

بیماری سارکوپنی و راهکارهای بهبودی: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۰۷ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۲/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۱۰/۰۱

امید به زندگی در سراسر جهان افزایش یافته است و در نتیجه، جمعیت سالخورده‌گان نیز افزایش می‌یابد. بدن انسان از ۳۰ سالگی، سالانه حدود ۰/۱ تا ۰/۵٪ توده عضلانی اسکلتی را از دست می‌دهد که پس از ۶۵ سالگی شتاب می‌گیرد. سالخورده‌گی با کاهش پیشرفت توده عضلانی اسکلتی و قدرت جسمانی - سارکوپنی - مشخص می‌شود. سارکوپنی (Sarcopenia) دارای پاتوژنز مولکولی پیچیده‌ای است که شامل تغییرات مرتبط با سن در عملکرد عصبی عضلانی، جایگزینی پروتئین‌های عضلانی و سطح هورمون‌ها و حساسیت به آنها می‌باشد. وضعیت به‌وجود آمده حاصل یک حالت مزمن التهابی شامل استرس اکسیداتیو و تغییر در فاکتورهای رفتاری به‌ویژه در وضعیت تغذیه و میزان فعالیت بدنی می‌باشد. با توجه به تعریف کار گروه سارکوپنی سالمندان در اروپا (European working group on Sarcopenia in older people, EWGSOP)، تشخیص سارکوپنی با حضور دو فاکتور کاهش حجم عضلانی و ضعف عملکرد عضلات مشخص می‌شود. افزون‌براین، بیومارکرهای سارکوپنی برای تشخیص زودرس و شناسایی دقیق مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژی اصلی درگیر در توسعه بیماری شناسایی شده است. از آنجایی که سارکوپنی با پیامدهای مهم سلامتی مانند ضعف، بستری شدن و مرگ‌ومیر همراه است، تعدادی از راهکارهای درمانی شامل تمرینات ورزشی، مکمل‌های تغذیه‌ای و درمان‌های هورمونی شناخته شده و استراتژی‌های جدید نیز در حال بررسی هستند. در حال حاضر تنها تمرینات فیزیکی تأثیرات مثبتی را در جهت کنترل و جلوگیری از سارکوپنی و پیامدهای منفی بهداشتی آن نشان داده است. بنابراین، مطالعات با طراحی دقیق جهت نتایج بهتر در مورد سارکوپنی مورد نیاز است. هدف از این بررسی، مروری بر مطالعات انجام شده در خصوص پاتوژنز، ارزیابی مناسب بیماری و راهکارهای درمان سارکوپنی می‌باشد.

کلمات کلیدی: سالمندی، ضعف، عضلات، سارکوپنی.

حامد بهراد^۱، مهدی زارعی^۲، زینب برجیان بروجنی^۲، سید سعید اسدی^۳، زینب تابانزاد^۳، محمد پنجه^۴، مسعود اصغریور ارشد^{۴*}

۱- گروه تربیت بدنی، مرکز آموزش علوم پایه، دانشگاه علوم انتظامی امین، تهران، ایران.
۲- گروه فارغ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴- گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم بیولوژیک، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای اتوبان شهید همت غرب، دانشگاه علوم انتظامی امین، مرکز آموزش علوم پایه، گروه تربیت بدنی.

تلفن: ۰۲۱-۴۸۹۳۱۲۰۸

E-mail: masoud.ashgharpour@uma.ac.ir

پس از ۶۵ سالگی شتاب قابل توجهی می‌یابد. کاهش تدریجی و از دست دادن توده عضلانی و قدرت اغلب به‌عنوان سارکوپنی نامیده می‌شود.^۱ اصطلاح سارکوپنی (از سارکس یونانی: کمبود گوشت) برای اولین بار توسط روزنبرگ معرفی شد، هرچند هنوز تعریف جامعی برای این وضعیت وجود ندارد.^۲ با این حال، در سال ۲۰۰۹-۲۰۱۰ پژوهشگران اروپایی در مورد سارکوپنی سالمندان یک سندرم تعریف کرده‌اند که با از دست دادن پیشرونده توده عضلات

به‌طور کلی، امید به زندگی به‌طور چشمگیری افزایش جهانی داشته و باعث کاهش باروری و افزایش طول عمر شده است که بیشتر به‌دلیل بهبود شرایط زندگی و درمان‌های نوین بیماری‌ها به‌ویژه در بیماری‌های عفونی و قلبی-عروقی می‌باشد.^۳ پیری پدیده‌ای است که در طول زمان با از دست دادن تدریجی بافت و کاهش عملکرد اندام‌ها همراه است.^۴ بدن انسان از ۳۰ سالگی، سالانه حدود ۰/۱ تا ۰/۵٪ توده عضلانی اسکلتی را از دست می‌دهد و این کاهش

می‌شوند شامل: سرین/ترئونین کیناز، پروتیین کیناز B، هدف راپامایسین پستانداران (mTOR)، هورمون‌هایی مانند: فاکتور رشد شبه انسولین (Insulin like growth factor, IGF-1)، انسولین و همچنین آمینواسیدهای شاخه‌دار (مثل: لوسین، والین، ایزولوسین) و ورزش می‌باشد.^{۲۰} به‌طور خاص، mTOR با چندین پروتیین ارتباط برقرار می‌کند. فعالیت mTOR توسط راپامایسین، انسولین، عوامل رشد، اسید فسفاتیک، برخی از اسید آمینه و مشتقات آنها (به‌عنوان مثال L-leucine و β -Hydroxy-beta-methylbutathic acid)، محرک‌های مکانیکی و استرس اکسیداتیو تنظیم می‌شود.^{۲۱} با این حال، کنترل سنتز پروتیین توسط mTOR به‌طور کامل شناخته نشده است. mTOR می‌تواند توسط چندین محرک (یعنی IGF-1، انسولین، اسیدهای آمینه و ورزش) فعال شود.^{۲۲} زمانی که IGF-1 و انسولین، به گیرنده‌های تیروزین کیناز متصل می‌شوند، آنها فسفریلاسیون گیرنده خود و چندین زیر مجموعه را فعال و در نتیجه منجر به فعال شدن mTOR می‌شوند.^{۲۳} همزمان با فعال شدن مسیر پروتیین کیناز B، سرکوب آپوپتوز و تخریب پروتیین در ماهیچه اسکلتی از طریق فسفریلاسیون فاکتورهای رونویسی Foxo1 مهار می‌شود و این مکانیسم‌ها، آمینواسیدهای شاخه‌دار را که از عوامل مؤثر آنابولیک در سنتز پروتیین هستند، فعال می‌نمایند.^{۲۴} ورزش مقاومتی می‌تواند باعث افزایش پروتیین عضلانی اسکلتی به‌طور مستقیم با فعال شدن mTOR یا به‌طور غیرمستقیم از طریق مسیر پروتیین کیناز B شود.^{۲۵} مطالعات نشان می‌دهند که کاهش سنتز پروتیین وابسته به پیری، مربوط به سیگنالینگ پروتیین کیناز B است که به سارکوپنی منجر می‌شود.^{۲۶} تجزیه پروتیین عضله شامل فعال‌سازی مسیر یوئیکوئین پروتئازوم (Proteasome Ubiquitin) با تغییر ساختار فاکتور مبدل بتا ($TGF-\beta$) Transforming growth factor و میواستاتین (Myostatin) (عضو خانواده سایتوکین‌ها) می‌باشد.^۲ میواستاتین و $TGF-\beta$ دو ترکیب موثر برای آتروفی عضلانی هستند. مطالعات برای ارزیابی تأثیر پیری در مسیرهای تخریب پروتیین در انسان نشان می‌دهد که با افزایش سن، سطوح سرم $TGF-\beta$ و سطوح عضلانی میواستاتین افزایش می‌یابد. هرچند نتیجه‌گیری قطعی دشوار است، اما این نتایج نشان می‌دهد که سیستم پروتئازوم Ubiquitin به احتمال زیاد در ایجاد سارکوپنی در انسان نقش موثری دارد.^{۲۷،۲۸}

بسیاری از هورمون‌ها دارای اثرات متابولیکی بر روی توده

اسکتی و قدرت عضلات به‌مراه پیامدهای ناگوار ناتوانی جسمی، کاهش کیفیت زندگی و سرانجام مرگ مشخص می‌شود.^۸ این تعریف از سارکوپنی با مجموعه‌ای از مشکلات اقتصادی و اجتماعی شامل ناتوانی، بستری شدن و مرگ مرتبط می‌باشد.^۹ مستند این موضوع، هزینه مستقیم مربوط به سارکوپنی در سال ۲۰۰۰ است که ۱/۵٪ از کل هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی را در برمی‌گیرد.^۲ بنابراین، هدف از این بررسی، مروری بر مطالعات انجام شده در خصوص پاتوژنز، ارزیابی مناسب بیماری و راهکارهای درمان سارکوپنی می‌باشد.

پاتوژنز سارکوپنی، یک سندرم پیچیده و مزمن است. بعضی از فاکتورهای مرتبط با سن مانند تخریب عضلانی، تغییرات پروتیین عضلانی، تغییرات در میزان هورمون‌ها، التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و سبک زندگی از عوامل توسعه سارکوپنی هستند.^{۱۰} یکی از مکانیسم‌های بررسی شده در پاتوژنز سارکوپنی، تخریب عصبی عضلانی است که در طی پیر شدن، با آتروفی فیبرهای عضلانی (به‌ویژه فیبرهای نوع ۲ سریع) و کاهش تعداد واحدهای حرکتی آلفا در طناب نخاعی مشخص می‌شود و در نتیجه با کاهش تدریجی اندازه/حجم سلول عضلانی و جایگزینی آن با چربی و بافت همبند همراه می‌شود که باعث کاهش انقباض عضلانی می‌گردد.^{۱۱-۱۳} برای مقابله با فرآیند کاهش پروتیین می‌توان با سیگنال‌های شیمیایی واحدهای باقیمانده را تحریک کرد.^{۱۴-۱۵} اثرات کاهش سارکوپنی در عضلات اندام‌های تحتانی (حدود ۱۵٪) بیشتر از اندام‌های فوقانی (۱۰٪) در هر دو گروه زنان و مردان مشاهده می‌شود.^{۱۶} به‌دلیل آنکه اتصالات عصبی عضلانی (Neuromuscular junctions, NMJs) در انتقال توانمندی عضله نقش دارند، آنها در اختلالات عصبی عضلانی که با پیری مرتبط هستند، نقش کلیدی دارند و اختلال عملکرد آنها در ایجاد سارکوپنی موثر می‌باشد که منجر به ضعف عصبی-عضلانی در طول ورزش و کاهش پاسخ وابسته به سن به تمرینات جسمی می‌شود.^{۱۷،۱۸} تعداد میتوکندری‌ها در اتصالات عصبی عضلانی کاهش می‌یابد و علائم دژنراسیون در آنها مشاهده می‌شود که منجر به افزایش سطح آسیب‌های اکسیداتیو، کاهش تعداد وزیکول‌های سیناپسی و کاهش میزان انتشار انتقال‌دهنده‌های عصبی در طی دپلاریزاسیون می‌شود.^{۱۹،۲۰}

توده عضلانی با تعادل بین سنتز و تجزیه پروتیین تعیین می‌شود.^۲ بهترین مسیرهای آنابولیک که منجر به سنتز پروتیین در عضله

دارد، باید تحقیقات بیشتری انجام شود. پیری همراه با افزایش معناداری در سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروتیک تومور آلفا (TNF- α (Tumor necrotic factor)، اینترلوکین‌های ۱ و ۶ (IL-1، IL-6) و پروتئین واکنش دهنده (CRP-C Reactive Protein) همراه است.^{۲۹} وضعیت التهابی، پیش‌زمینه سارکوپنی است که از طریق فعال شدن سیستم یوبیکویتین پروتاز، کاهش اثرات آنابولیک توسط IGF-1 و القای مقاومت آنابولیک اعمال می‌شود.^{۳۸،۳۷} به‌طور خاص، مقاومت آنابولیک، مقاومت آنابولیسم پروتئین‌های عضلانی در جذب مواد غذایی است.^{۳۹} در شرایط فیزیولوژیکی نرمال، جذب مواد غذایی از طریق دهان منجر به افزایش سنتز پروتئین در کل بدن و کاهش پروتئولیز می‌شود که از طریق اثرات آنابولیک آمینواسیدها و انسولین می‌باشد.^{۴۰} همانطور که اشاره شد، سارکوپنی و دیگر شرایط تحلیل عضلانی با افزایش فاکتورهای کاتابولیک (یعنی کورتیزول، سایتوکین‌ها و استرس اکسیداتیو) که اثرات بالقوه منفی را بر روی مسیرهای سیگنالینگ اسیدهای آمینه و انسولین در جهت تحریک مسیر آنابولیسیم پس از جذب موارد غذایی دارند، باعث افزایش آستانه آنابولیک عضله می‌شوند.^{۴۱} افزون‌براین، از اختصاصات پیری، استرس اکسیداتیو مزمن می‌باشد که موجب فعال شدن سیستم ایمنی در جهت ایجاد استرس اکسیداتیو مزمن و التهاب می‌شود.^{۴۲} با توجه به رابطه نزدیک بین التهاب، پیری و استرس اکسیداتیو، نظریه اکسیداتیو- التهاب- پیری پیشنهاد شده است.^{۴۳} عضلات اسکلتی مقدار زیادی اکسیژن مصرف می‌کنند که منجر به تولید فرم فعال نیتروژن و اکسیژن می‌شود (RONS) که توسط سیستم آنتی‌اکسیدان با آن مقابله می‌شود.^{۴۴} استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده برای سارکوپنی است که به‌وسیله افزایش تولید RONS در ماهیچه‌ها انجام می‌شود که می‌تواند توسط مکانیسم‌های مختلف ایجاد شود: اختلالات میتوکندری ناشی از سن و مرتبط با جهش، حذف و آسیب DNA میتوکندریایی، ضعف سلول‌های عضلانی برای حذف میتوکندری‌های ناقص که به تولید RONS کمک می‌کند و کاهش فیبرهای عضلانی نوع II که تعداد میتوکندری‌های آنها کمتر از فیبرهای نوع I است.^{۴۵} افزایش تولید RONS در عضله اسکلتی به ایجاد پاتورژن سارکوپنی در سطوح مختلف می‌انجامد. به‌طوری‌که، RONS با افزایش پروتئولیز و کاهش سنتز پروتئین عضلانی در جهت کاهش توده عضلانی عمل می‌کند.^{۴۶} بسیاری از مطالعات نقش RONS

عضلانی و عملکرد سلول‌ها هستند. سارکوپنی باعث کاهش سطح هورمون‌ها به‌ویژه هورمون‌های جنسی مثل تستوسترون، دی‌هیدرواپی آندروسترون (DHEA-Dehydroepiandrosterone) و هورمون رشد می‌شود.^{۲۸،۵۰} کاهش هورمون رشد به‌همراه افزایش سطح کورتیزول (هایپرکورتیزولیسیم) در افراد مسن منجر به افزایش چربی احشایی، کاهش وزن خالص بدن و کاهش تراکم استخوان می‌شود. سطوح پایین تستوسترون در پیری نیز باعث کاهش توده عضلانی و کاهش تراکم استخوان می‌گردد که به شکستگی استخوان و عوارض دیگر منجر می‌شود.^{۳۰،۲۹} از طرفی، سطوح پایین ویتامین D در خون باعث کاهش قدرت عضلانی می‌شود که در سارکوپنی و افراد با فعالیت بدنی کم دیده می‌شود.^{۲۹} عضلات اسکلتی افراد سالمند مقاوم به هورمون انسولین است. مقاومت به انسولین یک وضعیت چند فاکتوری است که در آن پیری، چاقی و التهاب نقش مهمی را ایفا می‌کنند و با یکدیگر در ارتباط هستند، زیرا پیری با یک بیماری التهابی مزمن همراه است و چاقی همراه با پیری به شدت التهاب مزمن می‌افزاید که باعث مقاومت به انسولین شده و در سارکوپنی مرتبط با سن نقش دارند.^{۳۲،۳۱} همانطور که پیش‌تر بیان شد، سارکوپنی به‌طور عمده بر عضلات اسکلتی اندام تحتانی تأثیر می‌گذارد، این یافته برای جلوگیری از اثرات سارکوپنی بر کیفیت زندگی و فهم هوموستاز گلوکز نیز مهم است.^{۱۶} یک مطالعه جالب نشان داده است که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ برداشت گلوکز در عضلات بازو بیشتر از عضلات پایین تنه است و عضلات پایین تنه نسبت به عضلات بازو مقاومت بیشتری به انسولین نشان می‌دهند.^{۳۳} این پدیده ممکن است به‌دلیل تفاوت در تراکم انتقال دهنده نوع ۴ گلوکز (GLUT4-Glucose Transporter 4) در فیبرهای ماهیچه قابل توجه باشد. در حقیقت در افراد سالم، GLUT4 در فیبرهای عضلانی با انقباض آهسته، بیشتر از فیبرهای دارای انقباض سریع است، درحالی‌که در بیماران دیابت نوع ۲ این توزیع برعکس می‌باشد.^{۳۵،۳۴} در نهایت می‌توان گفت که تفاوت بین عضلات اندام فوقانی و اندام تحتانی، می‌تواند به‌دلیل پاسخ عروقی کمتر عضلات پاها به انتقال انسولین نسبت به عضلات بازوها باشد.^{۳۶} این تفاوت‌ها با توجه به شیوع تصلب شرایین که در پاها شایع‌تر است، تایید می‌شود.^{۳۳} بنابراین برای توضیح این تفاوت‌های منطقی در حساسیت به انسولین و توسعه مقاومت به انسولین که در عضلات اسکلتی انسان وجود

ایکس (Dual energy x-ray absorptiometry) و تجزیه و تحلیل مقاومت بیوالکتریکی (Bioelectrical impedance analysis, BIA) برای ارزیابی توده عضلانی اسکلتی استفاده می‌شود، اما با استفاده از Magnetic resonance imaging (MRI) و سی تی اسکن (Computerized tomography) می‌توان به‌طور دقیق توده عضلانی و همچنین اطلاعات مهمی در مورد تراکم عضله و نفوذ چربی را اندازه‌گیری نمود.^{۴۷} افزون‌براین، استفاده از دستگاه اولتراسوند عضله اسکلتی نیز برای غربالگری و تشخیص سارکوپنی در افراد مسن پیشنهاد شده است و طی گزارشی نقاط قوت و محدودیت‌های این روش بیان شده است.^{۴۸، ۴۹} محدودیت اصلی که می‌توان به آنها اشاره نمود عبارتند از: فقدان یک روش استاندارد برای اولتراسوند عضله اسکلتی براساس نوع پروب اولتراسونوگرافی (خطی یا محذب)، حالت قرارگیری آناتومیک اندام‌ها در حین اندازه‌گیری و نیاز به همکاری بیمار برای حفظ یک وضعیت ثابت در طول آزمایش در بیماران مبتلا به معلولیت حرکتی یا اختلال شناختی.^{۴۷، ۴۹} از آنجایی که برای تشخیص زود هنگام سارکوپنی بیماران مسن به تکنیک‌های ساده، در دسترس و مقرون به صرفه نیاز است، تحقیقات بیشتری برای استاندارد کردن این روش‌های تشخیصی لازم است. با این حال اولتراسوند عضله اسکلتی دارای ویژگی‌های لازم به‌عنوان یک روش مرجع برای این ارزیابی است. محاسبه توده عضلانی پایین با روش اندازه‌گیری Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) با محاسبه ایندکس توده عضلانی اسکلتی (Skeleton muscles index) مشخص می‌شود که به‌صورت محاسبه توده عضلانی اسکلتی (برحسب کیلو) تقسیم بر ارتفاع به توان ۲ (متر به توان ۲) اندازه‌گیری می‌شود که در مردان کمتر یا مساوی $7/26 \text{ kg/m}^2$ و در زنان کمتر یا مساوی $5/5 \text{ kg/m}^2$ می‌باشد.^{۵۰، ۵۱} محاسبه توده عضلانی اسکلتی با روش BIA با استفاده از فرمول به‌صورت جمع کردن سه مورد زیر (الف تا ج) اندازه‌گیری می‌شود. الف: ارتفاع به توان ۲ تقسیم بر عدد تحلیل مقاومت بیوالکتریکی ضربدر عدد ثابت $0/401$ ، ب: عدد جنس ضربدر عدد ثابت $3/825$ ، ج: سن ضربدر عدد ثابت $(-0/71)$ به اضافه عدد ثابت $5/102$. در فرمول فوق، ارتفاع با واحد cm، مقاومت BIA با واحد اهم، برای جنسیت مردان عدد یک و برای زنان عدد صفر استفاده می‌شود و سن با واحد سال اندازه‌گیری می‌شود. در این روش SMI با حاصل ضرب عدد به‌دست آمده از فرمول فوق در عدد

در کاهش فعالیت یا حساسیت مسیر سیگنالینگ آنابولیک توسط IGF-1 را به دلیل افزایش سطح $\text{TNF-}\alpha$ می‌دانند.^{۴۷} در نهایت، مکانیسم‌های دیگری نیز در سارکوپنی ناشی از RONS نقش دارند که از طریق اتصالات عصبی عضلانی عمل می‌کنند. کاهش آزادسازی استیل‌کولین در فضای سیناپسی منجر به نقص پتانسیل عمل در غشای فیبر عضلانی شده و کاهش تحریک عضله و کاهش انقباض را در پی دارد.^{۴۸}

عوامل رفتاری مانند وضعیت تغذیه و عدم تحرک فیزیکی، از عوامل برگشت‌پذیر سارکوپنی هستند.^{۴۹} پیری همراه با کاهش مصرف غذا است.^{۵۰} این وضعیت به دلیل از دست دادن اشتها، کاهش احساس طعم و بو، کاهش بهداشت دهان و دندان، تغییرات گوارشی (تاخیر در تخلیه گوارشی و افزایش سطح کوله‌سیستوکینین)، زوال عقل، افسردگی، ناتوانی و کاهش ارتباط با محیط اجتماعی است.^{۴۹} بنابراین، کاهش در مصرف غذا و به‌ویژه در مصرف پروتئین، به آتروفی عضلانی و شدت سارکوپنی کمک می‌کند.^{۵۰} در عین حال، مشخص شده است که عدم فعالیت فیزیکی (به دلیل استراحت در رختخواب در طول بیماری و یا سبک زندگی)، باعث از دست دادن توده عضلانی، کاهش قدرت، و در نتیجه بدتر شدن میزان سارکوپنی می‌گردد.^{۵۱}

باتوجه به تعریف (European working group on Sarcopenia in older people, EWGSOP) تشخیص سارکوپنی نیاز به حضور هر دو مولفه، توده عضلانی کم و عملکرد ضعیف عضلات دارد.^{۵۲} در فعالیت بالینی، قدرت عضلانی را می‌توان با سنجش قدرت دستی با دینامومتر (Dynamometer) اندازه‌گیری نمود، درحالی‌که عملکرد فیزیکی را می‌توان با دستگاه سنجش سرعت (Pedometer) ارزیابی کرد، (ثبت سرعت راه رفتن معمولی و یا گام‌های کوتاه)، این دستگاه توانایی ایستادن پاها در کنار هم و هر پا را جداگانه اندازه می‌گیرد. همچنین این دستگاه هشت فوت راه رفتن (هر فوت $\sim 2/44 \text{ m}$) و زمان پنج بار از صندلی بلند شدن و نشستن را ارزیابی می‌کند.^{۵۳، ۵۴} در زمان ضعف توده عضلانی سرعت راه رفتن کمتر از $0/8 \text{ m/s}$ و سنجش قدرت عضلانی کمتر از $26-30 \text{ kg}$ برای مردان و کمتر از $16-20 \text{ kg}$ برای زنان ثبت شده است. برای تایید تشخیص، اندازه‌گیری توده عضلانی نیز ضروری است.^{۵۲} ارزیابی توده عضلانی مشکل اصلی تشخیص سارکوپنی است.^{۵۰} اگر چه به‌طور عمده اشعه

پاتوفیزیولوژیک می‌باشد و برای غربالگری "ضعف فیزیکی" (Physical Faint) در زمینه مداخلات پیشگیرانه مفید است.^{۶۲} PF در "فنونتیپ ضعف" نشان‌دهنده نتایج منفی مرتبط با سلامتی است که شامل ناتوانی در حرکت، ناتوانی در انجام فعالیت‌های روزانه، ورود به خانه سالمندان و مرگ می‌باشد.^{۶۳} بسیاری از ناملایمات ناشی از ضعف، احتمالاً با سارکوپنی ایجاد می‌شوند که ممکن است به‌عنوان جایگزین بیولوژیکی برای توسعه PF و نتایج منفی مربوط به سلامت باشد. اگرچه PF فقط بخشی از مجموعه ضعف را شامل می‌شود، تعیین نمودن یک عامل بیولوژیکی (به‌عنوان مثال سارکوپنی)، دیدگاه‌های جدیدی را برای توسعه مداخلات برای کاهش یا ممانعت از پیشرفت این وضعیت پیش روی جامعه می‌گذارد.^{۶۴} سارکوپنی یک سندرم مهم سالمندان است که خطر پیامدهای منفی مانند ناتوانی جسمی، کیفیت پایین زندگی و مرگ را به‌ویژه در افراد سپرده شده به خانه سالمندان افزایش می‌دهد.^{۶۵،۶۶} در بررسی‌های سیستماتیک اخیر برای ارزیابی پیامدهای سارکوپنی، حدود شش نوع مختلف از پیامدهای ناگوار گزارش شده است: مرگ‌ومیر، کاهش عملکرد، افتادن، شکستگی، طولانی شدن مدت اقامت در بیمارستان و بستری شدن در بیمارستان‌ها.^{۶۷،۶۸} بنابراین، با توجه به فاکتورهای پاتوفیزیولوژیک در پاتوژنز سارکوپنی، می‌توان استراتژی‌های مختلف درمانی را به‌منظور اصلاح علل رفتاری و غدد درون‌ریز موثر در سارکوپنی تعیین نمود.

۱۰۰ به‌دست می‌آید که در مردان کمتر یا مساوی $8/87 \text{ kg/m}^2$ و در زنان کمتر یا مساوی $6/42 \text{ kg/m}^2$ می‌باشد.^{۵۲،۵۹} با توجه به معیارهای تشخیصی EWGSOP از سارکوپنی، جهت بررسی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی در پاتوژنز بیماری سارکوپنی، بیومارکر (Biomarkers) یا نشانگرهایی برای هر مسیر پاتوفیزیولوژیک شناسایی شده است و در جدول ۱ نشان داده شده است.^{۵۹} به‌دلیل اینکه سطح بیومارکرهای بیان شده با توجه به حساسیت و اختصاصیت آنها، در مدت زمان بیماری سارکوپنی تغییر می‌کند، از آنها به‌تنهایی نمی‌توان جهت تشخیص سارکوپنی استفاده کرد و نمی‌توانند بیانگر جنبه کاملی از وضعیت بالینی در سارکوپنی باشند.^{۵۸} با این وجود، با در نظر گرفتن چندین رویکرد تشخیصی از معیارهای EWGSOP می‌توان عوامل مختلف موثر در این سندرم را شناسایی نمود.^{۵۹،۶۰}

معیارهای مختلفی برای شناسایی افراد ضعیف تعیین اعتبار شده‌اند که به‌طورعمده به دو مدل اشاره دارند: رویکرد کسر تجمعی (Cumulative deficit) پیشنهاد شده توسط Mitnitski, Rockwood و همکارانشان و "فنونتیپ ضعف" (Frailty phenotype) پیشنهاد شده توسط Fried و همکاران.^{۶۱،۶۰،۶۹} در رویکرد کسر تجمعی، ضعف به‌عنوان "ضعف چند بعدی" تعریف شده و با چهار حوزه (فیزیکی، ذهنی، تغذیه‌ای و اقتصاد اجتماعی) مشخص می‌شود. با این وجود، "فنونتیپ ضعف" کاربرد بیشتری دارد و دارای مشخصه

جدول ۱: وضعیت و تغییرات نشانگرهای (بیومارکرها) مهم تشخیصی در سارکوپنی

بیومارکر	علت پاتوژنز	وضعیت	بیومارکر	وضعیت	علت پاتوژنز	وضعیت
فولستاتین	پیش‌نیاز رشد عضلانی	کاهش	اوریک اسید	کاهش	جذب ناکافی	کاهش
ویتامین D	جذب ناکافی	کاهش	کراتینین	کاهش	کاهش جایگزینی عضله	کاهش
هموگلوبین	جذب ناکافی / کاهش ساخته شدن	کاهش	هورمون رشد	کاهش	پیش‌نیاز رشد عضلانی	کاهش
آلبومین	جذب ناکافی / کاهش ساخته شدن	کاهش	IGF-1	کاهش	پیش‌نیاز رشد عضلانی	کاهش
تستوسترون	پیش‌نیاز رشد عضلانی	کاهش	TNF- α	کاهش	التهاب	کاهش
ایترلوکین-6	التهاب	کاهش	ایترلوکین-1	کاهش	التهاب	کاهش

فاکتور رشد شبه انسولین (Insulin like growth factor, IGF-1)، فاکتور نکروتیک تومور آلفا (Tumor necrotic factor, TNF- α)، فاکتور مبدل بتا (Trans forming growth factor, TGF- β)

استروژن، کاهش ژن‌های ضدآپوپتوزی درون تومور می‌باشد.^{۷۵} همچنین Siahkohian, Asgharpour-Arshad و همکارانشان طی دو مطالعه پژوهشی بر روی موش‌های صحرایی، تأثیر تمرین‌های هوازی را بر روی بیان برخی ژن‌های موثر در آپوپتوز عضله اسکلتی مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که بیان ژن ضدآپوپتوز Bcl2 در دو گروه کنترل بدون تمرین و گروه دارای تمرین تفاوت معنا داری دارد و در گروه تمرین هشت برابر بیشتر می‌باشد که حاکی از تأثیر ورزش در پیشگیری از سارکوپنی می‌باشد.^{۷۷،۷۶} هرچند با افزایش سن، سنتز پروتئین کاهش می‌یابد، اما مشاهده شده است که دو هفته تمرین مقاومتی فزاینده می‌تواند سنتز را تا ۱۸۲٪ افزایش دهد.^{۷۸} همچنین ارایه برنامه‌های تمرین مقاومتی می‌تواند سرعت آتروفی عضلات اسکلتی و قلبی و پدیده سارکوپنی را که در سالمندی اتفاق می‌افتد، کاهش داده و سطوح بیومارکرهای قلبی را در شرایط مطلوب حفظ نماید.^{۷۹} در مطالعات دیگری مشخص شده است که تمرین مقاومتی با کاهش مایوستاتین و افزایش قدرت و حجم و سطح مقطع عضلانی همراه است که موجب کاهش آتروفی عضلانی وابسته به سن می‌شود.^{۸۱،۸۰} بیان‌کردنی است که حجم تمرین مقاومتی عامل اثرگذارتری نسبت به شدت تمرین مقاومتی، در فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای و پاسخ هایپرتروفی به این نوع تمرینات می‌باشند.^{۸۲} به راستی کدام روش تمرینی آثار مثبت بیشتری بر پدیده سارکوپنی دارد؟ با چه برنامه تمرینی بیشتر می‌توان با آثار سوء سارکوپنی مقابله کرد؟ در این زمینه مطالعات زیادی انجام گرفته است. آنچه مسلم است، فعالیت بدنی مناسب از لحاظ نوع شدت و مدت می‌تواند روند پیری را کند کرده و بیماری‌های مرتبط با آن را کاهش دهد. اگرچه ورزش به خودی خود یک عامل افزایش‌دهنده گونه‌های واکنشی اکسیژن است، اما شدت و نوع فعالیت مورد استفاده اهمیت خاصی دارد. پزشکان فعالیت‌های ورزشی هوازی را فعالیت مناسب برای سالمندان پیشنهاد داده‌اند اما به‌تازگی فعالیت‌های مقاومتی نیز مورد توجه بسیاری از متخصصین سلامتی قرار گرفته است. به‌نظر می‌رسد تمرینات قدرتی و تمرینات هوازی با شدت متوسط آثار مثبت بیشتری برای سلامتی سالمندان داشته باشد.^{۸۳} مشخص شده است که تاکنون روش‌های درمانی دیگر، در مقایسه با روش PRT، نتوانستند جهت پیشگیری و درمان سارکوپنی راهکارو نتایج بهتری از روش PRT معرفی نمایند. بر همین اساس، PRT باید به‌عنوان خط مقدم

همانطور که پیش‌تر بیان شد، عدم فعالیت فیزیکی و بیماری که هر دو در افراد مسن بسیار شایع هستند، عامل اصلی کاهش عملکرد و توده عضلانی هستند.^{۶۹} هر دو نوع تمرین مقاومتی و تمرین هوازی می‌توانند موجب افزایش قدرت عضلانی و بهبود عملکرد فیزیکی شوند و در پیشگیری و درمان سارکوپنی در افراد با سن بالا موثر می‌باشند.^۲ در اوایل دهه ۱۹۹۰، یک سری از مطالعات نوآورانه، نقش دوره‌های تمرینی پیشرونده مقاومتی Progressive resistance training (PRT) را در افزایش قدرت عضلانی، اندازه عضلات و ظرفیت عملکرد در سالمندان پایه‌گذاری نمودند.^{۷۱،۷۰} در PRT، افراد، عضلات خود را در برابر نیروی خارجی افزایشی، تمرین می‌دهند و این تمرین دو تا سه بار در هفته برای مدت هشت تا ۱۲ هفته انجام می‌شود و طول دوره و تعداد تمرین‌ها با توجه به توانایی و ظرفیت هر فرد در طول دوره به تدریج افزایش می‌یابد.^۲ در سال ۲۰۰۹، یک بررسی بر روی ۱۲۱ مورد آزمایش نشان داد که PRT از جمله قدم زدن با سرعت و بالا رفتن از نیمکت، باعث افزایش قدرت عضلانی و عملکرد فیزیکی می‌شود.^{۷۲} مطالعه دیگری در ایران در سال ۲۰۱۹، نشان داد که با یک پروتکل تمرین مقاومتی در دو گروه مداخله و کنترل، میزان توده عضلانی پس از گذشت هشت هفته در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دارد و همچنین تفاوت معناداری در سرعت راه رفتن بین گروه تمرین و گروه کنترل مشاهده شد.^{۷۳} در مطالعه Doostdar و همکاران در ایران، اثر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح لپتین، اینترلوکین-۶ و عامل نکروز دهنده آلفا در زنان سالمند مورد مطالعه قرار گرفت که مشخص شد تمرین هوازی موجب کاهش لپتین، اینترلوکین-۶ و عامل نکروز دهنده آلفا می‌شود و در بهبود سلامت قلب و عروق و کاهش خطر بیماری آترواسکلروزیس موثر است.^{۷۴} در مطالعه انجام شده دیگر توسط Amani Shalamzari و همکاران، اثر تمرینات استقامتی بر بیان MYR-21 و ژن‌های پایین دست در موش‌های حامل تومور پستان مورد بررسی قرار گرفت که مشاهده گردید، تمرین استقامتی موجب کاهش عوامل انتهایی درون تومور می‌شود. با انجام تمرینات استقامتی، کاهش در بیان STAT3 و عوامل بالادست آن موجب افت در بیان miR-21 می‌شود که تنظیم کاهشی miR-21 با افت بیان Bcl2 و کاهش میزان آپوپتوز همراه است. بنابراین، یکی از مزایای مثبت تمرینات استقامتی در موش‌های حامل تومور وابسته به گیرنده

اسکلتی موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که محدودیت غذایی با وجود تأثیرات مثبت بر روی کاهش وزن بدن، احتمالاً می‌تواند موجب کاهش وزن عضله اسکلتی و آتروفی آن شود، این روند با افزایش بیان ژن گلیکوژن سنتتاز کیناز-۳ (پروتئین کیناز تنظیم کننده گلوکز خون) و کاهش بیان ژن بتا-کانتین به‌عنوان پروتئین کلیدی درگیر در مسیر پیام‌رسانی Wnt همراه است که در نهایت می‌تواند باعث توقف سنتز پروتئین عضله اسکلتی شود، اما، با این وجود، اضافه شدن تمرین ورزشی به محدودیت غذایی، نمی‌تواند تا حدودی روند فزاینده منجر به آتروفی عضلانی را کند نماید.^{۹۲}

سطح تستوسترون از حدود ۳۰ سالگی به میزان ۱٪ در هر سال کاهش می‌یابد و این کاهش با کاهش وزن و قدرت عضلانی همراه است. تستوسترون به‌طور خاص، ممکن است قدرت عضلانی و عملکرد فیزیکی را افزایش دهد و میزان چربی و احتمال بستری شدن در افراد مسن را کاهش دهد.^{۸۷} تستوسترون در دوزهای پایین باعث افزایش سنتز پروتئین و در نتیجه افزایش توده عضلانی می‌شود.^{۹۴،۹۳}

در دوزهای بالا تستوسترون سلول‌های ماهواره‌ای را فعال می‌کند و سلول‌های بنیادی چربی را کاهش می‌دهد و در نتیجه باعث افزایش تولید عضله می‌گردد.^{۸۷} جایگزینی تستوسترون در سالمندان با چندین عارضه جانبی مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، احتباس مایعات، اختلال خواب، پلی‌سیتمی و تسریع بیماری‌های خوش‌خیم یا بدخیم پروستات همراه است.^{۹۶،۹۵} با این وجود، در میان داروهایی که برای درمان سارکوپنی مورد بررسی قرار گرفته است، تستوسترون بسیار مؤثر و ایمن است، چراکه اثرات نامطلوب آن وابسته به دوز با دوزهای بسیار بالای ۳۰۰ و ۶۰۰ mg در هفته است.^{۹۳،۸۷} تجویز GH که اثرات آن از طریق تولید IGF-1 در کبد می‌باشد، باعث افزایش وزن خالص بدنی می‌شود، اما قدرت عضلانی سالمندان را افزایش نمی‌دهد و با انواع عوارض جانبی مانند دردهای مفاصل و عضلانی، ادم، هیپرگلیسمی، فشارخون، میوزیت، ادم و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی همراه است.^{۹۷،۹۲} پلی‌پپتید گرلین (Ghrelin) (polypeptide) که از قاعده دیواره معده تولید می‌شود، مصرف و جذب غذا و ترشح GH را افزایش می‌دهد.^{۸۷} مطالعات بر روی گرلین و گیرنده‌های گرلین، اثرات مثبت در افزایش مصرف و جذب غذا و توده عضلانی و عملکرد آنها را نشان می‌دهد.^۲ با این وجود، جهت استفاده از این ترکیبات در درمان طولانی‌مدت جهت سارکوپنی،

استراتژی درمان برای مدیریت و پیشگیری از سارکوپنی و نتایج ناشی از آن باشد. با این وجود، بکارگیری PRT در بیماران سالخورده هنوز مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، زیرا به متخصصین آموزش دیده و تجهیزات ویژه‌ای که به‌طور معمول در دسترس نیستند، نیازمند است.^۲ شکی نیست که سوء تغذیه در پاتوژنز سارکوپنی دخیل است و در عملکرد ضعیف بسیاری از افراد سالخورده، به‌ویژه در بیماران سالمند ضعیف دیده می‌شود.^{۳۸} جذب مواد غذایی در دوره سنی ۲۰ تا ۸۰ سال در مردان و زنان به‌ترتیب تا ۱۳۰۰ و ۶۰۰ کیلوکالری کاهش می‌یابد که می‌تواند به‌دلیل عوامل مرتبط با سن مثل عدم توانایی جویدن، داروها، بی‌اشتهایی فیزیولوژیک و تغییر در عادات غذایی باشد.^{۸۴،۸۵} شیوع سوء تغذیه در بین سالمندان جوامع از پنج تا ۲۰٪ متغیر می‌باشد و در خانه سالمندان تا ۶۰٪ گزارش شده است.^{۸۵} جهت درمان مؤثر برای پیشگیری و یا معکوس کردن سارکوپنی، تامین انرژی کافی (۲۴-۳۶ kcal/kg/day) به‌همراه مکمل‌های مغذی به‌عنوان مداخلات تغذیه‌ای توصیه می‌گردد.^{۸۶} استراتژی‌های اصلی تغذیه‌ای که برای درمان سارکوپنی پیشنهاد شده عبارتند از: الف- افزایش مصرف پروتئین به بالاتر از ۰/۸ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز.^{۸۷} ب- مکمل ویتامین D در تمام بیماران سارکوپنیک به میزان ۷۰۰ واحد بین‌المللی در روز و در موارد پایین‌تر سطح سرمی، کمتر از ۴۰ ng/ml، به میزان ۸۰۰ واحد بین‌المللی در روز، ۲۰ μg/day. برای این افراد تجویز شود.^{۸۸} ج- استفاده کوتاه‌مدت کراتین مونوهیدرات ۲۰-۵ g/day برای دو هفته در افراد مسن‌تر.^{۸۹} د- با توجه به نظریه اکسیدانت، التهاب، پیری^{۹۰} و دخالت استرس اکسیداتیو در پاتوژنز سارکوپنی، استفاده از آنتی‌اکسیدانها (مثل: سلنیوم، ویتامین E و ویتامین C) برای درمان سارکوپنی پیشنهاد شده است.^{۸۸} ه- سایر استراتژی‌های تغذیه‌ای: محدود کردن کالری دریافتی (CR-Caloricrestriction) و ورزش منظم فیزیکی تأثیر مفیدی بر سلامت عمومی و هموستاز عضلانی در هنگام افزایش سن دارد.^{۹۰} با این وجود ممکن است CR در طولانی‌مدت در سالمندان بدون چاقی، باعث تحلیل عضلانی و خطر افزایش ناتوانی و مرگ شود.^{۹۱} در یک مطالعه انجام شده در ایران در سال ۱۳۹۸ توسط Pourrazi و Asgharpour-Arshad، تأثیر محدودیت غذایی با و یا بدون تمرین ورزشی بر روی بیان ژن‌های بتا-کانتین (Beta-catenin gene) و گلیکوژن سنتتاز کیناز (Glycogen synthase kinase) در عضلات

سلولی با استفاده از تلقیح نانوذررات در ماتریکس برای پیشگیری و درمان از دست رفتن عضلات فراهم می‌کند.^{۹۹} این روش‌ها می‌تواند نتایج بهتری را برای بیماران مبتلا به از دست دادن عضلات مرتبط با سن در پی داشته باشد.

در پایان به‌عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که سارکوپنی یک سندرم سالخوردگی است که مشخصه آن از دست دادن توده عضلانی و قدرت است و با مجموعه‌ای از ناملایمات اقتصادی و اجتماعی مانند ناتوانی، بستری شدن و مرگ همراه است. بنابراین، با افزایش هزینه‌های بهداشتی همراه است. براساس پاتوژنز چندفاکتوری سارکوپنی، چندین استراتژی درمانی برای آن پیشنهاد شده است که عبارتند از: آموزش تمرین‌های فیزیوتراپی، مداخلات تغذیه‌ای، درمان‌های هورمونی (یعنی آندروژن‌ها، GH/IGF-1، گرلین و آگونیست‌های گیرنده‌های گرلین) و ACE-I. استراتژی‌های نوین درمانی نیز تحت بررسی هستند و به‌طور خاص شامل سلول‌های بنیادی یا عوامل ضدالتهابی مثل Tocilizumab و Infliximab هستند. هرچند مطالعاتی که تأثیر هر دو فاکتور تمرینات ورزشی و مداخلات رژیم غذایی را در جمعیت‌های سارکوپنیک و ضعیف ارزیابی کرده‌اند، دچار نواقصی هستند، با این وجود، تأثیر مثبت مکمل‌های تغذیه‌ای نیز در تعداد کمی از مطالعات گزارش شده است. در حال حاضر، تنها تمرینات فیزیکی، اثرات مثبت و موثر در مدیریت و جلوگیری از سارکوپنی و نتایج نامطلوب بهداشتی آن دارند. با این وجود، هنوز نمی‌توان به‌طور موثر، تمرینات فیزیکی و یا راهکارهای تغذیه‌ای را در خانه‌های سالمندان پیاده‌سازی کرد، زیرا این برنامه‌ها نیاز به متخصصین مراقبت‌های بهداشتی و تجهیزات ویژه‌ای دارند که به‌طور معمول در دسترس نیستند. بنابراین، مطالعات بیشتری باید در خصوص این گروه‌های در معرض خطر انجام شود.

تحقیقات بیشتری مورد نیاز است. بعضی از داروهایی که در درمان نارسایی احتقانی قلب برای بهبود عملکرد و پیش‌آگهی به‌کار می‌روند، مورد مطالعه جهت محافظت از عضلات اسکلتی هستند که به‌طور ویژه می‌توان به مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin converting enzyme, ACE) در بین مهارکننده‌ها، نشان داده شده است که Perindopril، عملکرد فیزیکی را به‌ویژه در شش دقیقه پیاده‌روی افزایش داده و باعث کاهش بروز شکستگی‌ها لگن در افراد مسن است می‌شود.^{۸۷}

با پیشرفت‌های اخیر در مداخلات درمانی سارکوپنی، چندین داروی امیدوارکننده مانند Enobosarm و Anamorelin مورد بررسی قرار گرفته‌اند که مطالعات مداخله‌ای بالینی، اثرات قابل توجه این عوامل را در افزایش توده عضلانی در بیماران مبتلا به سارکوپنی نشان داده‌اند.

باتوجه به نقش سایتوکین‌های پیش‌التهابی ($\text{TNF-}\alpha$ ، IL-1، IL-6) و میوکین‌ها در پاتوژنز سارکوپنی، به‌نظر می‌رسد استفاده از عوامل ضدالتهابی مانند آنتی‌بادیهای مونوکلونال و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (Infliximab, Tocilizumab and Bimagrumab) در درمان سارکوپنی امیدوارکننده هستند.^{۹۸} یکی دیگر از رویکردهای درمانی امیدوارکننده، استراتژی‌های احیاگر پزشکی است. سارکوپنی در از دست رفتن واحدهای میوفیبریل انقباضی عملکردی نقش دارد. رویکرد جدید شامل وارد نمودن سلول‌های بنیادی جهت بازسازی عضلات اسکلتی و میوژنز می‌باشد، هرچند گزارش‌ها در خصوص موفقیت این روش تا به امروز اندک است.^{۹۹} افزون‌بر آن، نقش محیط زمینه و ماتریکس سلول‌های بنیادی در تکثیر این سلول‌های جهت بازسازی عضلات اسکلتی بسیار اهمیت دارد.^{۱۰۰،۹۹} این مشاهدات زمینه را جهت مطالعات بیشتر در خصوص تغییر ماتریکس خارج

References

1. Steenman M, Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys Rev* 2017;9(2):131-7.
2. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options-a mini-review. *Gerontology* 2014;60(4):294-305.
3. Nakou E, Simantirakis E, Kallergis E, Skalidis E, Vardas P. Long-standing sinus arrest due to the occlusion of sinus node artery during percutaneous coronary intervention: Clinical implications and management. *Int J Cardiol* 2015;203:432-3.
4. Flatt T. A new definition of aging? *Front Genet*. 2012;3:148.
5. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016;85:1-8.
6. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137(4):231-43.
7. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5):990S-1S.
8. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP

- definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(4):438-46.
9. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;89(2):465-71.
 10. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(3):S40-S7.
 11. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci* 2014;6:208.
 12. Rowan SL, Rygiel K, Purves-Smith FM, Solbak NM, Turnbull DM, Hepple RT. Denervation causes fiber atrophy and myosin heavy chain co-expression in senescent skeletal muscle. *PLoS one* 2012;7(1):e29082.
 13. Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, Grounds MD, Shavlakadze T. Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS one* 2011;6(12):e28090.
 14. Luff AR. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854(1):92-101.
 15. Evans WJ, Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50(Special Issue):11-6.
 16. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull* 2010;95(1):139-59.
 17. Rudolf R, Khan MM, Labeit S, Deschenes MR. Degeneration of neuromuscular junction in age and dystrophy. *Front Aging Neurosci* 2014;6:99.
 18. Punga AR, Ruegg MA. Signaling and aging at the neuromuscular synapse: lessons learnt from neuromuscular diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12(3):340-6.
 19. Garcia M, Fernandez A, Solas M. Mitochondria, motor neurons and aging. *J Neurol Sci* 2013;330(1-2):18-26.
 20. Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology* 2008;23(3):160-70.
 21. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 2013;280(17):4294-314.
 22. Deldicque L, Theisen D, Francaux M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2005;94(1-2):1-10.
 23. Sharples AP, Hughes DC, Deane CS, Saini A, Selman C, Stewart CE. Longevity and skeletal muscle mass: the role of IGF signalling, the sirtuins, dietary restriction and protein intake. *Aging cell* 2015;14(4):511-23.
 24. Jefferson LS, Kimball SR. Amino acids as regulators of gene expression at the level of mRNA translation. *J Nutr* 2003;133(6):2046S-51S.
 25. Pallafacchina G, Calabria E, Serrano AL, Kalhovde JM, Schiaffino S. A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99(14):9213-8.
 26. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine* 2013;43(1):12-21.
 27. Whitman SA, Wacker MJ, Richmond SR, Godard MP. Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with age. *Pflügers Arch* 2005;450(6):437-46.
 28. Yu J. The etiology and exercise implications of sarcopenia in the elderly. *Int J Nurs Sci* 2015;2(2):199-203.
 29. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab* 2013;20(1):1-10.
 30. Nass R, Thomer M. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res* 2002;12(3):147-61.
 31. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006;20(6):768-9.
 32. Frasca D, Blomberg BB, Paganelli R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. *Front Immunol* 2017;8:1745.
 33. Olsen DB, Sacchetti M, Dela F, Ploug T, Saltin B. Glucose clearance is higher in arm than leg muscle in type 2 diabetes. *J Physiol* 2005;565(2):555-62.
 34. Gaster M, Staehr P, Beck-Nielsen H, Schröder HD, Handberg A. GLUT4 is reduced in slow muscle fibers of type 2 diabetic patients: is insulin resistance in type 2 diabetes a slow, type 1 fiber disease? *Diabetes* 2001;50(6):1324-9.
 35. Gaster M, Poulsen P, Handberg A, Schröder H, Beck-Nielsen H. Direct evidence of fiber type-dependent GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278(5):E910-E6.
 36. Newcomer SC, Leuenberger UA, Hogeman CS, Handly BD, Proctor DN. Different vasodilator responses of human arms and legs. *J Physiol* 2004;556(3):1001-11.
 37. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908(1):244-54.
 38. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflamm Regene* 2016;36(1):1-6.
 39. Dardevet D, Rémond D, Peyron M-A, Papet I, Savary-Auzeloux I, Mosoni L. Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *ScientificWorldJournal* 2012;2012.
 40. Prod'homme M, Rieu I, Balage M, Dardevet D, Grizard J. Insulin and amino acids both strongly participate to the regulation of protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(1):71-7.
 41. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr* 2000;130(11):2630-5.
 42. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757.
 43. Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des* 2009;15(26):3003-26.
 44. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, Fabre C. Radical oxygen species, exercise and aging: an update. *Sports Med* 2015;45(9):1245-61.
 45. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget* 2017;8(12):20428.
 46. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, McClendon M, Testa G, Abete P, et al. Platinum-based compounds and risk for cardiovascular toxicity in the elderly: role of the antioxidants in chemoprevention. *Rejuvenation Res* 2011;14(3):293-308.
 47. Meng S-J, Yu L-J. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2010;11(4):1509-26.
 48. Baumann CW, Kwak D, Liu HM, Thompson LV. Age-induced oxidative stress: how does it influence skeletal muscle quantity and quality? *J Appl Physiol* 2016;121(5):1047-52.
 49. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2017;33(3):305-14.
 50. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Saveria G, et al. Anorexia of aging: risk factors, consequences, and potential treatments. *Nutrients* 2016;8(2):69.
 51. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010;9(3):226-37.
 52. Cruz-Jentoft A. European Working Group on Sarcopenia in Older People: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
 53. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49(2):M85-M94.
 54. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904(1):18-24.

55. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(4):249–56.
56. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: a clinical perspective. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(4):290–300.
57. Harris-Love MO, Monfaredi R, Ismail C, Blackman MR, Cleary K. Quantitative ultrasound: measurement considerations for the assessment of muscular dystrophy and sarcopenia. *Front Aging Neurosci* 2014;6:172.
58. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, Von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6(4):278–86.
59. Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys* 2007;458(2):141–5.
60. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):722–7.
61. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146–M57.
62. Bernabei R, Martone AM, Vetrano DL, Calvani R, Landi F, Marzetti E. Frailty, physical frailty, sarcopenia: a new conceptual model. *Stud Health Technol Inform* 2014;203:78–84.
63. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol* 1986;42(1):28–33.
64. Abete P, Cacciatore F, Ferrara N, Calabrese C, De Santis D, Testa G, et al. Body mass index and preinfarction angina in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):796–801.
65. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748–59.
66. Curcio F, Basile C, Liguori I, Della-Morte D, Gargiulo G, Galizia G, et al. Tinetti mobility test is related to muscle mass and strength in non-institutionalized elderly people. *Age* 2016;38(5-6):525–33.
67. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster J-Y, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2017;12(1):e0169548.
68. Afilalo J. Conceptual models of frailty: the sarcopenia phenotype. *Can J Cardiol* 2016;32(9):1051–5.
69. Greig CA. Nutritional approaches to the management of sarcopenia. *Nutr Bull* 2013;38(3):344–8.
70. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990;263(22):3029–34.
71. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Eng J Med* 1994;330(25):1769–75.
72. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002759.
73. Negaresh R, Ranjbar R, Habibi A, Gharibvand MM. The relationship between muscle volume and strength and some factors associated with sarcopenia in old men compared with young men. *Zanko J Med Sci* 2016;17(54):23–34.
74. Doostdar M, Fathei M, Hejazi K. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Training on Leptin, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor-alpha Levels in Inactive Elderly Women. *Pathobiol Res* 2017;19(4):13–25.
75. Amani-Shalamzari S, Agha Alinejad H, Shahbazi S, Alizadeh S. The Effect of endurance training on expression of miR-21 and its downstream in breast cancer bearing mice. *J Basic Res Med Sci* 2020;7(2):47–57.
76. Siahkohian M, Bolboli L, Jafari A, Sheikhzadeh Hesari F, Asgharpour Arshad M. Effect of Three Month Aerobic Interval Training on Some of Mitochondrial Apoptotic Gene Expression in Rat Skeletal Muscle. *J Appl Exerc Physiol* 2017:270–90.
77. Siahkohian M, Asgharpour-Arshad M, Bolboli L, Jafari A, Hesari FS. Effect of 12-weeks aerobic training on some indices of skeletal muscle apoptosis in male rats. *Med J Tabriz Uni Med Sci Health Serv* 2017;39(6):35–43.
78. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004;33(6):548–55.
79. RANGRAZ E, Mirzaei B, Rahmani NF. The Effect of Resistance Training on Serum hs-CtnI and NT-proBNP Levels in Elderly Men. *J Health Promotion Manag* 2018;6(34):17–24.
80. Negaresh R, Ranjbar R, Gharibvand MM, Habibi A, Moktarzade M. Effect of 8-Week Resistance Training on Hypertrophy, Strength, and Myostatin Concentration in Old and Young Men. *Iranian J Ageing* 2017;12(1):56–67.
81. Nemati J, Samadi M, Hadidi V, Macintosh B. Effect of resistance training on mtor and P70S6K Signaling pathway in skeletal muscle of rats. *Physiology of Exercise and Physical Activity* 2015;15:1149–56.
82. Behzad B, Asgari A. The Interactive role of exercise and satellite cells in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *Ebnesima - IRIAF Health Administration* 2015;16(4):47–64.
83. Ghahremani Moghaddam M. The role of physical activity in oxidative damage and anti-oxidant status in elderly people: A review of mechanisms. *Pathobiol Res* 2017;20(3):1–16.
84. Briefel RR, McDowell MA, Alaimo K, Caughman CR, Bischof AL, Carroll MD, et al. Total energy intake of the US population: the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Am J Clin Nutr* 1995;62(5):1072S–80S.
85. Sieber C. Nutritional screening tools: how does the MNA compare. *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):488–94.
86. Bloch S, Lee J, Syburra T, Rosendahl U, Griffiths M, Kemp P, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs. *Thorax* 2015;70(3):219–28.
87. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2016;98(4):319–33.
88. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J frailty Aging* 2013;2(1):38–53.
89. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11(6):391–6.
90. Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2008;44(2):160–8.
91. Landi F, Zuccala G, Gambassi G, Incalzi RA, Manigrasso L, Pagano F, et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(9):1072–1076.
92. Pourrazi H. Effect of dietary restriction with or without exercise training on β -catenin and glycogen synthase kinase-3 β gene expression in skeletal muscle of male rats. *Razi J Med Sci* 2019;26(1):78–88.
93. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clin Interv Aging* 2007;2(4):561–6.
94. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Wolfe RR, Urban RJ. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):358–62.
95. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(2):M76–M99.
96. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khara M, Traish AM, editors. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.

97. Sullivan DH, Carter WJ, Warr WR, Williams LH. Side effects resulting from the use of growth hormone and insulin-like growth factor-I as combined therapy to frail elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53(3):M183-M7.
98. Molino A, Amabile MI, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. Novel therapeutic options for cachexia and sarcopenia. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(10):1239-44.
99. Naranjo JD, Dziki JL, Badylak SF. Regenerative medicine approaches for age-related muscle loss and sarcopenia: a mini-review. *Gerontology* 2017;63(6):580-9.
100. Barberi L, Scicchitano BM, De Rossi M, Bigot A, Duguez S, Wielgosik A, et al. Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche. *Biogerontology* 2013;14(3):273-92.

Sarcopenia and planning to management: *review article*

Hamed Behrad Ph.D.¹
Mahdi Zareei Ph.D.²
Zeinab Borjani Boroujeni
M.Sc.²
Seyed Saeed Asadi M.D.²
Zeinab Tabanejad Ph.D.³
Mohammad Panji M.Sc.⁴
Masoud Asgharpour-Arshad
Ph.D.^{1*}

1- Department of Physical
Education, Basic Sciences
Education Center, Amin Police
University, Tehran, Iran.

2- Department of Medical
Mycology, School of Public Health,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

3- Nursing Care Research Center,
Iran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Cellular and
Molecular Biology, Faculty of
Biological Sciences, Kharazmi
University, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Physical Education, Basic Sciences
Education Center, Amin Police
University, West-end of Hemmat
Highway, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-48931208
E-mail: masoud.asgharpour@uma.ac.ir

Abstract

Received: 26 Apr. 2020 Revised: 03 May 2020 Accepted: 14 Dec. 2020 Available online: 21 Dec. 2020

Life expectancy has increased throughout the world and, as a result, the population of the elderly is also rising. From the age of 30 years old, the human body mass loses about 0.1 to 0.5% of its skeletal muscle mass annually, which is accelerated after the age of 65 years old. Aging is characterized by a decrease in the progression of musculoskeletal and physical activity known as sarcopenia. Sarcopenia has a complex molecular pathogenesis that includes age-related changes in muscles' neuromuscular activity, muscle protein replacement, the hormone levels and the related sensitivity of human body to these mentioned factors. The pathogenic conditions and other disorders in sarcopenia are the chronic inflammatory states that include oxidative stress and changes in behavioral factors, especially in nutritional status and physical activity. By definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), the diagnosis of sarcopenia is determined by the presence of two main factors which are low muscle mass and low muscle function. Besides, specific sarcopenia-related biomarkers have been identified for early diagnosis and accurate identification of the main pathophysiology mechanisms involved in the development of the disease. Since sarcopenia has adverse outcomes on public health in terms of behavioral factors, frailty, hospitalization and mortality of people, it is an important necessity for the social health system to plan some therapeutic approaches to prevention. The main and more important of these therapeutic approaches have known as exercises, nutritional supplements and hormonal therapies. Also, other new therapeutic strategies are under investigation to be introduced in the future. However, currently, it has been shown that only physical exercise has a positive effect on the controlling and prevention of sarcopenia and its adverse effects on human and public health. However, the role of appropriate nutrition is also effective. Therefore, carefully designed studies in terms of better utilization of physical activity are needed to achieve useful therapeutic results for sarcopenia management. Thus, this survey aims to review the other considerable studies on the pathogenesis, appropriate evaluation of the disease and treatment options for sarcopenia.

Keywords: aging, frailty, muscles, sarcopenia.