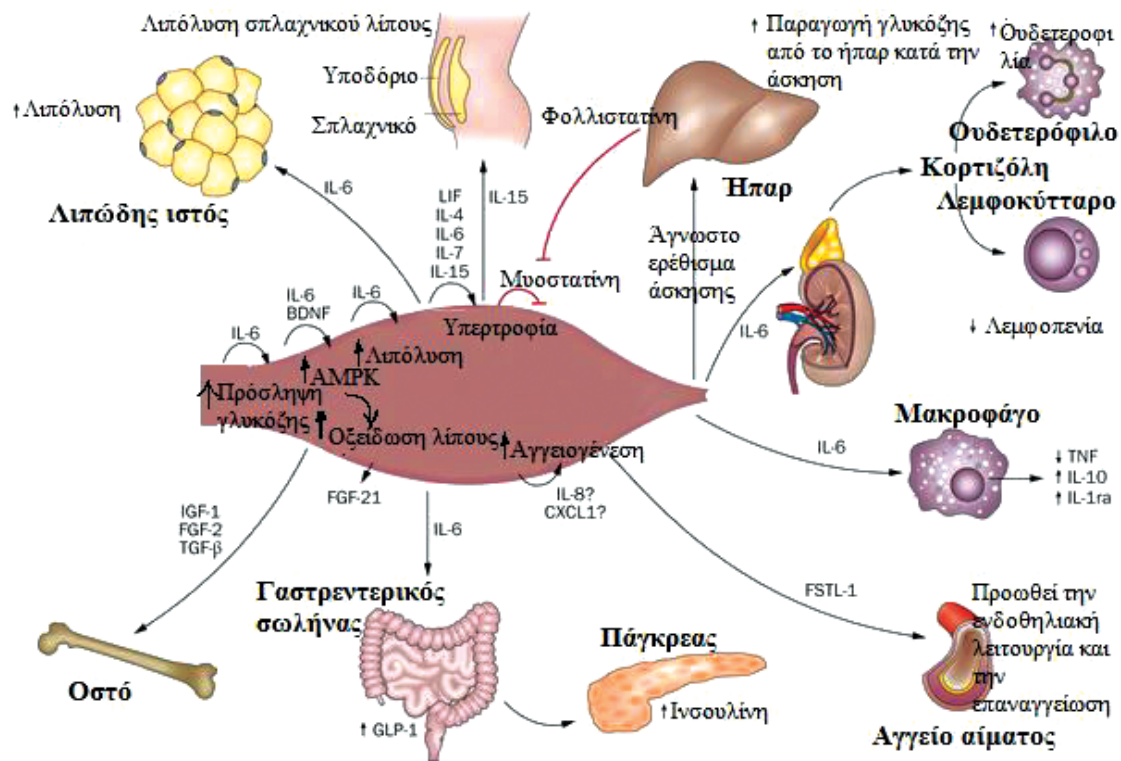
Ένα μοντέλο υπογοναδισμού σε ηλικιωμένους άνδρες είναι η χρήση ανδρογόνο-κατασταλτικής θεραπείας για τον καρκίνο του προστάτη. Μετά από 6

μήνες θεραπείας, οι ανδρογόνο-κατεσταλμένοι ηλικιωμένοι άνδρες παρουσιάζουν μειωμένη περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα και μειωμένο άλιπο ιστό συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε θεραπεία [149]. Ο υπογοναδισμός συνοδεύεται ακόμα από αυξημένη κεντρική παχυσαρκία, που πιθανά συμβάλλει στην παραγωγή κυτοκινών που επιδεινώνουν τη σαρκοπενία [150].

3.7 Μυοκίνες

Κατ' αναλογία του λιπώδους ιστού που θεωρείται ενδοκρινές όργανο, ο σκελετικός μυς αποτελεί επίσης ενδοκρινές όργανο, που μέσω έκκρισης ορμονο-παρόμοιων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό άλλων ιστών και οργάνων, όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 6. Παρόμοια με τις αδιποκίνες, τις κυτοκίνες και τους άλλους παράγοντες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό, οι πρωτεΐνες που προέρχονται από το μυϊκό ιστό καλούνται μυοκίνες [151]. Η πρωτότυπη και πιο καλά μελετημένη μυοκίνη, που αναγνωρίστηκε εξαιτίας της παρατήρησης ότι αυξάνει ως και 100 φορές στην κυκλοφορία κατά την άσκηση, είναι η IL-6. Η αναγνώριση της παραγωγής IL-6 από το σκελετικό μυ κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας ανανέωσε το ενδιαφέρον για το μεταβολικό ρόλο της IL-6 λόγω του παραδόξου που παρατηρήθηκε. Από τη μια μεριά, η IL-6 παράγεται και απελευθερώνεται εμφανώς στην περίοδο μετά την άσκηση όταν η δράση της ινσουλίνης βελτιώνεται αλλά, από την άλλη πλευρά, η IL-6 έχει επίσης συσχετισθεί με την παχυσαρκία και τη μειωμένη δράση της ινσουλίνης. Ωστόσο, μελέτες της τελευταίας δεκαετίας αποκάλυψαν ότι κατά τη διάρκεια μυϊκής συστολής τόσο οι μυϊκές ίνες τύπου I όσο και οι τύπου II εκφράζουν τη μυοκίνη IL-6, η οποία με τη σειρά της δρα τόσο τοπικά, εντός του μυός, όσο και περιφερικά, όταν απελευθερωθεί στην κυκλοφορία. Στο σκελετικό μυ, προάγει την πρόσληψη γλυκόζης και τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων και στην περιφέρεια αυξάνει την ηπατική γλυκονεογένεση ή τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό [152].

Σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πρόσθετα μόρια που παράγονται από τις συσταλτές μυϊκές ίνες εκτός της IL-6. Η τρέχουσα λίστα των μυοκινών περιλαμβάνει ακόμα τις IL-8, IL-15, το νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (Brain-Derived Neurotrophic Factor-BDNF), τον ανασταλτικό παράγοντα της λευχαιμίας (Leukemia Inhibitory Factor-LIF), την όμοια με φολλιστατίνη 1 (follistatin-like 1) και τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών-21 (FGF-21) [151,153]. Οι μυοκίνες δρουν με τρόπο αυτο-, παρα- και ενδο-κρινή και εμπλέκονται στις μεταβολικές και άλλες λειτουργίες του μυός όπως και σε απομακρυσμένα όργανα. Έτσι, η IL-15 έχει αναγνωρισθεί ως αναβολικός παράγοντας της μυϊκής ανάπτυξης και φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο και στο μεταβολισμό των λιπιδίων [154]. Υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις της IL-8 πιθανά ενέχονται στην αγγειογένεση που προκαλείται με την άσκηση και κατ' επέκταση στην



Εικ. 6. Ο σκελετικός μυς ως ενδοκρινές όργανο. (Τροποποιημένη από Benatti et al. (2015) [159]).

αύξηση του τριχοειδικού δικτύου στο σκελετικό μυ [154]. Αν και τόσο το mRNA όσο και η πρωτεΐνη BDNF αυξάνουν στο σκελετικό μυ κατά την άσκηση, αυτή η μυοκίνη σε αντίθεση με τις υπόλοιπες, δεν απελευθερώνεται στην κυκλοφορία [155]. Η βιολογική δράση της έγκειται στην προώθηση της β-οξειδωσης του λίπους στο σκελετικό μυ, με μια επακόλουθη μείωση του όγκου του λιπώδους ιστού [156]. Τέλος, ο LIF είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που έχει διαπιστωθεί να έχει θετική επίδραση στη μυογένεση [157] αυξάνοντας την επιβίωση των μυοβλαστών [158].

Ο συσταλτός σκελετικός μυς απελευθερώνει μυοκίνες, που δημιουργούν ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον και προάγουν ενδοκρινολογικές δράσεις στο σπλαχνικό λίπος. Οι ίδιες μυοκίνες, επίσης, μπορούν να δρουν τοπικά στο μυ και να προωθούν σηματοδοτικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην οξειδωση του λίπους και στην πρόσληψη γλυκόζης. Επομένως, μπορούν να ενέχονται στις διαμεσολαβούμενες αντιφλεγμονώδεις δράσεις της άσκησης. Αν και οι μυοκίνες προβάλλουν σαν σημαντικός ενδοκρινολογικός ρυθμιστής του μεταβολισμού της ομοιόστασης, διαδραματίζουν ακόμα ρόλο στη γήρανση. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι τα επίπεδα ορισμένων μυοκινών αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ηλικίας στα θηλαστικά [160].

3.8 Κυτοκίνες

Η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια μυϊκής μάζας μειώνει το διαθέσιμο ιστό-στόχο που είναι ευαίσθητος

στη δράση της ινσουλίνης και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία. Παράλληλα, τα αποθέματα λίπους παράγουν πολλές σημαντικές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως για παράδειγμα τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor α - TNF-α), την IL-6 και την IL-1 που σχετίζονται με την ηλικία και την παχυσαρκία [161]. Οι κυτοκίνες αυτές, εμπλέκονται ευρέως στην καχεξία και συμμετέχουν ακόμα στη διαδικασία που είναι υπεύθυνη για την ανορεξία της γήρανσης [162]. Από τη στιγμή που τα αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών είναι επιβλαβή για το σκελετικό μυ τόσο στους ανθρώπους [163] όσο και στα ζωικά μοντέλα [164], ένας φαύλος κύκλος εγκαθίσταται που οδηγεί σε μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους και μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας. Για παράδειγμα, οι Cesari et al. (2005), αναφέρουν ότι σε γυναίκες και άνδρες από τη δοκιμασία της αναστολής του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου και τη μελέτη καινούργιων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, τα επίπεδα της IL-6 [2.91 pg/ml, (2.24-3.93)] είχαν θετικά συσχετισθεί με το δείκτη μάζας σώματος (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta]=0.048$, τυπικό σφάλμα [SE]=0.013, $P<0.001$) και την ολική λιπώδη μάζα ($[\beta]=0.055$, [SE]=0.012, $P<0.001$), και αρνητική σχέση με την περιφερική σκελετική μάζα ($[\beta]=-0.467$, [SE]=0.193, $P=0.02$) [165]. Επίσης, οι μετρήσεις της σωματικής απόδοσης ήταν σημαντικά μικρότερες σε νοσηλευόμενους γηριατρικούς ασθενείς με υψηλά επίπεδα IL-6 (24.0 ± 59.2 ng/l) συγκριτικά με την ομάδα

ελέγχου με φυσιολογικά επίπεδα (1.2 ± 1.9 ng/l) [166].

Μεταξύ των κυτοκινών, που συνδέονται στενά με τη μυϊκή μάζα και ποιότητα και κατά συνέπεια κατέχει ουσιαστικό ρόλο ως βιολογικό αίτιο της σαρκοπενίας, ο TNF-α χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Πράγματι, αυτή η κυτοκίνη, που είναι επίσης γνωστή ως καχεξίνη, τείνει να αυξάνει με την ηλικία σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του σκελετικού μυός [167]. Ο TNF-α αποτελεί κεντρικό μεσολαβητή σε πολλά κυτταρικά φλεγμονώδη και αποπτωτικά σηματοδοτικά μονοπάτια και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης [137,167]. Υπάρχουν δύο τουλάχιστον διαφορετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο TNF-α μπορεί να επηρεάζει τη μυϊκή λειτουργία. Κατά πρώτον, έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α μπορεί άμεσα να προκαλεί μυϊκή απώλεια στα μυϊκά κύτταρα [168]. Κατά δεύτερο, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στις μυϊκές πρωτεΐνες, ανεξάρτητα από την απώλεια πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή δύναμης. Αυτό επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα των Schaap et al. όπου συσχετίστηκαν τα επίπεδα του TNF-α με μειωμένη σύσφιξη γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta] = -0.62$, τυπικό σφάλμα $[SE] = 0.24$, $P = 0.01$) [169]. Επίσης, οι Roubenoff et al. (2003) ανέφεραν σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων των TNF-α (αναλογία κινδύνου $[HR] = 1.27$ ανά log (10) διαφορά σε ng/mL, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI]: 1.00$ ως 1.61 , $P = 0.05$) και IL-6 ($[HR] = 1.30$ ανά log (10) διαφορά σε pg/mL, 95% $[CI]: 1.04$ ως 1.63 , $P = 0.02$) και της αυξημένης θνησιμότητας σε ηλικιωμένους της κοινότητας και οι Yende et al. (2006) παρατήρησαν χαμηλότερη δύναμη στους τετρακέφαλους ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών με υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α ($[\beta] = -3.8$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI]: -7$ ως -0.6) και IL-6 ($[\beta] = -3.4$, 95% $[CI]: -5.4$ ως -1.3) [137,170].

Ακόμα, φαίνεται να υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των αυξημένων φλεγμονωδών σημάτων και των μειωμένων σημάτων των αυξητικών παραγόντων, που μπορεί να έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με την εξέλιξη της μυϊκής εξασθένησης. Για παράδειγμα, ηλικιωμένες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα του ινσουλινο-μιμητικού παράγοντα 1 (IGF-1 ≤ 74.3 μg/l) και υψηλά επίπεδα IL-6 (IL-6 ≥ 3.7 pg/ml) παρουσιάζουν μεγαλύτερη ελάττωση στην ικανότητα βάρδισης (αναλογία πιθανοτήτων $[OR] = 10.77$, διάστημα εμπιστοσύνης $[CI]: 1.68-69.11$, $P < 0.05$) και στην ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής ($[OR] = 2.47$, $[CI]: 0.96-6.32$) όπως και αυξημένη θνησιμότητα (46%, $P < 0.001$ μετά από περίοδο παρακολούθησης 5 ετών) [171]. Ομοίως, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυξημένα επίπεδα TNF-α και IL-6 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο σαρκοπενίας και θνησιμότητας, ενώ υψηλά επίπεδα IGF-1 έχουν γενικά αντίθετη συσχέτιση [137,172].

Τέλος, οι ερευνητές θα πρέπει να αποσαφηνίσουν τον ειδικό ρόλο ποικίλων κυτοκινών στο σκελετικό μυ γενικότερα και στη μυϊκή φθορά ειδικότερα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η IL-6 είναι μια μυοκίνη που μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις σε άλλες αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως είναι οι IL-10 και IL-1ra ενώ παράλληλα αναστέλλει τον TNF-α [173]. Δεδομένων αυτών των αλληλεπιδράσεων, η υψηλή IL-6 μπορεί να ερμηνεύεται μόνο ως δείκτης των προ-φλεγμονωδών δράσεων του TNF-α και άλλων φλεγμονωδών συστατικών ή μπορεί να αντιπροσωπεύει μια προσπάθεια του σώματος να εξουδετερώσει τις δράσεις του TNF-α και άλλων κυτοκινών. Δηλαδή, τα υψηλά επίπεδα των κυτοκινών μπορεί άλλοτε να αντιπροσωπεύουν παθολογικές αλλαγές σε κάποιες καταστάσεις, ενώ σε άλλες μπορεί να δρουν με αντιρροπιστικό τρόπο.

3.9 Πρωτεΐνες οξειάς φάσης

Η γήρανση είναι, όπως προαναφέρθηκε, στενά συνδεδεμένη με υψηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (Tumor Necrosis Factor-α-TNF-α). Οι κυτοκίνες αυτές με τη σειρά τους κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ηπατική παραγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C Reactive Protein-CRP) και της α1-αντιθρυψίνης (α1-antichymotrypsin-ACT) και άλλων πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Υπάρχουν δεδομένα ότι τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων της IL-6 και της CRP, σχετίζονται με νοσήματα των ηλικιωμένων όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης [174], η αθηροσκλήρωση [175] και τα καρδιαγγειακά νοσήματα [176]. Επιπλέον, οι υψηλές συγκεντρώσεις των δεικτών φλεγμονής συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα [177]. Αυξημένα επίπεδα ACT έχουν βρεθεί σε ασθενείς με νόσο Alzheimer [178] και σε ασθενείς μετά την ηλικία των 50 ή 60 ετών με κατάθλιψη [179].

Οι υψηλές συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξειάς φάσης έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στη λειτουργική κατάπτωση των ηλικιωμένων ατόμων. Έτσι, σε άνδρες και γυναίκες μεγάλης ηλικίας, τα αυξημένα επίπεδα CRP (> 6.1 μg/mL) και IL-6 (> 5 pg/mL) σχετίστηκαν με δύο (αναλογία πιθανοτήτων $[OR] = 1.90$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI]: 1.06-3.41$, $P = 0.04$) ως τρεις ($[OR] 3.65$, 95% $[CI]: 1.92-6.91$, $P = 0.04$) φορές μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας, περισσότερο από 40%, της μυϊκής δύναμης σε μια περίοδο παρακολούθησης τριών ετών, αλλά δε διαπιστώθηκε συσχέτιση και με την απώλεια μυϊκής μάζας [180]. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ των φλεγμονωδών δεικτών (IL-6 και CRP) και αλλαγών στη σύσφιξη γροθιάς στους υγιείς, ηλικιωμένους συμμετέχοντες της μελέτης MacArthur δεν παρατηρήθηκε [181]. Οι Hamer και Molloy (2009) επιβεβαίωσαν τη σχέση της φλεγμονής, όπως εκφράζεται από τα αυξημένα επίπεδα της CRP (≥ 3 mg/L), και της χαμηλής μυϊκής δύναμης σε μια μεγάλη μελέτη με ηλικιωμένους της κοινότητας, που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη πολλών συμπεριφορικών και μεταβολικών παραγόντων [182]. Τα ευρήματα, δε, ήταν πιο εντυπωσιακά μεταξύ των γυναικών. Άλλοι ερευνητές, πάλι, έχουν προτείνει τη σύνδεση φλεγμονής

και σαρκοπενίας μέσω του μηχανισμού της σαρκοπενικής παχυσαρκίας [165].

Οι Schaap et al. (2006) βρήκαν ακόμα ότι οι υψηλές τιμές της ACT (>181% των φυσιολογικών τιμών στο πλάσμα) συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο απώλειας μυϊκής δύναμης, γεγονός αξιοπερίεργο δεδομένης της θετικής συσχέτισης της ACT με τη CRP, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης [180]. Ωστόσο, η ACT είναι επίσης αναστολέας πρωτεασών και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των πρωτεολυτικών ενζύμων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής [183]. Έχει βρεθεί ότι η ACT συγκεντρώνεται φυσιολογικά στις νευρομυϊκές συνάψεις, τόσο των ανθρώπων όσο και των αρουραίων, με άγνωστο ρόλο [184]. Πιθανολογείται ότι η ACT αναστέλλει τις ανεπιθύμητες ή τις πλεονάζουσες πρωτεάσες στην περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης. Επομένως, τα αυξημένα επίπεδα ACT μπορούν να προστατεύουν το μυϊκό ιστό από την αποδόμηση κατά τη φλεγμονή. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ακριβής μηχανισμός.

3.10 Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ (Uric Acid-UA) είναι ένα οργανικό συστατικό που παράγεται ενδογενώς από τα θηλαστικά ως μεταβολίτης των πουρινών. Δημιουργείται στο συκώτι και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, σε ποσοστό 65-75% και από το έντερο, σε ποσοστό 25-35%. Στους ανθρώπους, το UA είναι το τελικό προϊόν μεταβολισμού των πουρινών, λόγω της απώλειας δράσης της ουρικάσης, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερους τίτλους UA απ' ό,τι στα άλλα θηλαστικά [185].

Λόγω της παρουσίας διπλών δεσμών, το ουρικό οξύ έχει μεγάλη αντι-οξειδωτική ικανότητα και θεωρείται υπεύθυνο για τα 2/3 της ολικής αντι-οξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος [186]. Πράγματι, η αντι-οξειδωτική ικανότητα του UA είναι σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη άλλων μη ενζυματικών αντι-οξειδωτικών, όπως το ασκορβικό οξύ, η α- και γ- τοκοφερόλη, το β-καροτένιο, αλλά και ενζυματικών αντι-οξειδωτικών, όπως το υπεροξειδίο της δισμουτάσης και η καταλάση [187]. Το γεγονός αυτό, ώθησε πολλούς ερευνητές να υποθέσουν ότι ο λόγος της φυσικής επιλογής για την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων UA στον άνθρωπο είναι η ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού έναντι της οξειδωτικής βλάβης [188]. Η οξειδωτική βλάβη, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να συμβάλλει σε πολλαπλές, επιζήμιες, φυσικές αλλαγές που επέρχονται με τη γήρανση, συμπεριλαμβανομένης και της φθοράς της σωματικής λειτουργίας. Στους ηλικιωμένους, η οξειδωτική βλάβη είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με χαμηλή μυϊκή δύναμη [189] καθώς και με παθοφυσιολογικές καταστάσεις και νόσους ενδεικτικές ανικανότητας [190].

Παρά την υπάρχουσα διαμάχη, όσον αφορά την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων UA και την επιζήμια ή ωφέλιμη επίδραση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα [191], πρόσφατα δεδομένα προτείνουν

μια προστατευτική δράση των μετρίως αυξημένων επιπέδων UA στη σωματική λειτουργία των ηλικιωμένων [192,193]. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη με ηλικιωμένους της κοινότητας, αυτοί που είχαν ενδιάμεσες τιμές UA (4.8-5.3 mg/dl) είχαν καλύτερη δοκιμασία Short Physical Performance Battery (SPPB) και μικρότερη ανικανότητα σε βασικές λειτουργίες της καθημερινής ζωής απ' ό,τι εκείνοι με χαμηλότερες τιμές UA [192]. Επίσης, επίπεδα UA μεγαλύτερα από 5.5 mg/dl συσχετίστηκαν με καλύτερη μυϊκή λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε από τη σύσφιξη γροθιάς και την έκταση του γόνατος [193]. Οι πιο πάνω πληροφορίες προτείνουν ότι οι μετρίως υψηλές τιμές του ουρικού οξέος συντελούν στη διατήρηση καλύτερης σωματικής απόδοσης και μυϊκής λειτουργίας με την ηλικία, πιθανά λόγω της αντι-οξειδωτικής του δραστηριότητας.

3.11 Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο (Magnesium-Mg), το δεύτερο σε αφθονία ενδοκυττάριο κατιόν μετά το κάλιο [194], είναι απαραίτητο σε ένα ευρύ φάσμα θεμελιωδών κυτταρικών δραστηριοτήτων και μεταβολικών μονοπατιών [194].

Στους ανθρώπους μεγάλο τμήμα της ενέργειας, που απαιτείται για τις φυσιολογικές λειτουργίες παράγεται από τα μιτοχόνδρια, μέσω της κίνησης των ηλεκτρονίων πάνω στην αναπνευστική αλυσίδα. Το μαγνήσιο είναι απαραίτητο σε βασικές μιτοχονδριακές λειτουργίες, όπως η σύνθεση ATP ή η αποτοξίνωση του οξυγόνου [194]. Ανεπάρκεια στη διαθεσιμότητα του μαγνησίου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη μιτοχονδριακή απόδοση και αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων, με επακόλουθες δομικές και λειτουργικές φθορές των πρωτεϊνών, του DNA και άλλων βασικών μορίων. Το μαγνήσιο στα μιτοχόνδρια αποτελεί το 1/3 του ολικού κυτταρικού μαγνησίου και παρουσιάζεται με τη μορφή συμπλέγματος με το ATP και σαν συστατικό των μεμβρανών και των νουκλεϊνικών οξέων [194]. Μελέτες για την ανεπάρκεια μαγνησίου σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων και σε ζωικά μοντέλα, έδωσαν στοιχεία μειωμένης αντι-οξειδωτικής ικανότητας [195,196], ενώ μια μελέτη έδειξε μιτοχονδριακό οίδημα και δομικές αλλαγές στους μύες πειραματόζωων με έλλειψη μαγνησίου [197]. Επομένως, το μαγνήσιο είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της οξειδωτικής βλάβης και τη φυσιολογική λειτουργία των μυϊκών μιτοχονδρίων.

Έχει διαπιστωθεί ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου μπορούν να προκαλέσουν ενεργοποίηση μιας χρόνιας φλεγμονής, ήπιας έντασης. Αυτό επιτυγχάνεται είτε μέσω υπερβολικής παραγωγής και απελευθέρωσης ιντερλευκινών (IL-2, 4, 5, 10, 12, 13) και ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) [198], είτε μέσω αύξησης των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων των προφλεγμονωδών νευροπεπτιδίων [199].

Στοιχεία από τη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), δείχνουν ότι η ημε-

ρήσια πρόσληψη μαγνησίου μειώνεται με την ηλικία και τα ηλικιωμένα άτομα λαμβάνουν χαμηλότερη ποσότητα ακόμα και από την ελάχιστη προτεινόμενη. Πράγματι, οι ηλικιωμένοι άνδρες λαμβάνουν κατά μέσο όρο 225 mg/ημέρα από τα συνιστώμενα επίπεδα των 420 mg/ημέρα και οι ηλικιωμένες γυναίκες λαμβάνουν 166 mg/ημέρα έναντι των 320 mg/ημέρα που συνιστώνται [200]. Η τυπική δίαιτα δυτικού τύπου που ακολουθούν οι περισσότεροι ηλικιωμένοι σήμερα, που είναι πλούσια σε επεξεργασμένες τροφές και φτωχή σε δημητριακά και πράσινα λαχανικά, ευθύνεται για την ανεπαρκή πρόσληψη μαγνησίου. Τέλος, ο κίνδυνος μειωμένης πρόσληψης μαγνησίου είναι υψηλότερος σε άτομα με χρόνια νοσήματα που λαμβάνουν χρόνιες θεραπείες με φάρμακα [201].

Η υποκατάσταση με μαγνήσιο (μέχρι 8 mg/kg την ημέρα) αύξησε τη μυϊκή δύναμη σε νεαρά, μη αθλούμενα άτομα [202]. Παρόμοια, νεαρά αθλούμενα άτομα, που ανέφεραν πρόσληψη μαγνησίου στο 88% της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης, παρουσίασαν βελτίωση της απόδοσης αντοχής και μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου κατά τη διάρκεια μέγιστης άσκησης, μετά από υποκατάσταση με οξείδιο του μαγνησίου σε δοσολογία 314 mg/ημέρα για 4 εβδομάδες [203]. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από τη μελέτη InCHIANTI, ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών, διαπιστώθηκε μια σημαντική, ανεξάρτητη και στενή σχέση των κυκλοφορούντων επιπέδων μαγνησίου και της μυϊκής απόδοσης, που ήταν σύμφωνη σε πολλές μυϊκές παραμέτρους και στους άνδρες [μέση συγκέντρωση μαγνησίου στο πλάσμα (\pm SD) 2.0 \pm 0.6 mg/dl] και στις γυναίκες [μέση συγκέντρωση μαγνησίου στο πλάσμα (\pm SD) 2.0 \pm 0.5 mg/dl] [204]. Δεδομένου ότι η υποκατάσταση με μαγνήσιο είναι χαμηλού κόστους και καλά ανεκτή, θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ηλικιωμένα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για υπομαγνησαιμία.

3.12 Βιταμίνη D

Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η βιταμίνη D κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου, καθώς και στην οστική ανάπτυξη και συντήρηση [205]. Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη D ασκεί τη δράση της σε όργανα-στόχους όπως είναι το έντερο, ο νεφρός, οι παραθυρεοειδείς αδένες και το οστό. Ωστόσο, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αυξάνει το ενδιαφέρον για το ρόλο της βιταμίνης D σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του μυός.

Οι πρώτες συσχετίσεις μεταξύ της βιταμίνης D και της μυϊκής λειτουργίας προέκυψαν από τις κλινικές παρατηρήσεις όσον αφορά τη μυϊκή αδυναμία της οστεομαλακίας που οφείλεται στην έλλειψη βιταμίνης D. Αυτή η μυοπάθεια στους ενήλικους μπορεί να παρουσιάζεται με επικρατούσα αδυναμία των εγγύς μυών, όπως εκδηλώνεται με δυσκολία στην ανάβαση κλίμακας, στην έγερση από καθιστή θέση ή στην άρση αντικειμένων [206]. Η κατάσταση αυτή μπορεί να εμφανισθεί ανεξάρτητα από μεταβολικές

ανωμαλίες, όπως υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και υπερπαραθυρεοειδισμό [207]. Η μυοπάθεια έχει παρατηρηθεί, επίσης, σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης που οφείλονται σε σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα συμπτώματα ανταποκρίνονται σε θεραπεία με βιταμίνη D αποδεικνύοντας τον αιτιολογικό ρόλο της βιταμίνης D [114].

Σημαντικό ποσοστό του ηλικιωμένου πληθυσμού παρουσιάζει ανεπάρκεια της βιταμίνης D, που οφείλεται σε χαμηλή πρόσληψη μέσω της διατροφής, μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως, μειωμένη ικανότητα του δέρματος να παράγει βιταμίνη D και μειωμένη υδροξυλίωση στο συκώτι και τους νεφρούς [208]. Παράλληλα, η ανακάλυψη των υποδοχέων για τη βιταμίνη D στο μυϊκό ιστό και το γεγονός ότι ο αριθμός τους ελαττώνεται με την ηλικία [209], είχε ως αποτέλεσμα την αναγνώριση της βιταμίνης D ως πιθανού θεραπευτικού στόχου για τη σαρκοπενία. Τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D₃ του ορού (25(OH)D) χρησιμοποιούνται συχνά ως δείκτης της κατάστασης της βιταμίνης D στους ηλικιωμένους [210].

Δεδομένα από μελέτες έχουν συνδέσει τα επίπεδα της 25(OH)D με τη σωματική απόδοση. Σε μια ανάλυση ανδρών και γυναικών ηλικίας 60 ετών και μεγαλύτερης, που συμμετείχαν στη μελέτη NHANES III, άτομα με υψηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό (της τάξης των 94 nmol/l) ήταν ικανά να περπατήσουν πιο γρήγορα και να σηκωθούν από μια καρέκλα ταχύτερα συγκριτικά με άτομα με χαμηλότερα επίπεδα (<60 nmol/l) 25(OH)D [211]. Ακόμα στη μελέτη Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D στον ορό (<25 nmol/l) συνδέθηκαν με χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς (αναλογία πιθανοτήτων [OR]=2.67, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.52-4.71, P<0.05) και μειωμένη περιφερική σκελετική μάζα [OR]=1.96, 95% [CI]: 0.70-5.45) σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες σε μια περίοδο παρακολούθησης τριών ετών [210]. Αυτή η σχέση μεταξύ χαμηλής βιταμίνης D και μειωμένης μυϊκής λειτουργίας αποδόθηκε, τουλάχιστον εν μέρει, στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με μια εκλεκτική απώλεια και ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II, που κινητοποιούνται για την αποφυγή των πτώσεων [212]. Τέλος, χαμηλές τιμές βιταμίνης D έχει διαπιστωθεί να μειώνουν το μυϊκό αναβολισμό και να επηρεάζουν το μεταβολισμό των μυϊκών πρωτεϊνών μέσω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης [213].

3.13 Παραθορμόνη

Η παραθορμόνη (Parathyroid Hormone-PTH) είναι ένα πολυπεπτίδιο 84 αμινοξέων, που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες και προκύπτει μετά από το διαχωρισμό της προ-προπαραθορμόνης (115 αμινοξέα) σε προ-παραθορμόνη (90 αμινοξέα) και την ώριμη ορμόνη [214]. Τα κύρια όργανα-στόχοι για τις δράσεις της PTH είναι οι νεφροί, το μυοσκελετικό σύστημα και το έντερο [214]. Έτσι, η PTH προκαλεί φωσφατουρία μέσω άμεσης δράσης στους

νεφρούς [215] και αύξηση του ασβεστίου αίματος μέσω συνδυασμένης δράσης, δηλαδή μέσω αυξημένης οστεοκλαστικής απορρόφησης [216], επαναρρόφησης ασβεστίου στο νεφρό [217] και νεφρικής σύνθεσης 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D₃ [218].

Τα επίπεδα της παραθορμόνης αυξάνουν με την ηλικία [219]. Οι χαμηλές τιμές της βιταμίνης D, η νεφρική ανεπάρκεια και η πτωχή πρόσληψη ασβεστίου μέσω της διατροφής μπορούν να προκαλέσουν ήπιο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό [220]. Μικρές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν μειωμένη μυϊκή λειτουργία που διορθώνεται μετά από θεραπεία [221]. Κλινικά, οι ασθενείς με περίσσεια παραθορμόνης εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας και κόπωσης [221] και οι βιοψίες μυών δείχνουν ατροφία των μυϊκών ινών τύπου II, όπως και στην ανεπάρκεια βιταμίνης D [222]. Επιπλέον, η PTH έχει βρεθεί να συνδέεται με τις πτώσεις [223] και τη μυϊκή δύναμη ανεξάρτητα από την 25(OH)D, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος (BMI) [224]. Μια προοπτική μελέτη έδειξε σύνδεση των υψηλών επιπέδων PTH και της απώλειας δύναμης κατά την κάμψη του ισχίου και την έκταση του γόνατος [225]. Οι Visser et al. (2003) έδειξαν ότι η χαμηλή συγκέντρωση 25(OH)D (<25 nmol/l) σε συνδυασμό με την υψηλή συγκέντρωση PTH (4.0+pmol/l) αυξάνουν τον κίνδυνο για σαρκοπενία, όπως εκδηλώνεται με την απώλεια σύσφιγξης γροθιάς κατά 2.51 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.12-5.62) φορές και την απώλεια περιφερικής μυϊκής μάζας κατά 2.38 (95% [CI]: 0.56-10.18) φορές στη μεγάλη ηλικία [210]. Αυτό παρατηρήθηκε ακόμα και μετά από προσαρμογή για μεταβλητές που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις της PTH ή/ και της 25(OH)D [226] καθώς και της μυϊκής μάζας και μυϊκής λειτουργίας [227].

Η παραθορμόνη μπορεί να έχει άμεση επίδραση στο σκελετικό μυ. Από μελέτες σε αρουραίους έχει διαπιστωθεί, ότι η χορήγηση της PTH μειώνει τη διαθέσιμη ενέργεια, μέσω μείωσης του ενδοκυττάρου φωσφόρου και της κατανάλωσης οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια και επηρεάζει το μεταβολισμό των αμινοξέων και των πρωτεϊνών στο σκελετικό μυ των αρουραίων [228]. Η PTH είναι, επίσης, γνωστό να αυξάνει τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου ενδοκυττάρου ασβεστίου στο μυϊκό ιστό [229] γεγονός που μπορεί να διαταράξει τη μυϊκή δομή ή λειτουργία [230]. Μια έμμεση δράση της PTH είναι ακόμα δυνατό να υποτεθεί. Η PTH επάγει την παραγωγή IL-6 και του διαλυτού υποδοχέα της, τόσο στο συκώτι του αρουραίου όσο και *in vivo* [231]. Όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες ενέχονται στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας.

3.14 Αλβουμίνη

Η αλβουμίνη είναι η βασική πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Οι λειτουργίες της περιλαμβάνουν τη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης καθώς και τη μεταφορά αμινοξέων και άλλων ουσιών στους περι-

φερικούς ιστούς. Οξείες μεταβολές των επιπέδων της αλβουμίνης στο πλάσμα μπορεί να οφείλονται σε μεγάλη μείωση των προσλαμβανομένων πρωτεϊνών, σε τραύμα ή σε φλεγμονώδη νοσήματα. Μακροχρόνιες μεταβολές των επιπέδων της παρατηρούνται σε χρόνια νοσήματα του ήπατος ή των νεφρών [232]. Η συγκέντρωση της αλβουμίνης στο πλάσμα ελαττώνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, αν και το μέγεθος της μείωσης ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των μελετών [233].

Επί απουσίας υποκείμενου νοσήματος, τραύματος ή ελάττωσης των προσλαμβανομένων πρωτεϊνών, η ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της αλβουμίνης αποδίδεται σε μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης και της αποδόμησης των πρωτεϊνών [232]. Οι αλλαγές αυτές στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών μπορούν να συμβούν στον περιφερικό μυϊκό ιστό καθώς και στο ήπαρ και μπορούν εν μέρει να εξηγούν τις παρατηρούμενες μειώσεις της μυϊκής μάζας στους ηλικιωμένους [234]. Διάφοροι άλλοι μηχανισμοί ακόμα εμπλέκουν τη χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης με την εμφάνιση σαρκοπενίας. Μελέτες έχουν διαπισώσει τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της αλβουμίνης μέσω της ικανότητας της να συνδέεται με το σίδηρο [235] και μέσω ρύθμισης της κυτταρικής γλουταθειόνης, ενός γνωστού αντιοξειδωτικού ενζύμου [236]. Επίσης, σε υπο-αλβουμιναιμικούς ασθενείς έχουν παρατηρηθεί υψηλές τιμές ελεύθερης κορτιζόλης [237] που πιθανολογείται ότι διεγείρουν το μυϊκό καταβολισμό, ιδίως σε μη δραστήρια άτομα. Τέλος, η αλβουμίνη έχει διαπιστωθεί να ενεργοποιεί το μονοπάτι της κινάσης της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3-K) [238] με αποτέλεσμα να προάγει τη μυϊκή υπερτροφία [239].

Η χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο πλάσμα αποτελεί γνωστό δείκτη σχετιζόμενο με καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπηρία και θνησιμότητα [240]. Οι Baumgartner et al. (1996) αναφέρουν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης στο πλάσμα (<35 g/l) συνδέονται με μειωμένη μυϊκή μάζα σε σχετικά υγιείς ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες που σιτίζονταν επαρκώς [241]. Στη μελέτη Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) μεταξύ 676 γυναικών και 644 ανδρών ηλικίας 65-88 ετών, βρέθηκε ότι η χαμηλή αλβουμίνη (≤ 43 g/l), που όμως βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων, σχετίζεται με μικρότερη μυϊκή δύναμη (γυναίκες: συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta]=0.31$, τυπικό σφάλμα $[SE]=0.11$ και άνδρες $[\beta]=0.62$, $[SE]=0.17$, $P<0.01$) ακόμα και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον τρόπο ζωής, τα χρόνια νοσήματα, την ολική χοληστερόλη ορού, την παραθορμόνη και τη βιταμίνη D [242]. Επιπλέον, μετά από νέα προσαρμογή και για τους δείκτες φλεγμονής, η συσχέτιση χαμηλών τιμών αλβουμίνης και μικρής μυϊκής δύναμης εξακολουθούσε να υφίσταται, αποδεικνύοντας ότι η φλεγμονή μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τη συσχέτιση αυτή. Τέλος, οι Visser et al. (2005) στη μελέτη Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) μετά από περίοδο 5 ετών διαπίστωσαν

μεγαλύτερη απώλεια της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας [μέση τιμή της αλλαγής της ΠΣΜ (\pm SE) -936 ± 56 g, $P<0.01$] σε ηλικιωμένα άτομα που είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις αλβουμίνης (<38 g/l) στο πλάσμα [243].

3.15 Υπεροξειδωση λιποπρωτεϊνών

Βιοχημικοί δείκτες που αφορούν την οξειδωτική βλάβη μπορούν, επίσης, να χρησιμεύσουν στην εκτίμηση της φθοράς του σκελετικού μυ που επέρχεται με την ηλικία. Πράγματι, η σχέση μεταξύ οξειδωτικής βλάβης και φλεγμονής είναι πολύ στενή. Αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού stress μπορεί ακόμα να διαπιστωθεί στην έναρξη πολλών παθοφυσιολογικών αλλαγών και κλινικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από απώλεια της σωματικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία, μεγάλος παράγοντας κινδύνου για αναπηρία, συνδέεται τόσο με την οξειδωτική βλάβη όσο και με τη φλεγμονή. Ομοίως, πολλά κλινικά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, νευροεκφυλιστικά, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος και οι πνευμονοπάθειες, έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής και οξειδωτικού stress.

Οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (oxLDLs), αντιπροσωπεύουν ένα συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη οξειδωτικής βλάβης και έχει αποδειχθεί να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και στα καρδιαγγειακά νοσήματα [244,245]. Επιπλέον, οι oxLDLs δεν εμπλέκονται μόνο στην πρώιμη ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, αλλά και στις όψιμες κλινικές εκδηλώσεις μέσω φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [246]. Οι οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες σχετίζονται και με την εμφάνιση σαρκωπενίας. Σε μια μελέτη των Cesari et al. (2005) οι oxLDLs, δείκτες της υπεροξειδωσης των λιποπρωτεϊνών, βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες του περιορισμού της κινητικότητας σε ηλικιωμένα άτομα [247]. Στην ίδια μελέτη επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της IL-6, ενός άλλου γνωστού δείκτη φλεγμονής, που όμως έχει μεγαλύτερη επίδραση συγκριτικά με τις oxLDLs, στην έναρξη του περιορισμού της κινητικότητας. Ωστόσο, άλλες ουσίες μπορούν να αντιπροσωπεύουν καλύτερους δείκτες οξειδωτικής βλάβης από τις οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα τα ισοπροσάνια [248].

3.16 Καρβονυλίωση πρωτεϊνών

Το οξειδωτικό stress, είναι γνωστό, ότι αντιπροσωπεύει την κατάσταση κατά την οποία η ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων διαταράσσεται και η παραγωγή δραστικών προϊόντων οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) ευθύνεται για την οξειδωτική βλάβη σε νουκλεϊνικά οξέα, λιπίδια και πρωτεΐνες. Οι ROS έχουν εξαιρετικά μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και είναι δύσκολο να προσδιορισθούν ποσοτικά στον άνθρωπο, αλλά είναι

εφικτό να μετρηθεί η βλάβη που το οξειδωτικό stress προκαλεί στις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και το DNA. Η καρβονυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο δείκτη της οξειδωσης των πρωτεϊνών [249] και είναι χρήσιμη στις επιδημιολογικές μελέτες γιατί είναι δυνατό να μετρηθεί στο πλάσμα ή στον ορό [249]. Η οξειδωση των πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της δομικής ακεραιότητας των κυττάρων, να θέσει σε κίνδυνο την κυτταρική λειτουργία και να αυξήσει την ευαισθησία στην πρωτεόλυση [250].

Στον άνθρωπο, υψηλά επίπεδα καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό έχουν περιγραφεί σε ηλικιωμένους συγκριτικά με νεαρά άτομα [251]. Μελέτες έχουν συσχετίσει πάλι τις υψηλές συγκεντρώσεις των καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό με την ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια της μυϊκής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη WHAS I (Women's Health and Aging Studies) [189] μεταξύ 672 γυναικών της κοινότητας με μέτρια ως σοβαρή αναπηρία, ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη συγκέντρωση καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στον ορό (μέση συγκέντρωση καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών στο πλάσμα 0.098 nmol/mg) είναι ανεξάρτητη συνδεδεμένη με χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς (αναλογία πιθανοτήτων [OR]= 10.85 , 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: $1.30-91.00$, $P<0.028$). Επίσης, οι Semba et al. (2007) έδειξαν ότι η υψηλή οξειδωτική βλάβη, όπως αποδεικνύεται από την οξειδωση των πρωτεϊνών, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μείωσης της ταχύτητας βαδίσματος (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta]= -0.064$, τυπικό σφάλμα [SE]= 0.02 , $P=0.002$) και της εξέλιξης σε σοβαρή ανικανότητα βάδισης σε ηλικιωμένες γυναίκες της κοινότητας [252].

3.17 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products - AGEs) αποτελούν μια ετερογενή, σύνθετη ομάδα ενώσεων που σχηματίζονται κυρίως μέσω της αντίδρασης Maillard [253]. Η αντίδραση Maillard προκύπτει όταν τα αναγωγικά σάκχαρα αντιδρούν κατά μη ενζυματικό τρόπο με τα αμινοξέα των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA [253]. Ο σχηματισμός των προϊόντων AGEs, μέσω της αντίδρασης Maillard, περνά από τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο οδηγεί στη δημιουργία των βάσεων Schiff και είναι αναστρέψιμο. Τα προϊόντα Schiff μετατρέπονται στη συνέχεια σε σταθερότερα, αλλά επίσης αναστρέψιμα προϊόντα Amadori (δεύτερο στάδιο) και τελικά στα σταθερά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα AGEs (τρίτο στάδιο) [253]. Επίσης, τουλάχιστον τρία πρόσθετα μονοπάτια μπορούν να σχηματίσουν AGEs: η οξειδωση της γλυκόζης, η υπεροξειδωση των λιπιδίων και το μονοπάτι της πολυόλης [254]. Μεταξύ των περισσότερο μελετημένων AGEs περιλαμβάνονται η καρβοξυμεθυλ-λυσίνη (carboxymethyl-lysine-CML), η πεντοσιδίνη, η

πυρραλίνη (pyrraline) και η μεθυλγλυοξάλη, που χρησιμοποιούνται ως βιοχημικοί δείκτες του in vivo σχηματισμού των AGEs [253].

Οι βιολογικές δράσεις των AGEs ασκούνται μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών [253]. Ο ένας είναι ανεξάρτητος από τον υποδοχέα των AGEs (Receptor for Advanced Glycation End products-RAGE), οπότε προκαλείται βλάβη της δομής των πρωτεϊνών και του μεταβολισμού της εξωκυττάριας ουσίας. Ο άλλος, μέσω της αλληλεπίδρασης των AGEs με τον υποδοχέα RAGE, διεγείρει την ενεργοποίηση των μονοπατιών των MAPKs κινασών και της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3-K), που θα οδηγήσουν στην ενεργοποίηση του NF-κΒ. Ο NF-κΒ, με τη σειρά του, θα διεγείρει αφενός την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων [255], όπως είναι ο TNF-α και η IL-6 και αφετέρου θα αυξήσει την έκφραση του RAGE [256], δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που προάγει τη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, η αντίδραση AGE-RAGE ενεργοποιεί τη NAD(P)H οξειδάση, προς παραγωγή υπεροξειδίου, αυξάνοντας το οξειδωτικό stress [257]. Έτσι, μέσω της οξειδωτικής βλάβης και της φλεγμονής, τα AGEs μπορούν να συμβάλλουν στην πρόκληση σαρκοπενίας.

Μελέτες έχουν συσχετίσει τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με τη μυϊκή λειτουργία στους ηλικιωμένους. Οι Haus et al. (2007) βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις της πεντοσιδίνης ήταν 200% υψηλότερες στα άτομα μέσης ηλικίας 78 ετών συγκριτικά με νεότερα άτομα μέσης ηλικίας 25 ετών, καταλήγοντας ότι τα AGEs μπορούν να δικαιολογήσουν τη μείωση της μυϊκής λειτουργίας που παρατηρείται με την ηλικία [258]. Οι Dalal et al. (2009) διενήργησαν μια μελέτη σε 559 γυναίκες με μέτρια ως σοβαρή αναπηρία, ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτερης, στη Βαλτιμόρη (Women's Health and Aging Study I-WHAS I), όπου μέτρησαν τα επίπεδα των AGEs στο πλάσμα και τη σύσφιξη γροθιάς [259]. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με υψηλότερες τιμές καρβοξυμεθυλ-λυσίνης (CML) είχαν μικρότερη ικανότητα σύσφιξης γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta] = -1.31$, τυπικό σφάλμα $[SE] = 0.61$, $P = 0.03$) απ' ό,τι γυναίκες με χαμηλότερες τιμές CML. Μια επέκταση της WHAS I, από τους Sun et al. (2012) σε 394 γυναίκες, έδειξε ακόμα ότι τα αυξημένα επίπεδα CML συνδέονται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής ανικανότητας βάδισης (αναλογία κινδύνου $[HR] = 1.68$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI] = 1.11-2.52$, $P = 0.01$) [260]. Τέλος, στη μελέτη InCHIANTI επιβεβαιώθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων CML με χαμηλή ταχύτητα βάδισης (αναλογία πιθανοτήτων $[OR] = 1.60$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης $[CI] = 1.02-2.52$, $P = 0.04$) στον ηλικιωμένο πληθυσμό της κοινότητας [261].

3.18 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες είναι ουσίες ικανές να αναστέλλουν το ρυθμό της οξειδωσης [262]. Κυρίως, τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως για παρά-

δειγμα η καταλάση, το υπεροξειδίο της δισμουτάσης (superoxide dismutase-SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η ρεδοουκτάση της γλουταθειόνης, συντελούν στην επίτευξη ισορροπίας αποτρέποντας την παραγωγή των δραστικών προϊόντων οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) με τη μετατροπή τους σε πιο σταθερά μόρια (π.χ. μοριακό οξυγόνο και νερό). Δευτερευόντως, μη ενζυματικά ενδογενή στοιχεία με αντιοξειδωτικές ιδιότητες συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης δρώντας ως συμπαραγόντες των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Βασική πηγή των αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι η διατροφή [263]. Οι πιο σημαντικοί μεταξύ των αντιοξειδωτικών παραγόντων είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτενοειδή.

Η βιταμίνη C δρα ως αντιοξειδωτικό μέσω αναστολής της οξειδωσης. Πράγματι, οι συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος σχετίζονται αντίστροφα με τα ισοπροστάνια, ενός δείκτη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων [264]. Η βιταμίνη C ενέχεται ακόμα στην αναγέννηση της βιταμίνης E στις λιποπρωτεΐνες και τις μεμβράνες. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη C μειώνει τις ρίζες βιταμίνης E που παράγονται στις κυτταρικές μεμβράνες και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό της οξειδωμένης ρίζας της α-τοκοφερόλης. Αποτελεί το σημαντικότερο υδροφιλικό αντιοξειδωτικό [265]. Ο σκελετικός μυς αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη του σώματος όσον αφορά τη βιταμίνη C, καθώς περιέχει μέχρι και 67% της ολικής βιταμίνης C. Έτσι, η βιταμίνη C είναι απαραίτητη κατά τη μυϊκή λειτουργία και συστολή λόγω του ρόλου της ως αντιοξειδωτικού και ως ενζυμικού συμπαραγόντα για τη σύνθεση του κολλαγόνου και της καρνιτίνης [266]. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι σε ηλικιωμένες γυναίκες μια διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε βιταμίνη C και β-καροτένιο ($P = 0.039$ και $P = 0.003$, αντίστοιχα σε μονοπαραγοντική σύγκριση), σχετίζεται με μικρότερο χρόνο της δοκιμασίας έγερσης από καρέκλα και επιστροφής σε καθιστή θέση για πέντε φορές [267]. Άλλη μελέτη βρήκε προστατευτική σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και της απώλειας μυϊκής μάζας (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta] = 0.06$, $P = 0.002$) σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες για μια περίοδο 2,6 ετών [268]. Τέλος, οι Cesari et al. (2004) στη μελέτη InCHIANTI αναφέρουν ότι η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης C σχετίζεται ισχυρά με τη δύναμη έκτασης γόνατος (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta] = 0.383$, τυπικό σφάλμα $[SE] = 0.162$, $P = 0.02$), όπως αυτή προσδιορίστηκε με τη βοήθεια δυναμόμετρου, και τη σωματική απόδοση ($[\beta] = 0.029$, $[SE] = 0.014$, $P = 0.04$) [269].

Η βιταμίνη E είναι το κυριότερο λιποφιλικό αντιοξειδωτικό, που δρα απενεργοποιώντας τα ROS και διεγείροντας την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα, μειώνοντας την οξειδωτική βλάβη. Αποτελείται από δύο υποκατηγορίες, γνωστές ως τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες με τέσσερα ισομερή η καθεμία, τα α, β, γ και δ, ανάλογα με τον αριθμό και τη θέση των μεθυλ-ομάδων [270]. Αν και ανεπάρκεια

της βιταμίνης E είναι σπάνια στους ανθρώπους, σε πειραματικά μοντέλα ωστόσο, η σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της α-τοκοφερόλης έχει βρεθεί να επηρεάζει τη μυϊκή απόδοση [271] που αναδεικνύει τη σημασία της βιταμίνης E στην προστασία του μυός κατά τη γήρανση. Στη μελέτη InCHIANTI, διαπιστώθηκε ότι το επίπεδο της ημερήσιας πρόσληψης βιταμίνης E είχε θετική συσχέτιση με τη δύναμη έκτασης του γόνατος και τη σωματική απόδοση [269]. Πιο συγκεκριμένα, οι Cesari et al. (2004) βρήκαν υψηλή συσχέτιση της α-τοκοφερόλης, της πρόδρομης μορφής της κυκλοφορούσας βιταμίνης E, με τη σωματική απόδοση (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta]=0.044$, τυπικό σφάλμα $[SE]=0.017$, $P=0.008$) και την έκταση του γόνατος ($[\beta]=0.566$, $[SE]=0.193$, $P=0.003$) καθώς και της γ-τοκοφερόλης με τη δύναμη έκτασης του γόνατος ($[\beta]=0.327$, $[SE]=0.165$, $P=0.04$) [269]. Η υποκατάσταση με βιταμίνη E σε δόση 800 IU για 48 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση των δεικτών οξειδωτικού stress, τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους άνδρες, μετά από άσκηση [272]. Σε άλλη μελέτη, μεγαλύτερη περίοδος υποκατάστασης με βιταμίνη E σε δόση 1000IU για 12 εβδομάδες, μείωσε την υπεροξειδωση των λιπιδίων, όπως εκτιμήθηκε από τον προσδιορισμό των ισοπροστανίων, τόσο κατά την ηρεμία όσο και 24 ώρες μετά από άσκηση ($P=0.05$), σε ηλικιωμένους άνδρες [273]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με βιταμίνη E σε δόση 1200 IU/ημέρα για ένα μήνα σε νεαρούς άνδρες, δεν επανέφερε στο φυσιολογικό την αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης μετά από άσκηση ($P<0.05$) [274]. Αλλά ακόμα και όταν η βιταμίνη E σε δόση 400 IU συνδυάστηκε με 1 gr βιταμίνης C για 11 εβδομάδες, δεν εμπόδισε την οξειδωτική βλάβη και τη μυϊκή καταστροφή που προκαλείται μετά από άσκηση [275].

Τέλος, τα καροτενοειδή, που συμπεριλαμβάνουν τα α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη και λυκοπένιο, είναι λιποδιαλυτά μόρια που αλληλεπιδρούν με τη λιπιδική διπλοστιβάδα [276]. Προστατεύουν έναντι του οξειδωτικού stress με το να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, να αναστέλλουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων και να τροποποιούν ρυθμιστικούς παράγοντες (π.χ. τον NF-κB) που συμμετέχουν στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [277]. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι χαμηλά επίπεδα καροτενοειδών στο πλάσμα συσχετίζονται ανεξάρτητα με πτωχή μυϊκή δύναμη και μειωμένη σωματική απόδοση. Μεταξύ 669 γυναικών ηλικίας 70-79 ετών, στις μελέτες WHAS I και II, οι γυναίκες στο υψηλότερο, συγκριτικά με τις γυναίκες στο χαμηλότερο, τεταρτημόριο των ολικών καροτενοειδών είχαν αναλογία πιθανοτήτων [OR] για ανεξάρτητη συσχέτιση με πτωχή σύσφιγξη γροθιάς 0.34 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0.20-0.59), χαμηλή δύναμη έκτασης ισχίου 0.28 (95% [CI]: 0.16-0.48) και με χαμηλή δύναμη έκτασης γόνατος 0.45 (95% [CI]: 0.27-0.75), ακόμα και μετά από προσαρμογές για πιθανούς συγχυτικούς πα-

ράγοντες [278]. Οι Semba et al. (2007) έδειξαν ότι μεταξύ 554 γυναικών χωρίς σοβαρή ανικανότητα βάδισης (ταχύτητα βάδισης $<0,4$ m/sec) κατά την έναρξη της μελέτης WHAS I, οι γυναίκες με τα χαμηλότερα επίπεδα ολικών καροτενοειδών στο πλάσμα διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή ανικανότητα βάδισης ([HR]=1.57, 95% [CI]: 1.24-2.00, $P=0.0002$) μετά από διάστημα 36 μηνών [279]. Επίσης, στη μελέτη InCHIANTI μεταξύ ηλικιωμένων γυναικών και ανδρών, οι συμμετέχοντες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο των ολικών καροτενοειδών του πλάσματος ($<1,4$ $\mu\text{mol/l}$) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο πτωχής δύναμης έκτασης ισχίου ([OR]=2.23, 95% [CI]: 1.12-4.44, $P=0.02$), πτωχής δύναμης έκτασης γόνατος ([OR]=2.10, 95% [CI]: 1.06-4.14, $P=0.03$) και μειωμένης σύσφιγξης γροθιάς ([OR]=1.82, 95% [CI]: 0.93-3.56, $P=0.07$), συγκριτικά με εκείνους στο υψηλότερο τεταρτημόριο ($>2,2$ $\mu\text{mol/l}$) μετά από περίοδο 6 ετών [280].

3.19 Πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας

Πρόσφατα ευρήματα αναδεικνύουν το ρόλο των πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας (Heat Shock Proteins (HSPs)) στη σαρκοπενία. Η έκφραση των HSPs επάγεται σε υψηλές θερμοκρασίες, σε έκθεση σε τοξίνες, σε φλεγμονή, ισχαιμία και υποξία [281]. Οι HSPs αναγνωρίζουν κατεστραμμένες πρωτεΐνες και τις «συνοδεύουν» είτε προς μονοπάτια επιδιόρθωσης/αναδιάταξης είτε προς μονοπάτια πρωτεόλυσης [281]. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι πρωτεΐνες αυτές μέσω ειδικών μονοπατιών επιτρέπουν στα κύτταρα να επιδιορθώνουν τις βλάβες [281]. Μεταξύ των HSPs, η οικογένεια HSP70 είναι σημαντική για τη ζωή των κυττάρων καθώς επιτρέπει στις πρωτεΐνες να πραγματοποιήσουν βασικές ενζυματικές αντιδράσεις και δομικές λειτουργίες [281].

Η πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας 72 (HSP72), μέλος της οικογένειας των HSP70, κυκλοφορεί στο αίμα και είναι γνωστή ως εξωκυττάρια HSP (eHSP) [282]. Αυξημένα επίπεδα της HSP72 παρατηρούνται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι σε ασθενείς με περιφερικές και νεφρικές αγγειακές νόσους [283], σε νόσο Behçet's [284], σε λοίμωξη από τον ανθρώπινο ιό της ανοσο-ανεπάρκειας (HIV) [285] ή σε καρκίνο [286]. Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα της HSP72 οδηγούν σε αρτηριοσκλήρωση [287] ή σε καταστάσεις stress [288]. Η HSP72 ελαττώνεται κατά τη γήρανση [289] πιθανά λόγω εκφύλισης της έκφρασής της με την ηλικία και λόγω απώλειας της αντίστασης στην κυτταρική οξειδωση [290]. Έχει βρεθεί ότι η παρουσία της HSP72 δρα προστατευτικά έναντι του κυτταρικού θανάτου των λείων μυϊκών κυττάρων [291] και έναντι της απόπτωσης των κινητικών νευρώνων [292].

Οι Ogawa et al. (2012) μελέτησαν 665 άτομα της κοινότητας ηλικίας 65-96 ετών και διαπίστωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα HSP72 (>0.22 ng/mL) συνδέονταν με πολλαπλά ηλικιο-εξαρτώμενα φαινόμενα [293]. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές αναφέρουν

σωματική συρρίκνωση (όπως φάνηκε από τους μικρότερους σωματότυπους, αναλογία πιθανότητας [OR]=2.724, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.205-6.157, P=0.016), αδυναμία (όπως φάνηκε από τη χαμηλή σύσφιγξη γροθιάς, [OR]=2.604, [CI]: 1.168-5.805, P = 0.019), βραδύτητα (όπως φάνηκε από τη μικρή ταχύτητα βάδισης, [OR]=1.815, [CI]: 1.029-3.202, P=0.040), πτωχή διατροφή (όπως φάνηκε από τη χαμηλή αιμοσφαιρίνη του αίματος, συντελεστής συσχέτισης Spearman [r]= -0.090, P<0.05) και υψηλές συγκεντρώσεις δεικτών φλεγμονής, όπως του TNF-α ([r]=0.062, P=0.139). Ωστόσο, τα επίπεδα της HSP72 δεν συσχετίστηκαν με άλλες παραμέτρους, για παράδειγμα τη χοληστερόλη, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και την κρεατινίνη ή με ψυχολογικές παραμέτρους όπως προσδιορίστηκαν με τη Σύντομη Εξέταση της Νοητικής Κατάστασης (MMSE-Mini Mental State Examination). Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν ότι η HSP72 στο πλάσμα αποτελεί προγνωστικό δείκτη της σαρκοπενίας στους ηλικιωμένους της κοινότητας.

3.20 Αγκρίνη και καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης

Ο ρόλος των νευρο-εκφυλιστικών μηχανισμών στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί. Είναι γνωστό από εμβρυϊκές μελέτες ότι η ανάπτυξη των νευρομυϊκών συνάψεων αποτελεί εξαιρετικά ελεγχόμενο αναπτυξιακό γεγονός. Η τρέχουσα θεωρία είναι ότι οι νευρομυϊκές συνάψεις σχηματίζονται μετά από αλληλεπίδραση των μυϊκών και κινητικών νευρώνων. Σε αυτή τη θεωρία, ο σκελετικός μυς προσφέρει την περιοχή όπου θα σχηματισθεί η νευρομυϊκή σύναψη και οι νευρώνες συμμετέχουν στη διατήρηση της νεοσχηματισθείσας δομής με έκκριση της αγκρίνης [294]. Η αγκρίνη, μια εξωκυττάρια πρωτεογλυκάνη, παράγεται στους κινητικούς νευρώνες, μεταφέρεται κατά μήκος των αξόνων και τελικά απελευθερώνεται στη βασική συναπτική μεμβράνη, όπου προκαλεί μετασυναπτική διαφοροποίηση περιλαμβανομένης της συσσώρευσης ακετυλοχολινεργικών υποδοχέων [295]. Η αγκρίνη απενεργοποιείται μέσω κατακερματισμού από τη νευροτροψίνη, μια συναπτική πρωτεάση, οπότε προκύπτει ένα 22 kDa C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης (C-terminal agrin fragment-CAF) [296]. Με την απενεργοποίηση της αγκρίνης, η νευροτροψίνη ρυθμίζει την επικοινωνία μεταξύ νευρικών και μυϊκών κυττάρων.

Πρόσφατα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι ο υπέρμετρος κατακερματισμός της αγκρίνης από τη νευροτροψίνη προς παραγωγή CAF οδηγεί σε λειτουργική αποδόμηση της νευρομυϊκής σύναψης και σε επακόλουθη εμφάνιση σαρκοπενίας [297]. Πράγματι, σε πειραματικά μοντέλα (SARCO ποντίκια) έχει διαπιστωθεί ότι η υπερέκφραση της νευροτροψίνης στους κινητικούς νευρώνες έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση σαρκοπενικού φαινοτύπου [297]. Σε αυτά τα ποντίκια το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της

αγκρίνης είναι αυξημένο στο πλάσμα. Αντίθετα, σε διαγονιδιακά ποντίκια με εξάλειψη της νευροτροψίνης το CAF είναι μη ανιχνεύσιμο. Τα SARCO ποντίκια παρουσιάζουν μειωμένη μυϊκή μάζα, ακανόνιστο βάδισμα και ελαττωμένη δύναμη των άκρων. Ιστοπαθολογικά, οι μύες των SARCO ποντικών εμφανίζουν όλα τα παθολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στους μύες των σαρκοπενικών ασθενών.

Το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης ανιχνεύεται και στον ανθρώπινο οργανισμό και προσδιορίζεται μέσω της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA. Οι Drey et al. (2013) αναφέρουν ότι οι συγκεντρώσεις του CAF στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογες προς την περιφερική σκελετική μυϊκή μάζα στους άνδρες (συντελεστής συσχέτισης Spearman [r]= -0.524, P=0.015), με τη χαμηλή μυϊκή μάζα να συνδέεται με υψηλές τιμές CAF [298]. Περιέργως, παρόμοια αποτελέσματα δεν παρατηρήθηκαν στις γυναίκες ([r]= -0.219, P=0.140) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, γεγονός που συνηγορεί υπέρ φυλετικών διαφορών στην αιτιο-παθογένεια της σαρκοπενίας [298]. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα CAF στο πλάσμα έχουν ανιχνευθεί σε ηλικιωμένα άτομα με σαρκοπενία (μέσος όρος 4.71±2.60 ng/ml) σε σύγκριση με άτομα ελέγχου ίδιας ηλικίας (2.64±0.97 ng/ml) [299]. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις καθιστούν το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης ως δείκτη της σαρκοπενίας που αποδίδεται σε εκφύλιση της νευρομυϊκής σύναψης.

3.21 N-αμινοτελικό πεπτιδίδιο του προκολλαγόνου τύπου III

Έναν πιθανό βιοχημικό δείκτη για αναγνώριση των ηλικιωμένων ατόμων που είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν σαρκοπενία φαίνεται να αποτελεί το N-αμινοτελικό πεπτιδίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (Procollagen type III N-terminal peptide-P3NP). Το κολλαγόνο τύπου III είναι το χαρακτηριστικό κολλαγόνο των παρεγχυματικών οργάνων και των μαλακών συνδετικών ιστών, όπως ο μυς και το δέρμα. Το κολλαγόνο III συντίθεται από μεγαλύτερα μόρια προκολλαγόνου τύπου III που περιέχουν προεκτάσεις πεπτιδίων τόσο στο αμινο-τελικό όσο και στο καρβοξυ-τελικό άκρο [300]. Η αμινο- και η καρβοξυτελική προέκταση του προκολλαγόνου III απομακρύνονται από ειδικές πρωτεϊνάσες κατά τη διάρκεια της τελικής σύνθεσης του κολλαγόνου [301]. Το P3NP, ένα προϊόν αυτού του πρωτεολυτικού κατακερματισμού κατά τη σύνθεση του κολλαγόνου στο συνδετικό ιστό, αυξάνει όταν ενεργοποιείται η ανακατασκευή του σκελετικού μύος και απελευθερώνεται στο ανθρώπινο πλάσμα [300]. Έτσι, το P3NP μπορεί να αποτελεί ένα πρώιμο βιοχημικό δείκτη του μυϊκού αναβολισμού. Το P3NP έχει περιγραφεί σε παιδιά, υγιείς ενήλικους, άτομα με ακρομεγαλία και αθλητές [301,302]. Ωστόσο, το P3NP μπορεί να αυξηθεί σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ασυνήθιστο σχηματισμό κολλαγόνου, όπως είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [303], η υπέρταση [304], η στεφανιαία νόσος [305] και η ψωρίαση

[306]. Σε αυτά τα νοσήματα, πιθανολογείται ότι η φλεγμονή οδηγεί σε ασυνήθιστο σχηματισμό κολλαγόνου και ίνωση των μαλακών ιστών, με αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων του P3NP.

Οι Bhasin et al. (2009) έχουν δείξει ότι τα ηλικιωμένα άτομα έχουν χαμηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα P3NP (4.51 ng/mL σε άνδρες της κοινότητας) και ότι ο σαρκοπενικός μυς παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα για ανακατασκευή, καθώς έχει λιγότερες συσταλτές πρωτεΐνες, λιγότερα δορυφόρα κύτταρα και περισσότερο συνδετικό ιστό [307]. Επιπλέον, αλλαγές στα επίπεδα του P3NP είναι προγνωστικές αλλαγών της άλιπης μυϊκής μάζας και της περιφερικής σκελετικής μυϊκής μάζας. Συγκεκριμένα, αναφέρουν σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων P3NP την 4^η εβδομάδα σε σύγκριση με την εβδομάδα έναρξης (6.61±2.14 ng/ml έναντι 4.51±1.05 ng/ml, P<0.0001) της θεραπείας υποκατάστασης με τεστοστερόνη είτε χωρίς είτε με ταυτόχρονη χορήγηση ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης σε ηλικιωμένους άνδρες. Ομοίως, οι Chen et al. (2011) επιβεβαίωσαν την αύξηση των επιπέδων P3NP στο πλάσμα κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο (αύξηση κατά 1.12-φορές, P=0.001 μετά από χορήγηση 300 mg τεστοστερόνης και αύξηση κατά 1.22-φορές, P=0.007 μετά από χορήγηση 600 mg τεστοστερόνης, συγκριτικά με την ομάδα placebo) 1 εβδομάδα μετά από την εφάπαξ ενδομυϊκή χορήγηση τεστοστερόνης [308]. Αντιθέτως, οι Berry et al. (2013) διαπίστωσαν ότι οι τιμές του P3NP στο πλάσμα είχαν αντίστροφη σχέση τόσο με την ολική (συντελεστής προσδιορισμού [R²]=0.03, P=0.02) όσο και με την περιφερική ([R²]=0.02, P=0.01) σκελετική μάζα σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες αλλά όχι και στους άνδρες (ολική: [R²]=0.00, P=0.64, περιφερική: ([R²]=0.00, P=0.90) που μελετήθηκαν [309]. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να αποδεικνύει την παρουσία φυλετικών διαφορών στην αλληλεπίδραση μεταξύ των συγκεντρώσεων του P3NP και της μυϊκής μάζας. Τέλος, οι ερευνητές δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του P3NP και της μυϊκής δύναμης, πιθανά λόγω αδυναμίας διάκρισης του φυσιολογικού και του παθολογικού σχηματισμού κολλαγόνου εντός του σκελετικού μυός.

3.22 Γκρελίνη

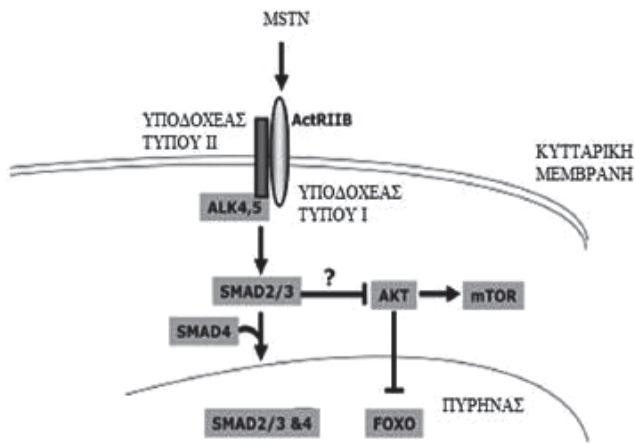
Η γκρελίνη (ghrelin) είναι ένα πεπτιδίο 28 αμινοξέων που παράγεται κυρίως από κύτταρα του στομάχου, του εντέρου και του υποθαλάμου [310]. Αποτελεί το φυσικό συνδέτη για τον υποδοχέα της γκρελίνης, επίσης γνωστό ως εκκριτικό υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GH-secretagogue receptor-GHS-R) [310]. Η κυκλοφορούσα γκρελίνη ανευρίσκεται σε δύο μορφές: την ακετυλιωμένη γκρελίνη, τη βιολογικά ενεργό μορφή που συνδέεται και ενεργοποιεί τον GHS-R υποδοχέα και τη μη-ακετυλιωμένη γκρελίνη, τη βιολογικά ανενεργό μορφή για τον υποδοχέα αυτό, αν και πρόσφατα προτείνεται η βιολογική δράση της μέσω σύνδεσης με έτερο, ακόμα άγνωστο, υποδοχέα [311].

Η γκρελίνη διαδραματίζει κριτικό ρόλο σε ποιότητα φυσιολογικών διαδικασιών, όπως στη διέγερση της έκκρισης GH και στη ρύθμιση της ομοιοστασίας ενέργειας μέσω GH ανεξάρτητου μηχανισμού [310]. Επίσης, αναστέλλει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [312], όπως της IL-1β, της IL-6 και του TNF-α ενώ διεγείρει την παραγωγή αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών [313], όπως της IL-10. Αναστέλλει ακόμα την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ), που με τη σειρά του προάγει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και μπορεί να συμμετέχει στην αποδόμηση των πρωτεϊνών [314]. Από πειράματα σε καχεκτικά ποντίκια, βρέθηκε ότι η γκρελίνη μπορεί έμμεσα [315] να αυξήσει τη μυϊκή μάζα αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής και ενεργοποιώντας τον άξονα GH/IGF-1. Υπάρχουν όμως δεδομένα και για άμεση [316] κυτταρική δράση. Έχει αποδειχθεί ότι η γκρελίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των μυοκυττάρων στη κυτταρική σειρά των C2C12 μυοβλαστών από ποντίκια.

Η γκρελίνη και οι χαμηλού μοριακού βάρους αγωνιστές του υποδοχέα της γκρελίνης λόγω της συνδυασμένης δράσης τους στην όρεξη και στο σκελετικό μυ, θεωρούνται ελκυστικοί υποψήφιοι για τη θεραπεία της καχεξίας και της σαρκοπενίας. Για παράδειγμα, οι Nagaya et al. (2005) χορήγησαν ανθρωπινή γκρελίνη σε δόσολογία 2 μg/Kg δύο φορές την ημέρα, ενδοφλεβίως για 3 εβδομάδες σε καχεκτικούς ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε μια ανοιχτή μελέτη [317]. Μετά τη θεραπεία, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις σε πολλές παραμέτρους, όπως το βάρος σώματος, την πρόσληψη τροφής, την άλιπο μυϊκή μάζα, τη σύσφιξη γροθιάς και τη μέγιστη εισπνευστική πίεση. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο αγωνιστής της γκρελίνης, καπρομορελίνη, βελτίωσε την άλιπο μυϊκή μάζα (μέση τιμή±(SD): 1607.3±3286.9 gm έναντι του placebo 587.5±1371.0 gm, P=0.02), τη βάρδιση (tandem walk) σε ευθεία γραμμή (μέση τιμή±(SD): -1.34±3.47 sec έναντι του placebo -0.10±3.47 sec, P=0.002) και την ανάβαση κλίμακας (μέση τιμή±(SD): 15.88±59.77 kg*cm/sec έναντι του placebo 0.29±50.16 kg*cm/sec, P=0.04) μετά από περίοδο 12 μηνών σε σαρκοπενικά ηλικιωμένα άτομα [318]. Το MK-0677, ένα πιθανό μιμητικό φάρμακο της γκρελίνης με δράση στον υποδοχέα GHS-R, βελτίωσε την ανάβαση κλίμακας και ελάττωσε τις πτώσεις σε μια μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς με κατάγμα ισχίου [319]. Παρατηρήθηκε όμως, αύξηση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα που ήταν υπό θεραπεία με το MK-0677. Τέλος, η αναμορελίνη, ένας αγωνιστής της γκρελίνης, σε μια μελέτη φάσης II αύξησε την όρεξη, το βάρος σώματος, τη σύσφιξη γροθιάς, την ποιότητα ζωής και μείωσε τους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, TNF-α) [320].

3.23 Μυοστατίνη

Η μυοστατίνη, επίσης γνωστή ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης 8 (Growth and differentiation factor 8-GDF8), ανακαλύφθηκε κατά τη



Εικ. 7. Κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από την επίδραση της μυοστατίνης. (Τροποποιημένη από Breitbart et al. (2011) [332]).

διάρκεια αναζήτησης νέων μελών της υπερικογενείας του μετατραυπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor-β - TGF-β) και βρέθηκε να είναι πιθανός αρνητικός ρυθμιστής της μυϊκής ανάπτυξης [321]. Η μυοστατίνη εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, όπου εκφράζεται πρωτίστως στις γρήγορες απ' ότι στις αργές μυϊκές ίνες [322]. Σε μικρότερο βαθμό, η καρδιά και ο λιπώδης ιστός επίσης εκφράζουν μυοστατίνη, αν και η έκφρασή της σε αυτά τα όργανα είναι αυξημένη σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε έμφραγμα του μυοκαρδίου [323] ή σε παχυσαρκία [324] αντιστοίχως. Η μυοστατίνη στο σκελετικό μυ ακόμα, ρυθμίζεται σε επίπεδο mRNA και αποδείχθηκε ότι αυξάνεται σε ατροφία (π.χ. κατά την αποφόρτιση του μύος) [325] και ελαττώνεται σε χρόνια άσκηση (π.χ. κατά την κολύμβηση) [326]. Τέλος, η μυοστατίνη ανευρίσκεται στο πλάσμα [327].

Η μυοστατίνη, όπως φαίνεται στο κυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από την επίδραση της μυοστατίνης (Εικόνα 7), ασκεί τη δράση της μετά από αρχική σύνδεση με τον υποδοχέα τύπου IIB της ακτιβίνης (Activin type IIB Receptor-ActRIIB), ο οποίος ετεροδιμερίζεται στη συνέχεια είτε με την κινάση 4 παρόμοια με ακτιβίνη (Activin Like Kinase 4-ALK4) είτε με την ALK5. Η σύνδεση της μυοστατίνης σε αυτό το σύμπλεγμα υποδοχέων οδηγεί σε φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των SMAD2 και SMAD3, που σχηματίζουν περαιτέρω σύμπλεγμα με το SMAD4. Αυτό το σύμπλεγμα μετακινείται στον πυρήνα για να ρυθμίσει τη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των πρόδρομων σκελετικών μυϊκών κυττάρων [328] καθώς και στα μονοπάτια αποδόμησης πρωτεϊνών στις ώριμες μυϊκές ίνες [329]. Η ενεργοποίηση των SMAD2 και SMAD3 καταστέλλει επίσης το μονοπάτι Akt/mTOR που με τη σειρά του, καταστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση [330]. Επομένως, η μυοστατίνη

δρώντας στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση και στα ενδοκυττάρια αναβολικά και καταβολικά σηματοδοτικά μονοπάτια, επηρεάζει σημαντικά τη σκελετική μυϊκή ανάπτυξη και τη μεταγεννητική αύξηση. Πράγματι, μεταλλάξεις της μυοστατίνης είτε μέσω εξάλειψης είτε μέσω απώλειας λειτουργίας, προκαλούν σκελετική μυϊκή υπερπλασία και υπερτροφία [331].

Ωστόσο, ο ρόλος της μυοστατίνης στην ανάπτυξη σαρκοπενίας είναι αμφισβητούμενος. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα που χρησιμοποίησαν σαρκοπενικούς μύες τρωκτικών κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Haddad and Adams (2006), διαπίστωσαν χαμηλότερη έκφραση του mRNA της μυοστατίνης στα ηλικιωμένα ποντίκια των 30 μηνών από τα νεαρά ποντίκια των 6 μηνών ($P < 0.05$) [333]. Οι Carlson et al. (2008), βρήκαν υψηλότερα επίπεδα του TGF-β και του SMAD3, αλλά όχι της μυοστατίνης στους μύες των σαρκοπενικών ποντικών [334]. Στους ανθρώπους, μια μελέτη νέων, μέσης ηλικίας και ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών αναφέρει ότι τα επίπεδα της μυοστατίνης στο πλάσμα αυξάνουν με την ηλικία, είναι υψηλότερα στις «εύθραυστες» ηλικιωμένες γυναίκες και σχετίζονται αντίστροφα με τη σκελετική μυϊκή μάζα ($P < 0.05$) [335]. Επακόλουθες μελέτες στους ανθρώπους, είτε απέτυχαν να δείξουν ηλικιο-εξαρτώμενες διαφορές στα επίπεδα της μυοστατίνης στο πλάσμα και στο σκελετικό μυ [336,337] είτε βρήκαν σημαντική αύξηση του mRNA της μυοστατίνης και των επιπέδων της πρωτεΐνης κατά 2.0 ($P < 0.05$) και 1.4 φορές ($P < 0.01$) αντίστοιχα στους μύες των ηλικιωμένων που εκτιμήθηκαν [338]. Τα αποτελέσματα αυτά πιθανά υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα του προσδιορισμού της μυοστατίνης, καθώς η πρωτεΐνη απαντά τόσο σε ενεργό όσο και σε ανενεργό μορφή [339]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της μυοστατίνης στη σαρκοπενία ώστε να αποτελέσει ιδανικό βιοχημικό δείκτη.

3.24 Klotho

Η αναγνώριση του γονιδίου Klotho, το 1997, αποτέλεσε επαναστατική ανακάλυψη. Το γονίδιο κωδικοποιεί την ομόλογη πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο άπω νεφρικό σωληνάριο, στους παραθυρεοειδείς αδένες και στο χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου, ενώ είναι παρούσα και σε μικρότερο βαθμό στο σκελετικό μυ, την ουροδόχο κύστη, τις ωοθήκες και τους όρχεις. Ίχνη της πρωτεΐνης Klotho ανευρίσκονται επίσης και στον πλακούντα, την αορτή, το κόλον και το θυρεοειδή αδέν [340]. Ένα δεύτερο γονίδιο Klotho αναγνωρίστηκε αργότερα, που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που εκφράζεται στο λιπώδη ιστό, το ήπαρ και το πάγκρεας, και ονομάστηκε β-Klotho [341]. Το 2004, οι Imura et al. (2007) έδειξαν ότι η πρωτεΐνη Klotho είναι παρούσα τόσο στο πλάσμα όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό του ανθρώπου [342].

Δύο μορφές της πρωτεΐνης Klotho έχουν ανα-

φερθεί : μια μεμβρανική και μια εκκριτική. Η μεμβρανική Klotho δρα ως συν-υποδοχέας για τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών-23 (Fibroblast Growth Factor 23-FGF-23), μια ορμόνη που επάγει την απέκκριση φωσφόρου στα ούρα [343]. Η εκκριτική Klotho συμμετέχει στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide-NO) στο ενδοθήλιο [344], στην ομοιοστασία του ασβεστίου στο νεφρό [345], στην αναστολή της ινσουλίνης και του ινσουλινο-μιμητικού παράγοντα-1 (Insulin-like Growth Factor-1-IGF-1) [346] καθώς και στην αναστολή του αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα-1 (Transforming Growth Factor-1-TGF-1) [347]. Το 2010, μια ευαίσθητη και αξιόπιστη δοκιμασία αναπτύχθηκε για τη μέτρηση της εκκριτικής πρωτεΐνης στο πλάσμα [348].

Το γονίδιο Klotho, που πήρε το όνομα του από την Ελληνική μυθολογία και την πρώτη Μοίρα που υφαίνει τον ιστό της ζωής, αναγνωρίστηκε απρόσμενα σε ένα ποντίκι με μετάλλαξη του γονιδίου (Kl ποντίκι). Το Kl ποντίκι παρουσίαζε περιορισμένη έκφραση πρωτεΐνης Klotho, τόσο της μεμβρανικής όσο και της εκκριτικής, σαν αποτέλεσμα μιας έκτοπης εισαγωγής DNA στο γονίδιο Klotho. Έτσι, το Kl ποντίκι χαρακτηριζόταν από ένα σύνδρομο που μοιάζει με τη γήρανση που παρατηρείται στους ανθρώπους με τα ακόλουθα γνωρίσματα: μικρή διάρκεια ζωής, μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας, υποκινησία, διαταραχές βάδισης, αθηροσκλήρωση, νοητικές διαταραχές, σαρκοπενία, απώλεια ακοής και πνευμονικό εμφύσημα. Αντίθετα, η υπερέκφραση του γονιδίου Klotho σε διαγονιδιακά ποντίκια παρατείνει σημαντικά τη διάρκεια ζωής αυτών των ποντικιών συγκριτικά με τα ποντίκια ελέγχου [340]. Αυτές οι παρατηρήσεις προτείνουν ότι το γονίδιο Klotho λειτουργεί σαν ένα «αντι-γηραντικό» γονίδιο.

Λίγα δεδομένα υπάρχουν από μελέτες σε ηλικιωμένα άτομα που συνδέουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης Klotho με τις αλλαγές που επιφέρει η γήρανση. Έτσι, οι Semba et al. (2011) έδειξαν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις της Klotho (<575 pg/mL), σε σχέση με τις υψηλές συγκεντρώσεις (>763 pg/mL), αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου [HR]=1.78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 1.20-2.63) στη μελέτη InCHIANTI, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα από τα πειράματα στα ποντίκια [349]. Οι ίδιοι ερευνητές [350] αναφέρουν ακόμα ότι οι χαμηλές τιμές της πρωτεΐνης (574 pg/mL) σχετίζονται με περιορισμό των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας (κατανομή $\chi^2 < 0.0001$) σε 802 ηλικιωμένους της κοινότητας που αξιολογήθηκαν στην Τοσκάνη της Ιταλίας. Τέλος, τα ηλικιωμένα άτομα με ελαττωμένα επίπεδα της Klotho πλάσματος (<681 pg/mL) παρουσιάζουν πτωχή σύσφιξη γροθιάς (συντελεστής παλινδρόμησης $[\beta] = 2.69$, τυπικό σφάλμα [SE]=0.58, $P < 0.0001$) [351]. Πρόσθετες μελέτες χρειάζονται για να εξετάσουν την πιθανή σχέση της Klotho με τη βιολογία της γήρανσης στον άνθρωπο.

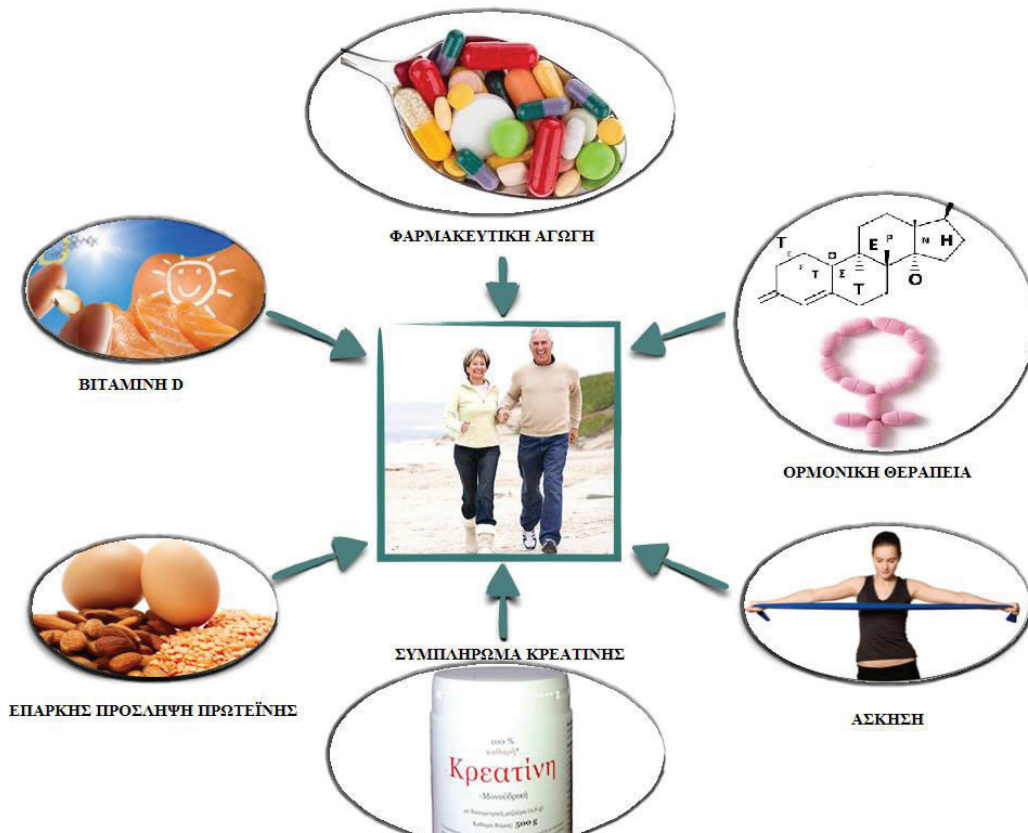
4. Θεραπεία σαρκοπενίας

Πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν δοκιμασθεί στην προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας ή της ποσότητας της σκελετικής μάζας. Αυτές μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες που περιλαμβάνουν : την άσκηση, τη διατροφή και τη φαρμακευτική υποκατάσταση, όπως αποδίδονται στην Εικόνα 8.

4.1 Άσκηση

Η άσκηση αποτελεί την κύρια στρατηγική στην πρόληψη και θεραπεία της σαρκοπενίας. Τόσο η αερόβια άσκηση όσο και η άσκηση με αντιστάσεις μπορούν να βελτιώσουν το ρυθμό ελάττωσης της μυϊκής μάζας και δύναμης με την ηλικία [62]. Η αερόβια άσκηση, στην οποία μεγάλες ομάδες μυών κινητοποιούνται για παρατεταμένο χρόνο, είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσει σε μυϊκή υπερτροφία, αλλά μπορεί να αυξήσει την περιοχή της εγκάρσιας τομής του μυός, τον όγκο των μιτοχονδρίων και τη δραστηριότητα των ενζύμων. Επίσης, η αερόβια άσκηση μπορεί να μειώσει το λίπος εντός του μυός και να βελτιώσει τη μυϊκή λειτουργικότητα [62]. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τις αναβολικές επιδράσεις της αερόβιας άσκησης όπως είναι η κολύμβηση, η ποδηλασία, το τρέξιμο ή το περπάτημα. Οι Robinson et al. (2011) έδειξαν ότι 6 εβδομάδες αερόβιας άσκησης σε ηλικιωμένα άτομα είχαν ως αποτέλεσμα αύξηση της μακροπρόθεσμης σύνθεσης των μυϊκών πρωτεϊνών και του DNA σε σύγκριση με νεαρά άτομα που δεν ασκούσαν [353]. Οι Pasini et al. (2012) μελέτησαν την επίδραση της αερόβιας άσκησης μέσω χρήσης διαδρόμου σε αναβολικά μονοπάτια των μυών ηλικιωμένων και νεαρών ποντικιών [354]. Διαπίστωσαν ότι η αερόβια άσκηση βελτίωσε τις ηλικιο-εξαρτώμενες αλλαγές επιδρώντας στα μονοπάτια της ινσουλίνης και του mTOR. Τέλος, οι Timmerman et al. (2012) αναφέρουν ότι η αερόβια άσκηση στους ηλικιωμένους βελτιώνει την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών από τους μύες [355].

Η άσκηση με αντιστάσεις, συγκριτικά με την αερόβια άσκηση, έχει καλύτερο αποτέλεσμα στην αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης και περιορίζει την εμφάνιση σαρκοπενίας [62]. Στην άσκηση με αντιστάσεις, ο μυς συστέλλεται ενάντια σε εξωτερικό φορτίο και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει ελεύθερα βάρη, λάστιχα και ειδικά μηχανήματα [356]. Η μυϊκή μάζα αυξάνει μέσω άμεσης διέγερσης της πρωτεϊνικής σύνθεσης, ακόμα και λίγες ώρες μετά από έντονη άσκηση [357]. Πιο συγκεκριμένα, μετά από άσκηση με αντιστάσεις αυξάνει η φωσφορυλίωση των ERK1/2 MAPK και ενεργοποιείται το μονοπάτι mTOR, οδηγώντας τελικά σε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στους μύες [357]. Η αποτελεσματικότητα αυτής της μορφής άσκησης στους ηλικιωμένους έχει φανεί σε πολλές έρευνες. Για παράδειγμα, οι Frontera et al. (1988) έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα 12 εβδομάδων με άσκηση 3 φορές



Εικ. 8. Θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη σαρκωπενία. (Τροποποιημένη από Borecole Nutrition (2014) [352]).

την εβδομάδα σε ηλικιωμένα άτομα είχε ως συνέπεια αύξηση της μυϊκής δύναμης και μυϊκή υπερτροφία[358]. Οι Taaffe et al. (1999) έδειξαν ότι η άσκηση με αντιστάσεις ακόμα και 1 φορά την εβδομάδα στους ηλικιωμένους βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη κατά τρόπο ανάλογο με την άσκηση 3 φορές την εβδομάδα [359]. Πρόσφατα, οι Malafarina et al. (2012) σε μια εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες ότι η άσκηση με αντιστάσεις βελτιώνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη, αλλά προειδοποιούν για τρεις σημαντικούς περιορισμούς: 1) τα πλεονεκτήματα από την άσκηση με αντιστάσεις χάνονται γρήγορα μόλις η εκγύμναση διακοπεί, 2) υπάρχουν εγγενείς δυσκολίες στη συστηματική εκγύμναση, ιδιαίτερα των ηλικιωμένων και ακόμα περισσότερο αυτών που δεν έχουν κοινωνική υποστήριξη και 3) η άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να μην επαρκεί για όλα τα άτομα για να καθυστερήσει την απώλεια της μυϊκής λειτουργίας, ιδίως στα ηλικιωμένα «εύθραυστα» άτομα [33].

Η προοδευτική άσκηση με αντιστάσεις (Progressive Resistance Training - PRT), στην οποία το φορτίο αυξάνει σταδιακά καθώς το άτομο είναι ικανό να ασκείται με μεγαλύτερο φορτίο, είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη άσκηση για τους ηλικιωμένους [62,356]. Έχει βρεθεί να προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις στη μυϊκή δύναμη, την άλιπο μυϊκή μάζα και τη σωματική λειτουργία [62,356]. Οι

οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα των ηλικιωμένων ατόμων, από το Αμερικανικό Κολλέγιο της Ιατρικής Άθλησης και τον Αμερικανικό Σύλλογο για την Καρδιά (American College of Sports Medicine και American Heart Association), με σκοπό τη διατήρηση ή αύξηση της μυϊκής δύναμης και αντοχής, περιλαμβάνουν άσκηση με αντιστάσεις τουλάχιστον δύο μη διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα [360]. Οι Mayer et al. (2011) προτείνουν ότι τα PRT προγράμματα που σκοπό έχουν να μειώσουν τη σαρκωπενία πρέπει να εκτελούνται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα [361]. Οι ασκήσεις πρέπει να περιλαμβάνουν 8-12 επαναλήψεις για κάθε μυϊκή ομάδα στο 60-80% της μέγιστης μιας επανάληψης.

Δυστυχώς, πολλές μορφές σωματικής δραστηριότητας είναι είτε πολύ έντονες είτε πολύ μονότονες για τα ηλικιωμένα άτομα ώστε να ασκούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτό, νέες μορφές άσκησης, όπως η Ολική Σωματική Δόνηση (Whole Body Vibration - WBV) και η Ολική Σωματική Ηλεκτρομυοδιέγερση (Whole Body Electromyostimulation - WB-EMS), προσφέρονται ως εναλλακτικές μέθοδοι για τη διατήρηση ή την αύξηση της μυϊκής μάζας και λειτουργίας [362]. Τα τελευταία χρόνια, η WBV έχει προταθεί ως μια ήπια προσέγγιση για την αντιμετώπιση της σαρκωπενίας στους ηλικιωμένους. Δεδομένα από μελέτες [363] προτείνουν ότι κυρίως ανεκπαίδευτα ή ηλικιωμένα άτομα με χαμηλά επίπε-

δα φυσικής κατάστασης ωφελούνται από την WBV. Ωστόσο, είναι ακόμα ασαφές αν η WBV επάγει τη μυϊκή δύναμη [364]. Η WB-EMS είναι περισσότερο γνωστή ως μια τοπική, παθητική μορφή εκγύμνασης που χρησιμοποιείται, θεραπευτικά κυρίως, από τους αθλητές. Εν συντομία, κατά την WB-EMS, ώσεις μεταδίδονται μέσω ηλεκτροδίων στο δέρμα με σκοπό να διεγείρουν τους μύες. Αυτές οι ώσεις προκαλούν ακούσιες συσπάσεις των μυών και έτσι επιστρατεύονται οι γρήγορες μυϊκές ίνες που επηρεάζονται πρωτίστως κατά τη γήρανση. Σύμφωνα με τους Kemmler and Vonstengel (2012) και οι δύο τεχνολογίες πιθανά είναι ελκυστικές για άτομα απρόθυμα ή ανίκανα να ασκηθούν με συμβατικούς τρόπους και προβάλλουν ως εναλλακτικές μέθοδοι αύξησης της σωματικής δραστηριότητας αποτρέποντας τη σαρκopenία [362].

4.2 Διατροφή - διαίτα

Σε σύγκριση με τα ξεκάθαρα οφέλη που προσφέρει η εκγύμναση, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της διατροφής στον ηλικιωμένο πληθυσμό και τη μυϊκή μάζα και δύναμη, καθώς οι περισσότερες έρευνες σε αυτόν τον τομέα είναι καινούργιες. Η πρόσληψη τροφής ελαττώνεται κατά 25% μεταξύ των ηλικιών 40-70 ετών, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπαρκούς πρόσληψης θρεπτικών συστατικών από τους ηλικιωμένους. Πρόσφατη βιβλιογραφία [365] προτείνει ότι η διατροφή μπορεί να αποτελεί σημαντικό τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για τη σαρκopenία.

Η πρόσληψη πρωτεϊνών μέσω της διατροφής παρέχει αμινοξέα που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των πρωτεϊνών των μυών. Επίσης, τα απορροφούμενα αμινοξέα ασκούν διεγερτική δράση στην πρωτεϊνική σύνθεση μετά τη σίτιση. Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (Branched Chain Amino Acids-BCAAs), όπως η λευκίνη, έχουν βρεθεί να ενισχύουν σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε αυξημένη μετάφραση πρωτεϊνών τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους [366,367]. Ωστόσο, υπάρχει προβληματισμός ότι αυτές οι αναβολικές δράσεις μπορεί να είναι μικρότερες στους ηλικιωμένους, και γι' αυτό το λόγο οι συστάσεις για αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω [368]. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η πτωχή διατροφή σε πρωτεΐνες συνδέεται με την απώλεια μυϊκής μάζας, οπότε η υποκατάσταση με πρωτεΐνες και/ή αμινοξέα θα καθυστερήσει πιθανά τη μυϊκή απώλεια της σαρκopenίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από τις έρευνες είναι αντιφατικά. Μια ανασκόπηση Cochrane διαπίστωσε ότι η χρήση υποκατάστατων πρωτεϊνών και ενέργειας σε ηλικιωμένα άτομα με υποθρεψία, είχε ως συνέπεια μια μικρή αλλά σταθερή αύξηση βάρους και μείωση της θνησιμότητας σε αυτούς που υποσιτίζονταν [369]. Όμως, δεν ανευρέθηκε λειτουργικό όφελος και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση της χρήσης συμπληρωμάτων πρωτεϊνών και ειδικών αμινοξέων στην υποστήριξη της σωματικής λειτουργίας των ηλικιωμένων ατόμων.

Η πλειονότητα των μελετών σε ανθρώπους που

αναλύει τη σχέση μεταξύ διατροφικής υποκατάστασης με αντιοξειδωτικούς παράγοντες και παραμέτρων της μυϊκής δύναμης ή της σωματικής απόδοσης, δεν εστιάζει στην ευρύτερη οντότητα της σαρκopenίας, όπως αυτή ορίστηκε από διάφορες διεθνείς ομάδες ειδικών. Έτσι, επί του παρόντος δεν υπάρχουν μελέτες που να εξακριβώνουν τα αποτελέσματα της διατροφικής υποκατάστασης με αντιοξειδωτικούς παράγοντες στη σαρκopenία. Όσον αφορά την επίδραση της υποκατάστασης με αντιοξειδωτικά στη σωματική απόδοση, τα δεδομένα από πειραματικά μοντέλα ανθρώπων και ζώων είναι αντικρουόμενα. Οι Jakeman and Maxwell (1993) έδειξαν προστατευτική δράση της υποκατάστασης με βιταμίνη C έναντι της μυϊκής βλάβης που προκαλείται μετά από άσκηση [370]. Η ρεσβερατρόλη, μια φυσική πολυφαινόλη που βρίσκεται σε σταφύλια, φιστίκια και μούρα διαπιστώθηκε να έχει προστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού stress στο σκελετικό μυ μέσω της έκφρασης αντιοξειδωτικών ενζύμων [371]. Αντίθετα, μείωση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ενζύμων αναφέρθηκε από τους Strobel et al. (2011) μετά από 14 εβδομάδες χορήγησης βιταμίνης E και α-λιποϊκού οξέος σε ποντίκια [372]. Τέλος, οι Theodorou et al. (2011) βρήκαν ότι η σωματική απόδοση δεν επηρεάζεται από την υποκατάσταση με ασκορβικό οξύ και τοκοφερόλη [275].

4.3 Συμπληρώματα διατροφής με κρεατίνη

Η κρεατίνη παίζει έναν προεξέχοντα ρόλο, διευκολύνοντας το ενεργειακό σύστημα του οργανισμού, με το να μεταφέρει την απαιτούμενη ποσότητα φωσφατάσης ώστε να βοηθήσει στην μετατροπή της ADP σε ATP για να χρησιμοποιηθεί από τους μύες. Δεδομένα από μελέτες [373] αναφέρουν ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της κρεατίνης/φωσφοκινάσης της κρεατίνης. Η υποκατάσταση με κρεατίνη θεωρείται ότι αυξάνει τη σύνθεση μυϊκής μάζας [374] μέσω αύξησης της ενδομυϊκής κρεατίνης και φωσφοκινάσης της κρεατίνης [375]. Οι Rawson et al. (2011) ανασκόπησαν την επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής με κρεατίνη στους σκελετικούς μύες ηλικιωμένων ατόμων [373]. Αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με κρεατίνη στους ηλικιωμένους, σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις, αυξάνει την άλιπο μυϊκή μάζα, τη μυϊκή δύναμη και βελτιώνει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η άσκηση με αντιστάσεις από μόνη της. Αν και τα συμπληρώματα διατροφής με κρεατίνη θεωρούνται ως ασφαλή υποκατάστατα, η ασφάλεια αυτών και τα μακροπρόθεσμα οφέλη τους στον ηλικιωμένο πληθυσμό πρέπει να μελετηθούν περισσότερο πριν συμπεριληφθούν στη στρατηγική πρόληψης και θεραπείας της σαρκopenίας.

4.4 Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως ένας επιπρόσθετος, πιθανός, παρεμβατικός παράγοντας

για τη σαρκωπενία. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στο σκελετικό μυϊκό ιστό, διατηρώντας τη λειτουργία των ινών τύπου II και της μυϊκής δύναμης [376]. Ωστόσο, η υποκατάσταση με βιταμίνη D είναι ακόμα υπο διερεύνηση. Λόγω των θετικών αποτελεσμάτων της συνδυασμένης υποκατάστασης της βιταμίνης D με το ασβέστιο στην οστική λειτουργία [377], η διόρθωση των επιπέδων βιταμίνης D αναμένεται να προσφέρει πλεονεκτήματα και στο μυϊκό ιστό. Επίσης, τα αποτελέσματα της υποκατάστασης μπορούν να εξαρτώνται από τη μορφή της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται καθώς και από το αν η πρόσληψη βιταμίνης D συνδυάζεται ή όχι με ασβέστιο. Οι Pfeifer et al. (2009) έδειξαν ότι η συνδυασμένη χορήγηση βιταμίνης D (800 IU/ημέρα) και ασβεστίου (1,000 mg/ημέρα) υπερτερεί της χορήγησης ασβεστίου μόνο στην ελάττωση των πτώσεων και στη βελτίωση της μυϊκής λειτουργίας και δύναμης σε ηλικιωμένα άτομα της κοινότητας [378]. Σε κυτταρικό επίπεδο, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυοβλαστών μέσω ποικίλων μονοπατιών (π. χ MAPK, ERK1/2, JNK1/2) [379]. Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στο σκελετικό μυ και η επίδραση της υποκατάστασης της βιταμίνης D στη μυϊκή λειτουργία χρήζουν περαιτέρω έρευνας.

4.5 Οιστρογόνα

Η εμμηνόπαυση και η ηλικιο-εξαρτώμενη ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων στις γυναίκες μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τη μυϊκή δύναμη, αφού τα οιστρογόνα μετατρέπονται σε τεστοστερόνη που είναι γνωστή για την αναβολική της δράση στη σύνθεση πρωτεϊνών στο μυ. Επιπλέον, τα οιστρογόνα καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες που ασκούν καταβολικές δράσεις στο μυ. Έτσι, η ορμονική υποκατάσταση πάντα είχε αξιόλογο ενδιάμεσο ως θεραπεία της σαρκωπενίας.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα που τεκμηριώνουν τις συνέπειες της οιστρογονικής θεραπείας υποκατάστασης (ΟΘΥ) στη μυϊκή μάζα και δύναμη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι Baumgartner et al. (1999) σύγκριναν μια ομάδα ηλικιωμένων γυναικών που βρίσκονταν υπό ΟΘΥ με μια ομάδα ελέγχου της ίδιας ηλικίας που δε λάμβανε οιστρογόνα και δε διαπίστωσε σχέση μεταξύ της ΟΘΥ και της μυϊκής μάζας ή δύναμης [380]. Ομοίως, σε μια προοπτική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη 2 ετών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ΟΘΥ δεν είχε επίδραση στην άλιπο μυϊκή μάζα, αλλά απέτρεψε τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους [381]. Οι Sorensen et al. (2001) κατέταξαν 16 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσης ηλικίας 55 ετών να λάβουν 17β-οιστραδιόλη μαζί με οξεϊκή νορεθιστερόνη ή εικονικό φάρμακο σε δύο περιόδους των 12 εβδομάδων με μεσοδιάστημα washout 3 μηνών [382]. Έδειξαν ότι η ΟΘΥ σχετιζόταν με σημαντική αύξηση της άλιπης μυϊκής μάζας και ελάττωση της ολικής λι-

πώδους μάζας. Μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση [383] της επίδρασης των οιστρογόνων και της τιβολόνης στη μυϊκή δύναμη και σύσταση του σώματος, αναφέρει αύξηση της μυϊκής δύναμης, αλλά μόνο η τιβολόνη φαίνεται να αυξάνει την άλιπο μυϊκή μάζα και να μειώνει την ολική λιπώδη μάζα. Η τιβολόνη είναι ένα συνθετικό στεροειδές με τριπλή δραστηριότητα: οιστρογόνου, ανδρογόνου και προγεσταγόνου. Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται να επιβεβαιώσουν τα ευρήματα και την μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των φαρμάκων στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

4.6 Τεστοστερόνη

Ως υπογοναδισμός ορίζεται η συγκέντρωση της ολικής τεστοστερόνης μικρότερης των δύο σταθερών αποκλίσεων (Standard Deviations-SDs) από τη μέση τιμή των υγιών, νεαρών ατόμων [384]. Περίπου 20% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών και 50% των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών θεωρούνται υπογοναδικοί. Υπάρχουν δεδομένα αντικρουόμενα και μη αποδεικτικά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τεστοστερόνη στη μυϊκή μάζα και μυϊκή δύναμη στους ηλικιωμένους. Η τεστοστερόνη αυξάνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη σε υπερφυσιολογικές δόσεις σε νεαρά άτομα σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις [385], αλλά τέτοιες δόσεις δε χορηγούνται στους ηλικιωμένους. Υψηλές δόσεις τεστοστερόνης δε χρησιμοποιούνται στις μελέτες με ηλικιωμένα άτομα λόγω φόβου για καρκίνο του προστάτη, καθώς δεδομένα από τη διαχρονική μελέτη της Βαλτιμόρης για τη γήρανση (Baltimore Longitudinal Study on Aging) συσχετίζουν θετικά την ελεύθερη τεστοστερόνη του αίματος με τον καρκίνο του προστάτη [386].

Κάποιες μελέτες αναφέρουν μέτρια αύξηση στην άλιπο μυϊκή μάζα [387,388], ενώ οι περισσότερες δεν αναφέρουν αύξηση στη μυϊκή δύναμη [388-390]. Στις λίγες μελέτες που αναφέρουν αύξηση στη μυϊκή δύναμη [391-393], το μέγεθος αύξησης ήταν μικρότερο από εκείνο που παρατηρείται μετά από άσκηση με αντιστάσεις. Επιπλέον, η αναβολική επίδραση της τεστοστερόνης στην άλιπο μάζα και τη μυϊκή δύναμη ήταν ασθενέστερη στους ηλικιωμένους απ' ό,τι στους νέους [387,388,390]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει μια μέτρια αύξηση στη μυϊκή δύναμη μεταξύ ανδρών που συμμετείχαν σε 11 τυχαίοποιημένες μελέτες [394]. Μελέτες με τη θειϊκή διϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) [395,396] δε διαπίστωσαν καμία αλλαγή στη μυϊκή δύναμη.

Επί του παρόντος, η τεστοστερόνη δεν προτείνεται για τη θεραπεία της σαρκωπενίας. Οι πιθανοί κίνδυνοι που ενέχονται στη θεραπεία με τεστοστερόνη, όπως η αύξηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate Specific Antigen - PSA) και του αιματοκρίτη ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα, συγκριτικά με την απουσία απόδειξης όσον αφορά τα οφέλη στη σωματική απόδοση και λειτουργία, αιτιολογούν τις υπάρχουσες συστάσεις [397].

Νεότερα συνθετικά ανδρογόνα, όπως η 7-α-μεθυλ-

19-νορτεστοστερόνη (7 α -methyl-19-nortesterone-MENT) [398], θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αντί της τεστοστερόνης, αλλά δεν έχουν σχεδιασθεί ακόμα μελέτες. Η MENT διαθέτει αναβολική δράση στους μύες και τα οστά των αρουραίων και μπορεί να έχει μικρή αρνητική επίδραση στον προστάτη. Εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση, αποτελούν και οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων των ανδρογόνων (Selective Androgen Receptor Modulators- SARMs) [399], που έχουν παρόμοια αναβολική επίδραση στο μυϊκό ιστό με την τεστοστερόνη, αλλά χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής. Αυτά τα νέα φάρμακα μπορούν να επεκτείνουν την κλινική εφαρμογή των ανδρογόνων στη σαρκοπενία με το σχεδιασμό νέων ερευνών.

4.7 Αυξητική ορμόνη

Η αυξητική ορμόνη (GH) αποτελεί μία από τις πρώτες και ευρέως μελετημένες ορμόνες στη θεραπεία της σαρκοπενίας. Η GH αυξάνει τη μυϊκή μάζα και δύναμη σε νεαρά άτομα με υποϋποφυσισμό [400], αλλά στους ηλικιωμένους που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια GH, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι η υποκατάσταση με GH δεν βελτιώνει τη μυϊκή μάζα ή δύναμη [401] ακόμα και σε συνδυασμό με άσκηση με αντιστάσεις [402]. Έχει βρεθεί ότι η GH αυξάνει τη θνησιμότητα σε άτομα με υποθρεψία [403], ενώ η θεραπεία με GH προκαλεί συχνές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως για παράδειγμα αρθραλγίες, οίδημα, αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακά συμβλήματα [404]. Οι παρενέργειες σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της υποκατάστασης με GH περιορίζουν την κλινική χρησιμότητα της GH.

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν λίγα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υποκατάσταση με GH στη θεραπεία της σαρκοπενίας. Η αποτυχία της θεραπείας με GH στην αύξηση της μυϊκής δύναμης σε ηλικιωμένα άτομα οδήγησε σε άλλες προσεγγίσεις, όπως η θεραπεία με σωματοεκλυτίνη (GHRH), που βρέθηκε να αυξάνει την παραγωγή GH και να προκαλεί μέτριες αυξήσεις της μυϊκής δύναμης [405]. Επίσης, άλλοι ερευνητές δοκίμασαν άμεση χορήγηση ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1). Η συσχέτιση του IGF-1 με τη μυϊκή δύναμη και τη σωματική απόδοση στους ηλικιωμένους πληθυσμούς έδωσε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα [406,407]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο IGF-1 ενοχοποιείται για καρκίνο του προστάτη στους άνδρες, για καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και για καρκίνο του πνεύμονα και του ορθοπρωκτικού σωλήνα σε άνδρες και γυναίκες [408]. Πολλές συνδετικές πρωτεΐνες για τον IGF (IGF Binding Protein-IGFBP) έχουν περιγραφεί, με άγνωστες φυσιολογικές και παθολογικές επιδράσεις. Οι Boonen et al. (2002) αναφέρουν ότι η χορήγηση IGF-1/IGFBP-3 σε ηλικιωμένες γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα ισχίου, ήταν καλά ανεκτή και είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της σύσφιξης γροθιάς [409].

4.8 Αναστολείς μυοστατίνης

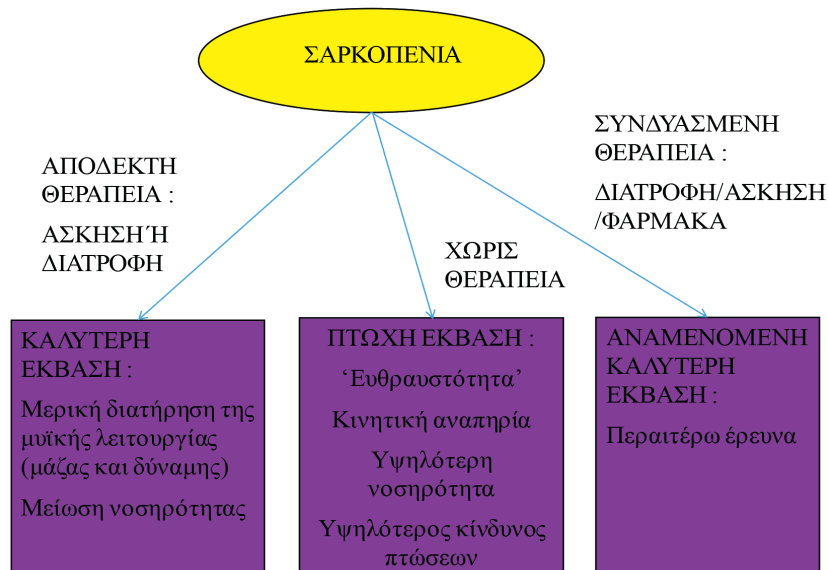
Από την ανακάλυψη της μυοστατίνης, πολλοί αναστολείς αυτής έχουν αναπτυχθεί, όπως αντισώματα, προπεπίδια, και διαλυτοί υποδοχείς της ακτιβίνης τύπου IIB (ActRIIB). Η αναστολή της μυοστατίνης έχει βρεθεί να αυξάνει τη μυϊκή μάζα σε ηλικιωμένα ποντίκια [410]. Πιο συγκεκριμένα, η εβδομαδιαία χορήγηση αντισώματος έναντι της μυοστατίνης για διάστημα 4 εβδομάδων, αυξάνει σημαντικά το μέγεθος των μυών κατά 17% σε ηλικιωμένα ποντίκια και βελτιώνει τους δείκτες του μεταβολισμού. Επί του παρόντος, η χρήση αντισωμάτων έναντι της μυοστατίνης δεν έχει αποδειχθεί να έχει θετικά οφέλη στο μυϊκό σύστημα των ανθρώπων [411,412]. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση μιας δόσης ενός διαλυτού υποδοχέα της ακτιβίνης τύπου IIB [413] που λειτουργεί ως αντιπερισπασμός για τη μυοστατίνη, αυξάνει την ολική άλιπο μυϊκή μάζα του σώματος περισσότερο από 1 kg. Δυστυχώς, η αιμορραγία που παρατηρείται με αυτό τον αναστολέα περιορίζει τη χρησιμότητα του. Δεδομένης της στοχευμένης δράσης των αναστολέων μυοστατίνης στο σκελετικό μυ, περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για τη χρήση τους στη θεραπεία της σαρκοπενίας.

4.9 Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου

Νεότερα στοιχεία προτείνουν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA) μπορεί να αποτρέψουν τη σαρκοπενία [414]. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μπορεί να συμμετέχει στην εξέλιξη της σαρκοπενίας. Η έγχυση αγγειοτενσίνης II σε ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα μυϊκή ατροφία [415] και μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για τη σαρκοπενία μέσω της αυξημένης παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών [416]. Οι AMEA μειώνουν τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II, γνωστής αγγειοσυσπαστικής ουσίας και παράλληλα βελτιώνουν την αντοχή στην άσκηση μέσω αλλαγών στη σύσταση της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης στο σκελετικό μυ [417]. Αυτή η μείωση των φλεγμονωδών δεικτών μέσω των AMEA μπορεί να βελτιώνει το μικροαγγειακό ενδοθήλιο, τη ροή του αίματος και κατά συνέπεια την απώλεια μυϊκής μάζας.

4.10 Αναστολείς κυτοκινών

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ηλικιοεξαρτώμενη φλεγμονώδης διαδικασία θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη σαρκοπενίας και πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τους αναστολείς κυτοκινών ως θεραπευτικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η θαλιδομίδη [418], ένα ανοσορρυθμιστικό φάρμακο, είναι ικανή να αναστέλλει τον TNF- α και να αποσταθεροποιεί εκλεκτικά το mRNA του TNF- α . Επίσης, αυτό το φάρμακο αυξάνει το βάρος και τον αναβολισμό του άλιπου ιστού στους ασθενείς με AIDS [419]. Αντισώματα έναντι του TNF- α , που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, μπορούν επίσης να απο-



Διάγραμμα 4. Συνέπειες της σαρκωπενίας.

τελέσουν εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση για τη σαρκωπενία. Ωστόσο, το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου αυτών των φαρμάκων είναι ουσιαστικός περιορισμός που δεν έχει ακόμα μελετηθεί στους σαρκωπενικούς ασθενείς.

5. Λειτουργικές και μεταβολικές συνέπειες σαρκωπενίας

Επί του παρόντος, υπάρχει περιορισμένη κατανόηση των λειτουργικών και μεταβολικών συνεπειών της σαρκωπενίας. Οι συνέπειες, που είναι πιο εύκολα αναγνωρίσιμες, είναι αυτές που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα και περιλαμβάνουν διαταραχές βάδισης και ισορροπίας, αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και απώλεια της σωματικής ανεξαρτησίας. Η σαρκωπενία μπορεί, επίσης, να συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση.

Οι συνέπειες της σαρκωπενίας στη λειτουργικότητα των ηλικιωμένων ατόμων έχει εκτεταμένως μελετηθεί. Οι Bendall et al. (1989) αναφέρουν σημαντική συσχέτιση της δύναμης της κνήμης με την ταχύτητα βάδισης, που μειώνονται με την ηλικία [420]. Άλλοι ερευνητές έδειξαν στενή σχέση μεταξύ της δύναμης έκτασης του γόνατος με την έγερση από καρέκλα, την ανάβαση κλίμακας και την ταχύτητα βάδισης [421]. Ακόμα, ηλικιωμένες γυναίκες με αδυναμία κάτω άκρων έχουν δυσκολία έγερσης από καθιστή θέση [422]. Η σαρκωπενία συνδέεται και με υψηλό κίνδυνο πτώσεων στους ηλικιωμένους. Οι Whipple et al. (1987) σύγκριναν σε μια ομάδα ατόμων, σε οίκο ευγηρίας με ιστορικό πτώσεων, τη δύναμη των εκτεινόντων και καμπηρών μυών του γόνατος καθώς και των εκτεινόντων και των καμπηρών μυών της ποδοκνημικής άρθρωσης με μια ομάδα

ελέγχου ίδιας ηλικίας [423]. Η δύναμη και στις τέσσερις μυϊκές ομάδες ήταν χαμηλότερη στα άτομα με ιστορικό πτώσεων, απ' ό,τι στα άτομα χωρίς παρόμοιο ιστορικό. Επιπρόσθετα, η ελαττωμένη δύναμη των κάτω άκρων συμβάλλει στην απόφαση για τοποθέτηση ενός ατόμου σε οίκο ευγηρίας.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν μια πιθανή σχέση της μυϊκής μάζας με την οστική πυκνότητα. Η σύγκριση μεταξύ αθλητών και ατόμων με καθιστική ζωή δείχνει καθυστέρηση ή επιβράδυνση της απώλειας οστού στους ασκούμενους έναντι των μη ασκούμενων ατόμων [424]. Σε πληθυσμούς που δεν ασκούνταν, η μυϊκή δύναμη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της οστικής μάζας [425]. Ωστόσο, κάποιες από τις παρατηρούμενες επιδράσεις της μυϊκής μάζας στην οστική πυκνότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ίδιας της άσκησης παρά της δράσης του μυός στο οστό. Ανεξάρτητα από το ρόλο της σαρκωπενίας στην οστική απώλεια, η μυϊκή αδυναμία ασκεί έμμεσα σημαντική επίδραση στη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου, καθώς συνδέεται με αυξημένη συχνότητα πτώσεων.

Άλλη συνέπεια της σαρκωπενίας αποτελεί η επίδραση της στη θερμοκρασία του σώματος και τις θερμορυθμιστικές διαδικασίες. Στοιχεία από δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι η απώλεια μυϊκής μάζας πιθανά επηρεάζει σημαντικά τη θερμοκρασία του σώματος τόσο σε θερμό όσο και σε ψυχρό περιβάλλον [426]. Έτσι, σε ένα θερμό περιβάλλον η μειωμένη μυϊκή μάζα συνδέεται με μεγαλύτερη αύξηση θερμοκρασίας ανά kcal ανά kg βάρους [427]. Επίσης, η χαμηλή μυϊκή μάζα σχετίζεται με ελαττωμένο όγκο αίματος, που επηρεάζει την καρδιαγγειακή απάντηση στην άσκηση και τη ζέστη [428]. Σε ένα ψυχρό περιβάλλον, η χαμηλή μυϊκή μάζα συνδέεται

με ελαττωμένη περιφερική μόνωση [426] και μειωμένη ικανότητα για θερμορύθμιση [425].

Με βάση την παρατήρηση ότι ο σκελετικός μυς είναι το κύριο σημείο πρόσληψης γλυκόζης μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα [429] κάποιοι υποθέτουν ότι η σαρκοπενία μπορεί να συμβάλλει στην ηλικιο-εξαρτώμενη ελάττωση της ανοχής στη γλυκόζη [430]. Ωστόσο, η αδυναμία σύνδεσης της ανοχής γλυκόζης, όπως εκτιμάται από τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με 75 gr γλυκόζης από το στόμα, και της μυϊκής μάζας δεν υποστηρίζει αυτή την υπόθεση [431]. Μάλλον, η συσσώρευση κοιλιακού σπλαχνικού λίπους διαδραματίζει σημαντικό και πιθανά βασικό ρόλο στην ηλικιο-εξαρτώμενη ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσανεξίας στη γλυκόζη [431].

Στο Διάγραμμα 4, αποδίδονται σχηματικά οι πιθανές συνέπειες της σαρκοπενίας όταν αυτή θεραπεύεται ή δε θεραπεύεται.

Δυστυχώς, είναι φανερό, ότι η έλλειψη θεραπείας της σαρκοπενίας, λόγω της αδυναμίας αναγνώρισης της ως κλινική οντότητα, οδηγεί σε πολύ σοβαρές συνέπειες, που ποικίλλουν από περιορισμό κινητικότητας ως αυξημένη θνησιμότητα. Είναι εντυπωσιακό να αναλογιστεί κανείς ότι 27 χρόνια μετά τον αρχικό ορισμό, η σαρκοπενία παραμένει χωρίς διάγνωση και χωρίς θεραπεία ενώ η αποτελεσματικότητα των πιο δημοφιλών θεραπευτικών παρεμβάσεων δεν έχει επικυρωθεί.

6. Συμπεράσματα

Η σαρκοπενία, ή αλλιώς η ηλικιο-εξαρτώμενη απώλεια της μυϊκής μάζας και λειτουργίας, είναι μια σχετικά πρόσφατη κλινική οντότητα, που αποτελεί μείζονα απειλή για τη λειτουργική ανεξαρτησία και την ποιότητα ζωής του ηλικιωμένου πληθυσμού. Η διαδικασία αυτή, που κατά βάση συμβαίνει σε κάθε ενήλικο άτομο και ήδη παρατηρείται μετά την ηλικία των 40 ετών, σχετίζεται με ανικανότητα, νοσηρότητα και αυξημένη θνησιμότητα. Τα αίτια της σαρκοπενίας θεωρούνται γενικά να είναι πολυπαραγοντικά, με περιβαλλοντικούς λόγους, χρόνια νοσήματα, χρόνια φλεγμονή, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, απόπτωση, οξειδωτικό stress και ορμονολογικές αλλαγές να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της.

Επί του παρόντος, ο ποσοτικός προσδιορισμός της μυϊκής μάζας επιτυγχάνεται μέσω απεικονιστικών τεχνικών, όπως είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI), η αξονική τομογραφία (CT) ή η απορροφησιμετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DEXA) και ο ποσοτικός προσδιορισμός της μυϊκής λειτουργίας γίνεται μέσω ειδικών δοκιμασιών, όπως είναι η εκτίμηση της ταχύτητας του βαδίσματος ή η δοκιμασία για τη συσφιγκτική ικανότητα της γροθιάς. Επιπλέον, κατάλληλοι βιοχημικοί δείκτες της μυϊκής μάζας μελετούνται για την έγκαιρη και σωστή διάγνωση, την παρακολούθηση και θεραπεία της σαρκοπενίας. Δείκτες, είτε στο αίμα είτε στα

ούρα, που θα προσδιορίζονται εύκολα μέσω μιας πιστοποιημένης, υψηλής απόδοσης και χαμηλού κόστους μεθόδου, όπως είναι η μέθοδος ELISA, είναι επιθυμητοί. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι δείκτες του οξειδωτικού stress και ένα ευρύ φάσμα άλλων βιοχημικών δεικτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό. Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί δεν είναι ειδικοί για τη σαρκοπενία, αφού παρατηρούνται και σε άλλες καταστάσεις και νοσήματα. Επιπρόσθετα, καθώς οι προαναφερθέντες δείκτες έχουν μικρή ειδικότητα για το σκελετικό μυ, η χρησιμότητά τους στη σαρκοπενία είναι περιορισμένη. Αντίθετα, φαίνεται ότι τόσο το N-αμινοτελικό πεπτιδίο του προκολλαγόνου τύπου III όσο και το C-καρβοξυτελικό κλάσμα της αγκρίνης, αποτελούν πιο αξιόπιστους δείκτες. Πρωταρχικός μελλοντικός στόχος θα είναι η ανακάλυψη καινούργιων βιοχημικών δεικτών για τη σαρκοπενία. Προς αυτή την κατεύθυνση πρέπει να σχεδιασθούν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της γκρελίνης, της μυοστατίνης και της πρωτεΐνης Klotho που φαίνεται να εμπλέκονται στη σαρκοπενία.

Η μοναδική, διαθέσιμη θεραπευτική παρέμβαση, που έχει αποδειχθεί να επηρεάζει τις μυϊκές παραμέτρους της σαρκοπενίας, είναι η άσκηση. Τόσο η αερόβια άσκηση όσο και η άσκηση με αντιστάσεις μπορούν να καθυστερήσουν την απώλεια της μυϊκής λειτουργίας. Για τα ηλικιωμένα άτομα που δεν ανέχονται ή δεν επιθυμούν να γυμνασθούν, νέες μορφές άσκησης, όπως η Ολική Σωματική Δόνηση (WBV) και η Ολική Σωματική Ηλεκτρομυοδιέγερση (WB-EMS), προσφέρονται ως εναλλακτικές μέθοδοι για τη διατήρηση ή την αύξηση της μυϊκής μάζας και λειτουργίας. Σε σύγκριση με τα ξεκάθαρα οφέλη που προσφέρει η εκγύμναση, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο της διατροφής στον ηλικιωμένο πληθυσμό και τη μυϊκή μάζα και δύναμη, καθώς οι περισσότερες έρευνες σε αυτόν τον τομέα είναι καινούργιες. Οι μελέτες που αναλύουν τη σχέση μεταξύ διατροφικής υποκατάστασης με πρωτεΐνες, αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας, κρεατίνη, αντιοξειδωτικούς παράγοντες, βιταμίνη D και σαρκοπενίας καταλήγουν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Επιπρόσθετη έρευνα απαιτείται ώστε η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής να προστεθεί στη θεραπευτική φάρμακα της σαρκοπενίας. Τέλος, η φαρμακευτική θεραπεία μέσω της ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα, τεστοστερόνη ή αυξητική ορμόνη είναι υπό διερεύνηση, καθώς προκύπτουν αντικρουόμενα ευρήματα. Την τελευταία δεκαετία, νεότερες εξελίξεις όσον αφορά τη βιολογία του σκελετικού μυός, έχουν οδηγήσει σε καινούργιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι αναστολείς της μυοστατίνης και των κυτοκινών. Αυτές οι θεραπείες, πρέπει να συνδυάζονται, αν είναι εφικτό, με άσκηση και διατροφική υποκατάσταση. Πρόσθετες μελέτες σε τρωκτικά και ειδικά σχεδιασμένη έρευνα για την κατανόηση της αποσύνδεσης μεταξύ της μυϊκής μάζας και της

μυϊκής δύναμης, είναι αναγκαίες. Αυτό μπορεί να αποτελεί το κλειδί για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της σαρκωπενίας, έτσι ώστε ο άνθρωπος να γερνά με χάρη και δύναμη, ελεύθερος από τις ολέθριες επιδράσεις της μυϊκής αδυναμίας. Επιτέλους, θα μπορούμε να πούμε «Ζήσε περισσότερο και καλύτερα»!

7. Βιβλιογραφία

- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition* 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
- Evans WJ. What is sarcopenia? *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1995;50 Spec No:5-8.
- Schwartz RS. Sarcopenia and physical performance in old age: introduction. *Muscle & nerve Supplement* 1997;5:S10-2.
- Morley JE, et al. Sarcopenia. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 2001;137(4):231-43.
- J. BB. *Science of Aging* 2015.
- Baumgartner RN, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology* 1998;147(8):755-63.
- Heymsfield SB, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *The American journal of clinical nutrition* 1990; 52(2):214-8.
- Janssen I, et al. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):889-96.
- Fielding RA, 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.
- Cruz-Jentoft AJ, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
- Delmonico MJ, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):769-74.
- Clark BC, et al. Sarcopenia =/≠ dynapenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2008;63(8):829-34.
- Morley JE, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011;12(6):403-9.
- Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(7):452-6.
- Morley JE, et al. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Health Aging* 2009;13(1):47-55.
- Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001; 56(3):M146-56.
- Cesari M, et al. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Frontiers in aging neuroscience* 2014;6:192.
- WHO. Ageing and life course [updated 30 April 2009]. Available from: www.who.int/ageing/en/.
- (UNDESA) UN-DoEaSA. World population prospects: the 2015 revision 2015.
- Janssen I, et al. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(1):80-5.
- Rolland YM, et al. Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2007;62(3):330-5.
- Beas-Jiménez JdD, et al. Sarcopenia: implications of physical exercise in its pathophysiology, prevention and treatment. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2011;4(4):158-66.
- Janssen I, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of applied physiology* 2000;89(1):81-8.
- Hughes VA, 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.
- Aloia JF, et al. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;172(3):896-900.
- Wang Z, et al. Muscularity in adult humans: proportion of adipose tissue-free body mass as skeletal muscle. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council* 2001;13(5):612-9.
- Rush EC, et al. BMI, fat and muscle differences in urban women of five ethnicities from two countries. *International journal of obesity* (2005) 2007;31(8):1232-9.
- Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obesity research* 2004;12(6):887-8.
- Lang T, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *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(4):543-59.
- Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports medicine* 2004;34(12):809-24.
- Dirks AJ, et al. The role of apoptosis in age-related skeletal muscle atrophy. *Sports medicine* 2005;35(6):473-83.
- Verdijk LB, et al. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2007;292(1):E151-7.
- Malafarina V, et al. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Maturitas* 2012;71(2):109-14.
- Jang YC, et al. Age-associated alterations of the neuromuscular junction. *Experimental gerontology* 2011;46(2-3):193-8.
- Alway SE, et al. Denervation stimulates apoptosis but not Id2 expression in hindlimb muscles of aged rats. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2003;58(8):687-97.
- Kullberg S, et al. Decreased axosomatic input to motoneurons and astrogliosis in the spinal cord of aged rats. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1998;53(5):B369-79.
- Ballice-Gordon RJ. Age-related changes in neuromuscular innervation. *Muscle & nerve Supplement* 1997;5:S83-7.
- Apel PJ, et al. How age impairs the response of the neuromuscular junction to nerve transection and repair: An experimental study in rats. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 2009;27(3):385-93.
- Degens H. Age-related changes in the microcirculation of skeletal muscle. *Advances in experimental medicine and biology* 1998;454:343-8.
- Dirks AJ, et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing research reviews* 2006;5(2):179-95.
- Waters DL, et al. Skeletal muscle mitochondrial function and lean body mass in healthy exercising elderly. *Mech Ageing Dev* 2003;124(3):301-9.
- Kent-Braun JA, et al. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *Journal of applied physiology* 2000; 88(2):662-8.
- Dupont-Versteegden EE. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Experimental gerontology* 2005;40(6):473-81.
- Marzetti E, et al. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. *Experimental gerontology* 2006;41(12):1234-8.
- Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2003;58(11):999-1001.
- Fulle S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Experimental gerontology* 2004;39(1):17-24.
- Wei Y, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *The Journal of biological chemistry* 2006;281(46):35137-46.
- Siu PM, et al. Age-dependent increase in oxidative stress in gastrocnemius muscle with unloading. *Journal of applied physiology* 2008;105(6):1695-705.
- Braga M, et al. Involvement of oxidative stress and caspase 2-mediated intrinsic pathway signaling in age-related increase in muscle cell apoptosis in mice. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death* 2008;13(6):822-32.
- Nguyen D, et al. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics. *Cell death & disease* 2011;2:e240.
- Sanders EJ, et al. Growth hormone promotes the survival of retinal cells in vivo. *General and comparative endocrinology* 2011;172(1):140-50.
- Garatachea N, et al. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2013;35(1):207-33.
- Tan LJ, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Human genetics* 2012;131(1):1-31.
- Meng SJ, et al. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010;11(4):1509-26.
- Reid MB. Response of the ubiquitin-proteasome pathway to changes in muscle activity. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2005;288(6):R1423-31.
- Stenholm S, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(6):693-700.
- Schrager MA, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of applied physiology* 2007;102(3):919-25.
- Arden NK, et al. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and

- bone mineral density: a twin study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1997; 12(12):2076-81.
59. Huygens W, et al. Linkage of myostatin pathway genes with knee strength in humans. *Physiological genomics* 2004;17(3):264-70.
 60. Christensen K, et al. Genetic and environmental influences on functional abilities in Danish twins aged 75 years and older. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2000;55(8):M446-52.
 61. Castaneda C, et al. 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.
 62. Burton LA, et al. Optimal management of sarcopenia. *Clinical interventions in aging* 2010;5:217-28.
 63. Chapman IM. The anorexia of aging. *Clinics in geriatric medicine* 2007;23(4):735-56, v.
 64. Buford TW, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing research reviews* 2010;9(4):369-83.
 65. Zhang P, et al. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Medical hypotheses* 2007;69(2):310-21.
 66. Freiburger E, et al. Physical activity, exercise, and sarcopenia - future challenges. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 2011;161(17-18):416-25.
 67. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current opinion in supportive and palliative care* 2009;3(4):276-81.
 68. Bauer JM, et al. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental gerontology* 2008;43(7):674-8.
 69. Santos MJ, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2011;29(3):470-6.
 70. Domanski M, et al. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *Journal of aging research* 2012;2012:754739.
 71. Rom O, et al. Identification of possible cigarette smoke constituents responsible for muscle catabolism. *Journal of muscle research and cell motility* 2012;33(3-4):199-208.
 72. Castillo EM, et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *American journal of preventive medicine* 2003;25(3):226-31.
 73. Szulc P, et al. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(2):496-503.
 74. Lee JS, et al. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology* 2007;53(6):404-10.
 75. Barreiro E, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respiratory physiology & neurobiology* 2012;182(1):9-17.
 76. Rom O, et al. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1259:47-53.
 77. Preedy VR, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *European journal of neurology* 2001;8(6):677-87.
 78. Tiernan JM, et al. Acute effects of ethanol on protein synthesis in the rat. *Alcohol and alcoholism* 1986;21(2):171-9.
 79. Reilly ME, et al. Studies on the time-course of ethanol's acute effects on skeletal muscle protein synthesis: comparison with acute changes in proteolytic activity. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1997;21(5):792-8.
 80. Lee SY, et al. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(5):566-72.
 81. Proctor DN, et al. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *The American journal of physiology* 1999;277(3 Pt 1):E489-95.
 82. Visser M, et al. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. *Health, Aging, and Body Composition Study - Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. Journal of applied physiology* 1999;87(4):1513-20.
 83. Levine JA, et al. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *Journal of applied physiology* 2000; 88(2):452-6.
 84. Janssen I, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *American journal of epidemiology* 2004;159(4):413-21.
 85. Cesari M, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *The American journal of clinical nutrition* 2006;83(5):1142-8.
 86. Goodpaster BH, et al. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *Journal of applied physiology* 2000;89(1):104-10.
 87. Cesari M, et al. Sarcopenia: current clinical and research issues. *Open Geriatric Medicine Journal* 2008;1:14-23.
 88. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *The American journal of clinical nutrition* 1996;64(3 Suppl):524S-32S.
 89. Janssen I, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of applied physiology* 2000;89(2):465-71.
 90. Kyle UG, et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001;17(3):248-53.
 91. Rolland Y, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(8):1120-4.
 92. Rolland Y, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12(7):433-50.
 93. Lauretani F, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of applied physiology* 2003;95(5):1851-60.
 94. Al Snih S, et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Ageing clinical and experimental research* 2004;16(6):481-6.
 95. Admin. Prognostic Value of Grip Strength: Weak Grip = Early Death Fight Your Tickets 2015 [cited 2015 15/5/2015]. Available from: <http://fightyourtickets.ca/prognostic-value-of-grip-strength-weak-grip-early-death/>.
 96. Bean JF, et al. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(3):461-7.
 97. Feiring DC, et al. Test-retest reliability of the biodex isokinetic dynamometer. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 1990;11(7):298-300.
 98. Hartmann A, et al. Reproducibility of an isokinetic strength-testing protocol of the knee and ankle in older adults. *Gerontology* 2009;55(3):259-68.
 99. Newman AB, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(3):323-30.
 100. Kim J, et al. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Archives of gerontology and geriatrics* 2009;48(3):361-6.
 101. Newman AB, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(11):1602-9.
 102. Visser M, 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. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):897-904.
 103. Newman AB, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *Jama* 2006;295(17):2018-26.
 104. Rolland Y, et al. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *European journal of epidemiology* 2006;21(2):113-22.
 105. Guralnik JM, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology* 1994;49(2):M85-94.
 106. 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.
 107. Neo CNLPLNAV. Effects of Wii versus traditional supervised exercise on the functional fitness of moderately frail Chinese population - A Pilot Study. SlideShare, Health & Medicine, Business, 15/6/2011.
 108. Buchner DM, et al. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996;25(5):386-91.
 109. Guralnik JM, 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.
 110. Cesari M, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(2):251-9.
 111. Mathias S, et al. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67(6):387-9.
 112. Bean JF, et al. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(5):604-9.
 113. Morrow DA, et al. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-52.
 114. Morley JE AJ, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11(6):391-6.
 115. Borsook H, et al. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary

- creatinine. *The Journal of biological chemistry* 1947;168(2):493-510.
116. Forbes GB, et al. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *The American journal of clinical nutrition* 1976;29(12):1359-66.
 117. Young VR, et al. Ntau-methylhistidine (3-methylhistidine) and muscle protein turnover: an overview. *Federation proceedings* 1978;37(9):2291-300.
 118. Lukaski H, et al. Relationship between fat-free weight and urinary 3-methylhistidine excretion in man. *Metabolism* 1980;29(8):758-61.
 119. Lukaski HC, et al. Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition. *Am J Physiol* 1981;240(3):302-7.
 120. Wassner SJ, et al. N tau-methylhistidine release: contributions of rat skeletal muscle, GI tract, and skin. *The American journal of physiology* 1982; 243(4):E293-7.
 121. Lukaski HC. Estimation of muscle mass. *Human body composition* Champaign, IL: Human Kinetics 1996:109-28.
 122. Florini JR, et al. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine reviews* 1996;17(5):481-517.
 123. Giustina A, et al. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocrine reviews* 2008;29(5):535-59.
 124. Ho KY, et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *The Journal of clinical investigation* 1988;81(4):968-75.
 125. Moran A, et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(10):4817-20.
 126. Ryall JG, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology* 2008;9(4):213-28.
 127. Chahal HS, et al. The endocrine system and ageing. *The Journal of pathology* 2007;211(2):173-80.
 128. Perrini S, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *The Journal of endocrinology* 2010;205(3):201-10.
 129. Goldspink G. Loss of muscle strength during aging studied at the gene level. *Rejuvenation Res* 2007;10(3):397-405.
 130. Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function; impairment of gene expression. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2004;4(2):143-7.
 131. Laviola L, et al. Abnormalities of IGF-I signaling in the pathogenesis of diseases of the bone, brain, and fetoplacental unit in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008;295(5):E991-9.
 132. Petley T, et al. Variation among cell types in the signaling pathways by which IGF-I stimulates specific cellular responses. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 1999;31(2-3):70-6.
 133. Messi ML, et al. Target-derived trophic effect on skeletal muscle innervation in senescent mice. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2003;23(4):1351-9.
 134. Iannuzzi-Sucich M, et al. 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.
 135. Yang SX, et al. Estrogen, the Cerebrovascular System, and Dementia. *Vascular Dementia: Springer*; 2005. p. 99-112.
 136. Cohen HJ, et al. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *The American journal of medicine* 2003;114(3):180-7.
 137. Roubenoff R, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *The American journal of medicine* 2003;115(6):429-35.
 138. Lin SC, et al. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *The Journal of clinical investigation* 1997;100(8):1980-90.
 139. Ershler WB, et al. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual review of medicine* 2000;51:245-70.
 140. An J, et al. Estradiol repression of tumor necrosis factor-alpha transcription requires estrogen receptor activation function-2 and is enhanced by coactivators. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(26):15161-6.
 141. Maggio M, et al. Gonadal status and physical performance in older men. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2011;14(1):42-7.
 142. Morley JE, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94(14):7537-42.
 143. Galvao DA, et al. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2007;10(4):340-6.
 144. Labrie F, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82(8):2396-402.
 145. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *British journal of pharmacology* 2008;154(3):522-8.
 146. Chen Y, et al. Androgen regulation of satellite cell function. *The Journal of endocrinology* 2005;186(1):21-31.
 147. Giannoulis MG, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(2):477-84.
 148. Schroeder ET, et al. Value of measuring muscle performance to assess changes in lean mass with testosterone and growth hormone supplementation. *European journal of applied physiology* 2012;112(3):1123-31.
 149. Boxer RS, et al. The effect of 6 months of androgen deprivation therapy on muscle and fat mass in older men with localized prostate cancer. *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2005;8(3-4):207-12.
 150. Mudali S, et al. Effects of testosterone on body composition of the aging male. *Mech Ageing Dev* 2004;125(4):297-304.
 151. Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *Journal of applied physiology* 2009; 107(4):1006-14.
 152. Pedersen BK, et al. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews* 2008;88(4):1379-406.
 153. Arnold AS, et al. PGC-1alpha and myokines in the aging muscle - a mini-review. *Gerontology* 2011;57(1):37-43.
 154. Nielsen AR, et al. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2007;32(5):833-9.
 155. Pedersen BK, et al. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Experimental physiology* 2009;94(12):1153-60.
 156. Matthews VB, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009;52(7):1409-18.
 157. Austin L, et al. Effects of leukaemia inhibitory factor and other cytokines on murine and human myoblast proliferation. *Journal of the neurological sciences* 1992;112(1-2):185-91.
 158. Hunt LC, et al. Leukemia inhibitory factor-dependent increase in myoblast cell number is associated with phosphatidylinositol 3-kinase-mediated inhibition of apoptosis and not mitosis. *Experimental cell research* 2010;316(6):1002-9.
 159. Benatti FB, et al. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nature reviews Rheumatology* 2015;11(2):86-97.
 160. Gangemi S, et al. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. *Mediators of inflammation* 2005;2005(4):245-7.
 161. Roubenoff R, et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1998;53(1):M20-6.
 162. Bales CW, et al. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annual review of nutrition* 2002;22:309-23.
 163. Anker SD, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *European heart journal* 1999;20(9):683-93.
 164. Garcia-Martinez C, et al. 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.
 165. Cesari M, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation - results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *The American journal of clinical nutrition* 2005;82(2):428-34.
 166. Bautmans I, et al. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2005;60(3):361-7.
 167. Phillips T, et al. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005;19(6):668-70.
 168. Li YP, et al. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. *American journal of physiology Regulatory, Integrative and comparative physiology* 2000;279(4):R1165-70.
 169. Schaap LA, 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.
170. Yende S, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61(1):10-6.
 171. Cappola AR, et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(5):2019-25.
 172. Payette H, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(9):1237-43.
 173. Petersen AM, et al. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology* 2005;98(4):1154-62.
 174. Pickup JC, et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life sciences* 2000;67(3):291-300.
 175. Brevetti G, et al. Increased inflammatory status and higher prevalence of three-vessel coronary artery disease in patients with concomitant coronary and peripheral atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 2003;89(6):1058-63.
 176. Cesari M, et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study). *The American journal of cardiology* 2003;92(5):522-8.
 177. Harris TB, 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.
 178. Licastro F, et al. Acute phase reactant alpha 1-antichymotrypsin is increased in cerebrospinal fluid and serum of patients with probable Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 1995;9(2):112-8.
 179. Penninx BW, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biological psychiatry* 2003;54(5):566-72.
 180. Schaap LA, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American journal of medicine* 2006;119(6):526 e9-17.
 181. Taaffe DR, et al. 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.
 182. Harner M, et al. Association of C-reactive protein and muscle strength in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2009;31(3):171-7.
 183. Kilpatrick L, et al. Alpha-1-antichymotrypsin inhibits the NADPH oxidase-enzyme complex in phorbol ester-stimulated neutrophil membranes. *Journal of immunology* 1992;149(9):3059-65.
 184. Bilak M, et al. Alpha 1-antichymotrypsin is strongly immunolocalized at normal human and rat neuromuscular junctions. *Synapse (New York, NY)* 1994;16(4):280-3.
 185. Alvarez-Lario B, et al. Uric acid and evolution. *Rheumatology* 2010;49(11):2010-5.
 186. Sautin YY, et al. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* 2008;27(6):608-19.
 187. Hediger MA, et al. Molecular physiology of urate transport. *Physiology* 2005; 20:125-33.
 188. Waring WS, et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55(11):3127-32.
 189. Howard C, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *Journal of applied physiology* 2007; 103(1):17-20.
 190. Cesari M, et al. Oxidative damage and platelet activation as new predictors of mobility disability and mortality in elders. *Antioxidants & redox signaling* 2006;8(3-4):609-19.
 191. Feig DI, et al. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
 192. Ruggiero C, et al. The interplay between uric acid and antioxidants in relation to physical function in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(8):1206-15.
 193. Maccchi C, et al. Higher circulating levels of uric acid are prospectively associated with better muscle function in older persons. *Mech Ageing Dev* 2008;129(9):522-7.
 194. Wolf FI, et al. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Molecular aspects of medicine* 2003;24(1-3):3-9.
 195. Dickens BF, et al. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett* 1992;311(3):187-91.
 196. Freedman AM, et al. Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. *The American journal of physiology* 1992;262(6 Pt 1):C1371-5.
 197. Rock E, et al. Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. *The Journal of nutrition* 1995;125(5):1205-10.
 198. Weglicki WB, et al. Immunoregulation by neuropeptides in magnesium deficiency: ex vivo effect of enhanced substance P production on circulating T lymphocytes from magnesium-deficient mice. *Magnesium research : official organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium* 1996;9(1):3-11.
 199. Kramer JH, et al. Dietary magnesium intake influences circulating pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to posts ischemic stress. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2003;228(6):665-73.
 200. Ford ES, et al. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *The Journal of nutrition* 2003;133(9):2879-82.
 201. Berner YN, et al. Dietary intake analysis in institutionalized elderly: a focus on nutrient density. *J Nutr Health Aging* 2002;6(4):237-42.
 202. Brilla LR, et al. Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. *Journal of the American College of Nutrition* 1992;11(3):326-9.
 203. Brilla LR, et al. Effect of magnesium supplementation on exercise time to exhaustion. *Med Exerc Nutr Health* 1995;4:230-3.
 204. Dominguez LJ, et al. Magnesium and muscle performance in older persons: the INCHIANTI study. *The American journal of clinical nutrition* 2006;84(2):419-26.
 205. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
 206. Schott GD, et al. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;1(7960):626-9.
 207. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine reviews* 1986;7(4):434-48.
 208. Allain TJ, et al. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology* 2003;49(5):273-8.
 209. Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19(2):265-9.
 210. Visser M, et al. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(12):5766-72.
 211. Bischoff-Ferrari HA, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(3):752-8.
 212. Sijnder MB, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(8):2980-5.
 213. Girgis CM, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews* 2013;34(1):33-83.
 214. Murray TM, et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine reviews* 2005;26(1):78-113.
 215. Pullman TN, et al. Direct renal action of a purified parathyroid extract. *Endocrinology* 1960;67:570-82.
 216. Bingham PJ, et al. The effect of parathyroid extract on cellular activity and plasma calcium levels in vivo. *The Journal of endocrinology* 1969;45(3):387-400.
 217. Talmage RV, et al. Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* 1954;87(2):263-7.
 218. Fraser DR, et al. Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature: New biology* 1973;241(110):163-6.
 219. Prince RL, et al. The effects of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1995;10(6):835-42.
 220. Souberbielle JC, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86(7):3086-90.
 221. Kristoffersson A, et al. Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *The British journal of surgery* 1992; 79(2):165-8.
 222. Patten BM, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Annals of internal medicine* 1974;80(2):182-93.
 223. Stein MS, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(10):1195-201.
 224. Dhesi JK, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2002;17(5):891-7.
 225. Verreault R, et al. Low serum vitamin d does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(5):912-7.
 226. Jacques PF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *The American journal of clinical nutrition* 1997;66(4):929-36.
 227. Abbasi AA, et al. Predictors of lean body mass and total adipose mass in community-dwelling elderly men and women. *The American journal of the medical sciences* 1998;315(3):188-93.

228. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1983;71(6):1806-21.
229. Begum N, et al. Calcium-induced inhibition of phosphoserine phosphatase in insulin target cells is mediated by the phosphorylation and activation of inhibitor 1. *The Journal of biological chemistry* 1992;267(9):5959-63.
230. McCarty MF. Vitamin D status and muscle strength. *The American journal of clinical nutrition* 2002;76(6):1454-5; author reply 5-6.
231. Mitnick MA, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001;280(3):E405-12.
232. Rothschild MA, et al. Serum albumin. *Hepatology* 1988;8(2):385-401.
233. Salive ME, et al. Serum albumin in older persons: relationship with age and health status. *Journal of clinical epidemiology* 1992;45(3):213-21.
234. Baumgartner RN, et al. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1995;50(6):M307-16.
235. Loban A, et al. Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. *Clinical science (London, England : 1979)* 1997;93(5):445-51.
236. Cantin AM, et al. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162(4 Pt 1):1539-46.
237. Hamrahan AH, et al. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350(16):1629-38.
238. Jones DT, 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.
239. Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nature cell biology* 2003;5(2):87-90.
240. Weijenberg MP, et al. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1997;8(1):87-92.
241. Baumgartner RN, et al. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. *The American journal of clinical nutrition* 1996;64(4):552-8.
242. Schalk BW, et al. Serum albumin and muscle strength: a longitudinal study in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(8):1331-8.
243. Visser M, 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.
244. Holvoet P, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the Health, Aging, and Body Composition study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003;23(8):1444-8.
245. Liu ML, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima-media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24(8):1492-7.
246. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173(1):1-12.
247. Cesari M, et al. Lipoprotein peroxidation and mobility limitation: results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Archives of internal medicine* 2005;165(18):2148-54.
248. Moore KP, et al. Formation of F2-isoprostanes during oxidation of human low-density lipoprotein and plasma by peroxynitrite. *Circulation research* 1995;77(2):335-41.
249. Dalle-Donne I, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2003;329(1-2):23-38.
250. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free radical research* 2006;40(12):1250-8.
251. Mutlu-Turkoglu U, et al. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clinical biochemistry* 2003;36(5):397-400.
252. Semba RD FL, Sun K, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Fried LP. Oxidative stress and severe walking disability among older women. *The American journal of medicine* 2007;120(12):1084-9.
253. Ahmed N. Advanced glycation endproducts - role in pathology of diabetic complications. *Diabetes research and clinical practice* 2005;67(1):3-21.
254. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Experimental diabetes research* 2007;2007:61038.
255. Basta G, et al. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research* 2004;63(4):582-92.
256. Lukic IK, et al. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1126:76-80.
257. Wautier MP, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001;280(5):E685-94.
258. Haus JM, et al. Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *Journal of applied physiology* 2007;103(6):2068-76.
259. Dalal M, et al. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2009;64(1):132-7.
260. Sun K, et al. Elevated Serum Carboxymethyl-Lysine, an Advanced Glycation End Product, Predicts Severe Walking Disability in Older Women: The Women's Health and Aging Study I. *Journal of aging research* 2012;2012:586385.
261. Semba RD BS, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(1):191-5.
262. Trachootham D, et al. Redox regulation of cell survival. *Antioxidants & redox signaling* 2008;10(8):1343-74.
263. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005;24(2):172-83.
264. Block G, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. *American journal of epidemiology* 2002;156(3):274-85.
265. Fusco D, et al. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical interventions in aging* 2007;2(3):377-87.
266. Carr AC, et al. Human skeletal muscle ascorbate is highly responsive to changes in vitamin C intake and plasma concentrations. *The American journal of clinical nutrition* 2013;97(4):800-7.
267. Martin H, et al. Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2011;40(2):181-6.
268. Scott D, et al. Associations between dietary nutrient intake and muscle mass and strength in community-dwelling older adults: the Tasmanian Older Adult Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(11):2129-34.
269. Cesari M, et al. Antioxidants and physical performance in elderly persons: the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *The American journal of clinical nutrition* 2004;79(2):289-94.
270. Sen CK, et al. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life sciences* 2006;78(18):2088-98.
271. Raffique R, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in ageing; influence of vitamin E deficiency. *Free radical research* 2004;38(2):157-65.
272. Meydani M, et al. Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *The American journal of physiology* 1993;264(5 Pt 2):R992-8.
273. Sackeck JM, et al. Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free radical biology & medicine* 2003;34(12):1575-88.
274. Beaton LJ, et al. Contraction-induced muscle damage is unaffected by vitamin E supplementation. *Medicine and science in sports and exercise* 2002;34(5):798-805.
275. Theodorou AA, et al. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. *The American journal of clinical nutrition* 2011;93(6):1373-83.
276. Semba RD, et al. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Archives of biochemistry and biophysics* 2007;458(2):141-5.
277. Walston J, et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *American journal of epidemiology* 2006;163(1):18-26.
278. Semba RD, et al. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging clinical and experimental research* 2003;15(6):482-7.
279. Semba RD, et al. Low serum carotenoids and development of severe walking disability among older women living in the community: the women's health and aging study I. *Age Ageing* 2007;36(1):62-7.
280. Lauretani F, et al. Low plasma carotenoids and skeletal muscle strength decline over 6 years. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2008;63(4):376-83.
281. Lindquist S, et al. The heat-shock proteins. *Annual review of genetics* 1988;22:631-77.
282. Feshner M, et al. Can exercise stress facilitate innate immunity? A functional role for stress-induced extracellular Hsp72. *Exercise immunology review* 2003;9:6-24.
283. Wright BH, et al. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (Hsp70) in peripheral and renal vascular disease. *Heart and vessels* 2000;15(1):18-22.
284. Birtas-Atesoglu E, et al. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology* 2008;26(4 Suppl 50):S96-8.
285. Kocsis J, et al. Elevated levels of antibodies against 70 kDa heat shock proteins in the sera of patients with HIV infection. *Journal of medical virology* 2003;71(4):480-2.
286. Abe M, et al. Plasma levels of heat shock protein 70 in patients with prostate

- cancer: a potential biomarker for prostate cancer. *Clinical prostate cancer* 2004;3(1):49-53.
287. Pockley AG, et al. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension* 2003;42(3):235-8.
288. Pereira DB, et al. Life stress, negative mood states, and antibodies to heat shock protein 70 in endometrial cancer. *Brain, behavior, and immunity* 2010;24(2):210-4.
289. Rea IM, et al. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. *Experimental gerontology* 2001;36(2):341-52.
290. Calderwood SK. Protein quality control and heat shock gene expression in the nervous system. *Heat Shock Proteins and the Brain: Implications for Neurodegenerative Diseases and Neuroprotection*: Springer; 2008. p. 349-64.
291. Johnson AD, et al. Exogenous HSP70 becomes cell associated, but not internalized, by stressed arterial smooth muscle cells. *In vitro cellular & developmental biology Animal* 1993;29A(10):807-12.
292. Robinson MB, et al. Extracellular heat shock protein 70: a critical component for motoneuron survival. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2005;25(42):9735-45.
293. Ogawa K, et al. Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people. *Cell stress & chaperones* 2012;17(3):349-59.
294. Lin S, et al. The role of nerve- versus muscle-derived factors in mammalian neuromuscular junction formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008;28(13):3333-40.
295. Wu H, et al. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development (Cambridge, England)* 2010;137(7):1017-33.
296. Stephan A, et al. Neurotysin cleaves agrin locally at the synapse. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2008;22(6):1861-73.
297. Buttkofer L, et al. Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2011;25(12):4378-93.
298. Drey M, et al. C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. *Experimental gerontology* 2013;48(1):76-80.
299. Hettwer S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Experimental gerontology* 2013;48(1):69-75.
300. Prockop DJ, et al. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med* 1979;301(1):13-23.
301. Nelson AE, et al. Influence of demographic factors and sport type on growth hormone-responsive markers in elite athletes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(11):4424-32.
302. Danne T, et al. Relationship of procollagen type III propeptide-related antigens in serum to somatic growth in healthy children and patients with growth disorders. *The Journal of pediatrics* 1989;114(2):257-60.
303. Biolo A, et al. Serum procollagen type III is associated with elevated right-sided filling pressures in stable outpatients with congestive heart failure. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 2009;14(6):438-42.
304. Diez J, et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995;91(5):1450-6.
305. Jensen LT, et al. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;81(1):52-7.
306. Khan S, et al. Use of amino terminal type III procollagen peptide (P3NP) assay in methotrexate therapy for psoriasis. *Postgraduate medical journal* 2006; 82(967):353-4.
307. Bhasin S, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94(11):4224-33.
308. Chen F, et al. Evaluation of early biomarkers of muscle anabolic response to testosterone. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2011;2(1):45-56.
309. Berry SD, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. *The Journal of frailty & aging* 2013;2(3):129-34.
310. Kojima M, et al. Ghrelin: structure and function. *Physiological reviews* 2005;85(2):495-522.
311. Porporato PE, et al. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. *The Journal of clinical investigation* 2013;123(2):611-22.
312. Dixit VD, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *The Journal of clinical investigation* 2004;114(1):57-66.
313. Waseem T, et al. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery* 2008;143(3):334-42.
314. Li WG, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004;109(18):2221-6.
315. Sugiyama M, et al. Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice. *Regulatory peptides* 2012;178(1-3):21-8.
316. Fligheddu N, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Molecular biology of the cell* 2007;18(3):986-94.
317. Nagaya N, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005;128(3):1187-93.
318. White HK, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94(4):1198-206.
319. Adunsky A, et al. MK-0677 (ibutamoren mesylate) for the treatment of patients recovering from hip fracture: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb study. *Archives of gerontology and geriatrics* 2011;53(2):183-9.
320. Ternel J, et al. Efficacy and safety results from a phase II study of anamorelin HCl, a ghrelin receptor agonist. *NSCLC patients J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:295-343.
321. Lee SJ. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annual review of cell and developmental biology* 2004;20:61-86.
322. Matsakas A, et al. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. *Experimental physiology* 2006;91(6):983-94.
323. Sharma M, et al. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *Journal of cellular physiology* 1999;180(1):1-9.
324. Allen DL, et al. Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2008;294(5):E918-27.
325. Gustafsson T, et al. Effects of 3 days unloading on molecular regulators of muscle size in humans. *Journal of applied physiology* 2010;109(3):721-7.
326. Kim JS, et al. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2005;288(6):E1110-9.
327. Zimmers TA, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science (New York, NY)* 2002;296(5572):1486-8.
328. Yang W, et al. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. *The Journal of biological chemistry* 2007;282(6):3799-808.
329. Sartori R, et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *American journal of physiology Cell physiology* 2009;296(6):C1248-57.
330. Trendelenburg AU, et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *American journal of physiology Cell physiology* 2009;296(6):C1258-70.
331. Schuelke M, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350(26):2682-8.
332. Breitbart A, et al. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(6):H1973-82.
333. Haddad F, et al. Aging-sensitive cellular and molecular mechanisms associated with skeletal muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology* 2006; 100(4):1188-203.
334. Carlson ME, et al. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* 2008;454(7203):528-32.
335. Yarasheski KE, et al. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Health Aging* 2002; 6(5):343-8.
336. Welle S, et al. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiological genomics* 2003;14(2):149-59.
337. Ratkevicius A, et al. Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2011;66(6):620-6.
338. Leger B, et al. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res* 2008; 11(1):163-75B.
339. White TA, et al. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. *Gerontology* 2014;60(4):289-93.
340. Kuro-o M, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390(6655):45-51.
341. Martin A, et al. Regulation and function of the FGF23/*klotho* endocrine pathways. *Physiological reviews* 2012;92(1):131-55.
342. Imura A, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science (New York, NY)* 2007;316(5831):1615-8.
343. Urakawa I, et al. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for

- FGF23. *Nature* 2006;444(7120):770-4.
344. Saito Y, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. *Biochemical and biophysical research communications* 2000;276(2):767-72.
 345. Chang Q, et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science (New York, NY)* 2005;310(5747):490-3.
 346. Kurosu H, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science (New York, NY)* 2005;309(5742):1829-33.
 347. Doi S, et al. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *The Journal of biological chemistry* 2011;286(10):8655-65.
 348. Yamazaki Y, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochemical and biophysical research communications* 2010;398(3):513-8.
 349. Semba RD, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2011;66(7):794-800.
 350. Crasto CL, et al. Relationship of low-circulating "anti-aging" klotho hormone with disability in activities of daily living among older community-dwelling adults. *Rejuvenation Res* 2012;15(3):295-301.
 351. Semba RD, et al. Relationship of low plasma klotho with poor grip strength in older community-dwelling adults: the InCHIANTI study. *European journal of applied physiology* 2012;112(4):1215-20.
 352. Admin. 6 winning strategies to preserve long term muscle health *Bones and muscle health* 2014. Available from: <http://www.borecole.co.uk/6-winning-strategies-to-preserve-long-term-muscle-health/>.
 353. Robinson MM, et al. Long-term synthesis rates of skeletal muscle DNA and protein are higher during aerobic training in older humans than in sedentary young subjects but are not altered by protein supplementation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2011;25(9):3240-9.
 354. Pasini E, et al. Effects of treadmill exercise and training frequency on anabolic signaling pathways in the skeletal muscle of aged rats. *Experimental gerontology* 2012;47(1):23-8.
 355. Timmerman KL, et al. A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults. *The American journal of clinical nutrition* 2012;95(6):1403-12.
 356. Mangione KK, et al. Cochrane review: Improving physical function and performance with progressive resistance strength training in older adults. *Physical therapy* 2010;90(12):1711-5.
 357. Fry CS, et al. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skeletal muscle* 2011;1(1):11.
 358. Frontera WR, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *Journal of applied physiology* 1988;64(3):1038-44.
 359. Taaffe DR, et al. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(10):1208-14.
 360. Nelson ME, 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.
 361. Mayer F, et al. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Deutsches Arzteblatt international* 2011;108(21):359-64.
 362. Kemmler W, et al. Alternative Exercise Technologies to Fight against Sarcopenia at Old Age: A Series of Studies and Review. *Journal of aging research* 2012;2012:109013.
 363. Abercromby AF, et al. Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 2007;39(9):1642-50.
 364. Cochrane DJ. Vibration exercise: the potential benefits. *International journal of sports medicine* 2011;32(2):75-99.
 365. Robinson S, et al. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *Journal of aging research* 2012;2012:510801.
 366. Anthony JC, et al. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4E-BP1 or S6K1 phosphorylation. *Diabetes* 2002;51(4):928-36.
 367. Dickinson JM, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids. *The Journal of nutrition* 2011;141(5):856-62.
 368. Paddon-Jones D, et al. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(1):86-90.
 369. Milne AC, et al. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005;(2):CD003288.
 370. Jakeman P, et al. Effect of antioxidant vitamin supplementation on muscle function after eccentric exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1993;67(5):426-30.
 371. Jackson JR, et al. Mediation of endogenous antioxidant enzymes and apoptotic signaling by resveratrol following muscle disuse in the gastrocnemius muscles of young and old rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2010;299(6):R1572-81.
 372. Strobel NA, et al. Antioxidant supplementation reduces skeletal muscle mitochondrial biogenesis. *Medicine and science in sports and exercise* 2011;43(6):1017-24.
 373. Rawson ES, et al. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino acids* 2011;40(5):1349-62.
 374. Candow DG, et al. Effect of creatine supplementation during resistance training on muscle accretion in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2007;11(2):185-8.
 375. Brose A, et al. 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.
 376. Montero-Odasso M, et al. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Molecular aspects of medicine* 2005;26(3):203-19.
 377. Recker R, et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(9):1745-55.
 378. Pfeffer M, et al. 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.
 379. Dirks-Naylor AJ, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011;125(3-5):159-68.
 380. Baumgartner RN, et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107(2):123-36.
 381. Haarlo J, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism: clinical and experimental* 1991;40(12):1323-6.
 382. Sorensen MB, et al. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obesity research* 2001;9(10):622-6.
 383. Jacobsen DE, et al. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas* 2007;58(1):7-18.
 384. Szulc P, et al. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(11):5240-7.
 385. Bhasin S, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996;335(1):1-7.
 386. Parsons JK, et al. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005;14(9):2257-60.
 387. Kenny AM, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001;56(5):M266-72.
 388. Snyder PJ, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999;84(8):2647-53.
 389. Tenover JL. Testosterone replacement therapy in older adult men. *International journal of andrology* 1999;22(5):300-6.
 390. Clague JE, et al. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *International journal of andrology* 1999;22(4):261-5.
 391. Bhasin S, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82(2):407-13.
 392. Wang C, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85(8):2839-53.
 393. Brodsky IG, et al. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81(10):3469-75.
 394. Ottenbacher KJ, et al. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(11):1666-73.
 395. Morales AJ, et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clinical endocrinology*

- 1998;49(4):421-32.
396. Percheron G, 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.
 397. Bhasin S, et al. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *Journal of andrology* 2001;22(5):718-31.
 398. Venken K, et al. Bone and muscle protective potential of the prostate-sparing synthetic androgen 7alpha-methyl-19-nortestosterone: evidence from the aged orchidectomized male rat model. *Bone* 2005;36(4):663-70.
 399. Li JJ, et al. Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications. *Journal of medicinal chemistry* 2007;50(13):3015-25.
 400. Jorgensen JO, et al. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clinical endocrinology* 1996;45(6):681-8.
 401. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004;33(6):548-55.
 402. Yarasheski KE, et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *The American journal of physiology* 1995;268(2 Pt 1):E268-76.
 403. Takala J, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341(11):785-92.
 404. Blackman MR, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(18):2282-92.
 405. Corpas E, et al. Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;75(2):530-5.
 406. Barbieri M, et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2003;284(3):E481-7.
 407. Onder G, et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iSIRENTE study. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2006;291(4):E829-34.
 408. Pollak M. Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2000;36(10):1224-8.
 409. Boonen S, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(4):1593-9.
 410. LeBrasseur NK, et al. Myostatin inhibition enhances the effects of exercise on performance and metabolic outcomes in aged mice. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2009;64(9):940-8.
 411. Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Current pharmaceutical design* 2009;15(29):3384-95.
 412. Tisdale MJ. Reversing cachexia. *Cell* 2010;142(4):511-2.
 413. Attie KM, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle & nerve* 2013;47(3):416-23.
 414. Carter CS, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2005;60(11):1437-46.
 415. Solomon AM, et al. Modifying muscle mass - the endocrine perspective. *The Journal of endocrinology* 2006;191(2):349-60.
 416. Han Y, et al. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circulation research* 1999;84(6):695-703.
 417. Vescovo G, et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation* 1998;98(17):1742-9.
 418. Moreira AL, et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *The Journal of experimental medicine* 1993;177(6):1675-80.
 419. Haslett P, 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.
 420. Bendall MJ, et al. Factors affecting walking speed of elderly people. *Age Ageing* 1989;18(5):327-32.
 421. Bassey EJ, et al. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clinical science (London, England: 1979)* 1992;82(3):321-7.
 422. Alexander NB, et al. Rising from a chair: effects of age and functional ability on performance biomechanics. *Journal of gerontology* 1991;46(3):M91-8.
 423. Whipple RH, et al. The relationship of knee and ankle weakness to falls in nursing home residents: an isokinetic study. *J Am Geriatr Soc* 1987;35(1):13-20.
 424. Jacobson PC, et al. Bone density in women: college athletes and older athletic women. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 1984;2(4):328-32.
 425. Kritz-Silverstein D, et al. Grip strength and bone mineral density in older women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1994;9(1):45-51.
 426. Toner MM, et al. Effects of body mass and morphology on thermal responses in water. *Journal of applied physiology* 1986;60(2):521-5.
 427. Kakitsuba N, et al. Determining the rate of body heat storage by incorporating body composition. *Aviation, space, and environmental medicine* 1987;58(4):301-7.
 428. Davy KP, et al. Total blood volume in healthy young and older men. *Journal of applied physiology* 1994;76(5):2059-62.
 429. Katz LD, et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983;32(7):675-9.
 430. Andres R, et al. Aging and the disposition of glucose. *Advances in experimental medicine and biology* 1975;61:239-49.
 431. Kohrt WM, et al. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity. *Diabetes* 1993;42(2):273-81.