Osteosarkopeni: Klinik Perspektif

Osteosarcopenia: Clinical Perspective

● Yeşim Gökçe Kutsal, ● Oya Özdemir, ● Merih Sarıdoğan*, ● Zafer Günendi**, ● Ayşe Küçükdeveci***, ● Yeşim Kirazlı****, ● Jale Meray**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Osteosarkopeni yaşlanma ile ilişkili iki kronik kas iskelet sistemi sorunu olan osteoporoz ve sarkopeninin birlikteliğini tanımlayan bir geriatrik sendromdur. Bu sendrom düşmelere ve kırıklara, morbidite, mortalite ve yeti yitiminde artışa ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir. Osteosarkopenin etiopatogenezi multifaktöriyeldir; mekanik, biyokimyasal, genetik ve yaşam tarzı ile ilişkili faktörler ortaya çıkmasında önemli rollere sahiptir. Prevalansı %5 ile %37 arasında bildirilmiştir. Prevalanstaki bu değişkenlik, muhtemelen çalışma popülasyonlarındaki heterojeniteye veya farklı tanı kriterlerin kullanılmasına bağlıdır. Osteosarkopeni tanısı detaylı klinik değerlendirme (örneğin; tarama ve risk hesaplama araçları, kavrama kuvveti ölçümü, fiziksel performans testleri), laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilir. Osteoporoz tanısına yönelik olarak kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için en sık kullanılan dual enerjili X-ışını absorpsiyometri yöntemidir. Sarkopenide meydana gelen iskelet kas kütleindeki kaybı saptamak amacıyla kullanılan görüntüleme teknikleri ise dual enerjili X-ışını absorpsiyometri, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemesidir. Osteosarkopeninin tedavi seçenekleri arasında egzersiz, besin takviyeleri (protein, D vitamini, kalsiyum ve kreatin), yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviler yer almaktadır. Osteosarkopeni gelişiminin altında yatan mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça hem kası hem de kemiği hedef alan terapötik ajanların geliştirilmesi, yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu derlemede, konuyla ilgili güncel literatür ışığında, osteosarkopenin epidemiyolojisi, patogenezi, tanı ve tedavisi özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, sarkopeni, kemik mineral yoğunluğu, kas kuvveti, fiziksel performans, yaşlı

Abstract

Osteosarcopenia is a geriatric syndrome characterised by the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, two chronic musculoskeletal conditions associated with ageing. This syndrome may lead to falls and fractures, increased morbidity, mortality and disability, and reduced quality of life. The etiopathogenesis of osteosarcopenia is multifactorial; mechanical, biochemical, genetic and lifestyle factors all play important roles. Its prevalence has been reported between 5% and 37%. The varied prevalence is likely due to the heterogeneous populations or non-unified diagnostic criteria for this syndrome. Osteosarcopenia can be diagnosed by detailed clinical assessment (e.g. screening and risk calculation tools, grip strength, physical performance tests), laboratory tests and imaging methods. Dual-energy X-ray absorptiometry is the most common method used in measuring bone mineral density for the diagnosis of osteoporosis. The imaging techniques used to detect loss of skeletal muscle mass in sarcopenia are dual-energy X-ray absorptiometry, computed tomography, ultrasonography and magnetic resonance imaging. Treatment options for osteosarcopenia include exercise, nutritional supplements (protein, vitamin D, calcium and creatine), life style modifications and pharmacological therapy. With increasing understanding of the underlying mechanisms of osteosarcopenia, the development of therapeutic agents targeting both muscle and bone has become a new area of investigation. This review summarises the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia in the light of the relevant literature.

Keywords: Osteoporosis, sarcopenia, bone mineral density, muscle strength, physical performance, ageing

Giriş

İleri yaştaki kişilerde herhangi bir hastalık grubuna girmeyen klinik durumlar "geriatrik sendromlar" olarak adlandırılmakta olup, bu tablolar çoklu faktörlerin etkileşimleri ile ortaya çıkmakta, karmaşık ve çeşitli risk faktörlerinin sinerjistik etkileri ile gelişmektedir (1). Geriatrik sendromlar arasında yer alan "kırılganlık" bireyi küçük stres faktörleriyle karşılaştığında riske sokan, yeti kayıplarına, morbiditeye, hospitalizasyona ve hatta mortaliteye neden olabilen bir durumdur. En yaygın belirti ve bulguları; istemsiz kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, yavaş yürüme hızı ve progresif fonksiyonel kayıplardır (2). Kırılganlık ile birlikte en sık görülen sorunlar osteoporoz ve sarkopenidir.

Tanım

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulmasına bağlı olarak kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (3). Sarkopeni ise kas kütlesi ve kuvvetinin progresif olarak azalmasına bağlı jeneralize fonksiyon kaybı, kırılabilirlik, düşmeler ve mortalite nedeni olabilen iskelet kası bozukluğudur (4). Sarkopeninin patofizyolojisinde nörojenik, muskulojenik, sinaptojenik ve vaskülojenik sistemlerin dejenerasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, metabolik faktörler ve enflamatuvar mekanizmalar olduğu görülmektedir (5). Hayatın 6. dekadından itibaren her yıl kemik mineral yoğunluğu (KMY) %1-1,5, kas kütlesi ise %1 kadar azalmaktadır, bu da osteoporoz ve sarkopeni gibi hastalıkların riskini 2 kat artırmaktadır (6).

Osteosarkopeni, yaşlanma ile ilişkili iki kronik kas iskelet sistemi hastalığı olan osteoporoz ve sarkopeninin birlikteliğini tanımlayan bir sendromdur. Her iki durumda hem örtüşen risk faktörlerini ve patogenezi paylaşır, hem de morbidite, mortalite açısından ön plana çıkan ve önemli sosyoekonomik maliyetleri olan sorunlardır (Şekil 1).

Etiyolojisi çok faktörlüdür, mekanik, biyokimyasal, genetik ve yaşam tarzı faktörleri kemik-kas ünitesinin inşasına katkıda bulunur (7-9). Kas, kemik üzerine mekanik yüklenme yaparak fonksiyonelliği sağlamaktadır. Mekanik etki dışında, endokrin ve parakrin sinyaller yoluyla da bu iki doku birbirleriyle iletişim kurarak gelişme, yüklenme ve yaralanmaya yanıtta da koordinasyon sağlamaktadır. Dolayısıyla ileri yaştan önemli iki kas iskelet sistemi sorunu olan osteoporoz ve sarkopeninin gelişiminde ortak birtakım yolların sorumlu olabileceği ve birlikte görölme olasılıklarını artırabileceği ifade edilmektedir (10). Yaşlı erişkinlerin fiziksel fonksiyonları açısından yapılan değerlendirmeler, sadece osteoporoz veya sadece sarkopenisi olan kişilerle karşılaştırıldığında, osteosarkopeni tanısı almış olguların fiziksel işlev bozukluklarının diğerlerine göre daha ön planda olduğunu göstermektedir (11). Dolayısıyla, yaşlanan popülasyonlarda osteosarkopeni gelecekte giderek daha da önem kazanacak olan bir halk sağlığı sorunudur.

Epidemiyoloji

Osteosarkopeni tanısı için bir görüş birliği olmaması nedeni ile prevalansı çok değişkendir. Toplum içerisinde yaşayan 65 yaş üstü bireylerde prevalansı %5-37 olarak bildirilmiştir (6). Sıklığı yaşla birlikte artar; prevalansı 60-70 yaşlarındaki bireylerde %5-13 iken 80 yaş üstünde %11-50 bulunmuştur (7). Kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmektedir. Osteosarkopeni prevalansı erkeklerde 60-64 yaş arasında %14,3, 75 yaş üstünde ise %59,4 iken kadınlarda ise 60-64 yaş arasında %20,3, 75 yaş üstünde %48,3 olarak tespit edilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda osteoporozun sarkopeni riskini artırdığı veya sarkopeninin osteoporoz riskini artırdığı gösterilmiştir (6). Beş yüz doksan postmenopozal kadının dahil edildiği bir çalışmada; sarkopenisi olanlarda olmayanlara göre 12,9 kat fazla osteoporoz saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada ise "olası

Şekil 1. Osteosarkopeni birey üzerindeki olumsuz etkileri

veya kesin sarkopenisi” olanların olmayanlara kıyasla daha düşük KMY değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (14). Kırık öyküsü olan 680 yaşlıda osteosarkopeni prevalansı %37 olarak bildirilmiş ve bu hastalarda daha sık komorbidite, azalmış mobilite ve depresyon olduğu ortaya konmuş, aynı zamanda mortalitede de anlamlı artışa neden olduğu gösterilmiştir (15). Kalça kırığı olan yaşlılarda bir yıllık mortalite hızı %15,1 olarak bildirilmiş, bu oran sadece osteoporozu olanlara (%5,1) ya da sarkopenisi olanlara (%10,3) göre daha yüksek bulunmuştur (16). Altmış beş yaş üzeri 316 bireyin dahil edildiği bir başka çalışmada; erkeklerde %10,4, kadınlarda %15,1 oranında osteosarkopeni saptanmış, osteosarkopenisi olanlarda kırılabilirlik oranının da tek başına osteoporotik veya sarkopenik olanlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (17).

Patogenez

Yaşlanma ile birlikte kas dokusundaki protein ve iskelet sistemindeki kemik yapım-yıkım dengesi bozulmakta, bu bozulma inaktivite, travma gibi durumlarda daha da artmaktadır. Bu dengesizlik belli bir eşiğe gelince KMY’de, kas kütlelerinde, kuvvetinde ve kas iskelet sistemi fonksiyonunda sinerjistik bir kayıp gerçekleşmekte ve osteosarkopeni gelişmektedir. Osteosarkopeni, kas ve kemik hücrelerinin kökeni olan mezenkimal kök hücrelerin yaşlanması ile farklılaşma ve

çoğalma yeteneğinde azalmanın sonucudur. Kas ve kemik birbiriyle etkileşim içinde olan dokulardır. Bu etkileşimi etkileyen mekanik, biyokimyasal, genetik ve yaşam stili ile ilişkili faktörler, komorbiditeler ve bunların tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar osteosarkopeninin patogenezinde rol oynamaktadır (Şekil 2) (7,9).

Hareket gerçekleşirken kaslar kemiklere mekanik olarak yük uygular. Kas kütlesi arttıkça kasın periosta uyguladığı gerim de artacak ve bu da kemik yapımını uyaracaktır. Fiziksel aktivite hem kas, hem de kemik kütlesini artırabilmektedir. Yaşlılıkta fiziksel aktivitenin azalmasıyla kas ve kemik arasındaki mekanik etkileşimin azalması osteosarkopeni gelişimini tetiklemektedir (18).

Kas ve kemik, miyokin ve osteokin adı verilen bazı faktörler üretmektedir. Bu faktörler kas-kemik etkileşiminde rol oynamaktadır. Kas kontraksiyonu ile stimüle olan miyokinler kemik yapım ve yıkımına katılmaktadır. Miyositler tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBF-1), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) hem kas hem de kemikler için anabolik faktörlerdir. Başka bir miyokin olan interlökin-6 (IL-6) ise kemik yıkımını tetiklemektedir. Benzer şekilde, kemik iliğindeki stromal hücreler tarafından üretilen osteokinler de kas hücrelerini etkileyebilmektedir (19). Yaşlanma ile kas ve kemik iliğine yağ infiltrasyonu artmakta ve salınan yağ asitleri ve adipokinler tarafından bu etkileşim bozulmaktadır. Osteosarkopenik

Şekil 2. Osteosarkopeni patofizyolojisi

FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2, İBF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

(Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: A case of geroscience. Aging Med (Milton) 2019;2:147-56'dan uyarlanmıştır.)

kişilerde dolaşımda IL-6, adiponektin, leptin gibi adipokinler yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (20). Bunların dışında büyüme hormonu (BH), gonadal cinsiyet hormonları, D vitamini gibi endokrin faktörler de yaşla birlikte azalmakta ve osteosarkopeni gelişiminde rol oynamaktadır.

Bazı genetik polimorfizmler de osteosarkopeni patogenezinde rol oynamaktadır. Kas ve kemik hücreleri mezenkimal kök hücrelerinden köken aldığı için benzer genetik faktörlerden etkilenmesi doğaldır. Androjen ve östrojen reseptör, İBF-1, vitamin D reseptör, miyostatin, α -aktinin-3 genleri bunlardan bazılarıdır. Osteoporoz ve sarkopeninin kalıtılabilirliği %60-70 oranlarındadır (21).

Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, diyabet, hiperlipidemi gibi durumların osteosarkopeni ile ilişkileri gösterilmiştir. Diyabette oluşan ileri glikasyon son ürünleri kemik yapımını ve miyoblast profilerasyonunu azaltmakta ve apoptozisi indüklemektedir (9). Glukokortikoid tedavisi ise kemik yeniden şekillenme döngüsünü azaltmakta, aynı zamanda kas protein sentezini de bozmaktadır (22).

Yaşlanma ile fiziksel aktivitenin azalması dışında, kas kuvvetinde önemli olan protein ve D vitaminin diyetle alımının azalması ve D vitaminin deriden sentezinin azalması da osteosarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır. Protein alımının azalması ile düşük kas ve kemik kütlesi arasında ilişki bildirilmektedir (23). Gözlemsel çalışmalar D vitamini ve kas-kemik sağlığı arasında etkileşim olabileceğini düşündürmektedir (24). Bu konuda yapılan bir hayvan çalışmasında miyositlerdeki vitamin D reseptör

eksikliği ile kas kuvvet ve fonksiyonunda azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (25). D vitamini düşüklüğü ve kas kuvvetinin azalması düşme riskini de artırmakta ve düşmeler de kas ve kemiği olumsuz etkilemektedir. Ayrıca sigara ve alkol gibi alışkanlıklar da osteoporoz gelişimi için risk faktörleridir.

Klinik Ölçme ve Değerlendirme

Osteosarkopeninin klinik değerlendirmesi hem osteoporoz hem de sarkopeni değerlendirmesinin eş zamanlı yapılmasını gerektirir. Bu bağlamda osteosarkopeni değerlendirme ve tanısı, detaylı öykü (tıbbi ve sosyal öykü, düşme ve kırık öyküsü, ilaç kullanımı), risk faktörlerinin belirlenmesi, fiziksel değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerini içermektedir (6). Osteosarkopeni için başlıca risk faktörleri; yaşlanma, fiziksel inaktivite, beslenmeyle ilgili faktörler (düşük protein alımı, D vitamini eksikliği, aşırı alkol alımı, obezite, kaşeksi, malabsorpsiyon), komorbid durumlar (Tip 2 diyabet, hipogonadizm, tiroid hastalıkları, erken menopoza, enflamatuvar hastalıklar, maligniteler, organ yetmezlikleri) ve ilaç kullanım (glukokortikoid, kemoterapötikler, heparin, antiepileptikler, aromataz inhibitörleri, aşırı tiroksin, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri) öyküsüdür. Osteosarkopeni değerlendirmesine ve tedavisine yönelik Kirk ve ark.'nın (6) önerdiği klinik algoritma Şekil 3'te gösterilmiştir. Bu algoritma, rutin klinik uygulamada osteosarkopeniye yaklaşıma ışık tutması açısından önemlidir (6).

Şekil 3. Osteosarkopeniye klinik yaklaşım algoritması

DXA: Dual enerji X-ray absorpsiyometri, KMD: Kemik mineral dansitesi

Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment- facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia and Muscle 2020;11:609-18. 'den uyarlanmıştır.)

Osteoporoz

Osteoporoz tanısı için dual enerjili X-ışını absorpsiyometri (DXA) ile KMY ölçümü yapılmaktadır. Osteoporozla ilgili kırık riskinin belirlenmesinde ise "kırık riski değerlendirme aracı (FRAX®)" kullanılmaktadır (26). FRAX®, 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık (kalça, klinik vertebra, el bileği, proksimal humerus) geçirme olasılığını hesaplayan web tabanlı bir algoritmadır (27). 2008 yılında geliştirilmiş olup, kullanımı birçok kılavuzda önerilmektedir. Ülkeye özel FRAX modelleri oluşturulmuştur; Türkiye'nin de içinde bulunduğu 66 ülkede kullanılmaktadır. FRAX, yedi klinik risk faktörünü (geçirilmiş kırık, ebeveynde kalça kırığı, sigara kullanımı, sistemik kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, romatoid artrit, sekonder osteoporoz), yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksiyle birlikte değerlendirilerek 10 yıllık kalça ve majör kırık riskini hesaplar. Opsiyonel olarak femur boyun KMY'si (g/cm²) girilerek de hesaplama yapılmaktadır (Erişim Adresi: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=tu>).

Sarkopeni

Sarkopeni tanısı için üç kriterin varlığı önemlidir: 1) kas gücünde azalma, 2) kas kantite (kütle) ve kalitesinde azalma, 3) fiziksel performansta azalma (28). 2018'de Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından yenilenen sarkopeni tanımına göre birinci kriterin varlığı "olası sarkopeni", ek olarak ikinci kriterin de bulunması "kesin sarkopeni", her üç kriterin birlikte mevcudiyeti ise "ağır sarkopeni" olarak tanımlanmaktadır (29). Klinik uygulamada sarkopeni riskini belirlemede tarama testi olarak SARC-F önerilmektedir. SARC-F anketi, kişinin kendi bildirimine dayalı 5 sorudan (kuvvet, yürüme, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme) oluşmakta, toplam puan 0-10 arasında değişmekte olup, ≥ 4 puan sarkopeni riski bulunduğunu göstermektedir. SARC-F'nin sarkopeniyi belirlemedeki hassasiyeti orta derecede, özgüllüğü ise yüksektir (28). SARC-F'nin Türkçe versiyonu bulunmaktadır (30).

Kişide sarkopeni riskinin saptanması durumunda kesin tanı için yukarıda belirtilen üç kriterin değerlendirilmesi gerekmektedir. Kas kuvvetindeki azalmayı belirlemek için el kavrama kuvveti ölçümü ideal test olarak kabul edilmekte ve Jamar dinamometre ile ölçülmektedir. Her iki el için üçer kez ölçüm yapılmakta ve en yüksek ölçüm esas alınmaktadır. Kavrama gücünün vücut kitle indeksine göre kadın ve erkekler için kesim (cut-off) değerleri belirlenmiştir (31). Kas kuvvetini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir diğer test ise "sandalye kalkma testi"dir. Bu testte, kişinin oturur pozisyonda iken el ve kollarıyla tutunmadan sandalyeden 5 kez kalkıp oturması için gerekli süre ölçülmektedir. Test, alt ekstremitelerin kas kuvvetini yansıması açısından değerlidir.

Fiziksel performans, hareketle ilişkili genel vücut fonksiyonlarının objektif bir ölçümü olup, sadece kas fonksiyonlarını değil, periferik ve santral sinir sistemi fonksiyonlarını da içeren bir kavramdır. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde; yürüme hızı, "kısa fiziksel performans bataryası", "zamanlı kalk ve yürü testi" ve "400 metre yürüme testi" kullanılabilir. Yürüme hızını değerlendirmede en sık kullanılan test "4 metre

normal yürüme hızı testi"dir (28). Bu test, EWGSOP tarafından fiziksel performansın değerlendirilmesi için önerilmekte ve kesim değeri olarak $\leq 0,8$ metre/saniye ağır sarkopeninin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (29). Kısa fiziksel performans bataryası; yürüme hızı, denge ve sandalyeden kalmayı birlikte değerlendirmekte ve ≤ 8 puan kötü fiziksel performansı göstermektedir. Zamanlı kalk ve yürü testi; kişinin sandalyeden kalkıp, 3 metre yürüyüp geri dönüp sandalyeye oturmasına kadar geçen süreyi dikkate alan bir testtir. Dört yüz metre yürüme hızı testinde ise kişinin 20 metrelik bir mesafeyi olabildiğince hızlı olarak 20 kez yürümesi istenmektedir. Bu testlerin hepsinin mortaliteyi ve sarkopeni ile ilişkili sonuç parametrelerini belirleyici oldukları gösterilmiş olmakla birlikte demansı ya da yürüme ve denge sorunları olan yaşlılarda uygulanmaları mümkün olmayabilir. Sarkopeninin kesin tanısı için gerekli olan kas kütlesi ve kalitesi değerlendirilmesi ise görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır.

Görüntüleme Yöntemleri

Osteoporoz

Kemik kuvvetini etkileyen değişik faktörler arasında KMY ortalama %70'den sorumlu olup, klinik pratikte kolaylıkla kantifiye edilebilir. KMY'nin ölçülmesi sadece osteoporoz tanısıyla ilişkili değildir; aynı zamanda kırık riski olasılığını değerlendirmede ve farmakolojik tedavi alan hastaların izleminde de önemlidir. *In vivo* KMY ölçümü DXA, bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrason (US) ile yapılabilir. Bunlar içerisinde hem klinik pratikte hem de araştırma çalışmalarında en sık kullanılan yöntem DXA'dır (32). Bu kantitatif yöntem alansal KMY ölçümü verir ve g/cm² olarak ifade edilir. DXA'nın avantajları arasında doğal ortam radyasyonu (2,4 mSv) ile karşılaştırıldığında hastalara çok düşük doz (1-6 μ Sv) vermesi sayılabilir. İkinci olarak, osteoporotik kırıklarla en ilişkili bölgelerden (proksimal femur ve lomber vertebra) KMY ölçümü yapılır. Daha yüksek kırık riski belirleyicilik değeri nedeniyle tanı için femur boynu referans bölge olarak seçilmiştir. Ancak lomber bölge ölçümleri tedavi ile oluşan değişiklikleri izlemek açısından daha etkindir. Üçüncü olarak da, DXA cihazları düşük tarama zamanları (1-3 dk) ile tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte, DXA ölçümlerinin bazı kısıtlılıkları da vardır. Yaşlılarda sık görülebilen osteoartroz ve kırık gibi sorunlara bağlı olarak ortaya çıkan lomber vertebra dansitesindeki değişiklikler KMY'yi artırabilir. Uygun DXA çekimi için teknisyenin hasta demografik verileri, hasta pozisyonlama ve veri analizi gibi bazı konulara çok dikkat etmesi gerekmektedir. DXA ile elde edilen KMY değerleri T-skoru veya Z-skoru olarak ifade edilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre; lomber vertebra total veya femur boynu veya total kalça veya radius distal 1/3'ü T-skoru $\leq -2,5$ standart sapma (SS) olması durumunda osteoporoz, -1 ve -2,5 SS arasında olduğunda ise osteopeni tanısı konulmaktadır. Çeşitli nedenlerle (dejeneratif artrit, vertebra kırıkları, spinal cerrahi, total kalça artroplastisi) lomber bölge veya kalça ölçülemediğinde veya hiperparatiroidisi olan hastalarda önkol KMY değerleri de tanı için kullanılabilir.

DXA cihazı ile KMY dışında ek kantitatif ölçümler yapılabilir. Proksimal kalça aksis uzunluğu, boyun şaft açısı gibi parametrelerle kalça geometrisi değerlendirilebilir. Trabeküler kemik skoru (TBS), DXA cihazı ile elde edilebilir ve KMY'den bağımsız bir kırık riski belirleyicisidir. Daha yüksek TBS değerleri daha iyi bir mikromimari ile korele iken, daha düşük TBS değerleri daha zayıf bir mikromimari belirtir. Ayrıca, kantitatif vertebral morfolometri de DXA cihazının lateral görüntülerinden elde edilerek vertebra yüksekliği ölçümleri için kullanılabilir.

DXA dışında görüntüleme yöntemleri konvansiyonel radyografi, BT ve US'dir. Osteoporozun radyografik özellikleri ışın geçirgenliğinde artış ve kortikal incelmedir. Ancak bu özellikler hastalığın ileri safhalarında, kemik kaybı %30 civarında olduğu zaman saptanabilir. Radyografiler kırıkların saptanması, değerlendirilmesi ve izleminde kullanılabilir. Kantitatif BT volümetrik KMY değerleri verir, g/cm³ olarak ifade edilir. DXA'dan çok daha yüksek doz radyasyona maruz kalınır. US kullanımında ise radyasyon söz konusu olmayıp, osteoporoz tanısı koymak amacıyla değil, taramaya yönelik olarak kullanılmaktadır.

Sarkopeni

Sarkopeni tanısında görüntüleme yöntemleri giderek daha fazla önem kazanmakta olup, bu amaçla DXA, BT, US ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır (32). Sarkopeni şüphesi durumunda vücut kompozisyonu (VK) değerlendirilmesi bu yöntemlerle yapılır. Ancak moleküler seviyede VK değerlendirmesi için DXA en sık kullanılan tekniktir, VK'nin üç kompartmanlı modeli olan yağ kütlesi, yağ dışı kütle ve vücut mineral içeriği verilerini sağlar. Ancak bu üç komponentin direkt ölçümünü vermediği için DXA VK ölçümü için altın standart teknik değildir. Sarkopeninin güncel tanımlaması hem kas kantitesi, hem de kas kalitesindeki bozulmayı içerir. Kas kütlelerinin kantitatif değerlendirmesi DXA ile yapılır. DXA ile elde edilen "Apendiküler Yağ Dışı Kütle indeksi" sarkopeni değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçümdür (33). BT ve MRG, yağ ve yağ dışı kütlelerin segmental ve total ölçümüne izin veren çapraz kesitsel görüntüler sundukları için iskelet kas kütlelerini kantifiye etmede altın standarttır. Ancak her iki yöntem de pahalı ve zaman alıcı olduğu için araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Hastalarda yağ dışı kütlelerin değerlendirmesi için yüksek güvenilirliği, düşük maliyeti ve düşük radyasyon dozları nedeniyle DXA klinik uygulamalarda en sık kullanılan tekniktir. Bununla birlikte DXA temelli yağ dışı kütle değerleri için popülasyona özgü referans verileri halen sınırlıdır (34).

Laboratuvar Yöntemleri

Osteoporoz

Osteoporoz tanı ve izleminde önerilen laboratuvar incelemeleri; rutin olarak yapılması önerilenler ve gerekli olduğunda yapılması önerilenler olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Gerekli olduğunda yapılması önerilen testler ayrıntılı tanı açısından öncelik kazanmaktadır. Rutin olarak yapılması önerilenler; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein, serum

kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları, kreatinin, serum 25 hidroksi vitamin D (bazı kılavuzlarda rutin olarak ölçülmesi önerilmektedir) ve tiroid fonksiyon testleridir. Gerekli olduğunda yapılması önerilen testler; serum immünelektroforez ve idrarda Bence Jones proteini, paratiroid hormon, idrarda kalsiyum, serum testosteron, seks hormonları bağlayıcı protein, folikül uyarıcı hormon, lüteinleştirici hormon, kemik döngü belirteçleri (rezorbsiyon için: serumda tip 1 kollajenin C terminal telopeptidi, idrarda N terminal telopeptidi, formasyon için: serum prokollajen tip I N propeptid, 24 saatlik serbest kortizol, gecelik Deksa-metazon Supresyon testi, endomisyal ve doku transglutaminaz antikorlarıdır (35-37).

Sarkopeni

Sarkopeni tanısı ve izlemi açısından tek bir biyobelirteç geliştirilmesi ve validasyonu kolay ve uygun maliyetli bir yol olabilir. Bununla birlikte, sarkopeninin karmaşık patofizyolojisi nedeniyle, genç ve yaşlı insanların heterojen popülasyonundaki durumu tanımlayabilen tek bir biyobelirteç olması olası görünmemektedir. Bunun yerine, potansiyel serum belirteçleri ve doku belirteçleri de dahil olmak üzere bir biyobelirteç panelinin geliştirilmesi düşünülmektedir. Günümüzde bazı potansiyel biyobelirteçler, nöromusküler kavşak belirteçleri, kas proteini döngüsü, davranış aracı yollar, enflamasyon aracı yollar, redoks ile ilgili faktörler ve hormonlar veya diğer anabolik faktörler söz konusu olmaktadır (38,39). Ayrıca İBF-1 aktivitesinin iskelet kasının idamesinde potansiyel bir rolü olduğunu gösteren araştırmalar da vardır. Fakat kemik kütlelerine etki söz konusu değildir. Araştırmacılar çalışmaların yaş ve cinsiyet farkları gözetilerek ilerletilmesini önermekte, osteosarkopeni fenotipinin belirleyicilerinin gençlik döneminde daha fazla araştırılmasına ve kesin tanı kriterlerinin tanımlanması sonrasında çalışmalara hız verilmesine vurgu yapmaktadırlar (40).

Kreatin, karaciğer ve böbrek tarafından üretilen ve ayrıca et açısından zengin diyet ile alınan doğal bir amino asittir. Bir kısmı her gün kas hücreleri tarafından alınır ve geri dönüşü olmayan bir şekilde yüksek enerjili bir metabolit olan fosfokreatine dönüştürülür. Dolaşımdaki aşırı kreatin, kreatinin olarak değiştirilir ve idrarla atılır. Kreatinin atılım oranı, tüm vücut kas kütlelerini tahmin etmek için umut verici bir temsili (proxy) ölçü olarak görülmektedir (41). İdrardaki D3-kreatinin zenginleştirmesinden toplam vücut kreatin havuzu büyüklüğü ve kas kütleleri hesaplanabilmektedir. Kreatin seyreltme testi sonuçlarının, kas kütlelerinin MRG tabanlı ölçümlerle ve DXA ölçümleriyle ilişkili bulunduğunu bildiren araştırmalar vardır (42,43). Kreatin dilüsyon testi şu anda çoğunlukla araştırmalarda kullanılmaktadır, bu nedenle bu metodolojinin klinik ortamlarda kullanım açısından pratik ve güvenilir hale getirilmesi için daha fazla iyileştirme yapılması gerekmektedir (5).

Osteoporoz ve sarkopeninin hem örtüşen, hem de ayrılan karmaşık patofizyolojik yapıları nedeniyle klinik açıdan osteosarkopeni tanısı ve izleminde kullanılacak geçerli ve güvenilir özgün laboratuvar testlerin geliştirilmesi ve rutin pratik uygulamalara yansması zaman alacak gibi görünmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Osteosarkopeni tedavisi için çeşitli farmakolojik olmayan yaklaşımlar benimsenmiş olmakla birlikte ne yazık ki halen etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış spesifik bir farmakolojik tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, osteosarkopeninin altında yatan mekanizmalar anlaşıldıkça bu konuda yapılan çalışmalar hızlanmış ve gelecek vadeden bulgular elde edilmiştir.

Denosumab

Denosumab nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatörü (RANK) ligandına karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. Osteoklast aktivasyonunu, differansiyasyonu ve fonksiyonunu inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltır ve böylece KMY artar. İlacın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanan FREEDOM çalışmasında; kırık riskinde azalmanın yanı sıra denosumab kullanan hastalarının daha az sıklıkta düştüğü de gözlenmiştir (44). Bu gözlemsel bulgudan yola çıkarak, özellikle osteoporozu ve/veya sarkopenisi olanlarda denosumabın kas kuvveti üzerine etkisini incelemek amacıyla Bonnet ve ark. (45) bir çalışma planlamıştır. İlk olarak, ortalama 3 yıl süreyle denosumab kullanmakta olan postmenopozal osteoporozlu kadınlarla tedavi almayanlar veya bifosfonat kullananlar karşılaştırılmıştır. Hem denosumab hem de bifosfonat kullananlarda KMY değerleri artış gösterirken, sadece denosumabın apendiküler yaşsız vücut kütlelerini ve kavrama kuvvetini artırdığı tespit edilmiştir. İkinci aşamada, RANK ligandı inhibitörlerinin kas üzerine direkt etkisini incelemek amacıyla hayvan deneyi gerçekleştirilmiş ve görülmüştür ki RANK ve RANK ligandı iskelet kaslarında da eksprese olmaktadır. Farelerde RANK ligandının aşırı ekspresyonu; trabeküler ve kortikal kemik hacminde ciddi azalmaya neden olurken, kas kütlelerinde/kuvvetinde azalma ve sarkopenide olduğu gibi kaslarda yağ infiltrasyonu da yol açmıştır. Kaslarda meydana gelen bu değişiklikler, miyostatin ve protein tirozin fosfataz reseptör tip G adı verilen kasta yer alan antimiyojenik/enflamatuvar belirteçlerin artmış ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular ışığında, RANK/RANK ligandı/osteoprotegerin sisteminin kas metabolizmasında ve sarkopeni gelişiminde anahtar role sahip olduğu öne sürülmüştür. Denosumabın kas kuvveti ve fonksiyonları üzerine etkilerini tam olarak ortaya koyacak prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Testosteron

Testosteron düzeylerinin yaşla birlikte azalması, kemik kaybına ve kas kuvvetinde azalmaya yol açar. Bu nedenle, testosteronun osteosarkopeni gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Testosteron kullanımı ile KMY'de ve protein sentezini artırarak kas kütlelerinde ve kuvvetinde artış sağlandığı gösterilmiştir. Fakat yan etkilerinden çekinildiği için son yıllarda çalışmalar selektif androjen reseptör modülatörleri üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır. Bu ilaçlar, testosteron gibi kas ve kemik üzerinde anabolik etkiye sahipken doz sınırlayıcı androjenik etkiler (örneğin; prostat büyümesi, akne) göstermezler. Her ne kadar elde edilen ilk bulgular kas ve kemik üzerinde olumlu

etkileri olduğu yönünde olsa da bu ajanların uzun süreli etkilerini değerlendirecek ileri çalışmalar yapılması gereklidir (46,47).

Büyüme Hormonu

Yaşlanmayla birlikte BH ve İBF-1 düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Sağlıklı yaşlılarda BH tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliği değerlendirmek amacıyla yapılan bir sistematik derlemede; ortalama 27 hafta süreli tedavi ile vücut ağırlığı değişmeksizin yaşsız vücut kütlelerinin arttığı fakat KMY değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte tedavi alanlarda yumuşak doku ödemi, artralji, karpal tünel sendromu, jinekomasti ve glukoz intoleransı ya da diabetes mellitus gibi yan etkiler daha sık görülmüştür. Bu nedenle de, yaşlanma karşıtı tedavi olarak kullanılması önerilmemiştir (48). 2018 yılında yayınlanan ve 8 çalışmanın dahil edildiği bir başka metaanalizde ise; BH tedavisi ile postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kırık riskinde azalma sağlanabileceği fakat KMY üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (49).

Anti-miyozin Antikorları

Miyostatin iskelet kasında sentezlenen ve kas büyümesini inhibe eden bir proteindir. Böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve HIV gibi çeşitli hastalıklarda görülen kas kaybı kısmen miyostatin artışıyla açıklanmıştır (50). Anti-miyozin antikorlarının farelerde kas kütlelerini ve kuvvetini artırdığı tespit edilmiştir (51). Düşme öyküsü olan 75 yaş ve üstü bireylerin dahil edildiği bir faz 2 çalışmada da; yaşsız vücut kütlelerinde artışla birlikte kas gücüyle ilişkili bazı fonksiyonel ölçümlerde (merdiven çıkma zamanı, 5 tekrarlı sandalyeye otur kalk testi, yürüme hızı) iyileşme olduğu saptanmıştır (52). Her ne kadar hayvan deneylerinde bu antikorların kemik kütlelerini de artırdığı yönünde bulgular olsa da insanlarda da benzer etkiler oluşturduğu klinik çalışmaları kanıtlanmalıdır.

Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Osteosarkopenide farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında egzersiz, protein, kalsiyum, D vitamini ve kreatin takviyeleri ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır (Şekil 4).

Egzersiz

Dinamik bir doku olan kemik, fiziksel ve mekanik uyarıların başlatacağı; kontraksiyon, traksiyon ve vibrasyon etkilerine gerek kemik, gerekse kas yapılıması ile osteoporozun ve sarkopeninin tedavisi açısından olumlu yanıt verir. Etkin egzersizin şekli, süresi, sıklığı gibi halen tartışmalı konularda standardizasyon sağlanamamış olsa da egzersiz reçetelerinin zaten kişiye özel planlanması gerektiği de unutulmamalıdır (53). Egzersiz reçetesinin kişiye uygunluğunu sağlamak için vücut ağırlığına karşı yapılan tüm egzersizlerde alt ekstremitelerde yük taşıyan eklemlerin durumu ve diğer sistemlerle ilgili mevcut tanı ve riskler iyi değerlendirilmelidir.

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için, yavaş hızda (<4 km/saat) yapılan tempolu yürüyüşlerin ve kondisyon bisikleti gibi zemin tepkime kuvvetini yansıtmayan ve vücut ağırlığı ile yüklenmenin

Şekil 4. Osteosarkopeninin farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri

(Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment- facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia and Muscle* 2020;11:609-18.'den uyarlanmıştır.)

olmadığı aerobik egzersizlerin KMY'yi artırmada etkisiz olduğu son yılların yayınlarında belirtilmektedir (54). En az 6 km/saat hızda yapılan tempolu yürüyüş programları, koşu (6-9 km/saat) ve atlama sıçrama gibi yüksek zemin tepkime kuvvetlerine karşı vücut ağırlığı yüklenmesi ile yapılan egzersizlerin KMY artışında etkin olacağı görüşü artık hakimdir (55,56).

Progresif dirençli egzersizlerin uygulanmasıyla, osteoblastogenezisinin ve kas protein sentezinin uyarıldığını gösterilmiştir. Böylece, kemik mikromimarisinde düzelme, kas kütlelerinde ve kuvvetinde artış, fiziksel fonksiyonel iyileşme olması osteoporotik ve sarkopenik ileri yaş grubunda önemli kazanımlar sağlar. 12-24 hafta süreyle ve haftada 3 defa uygulanan dirençli egzersiz programıyla bu etkilerin sağlanması mümkündür. Dirençli egzersizlerin denge ve postür çalışmaları ile desteklenmesi, dönüşümlü ve kombine programların uygulama süresi, sıklığı bireyin potansiyeline göre düzenlenmelidir (57-59).

Total vücut vibrasyon sistemlerinin dirençli egzersizlerin etkisini artırabileceği savunulmuşsa da; çalışmalar vibrasyon uygulanmasında kalıcı bir etki elde edilmediğinden, bunun da doz, frekans, süre düzenlenmesindeki optimum değerlerin belirlenme zorluğundan kaynaklandığını açıklamaktadır (60). Etkisinden daha emin olduğumuz ve uzun yıllardır kas kuvvetlendirme programlarında kullanılan elektrostimülasyon sistemlerinden yararlanmakta da mümkündür, ancak bireyler için uygulama kolaylığı ve devamlılığı yönünden kişiye özel ev egzersiz programı ile birlikte, protein, kalsiyum, D vitamini ve benzeri düzenlemeler daha etkin sonuç verecektir (61).

Protein Takviyesi

Beslenme ile yeterli protein alınması veya ek protein desteği kas ve kemik dokunun temel yapıtaşı oluşu nedeni ile önemlidir. Protein, kalsiyum emiliminde artışının sağlanması, paratiroid hormon regülasyonu ve İBF-1'in salgılanmasındaki etkileri üzerinden kemik-kas fonksiyonlarının dengesine katkı sağlar (62). Özellikle lösin aminoasidi içeren protein desteği ile (çizgili kasta mTORC1'in temel uyarıcı) protein sentezini desteklemek, kas kuvvetinde ve fonksiyonellikte artış sağlamak mümkündür (63).

Sağlıklı kişiler için, yaş ve cins gözetilmeksizin önerilen protein alımı 0,8 gr/kg/gündür. Ancak, 65 yaş üstü bireylerde, ilerleyen yaşla birlikte kas iskelet sisteminin protein yararlanım hassasiyeti azaldığı için günlük protein ihtiyacı artar ve önerilen protein miktarı 1,2 gr/kg/güne yükselir (64). Bakım ve beslenme problemleri olan ve düşük protein ($\leq 0,45$ gr/kg/gün) içeren gıda ile beslenen 65 yaş üstü erişkinlerde kas atrofisi daha yaygın saptanmışken, protein takviyesiyle 3-24 ay beslenen ileri yaş grubunda sarkopeni bulgularında azalma olmuş ve kas kuvvetleri de artmıştır. Bu nedenle, ileri yaş grubunda 1-1,2 gr/kg/gün protein alımı veya öğünlere 25-30 gram protein takviyesi tavsiye edilmektedir (47).

Kalsiyum ve D vitamini Takviyesi

Dirençli kuvvetlendirme egzersizlerinin olumlu etkileri yeterli protein alınması ile artarken, protein de optimal D vitamini ve kalsiyum seviyeleri ile aktive olmaktadır. D vitamini kas ve kemik fizyolojisinin temel yapı moleküllerinden biridir.

Kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırıcı etkisi ile kontraktilete, mitokondriyal fonksiyonlar ve insülin hassasiyeti üzerinde etkilidir (65). D vitamini, kas ve kemik dokuda aracı görevi üstlenerek, miyokinlerin (miyostatin, vasküler endotelial büyüme faktörü, İBF-1, osteoglisin) ve osteokinlerin (sklerostin, osteokalsin, FGF-2) regülasyonunu sağlar (66).

D vitamini ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla ileri yaş erkeklerde yapılan bir çalışmada; D vitamini seviyesi <40 nmol/L olanlarda 5 yıl içinde sarkopeni geliştirme insidansı yüksek bulunmuştur (67). Bir başka çalışmada; D vitamini seviyesi düşük olan (<25 nmol/L) 65 yaş üstü kadınlara 1.000 IU D vitamini takviyesi ile kas kütlesinde ve kuvvetinde artış olduğu tespit edilmiştir (68). Günlük D vitamini takviyesinin dozu, doğal beslenme alışkanlığı ve serum düzeyi ile ilişkilidir. Serum D vitamini düzeyinin 50-60 nmol/L arasında olması ve 100 nmol/L'nin üst limit olarak kabul edilmesi benimsenmiştir. Genellikle 800-1.000 iu/gün D vitamini ile birlikte 500 mg/gün kalsiyum desteğinin önerilmektedir (47).

Kalsiyum, kemiğin en önemli yapı mineralidir ve kas kontraksiyonunu sağlar. Sarkopeni riskinin azalması için yeterli miktarda alınması çok önemlidir. Optimal kemik sağlığı için diyetle 1.000-1.300 mg/gün kalsiyum alınmalıdır. Eğer diyetle alımda yetersizlik varsa 500 mg/gün kalsiyum desteği takviye olarak yapılmalıdır. Diyetle alınan veya yetersiz alındığı düşünülen kalsiyumu desteklemek için yüksek miktarlarda takviye alınması (>2.000 mg/gün), kardiyovasküler yan etki riskini artırabilir (69).

Kreatin

Kreatin (3-5 gr/gün) takviyesi ile dirençli egzersizlerin etkisinin artırılabilirdiği, kas kütle ve kuvvetinde iyileşme olduğuna dair bildirimler vardır ancak etkilerinin daha ayrıntılı araştırılması da önerilmektedir (6).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Sigara ve alkol kullanımının gerek kemik, gerekse kas sağlığına olumsuz etkilerini bildiren çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Sigara ve alkol kullanımına ara verilmesi durumunda ise; kırık riskinin azaldığı bildirilmiştir (6,47).

Bilgilendirme: Bu makale Türkiye Osteoporoz Derneği Yönetim Kurulu üyeleri tarafından hazırlanmıştır.

Teşekkür: Şekil hazırlıkları için Dr. Burak Kamil Turan'a teşekkür ederiz.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Literatür Arama: Y.G.K., O.Ö., M.S., Z.G., A.K., Y.K., J.M., Yazan: Y.G.K., O.Ö., M.S., Z.G., A.K., Y.K., J.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Gökçe Kutsal Y. Geriatric syndromes. International Journal of Ageing in Developing Countries 2019;4:41-56.
2. Rodriguez-Manas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. Lancet 2015;385:e7-e9.
3. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
4. Cruz Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. Lancet 2019;393:2636-46.
5. Eyigor S, Gökçe Kutsal Y. Sarcopenia: again and updated. Turk J Geriatr 2020;23:1-7.
6. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment- facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11:609-18.
7. Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia. Br J Hosp Med (Lond) 2018;79:253-8.
8. Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Käsmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. Z Gerontol Geriatr 2019;52:688-93.
9. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: A case of geroscience. Aging Med (Milton) 2019;2:147-56.
10. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyere O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016;19:31-6.
11. Frisoli A, Chaves P, Ingham S, Carvalho A. Osteosarcopenia has stronger association with impaired physical function than sarcopenia only. Innov Aging 2018;2(Suppl 1):304.
12. Fahimfar N, Zahedi Tajrishi F, Gharibzadeh S, Shafiee G, Tanha K, Heshmat R, et al. Prevalence of osteosarcopenia and its association with cardiovascular risk factors in Iranian older people: Bushehr Elderly Health (BEH) Program. Calcif Tissue Int 2020;106:364-70.
13. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkonen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. Maturitas 2013;75:175-80.
14. Scott D, Johansson J, McMillan LB, Ebeling PR, Nordstrom P, Nordstrom A. Associations of sarcopenia and its components with bone structure and incident falls in Swedish older adults. Calcif Tissue Int 2019;105:26-36.
15. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, Curcio CL, Boersma D, Muir SW, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. J Am Med Dir Assoc 2015;16:290-5.
16. Yoo JI, Kim H, Ha YC, Kwon HB, Koo KH. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. J Korean Med Sci 2018;33:e27.
17. Wang YJ, Wang Y, Zhan JK, Tang ZY, He JY, Tan P, et al. Sarcopenia: Prevalence and association with frailty in Chinese community-dwelling older adults. Int J Endocrinol 2015;2015:482940.
18. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. Climacteric 2017;20:119-24.
19. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. Endocrine 2016;54:284-305.
20. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. Am J Med 2006;119:526.e9-17.
21. Kaji H. Interaction between muscle and bone. J Bone Metab 2014;21:29-40.
22. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. J Cell Biochem 2015;116:687-95.
23. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. Am J Clin Nutr 2008;87:150-5.
24. Bruyere O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2017;20:498-503.
25. Girgis CM, Cha KM, So B, Tsang M, Chen J, Houweling PJ, et al. Mice with myocyte deletion of vitamin D receptor have sarcopenia and impaired muscle function. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019;10:1228-40.

26. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30:3-44.
27. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020;32:187-96.
28. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging* 2018;22:1148-61.
29. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
30. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J Nutr Health Aging* 2018;22:898-903.
31. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int* 2017;28:2781-90.
32. Messina C, Maffi G, Vitale JA, Olivieri FM, Guglielmi G, Sconfienza LM. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8:86-99.
33. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom* 2013;16:508-19.
34. Suetta C, Haddock B, Alcazar J, Noerst T, Hansen OM, Ludvig H, et al. The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function in a Danish cohort aged 20-93 years. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10:1316-29.
35. Compston J, Mc Clung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;393:364-76.
36. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4431-7.
37. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
38. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrilla P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016;85:1-8.
39. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Picca A, Anker SD, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:29-34.
40. Poggiogalle E, Cherry KE, Su LJ, Kim S, Myers L, Welsh DA, et al. Body Composition, IGF1 status, and physical functionality in nonagenarians: Implications for osteosarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:70-5.e2.
41. Shankaran M, Czerwieniec G, Fessler C, Wong PA, Killian S, Turner SM, et al. Dilution of oral D3-creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:540-6.
42. Clark RV, Walker AC, Miller RR, O'Connor-Semmes RL, Ravussin E, Cefalu WT. Creatine (methyl-d3) dilution in urine for estimation of total body skeletal muscle mass: accuracy and variability vs. MRI and DXA. *J Appl Physiol* (1985) 2018;124:1-9.
43. Buehring B, Siglinsky E, Krueger D, Evans W, Hellerstein M, Yamada Y, et al. Comparison of muscle/lean mass measurement methods: correlation with functional and biochemical testing. *Osteoporos Int* 2018;29:675-83.
44. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
45. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 2019;129:3214-23.
46. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:319-33.
47. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1759720X19867009.
48. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Am Garber, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146:104-15.
49. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, El-Hajj Fuleihan G, El Ghandour S, Klibanski A, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018;59:39-49.
50. Girgis CM, Mokbel N, Digirolamo DJ. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone? *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:142-53.
51. Camporez JP, Petersen MC, Abudukadier A, Moreira GV, Jurczak MJ, Friedman G, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:2212-7.
52. Becker C, Lord SR, Studenski SA, Warden SJ, Fielding RA, Recknor CP, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:948-57.
53. Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RN, Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:514-22.
54. Pellikaan P, Giarmatzis G, Vander Sloten J, Verschueren S, Jonkers I. Ranking of osteogenic potential of physical exercises in postmenopausal women based on femoral neck strains. *PLoS One* 2018;13:e0195463.
55. Daly RM, Via JD, Duckham RL, Fraser SF, Helge EW. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Braz J Phys Ther* 2019;23:170-80.
56. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of exercise on bone status in female subject, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med* 2016;46:1165-82.
57. Daly RM, Gianoudis J, Kersh ME, Bailey CA, Ebeling PR, Krug R, et al. Effects of a 12-month supervised, community-based, multimodal exercise program followed by a 6-month research to practice transition on bone mineral density, trabecular microarchitecture and physical function in older adults: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2020;35:419-29.
58. Sardelli AV, Komatsu TR, Mori MA, Gáspari AF, Chacon-Mikahil MPT. Resistance training prevents muscle loss induced by caloric restriction in obese elderly individuals: a systematic review and meta analysis. *Nutrients* 2018;10:423.
59. Wilhem M, Roskovensky G, Emery K, Manno C, Valek K, Cook C. Effect of resistance exercises on function in older adults with osteoporosis or osteopenia: a systematic review. *Physiother Can* 2012;64:386-94.
60. Marin-Cascales E, Alcazar PE, Ramos-Campo DJ, Martinez-Rodriguez A, Chung LH, Rubio-Arias JA. Whole-body vibration training and bone health in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11918.
61. Rabe KG, Matsuse H, Jackson A, Segal NA. Evaluation of the combined application of neuromuscular electrical stimulation and volitional contractions on thigh muscle strength, knee pain, and physical performance in women at risk for knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *PM R* 2018;10:1301-10.
62. Mangano KM, Sahni S, Kerstetter JE. Dietary protein is beneficial to bone health under conditions of adequate calcium intake: an update on clinical research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:69-74.
63. Wilkinson DJ, Hassain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. Effect of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol* 2013;591:2911-23.

64. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014;79:122-32.
65. Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? *Maturitas* 2015;82:56-64.
66. Gunton JE, Girtis JM, Baldock RA, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone* 2015;80:89-94.
67. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Hsu B, et al. Longitudinal associations between vitamin D metabolites and sarcopenia in older Australian men: the Concord health and aging in men project. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2017;73:131-8.
68. De Spiegeleer A, Beckwee D, Bautmans I, Petrovic M; Sarcopenia Guidelines Development group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Pharmacological interventions to improve muscle mass, muscle strength physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Drugs Aging* 2018;35:719-34.
69. Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: a rising concern. *J Clin Hypertens* 2017;19:640-6.