

BÖLÜM 7

OSTEOSARKOPENİ

Sinem BOZKURT¹

Osteosarkopeni (OS), osteopeni/ osteoporoz ve sarkopeninin eş zamanlı varlığını tanımlamak için kullanılan geriyatrik bir sendromdur (1). Osteoporoz ve osteopeni, düşük kemik kütle ve kalitesi, kemik mikro-mimarisinin bozulması ile karakterize, metabolik kemik hastalığıdır ve kemik kırılma riskindeki artışla ilişkilidir(2). Sarkopeni, düşük kas gücü ile birlikte düşük kas kütlesi/kalitesi ve/veya fiziksel performans kaybı ile karakterizedir, fonksiyonel kapasitede azalma, yaşam kalitesinde azalma, düşme riskinde artış ve mortalitede artışla ilişkilidir (3).

Etyolojide genetik, biyokimyasal, mekanik ve yaşam tarzı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin dahil olduğu OS, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle büyüyen bir küresel sağlık sorunudur (4,5). Osteoporoz ve sarkopeninin bir arada bulunması, yalnızca osteoporoz veya sarkopenisi olanlara kıyasla daha kötü sonuçlara yol açmakta, fonksiyonel yetersizliği ön plana çıkarmaktadır (6,7).

Osteosarkopeni, fiziksel ve psikolojik temelde gelişebilen, minör stres faktörlerine bağlı tolerans azlığı, fizyolojik rezervde yaşa bağlı düşüşü tanımlamada kullanılan bir terim olan kırılma riski kavramından ayırt edilmelidir(1). Kırılma riski, birçok organ ve sistemi kapsarken, osteosarkopeni kas-iskelet dokusuyla sınırlıdır (1,8).

EPİDEMİYOLOJİ

OS teriminin yakın zamanda ortaya çıkması nedeniyle, OS insidansına ilişkin epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bununla birlikte son araştırmalar, OS'nin yaşlanma, fiziksel hareketsizlik, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), daha yüksek yağ kütlesi ve komorbiditeler ile orantılı olarak arttığını göstermektedir(5). Çalışma popülasyonlarının ve tanı kriterlerinin farklılığından dolayı OS prevalansının %4-40 arasında değiştiği rapor edilmektedir. Sıklığın yaşla birlikte arttığı, prevalansın kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Osteoporozun sarkopeni riskini, sarkopeninin de osteoporoz riskini artırdığı gösteril-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, sinembozkurt06@gmail.com

miştir (9, 10). OS' si olanlarda kırılabilirlik oranı, düşme ve ölüm riskinin tek başına osteoporozu veya sarkopenisi olanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (11, 12, 13). Yo ve ark (14), kalça kırığı olan yaşlılardan oluşan bir kohortta osteosarkopeni prevalansının %28.7 olduğunu ve mortalite oranının osteosarkopenisi olmayanlara göre 1.8 kat daha yüksek olduğunu rapor etmiştir.

ETYOPATOGENEZ

Kemiğin, kas için bağlantı yerleri sağlaması ve iskelet kasının vücut hareketini kolaylaştırmak için kemiğe kuvvet uygulaması karşılıklı biyomekanik etkileşimi teorisinin temelidir. Aslında kemiklerin, kasın uyguladığı mekanik yüke göre kütle ve yapısı değişebilmektedir (15, 16). Yani kas fonksiyonundaki bir azalma, kemik yükünde azalmaya, dolayısıyla kemik kaybına neden olabilmektedir. Ancak sarkopeninin başlangıcı, direkt kemik kütleindeki azalmayla açıklanamadığı gibi osteoporoz gelişimi de direkt kas atrofisi ile ilişkilendirilemez. Kemik ve kas dokusu arasındaki çift yönlü etkileşimin; mekanik faktörler, endokrin/parakrin faktörler ve genetik belirleyiciler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (5).

OS patogenezinde kas, kemik, yağ dokularının birbiriyle etkileşimini etkileyen genetik ve mekanik faktörlerin yanında, özellikle yaşla ilişkili hormonal ve inflamatuvar faktörler ve komorbiditeler rol oynamaktadır.

Kemik, kas ve yağ dokusu; osteoblast, kondrosit, adiposit gibi farklı fenotipteki hücrelere dönüşebilen, aynı progenitör hücrelerden- mezenkimal kök hücrelerden kaynaklanmaktadır (17). Adipogenez, mezenkimal kök hücrelerin farklılaşmasıyla biyolojik yaşlanmanın bir sonucu olarak tanımlanmıştır. OS nin başlangıcındaki kritik adımlar, kemik iliği ve kas içindeki yağ dokusunun varlığıyla atılmaktadır (18). Adipositler; lokalize adipokinler, serbest yağ asitleri, lipidleri üretip, mikroçevreyi etkilemektedir; böylece lokal lipotoksisite indüklenmekte, miyogenezis ve osteogenezis değişmekte, kemik oluşumu azalır, kemik rezorpsiyonu artmaktadır (19). Miyosteatozise neden olan bir başka mekanizma da reaktif oksijen radikallerinin mitokondriyal disfonksiyona neden olarak iskelet kaslarında adipoz doku depolarının oluşumuna yol açmasıdır (20). Kas içindeki yağ dokusu; hem kas demetleri arasında hem de kas lifleri arasında birikebilmektedir, bu infiltrasyonlar, insülin duyarsızlığı, inflamasyon, iskelet kasındaki fonksiyonel yetersizlikler ile ilişkili olarak kas ya da diğer mezenkimal kök hücre kaynaklı progenitör hücrelerin adiposit fenotipli hücrelere farklılaşmasıyla olmaktadır (21, 22). Osteosarkopenik kişilerde dolaşımda IL-6, adiponektin, leptin gibi adipokinler yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (23).

Kemik iliğindeki mezankimal hücreler tarafından üretilen osteokinlerden biri olan osteokalsin; miyoblast hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını stimüle etmekte, düzeyleri yaşla azalmaktadır. Diğer bir osteokin olan sklerostin; kemik morfojenik protein antagonisti olup, osteojenik hücrelerin farklılaşma ve mineralizasyonunu etkilemekte ve RANKL bağımlı kemik rezorpsiyonunu indüklemektedir. Düşük kas kütlelerine sahip bireylerde ve yaşlanma ile serum düzeyi artan sklerostinin, yaşla ilişkili kemik yapımında azalmaya ve sarkopeniye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (24).

RANK/RANKL/osteoprotegerin (OPG), osteosit ve osteoblastlarda bulunan bir transmembran proteindir. RANK, RANKL'ye bağlanarak osteoklastların farklılaşmasını indükler. OPG ise RANKL'ye bağlanarak RANK'nin RANKL'ye bağlanmasını engelleyerek osteoklast aktivasyonunu baskılar. RANK kas dokusunda da eksprese olmakta, RANKL-RANK etkileşimi miyojenik farklılaşmada inhibisyona neden olmaktadır. Dolayısıyla OPG/ RANKL/RANK ekseninde aksaklık osteoporoz ve kas fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir (15). Yaşlanma ile birlikte kemik iliğinde RANK, RANKL ve RANKL/OPG oranının arttığı bulunmuştur (25).

Kemik kütlesi ve gücünü koruyan, aynı zamanda kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinde bir başka önemli yol da, büyüme hormonu (GH)- insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksenidir. GH, hipotalamusun stimülasyonu na yanıt olarak ön hipofiz bezinden pulsatil olarak salgılanan polipeptit yapıda bir hormondur ve eksikliğinde kas ve kemik kütlelerinde azalmaya ve yağ kütlelerinde artışa neden olur. GH, hepatik IGF-1'i artırarak ya da doğrudan kemiği etkileyebilmektedir. IGF-1, otokrin ve parakrin sinyalleşmede rol oynamakta, kanda veya lokal olarak etki etmekte, kemik ve kas dahil spesifik dokular tarafından üretilmektedir (26).

Fiziksel inaktivite, yaşlanma ve pozitif enerji dengesi; mezenkimal kök hücrelerin, miyogenez ve osteogenezden adipogeneze doğru kaymasıyla sonuçlanan kronik düşük dereceli bir inflamasyonu destekleyebilir (27). Fiziksel aktivite sırasında kaslar kemiklere mekanik olarak yüklenmekte, osteoblast ve miyoblastların farklılaşmasına ve çeşitli faktörlerin salınımına neden olarak kas ve kemik kütlelerini artırabilmektedir. Fiziksel inaktivitenin artmasıyla OS gelişimi tetiklenmektedir (28).

Yaşlanma ile birlikte özellikle hızlı kasılan kas liflerinde bulunan miyostatin azalmakta ve bu kas liflerinde atrofi gözlenmektedir. Bu veriler, miyostatin inhibisyonunun osteosarkopeni yönetiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir (16, 29).

Nutrisyonel faktörler (düşük protein alımı, D vitamin eksikliği, obezite, malabsorpsiyon), komorbid durumlar (Dişyabetes Mellitus, hipogonadizm, tiroid hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, malignite, erken menopoz), ilaç kullanımı (glukokortikoid, heparin, antiepileptikler, aromataz inhibitörleri) OS için önemli risk faktörleridir. Aşırı alkol tüketiminin hem osteoblastlar hem gonadal fonksiyonlar hem de protein metabolizmasına olumsuz etkileri mevcut olup, kırık riskini artırdığı ve düşük kas kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

TANI

OS nin spesifik tanı kriterleri bulunmamakta; tanısı osteoporoz ve sarkopeninin tanımlamalarına dayanmaktadır (31). Osteosarkopeni teşhis edilirken; klinisyen sarkopeninin erken teşhisi için Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından önerilen algoritmaya göre, öncelikle sarkopeni riskini saptamada Sarkopeni Tarama Testi (SARC-F, Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) uygulmalıdır. SARC-F anketi; kuvvet, yürümede yardım alma, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma, düşme deneyimi ile ilgili 5 soruyu içeren, her sorunun 0-2 skorlaması olan, çok hızlı yapılabilen bir ankettir; skor ≥ 4 ise kas gücü ve kütlesi değerlendirilmeli ve son olarak sarkopeni şiddetinin belirlenebilmesi için fiziksel performans değerlendirilmelidir. EWGSOP2, son on yılda geliştirilen bilimsel ve klinik kanıtları takiben sarkopeninin orijinal tanımını güncellemek için 2018'de bir araya gelmişler; 1. düşük kas gücü 2. düşük kas kitlesi 3. düşük fiziksel performanstan sadece 1. varsa muhtemel sarkopeni, 1+ 2 veya 3 varsa sarkopeni, 1+2+3 varsa ciddi sarkopeni olarak tanımlamışlardır (3). Düşük kas gücünü; el kavrama kuvvetinde azalma (erkeklerde $<27\text{kg}$, kadınlarda $<16\text{kg}$) (Türkiye'de sırasıyla $<32\text{kg}$, $<22\text{kg}$) ya da sandalyeden 5 kez kalk-otur testinin süresinde uzama (>15 sn) ile belirlemişler. Kas kalite ve kütlesini; boya bağlı yağsız apendiküler kas kütlesinin düşüklüğüne (kadınlarda 6.0 kg/m^2 , erkeklerde 7.0 kg/m^2) ya da yağsız apendiküler kas kütlesi düşüklüğüne (eşik değerler, kadınlarda 15 kg , erkeklerde 20 kg) göre belirlemişler. Düşük fiziksel performansı; olağan yürüme hızının $\leq 0.8\text{m/sn}$ 'den düşük olması ya da kısa fiziksel performans bataryası (SPPB- Short Physical Performance Battery) puanının ≤ 8 ya da zamanlı kalk ve yürüme testinin (Timed Up and Go test -TUG) $\geq 20\text{sn}$ üzerinde olması ya da 400 m yürüme mesafesini $\geq 6\text{ dk}$ üzerinde tamamlamasına göre belirlemişler (3). Sarkopeni tanısı varsa, kemik mineral yoğunluğu T-skoru (BMD-lomber omurga, femur boyun/ femur total) na göre $<-1.0\text{ SD}$ (osteopeni) veya $<-2.5\text{ SD}$ (osteoporoz) ise OS tanısını doğrular (32).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DXA), hem kas hem de kemik dokusu kom-

pozisyonunu değerlendirmek için gelişmiş tekniklerdir. BT ile sarkopeni değerlendirilmesinde uyluk ortası, L3 vertebra seviyesi total abdominal kas alanı ve psoas kas alanı en sık analiz edilen bölgelerdir, ancak sarkopenide eşik değer belirlemede tam bir görüş birliğine varılamamıştır ve yüksek radyasyon maruziyeti en büyük dezavantajdır (33, 34). MR ile erken dönemde sarkopeniyi saptanabilir- bölgesel kas ödemi, atrofi ve yağ infiltrasyonunun kalitatif derecelendirilmesi yapılmaktadır; taşınamaz ve pahalı olması kullanımını kısıtlamaktadır (34, 35). DXA ile elde edilen “Apendiküler Yağ Dışı Kütle indeksi” klinik çalışmalarda sarkopeniyi değerlendirmede en sık kullanılan ölçüm olmakla birlikte popülasyona özgü referans verileri halen sınırlıdır, kas kalitesini ölçmez, hidrasyon durumundan etkilenebilir (34, 36, 37). DXA ile uyumlu biyoimpedans analizi (BIA) de OS tanısında rutin klinik kullanımda önerilmekle birlikte, çeşitli dokulardaki elektrik iletkenliğindeki farklılıkları hesaplayarak vücut kompozisyonunu belirlediğinden hidrasyon durumundan direkt etkilenmektedir (38). Ultrason (US) ile kası kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirmek mümkün olmakta, deneyimli klinisyenler tarafından hasta yatağı başında pratik olarak kullanılabilir (39).

Klinik pratikte el kavrama gücündeki her 1 birimlik düşüşün, OS riskini 1.6162 kat arttırdığına işaret edilerek, klinik pratikte kullanılabilirliği vurgulanmaktadır (40).

Klinik ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak, kemik ve kas metabolizmasının biyokimyasal değerlendirmesi, OS’li kişilerde erken tanı ve taramada, tedavilere yanıtı değerlendirmede önerilmektedir. Fathi ve ark (41) 400 OS’li yaşlı hastada osteokalsin, C-terminal çapraz telopeptit (CTX), tartara rezistan asit fosfataz (TRAP), kemiğe spesifik alkalen fosfataz (ALP) gibi kemik döngüsü belirteçleri ve D vitamini, kalsiyum, fosfor gibi diğer faktörleri araştırmış; yüksek düzeyde osteokalsin ve CTX, artan OS ile ilişkilendirmiş, bu belirteçlerin kolayca serumdan bakılabileceği, erken tanıda, riski belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanabileceğini önermişler.

OSTEOSARKOPENİNİN YÖNETİMİ

Primer OS, yaşa bağlı kas ve kemik fonksiyonundaki azalmanın bir sonucudur; bununla birlikte, kemiği ve kası etkileyen ve dolayısıyla OS’yi ağırlaştırıcı birçok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, genetik faktörler, düşük vücut ağırlığı, obezite, sedanter yaşam, yaşlı bakım evinde kalınması, sigara, fazla alkol tüketimi, glukokortikoid kullanımı, diyetle düşük kalsiyum ve protein alımı, vitamin D düşüklüğü, büyüme hormonu düşüklüğü, hipogonadizm, menopozal dönem, hiperparatiroidizm, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı sayılabilir (3, 42, 43). Osteosarkopeni tedavisi yönetilirken öncelikle bu risk fak-

törleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz, OS'nin önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak seçeneklerdir (5). Patofizyolojideki kemik ve kas arasındaki etkileşim göz önüne alınarak osteokin ve miyokinler, IGF-1, androjenler, selektif androjen reseptör modülatörleri veya D vitamini tedavi seçeneklerinde değerlendirilebilir (44, 45). Diğer bir terapötik hedef de yağ infiltrasyonunun önlenmesidir (46).

OS'yi önlemek ve/veya tedavi etmek, düşme ve kırılma riskini azaltmak için multidisipliner yaklaşımlar önerilmektedir (47).

Farmakolojik Olmayan Müdahaleler

Yeterli ve sağlıklı beslenme, kas kemik sağlığı için oldukça önemli olup, doğru beslenmenin, kırılma riskini azaltarak OS yönetimini kolaylaştıracağı öne sürülmektedir(48). OS, osteoporoz ve sarkopeni klinik durumlarının birlikte görüldüğü bir sendrom olduğu için beslenme önerileri de bu iki klinik durum için verilen önerileri kapsamı gerekmektedir. Sağlıklı beslenmede ana öğünler atlanılmamalı, öğünlerde tüketilecek besin seçimine dikkat edilmelidir. Enerji içeriği yüksek besinler yerine protein, vitamin ve minerallerden zengin besinler tercih edilmelidir (49). İşlenmiş gıdadan zengin olan Batı diyeti ile enerji miktarı artmakta, temel besin maddesi miktarı azalmakta, zamanla yağlanmada artışa, kas ve kemik kaybıyla birlikte insülin direncinde artışa ve düşük dereceli inflamasyona yol açmaktadır (50). Beslenmede öncelikle yeterli protein, kalsiyum ve D vitamini alınmasına odaklanılmalıdır. Diyetle alınan protein, kemik gelişiminde önemli rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in salgılanmasını etkilemektedir. IGF-1 de bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırmaktadır(1). Sağlıklı yaşlı bireylerde, en az 1,0-1,2 g protein /kg/gün, kronik ya da akut hastalığı olan yaşlı bireylerde 1,2-1,5 g protein/kg/ gün ve özellikle lösinde zengin protein alımı önerilmektedir. Lösin takviyesinin, yaşlılarda protein sentez hızında, vücut kütlede ve yağsız kütlede artışlara yol açtığı bildirilmektedir (51). Yalnız protein açısından zengin diyetlerin bozulmuş böbrek fonksiyonlarını daha da şiddetlendirebileceği konusunu göz önünde bulundurmak gereklidir, şiddetli derecede kronik böbrek hastalığı olanlara genellikle 0.6-.8 protein/kg/kg/gün gibi daha düşük miktarlarda protein önerilmelidir(52). Kreatin takviyesinin, kas ve kemik sağlığı etkilenmiş klinik popülasyondaki etkisi henüz belirlenmemiş olsa da sağlıklı bireylerde dayanıklılık egzersizinin faydalarını artırdığı gözlemlenmiştir (53).

Yaşlanmaya bağlı olarak kalsiyum emilimi azalmakta, kemik mineral kaybı artmaktadır. Bu nedenle kalsiyum içeriği yüksek besinler (süt/ yoğurt/peynir

gibi) tüketilmeli, gerektiğinde günlük 1000-1200 mg/gün kalsiyum takviyesi alınmalıdır (49).

D vitamini, kas ve kemik dokuda, miyokin ve osteokinlerin regülasyonunda rol almakta, kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırarak kontraktilite ve mitokondriyal fonksiyonları etkilemektedir (54). Yaşla birlikte D vitamini ekspresyonunun ve aktivasyonunun azalması, iskelet kasındaki proinflamatuvar sitokinleri ve kemik iliğindeki adipogenezi ve kas içi yağ dokusunu artırmaktadır (55). D vitamininin kas kütlesi ve fiziksel performansı iyileştirmekle birlikte düzeyi, tedavi sıklığı, tedavi süresi ile ilgili konular henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (56). Bununla birlikte uzmanlar genel yaşlı popülasyonda D vitamininin minimum 50 nmol/l gerekli olduğu konusunda hemfikirdir, düşme ve kırık riskinin belirgin arttığı kırılabilir bireylerde ise hedef 75 nmol/l olmalıdır. Bu düzeylere ulaşmak için günde 800-2000 IU D vitamini doktor gözetiminde verilmelidir (55).

Aşırı tuz tüketimi idrarla kalsiyum atılımını artırdığından osteoporoza neden olabilmektedir, bu nedenle tuz tüketimi azaltılmalıdır (49).

Omega-3 yağ asitlerinin, sarkopenide destek tedavisi olarak düşünülebileceği bildirilmektedir (57). 1865 kadının katıldığı bir çalışmada çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) diyetle alınmasının hem sağlıklı hem de osteopenik İspanyol kadınlarda kalça ve bel omurgasında KMY ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Sistematik bir derlemede balık tüketimi ile diyetle alınan ÇDYA ların kemik sağlığı üzerinde koruyucu etkileri olabileceği ve kalça kırığı riskini azaltabileceği rapor edilmiştir (59).

OS için düzenlenen egzersiz reçetesinde de temel egzersiz prensipleri geçerlidir, bireye özel olarak egzersizin tipi, sıklığı (2-4 gün/hafta), tekrar sayısı (günde 10-12 tekrardan oluşan 3 set), yoğunluğu (kişinin sağlık durumuna göre maksimum tekrarın %40—80 aralığında), süresi (hayat boyu) düzenlenmelidir(60). OS için egzersiz önerileri araştırmaları devam etmekle birlikte yakın tarihli bir meta-analizde progresif dirençli egzersizlerin (PRE)hem kas gücüne hem kemik mineral yoğunluğuna olan olumlu etkisi vurgulanmıştır (61). PRE ler hızı veya güce özel tasarlanabilmektedir; yavaş eksantrik ve hızlı konsantrik egzersiz kombinasyonlarının dahil edilmesinin günlük yaşam aktivitelerinde daha performans artırıcı, fonksiyonel açıdan daha işlevsel olduğu bildirilmektedir (61,62). Uygulama kolaylığı açısından direnç olarak ağırlıklı yelek giydirilerek egzersiz yapılabilir (61). Diğer bir egzersiz türü olan aerobik egzersizin de mobilite, kas gücü ve kütlesi üzerine yararlı etkileri olmakla birlikte eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon gibi komorbid durumların yönetimine de yardımcı olduğu gösterilmiştir (6, 63). Aynı zamanda aerobik egzersiz mitokondriyal biyogenezi

artırır (64). Denge egzersizleri ve postüral eğitim de vücut stabilitesinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (65). 8 haftadan uzun süren, statik denge eğitimi ve alt ekstremitelerin güçlendirilmesini içeren müdahaleler, dinamik dengeyi iyileştirerek daha fazla stabilite sağlamakta, yürüme hızına da olumlu katkısı olmaktadır (65). Etkin egzersizin tipi, süresi, sıklığı, tekrar sayısı gibi egzersiz konusunda tam standardizasyon sağlanamasa da mevcut bilgilere dayanarak, PRElerin diğer müdahalelerle kombinasyon halinde bireye özel reçetelenmesi, kas ve kemik kütlelerini iyileştirmek için en uygun strateji olabilir.

Doruk kemik kütlesi ve kas gücünü belirlemede genetik faktörlerin yanında çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında sigara ve alkol tüketiminin kemik ve kas sağlığına olumsuz etkisi iyi tanımlanmış olsa da sigarayı bırakmanın ve alkol tüketimini azaltmanın terapötik etkisi net gösterilememiştir (66, 67).

Farmakolojik müdahaleler

RANKL'a yönelik bir antikör olan Denosumab, osteoklastik aktivitede azalmaya yol açar. Spesifik olarak RANK, hızlı ve yavaş kasılan miyofiberlerin zarlarında eksprese edilen bir reseptördür ve ligand RANKL ile etkileşimi, doku dejenerasyonuna yol açan miyojenik farklılaşmayı inhibe eder (68, 69). Prospektif çok merkezli bir çalışmada Denosumab'ın kemik resorpsiyonunu koruma ve hızlı kasılan kas liflerini rolü göz önüne alındığında OS için ilaç potansiyeli olarak değerlendirileceğini vurgulanmış, çalışma sonuçları Denosumab'ın kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiğini, düşme riskini azalttığını, fiziksel performans ve kas gücü üzerinde olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiş ancak kas kütle ve fonksiyonu üzerine etkilerini doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirilmiştir (68).

Testosteron dahil androjenlerin kemik ve kasa yönelik pozitif etkileri gözlemlendiğinde OS tedavisinde bir seçenek olabilir. Ancak testosteronun steroid hormon reseptör ailesine ait reseptöre bağlanarak farklı dokularda patolojik ve fizyolojik fonksiyonlara sebep olabileceğinden hedef dokularda yalnızca yararlı etkileri destekleyen selektif androjen modülatörlerinin (SARM) üzerinde durulmaktadır (70). Dalton ve ark (71), plasebo kontrollü faz 2 klinik çalışmalarında SARM olan Enobosarm'ın hem yaşlı erkeklerde hem de postmenopozal kadınlarda fiziksel fonksiyon ve yağsız vücut kütlelerinde anlamlı derecede iyileşmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Uzun süreli etkilerinin gözlemlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Miyostatin hem kemiği hem kası olumsuz etkileyen, iskelet kası tarafından üretilen TGF-beta ailesinden bir proteindir. Miyostatin geni polimorfizmi sonucu

miyostatin aşırı üretimi olmakta; miyostatinin, Aktivin 2b reseptörü (ActR2B) ile etkileşime girmesi, miyoblast proliferasyonunda azalmaya ve kas proteinlerinin yıkımında artışa yol açmakta, kemikte de osteoblastik farklılaşmayı inhibe edebilmektedir. Dolayısıyla miyostatin inhibisyonu, OS tedavisinde hedeflenebilir (45).

Kas ve kemik gelişiminde önemli rolü olan GH ve IGF-1, OS tedavisinde aday olabilir. Çalışmalar, azalmış GH/IGF-1 ile yaşlılarda artan kırık riski ve sarkopeni arasında yakın bir ilişki olduğunu gösterse de, GH /IGF-1 tedavisi sonrasında sıvı retansiyonu, jinekomasti, glukoz intoleransı ve ortostatik hipotansiyon gibi önemli yan etkilerinin bildirilmesi, tedavi seçeneği olarak düşünüldüğünü kısıtlamaktadır (72, 73).

Enflamasyon, satellit hücre biyolojisi, hücrel anabolik yollar, hücrel süreçlerde yaşa bağlı bozukluklar üzerine yapılan araştırmalar aydınlandıkça OS tedavisinde yeni gelişmeler ortaya çıkacaktır. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede yaşlanma sürecinde proliferatif potansiyeli ve apoptoza dirençli olan, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin kaynağı olan senil hücrelerin birikiminden bahsedilmiştir (74). Ve yaşlanan hücreleri selektif olarak temizleyen senolitik bir ilaç sınıfından bahsedilmiştir. Genç farelere yaşlanan hücrelerin tranplantasyonu sonucunda, fiziksel fonksiyon bozukluğuna (yavaş yürüme hızı gibi) neden olduğu ve yaşlanmanın kendi hücrelerine de yayıldığı; genç ve yaşlı farelere uygulanan senolitik tedavinin fiziksel fonksiyonu ve sağ kalımı artırdığı bildirilmiştir (75). Diyabetik böbrek hastalığı olan doku örneklerinde senolitikler kullanılarak yaşlanan hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir (76).

İndüklenmiş pluripotent kök hücre uygulamalarına olan ilgi artmaktadır, rejenerasyonu artırarak klinik fayda sağlayabileceği belirtilmektedir (77,78).

Düzenli olarak kümelenen kısa palindromik tekrarların keşfi ile gen düzenlenmesi daha kolaylaşır hale gelmiştir, bu da sarkopeninin de dahil olduğu yaşlanma süreci ile ilişkili genlerin değiştirilmesi olasılığını akla getirmektedir (79, 80).

SONUÇ

Artan yaşlı nüfusla birlikte adından sıkça bahsedeceğimiz OS, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. OS yönetiminde risk faktörleri gözetilerek bireye özgü multidisipliner yaklaşımda bulunmalıdır. OS'nin önlenmesinde ve/ veya tedavisinde sağlıklı beslenmek ve düzenli egzersiz yapmak esastır. Henüz hiçbir ilaç, OS tedavisinde onay almamıştır. OS patofizyolojisinin ayrıntılı olarak net ortaya konması, OS'yi önlemeye yönelik farmakolojik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hirschfeld H.P, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: Where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 2781–90.
2. 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 (1):3-44.
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019, 48(1), 16–31.
4. Polito A, Barnaba E, Ciarapica D, et al. Osteosarcopenia: A Narrative Review on Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022, 17; 23(10): 5591. doi: 10.3390/ijms23105591
5. Tarantino U, Greggi C, Visconti VV et al. Sarcopenia and bone health: new acquisitions for a firm liaison. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022, 14: 1–14.
6. Fatima M, Brennan-Olsen S.L, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: Insights for the clinician. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2019; 7;11:1759720X19867009. doi: 10.1177/1759720X19867009/
7. Fahimfar N, Zahedi Tajrishi F, Gharibzadeh S, 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
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146–56
9. Cruz Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019; 393:2636-46.
10. Duque G. Osteosarcopenia: A Geriatric Giant of the XXI Century *Nutr Health Aging.* 2021;25(6):716-19.
11. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16: 290-95.
12. Scott D, Johansson J, McMillan LB, et al. Associations of sarcopenia and its components with bone structure and incident falls in Swedish older adults. *Calcif Tissue Int* 2019; 105: 26-36.
13. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 895–99.
14. Yoo JI, Kim H, Ha YC, et al. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci* 2017; 33(4): e27. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e27.
15. Berger JM, Singh P, Khrimian L, et al. Mediation of the acute stress response by the skeleton. *Cell Metab* 2019; 30(5):890-902
16. He C, He W, Hou J, et al. Bone and muscle crosstalk in aging. *Front Cell Dev Biol* 2020; 10;8:585644. doi: 10.3389/fcell.2020.585644.
17. Deb A. How Stem Cells Turn into Bone and Fat. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380:2268–70.
18. Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: Adipocytes or osteoblasts? *Cell Death Differ.* 2016; 23: 1128–39
19. Singh L, Tyagi S, Myers D, et al. Good, Bad, or Ugly: The Biological Roles of Bone Marrow Fat. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018;16: 130–37.
20. Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, et al. Myosteatorsis in the Context of Skeletal Muscle Function Deficit: An Interdisciplinary Workshop at the National Institute on Aging. *Front. Physiol.* 2020; 11: 963. doi: 10.3389/fphys.2020.00963
21. Hamrick M.W, McGee-Lawrence M.E, Frechette D.M. Fatty Infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Front. Endocrinol.* 2016; 7: 69. doi:10.3389/fendo.2016.00069
22. Rivas D.A., McDonald D.J, Rice N.P, et al. Diminished anabolic signaling response to insulin induced by intramuscular lipid accumulation is associated with inflammation in aging but not obesity. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 310, 561–69

23. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119(6):526.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.049.
24. Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Bone.* 2019;128:115053. doi:10.1016/j.bone.2019.115053
25. Chung PL, Zhou S, Eslami B, et al. Effect of age on regulation of human osteoclast differentiation. *J Cell Biochem.* 2014;115:1412-19
26. Lindsey R.C, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 432: 44–55.
27. Ferrucci L, Baroni M, Ranchelli A, et al. Interaction between Bone and Muscle in Older Persons with Mobility Limitations. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20: 3178–97.
28. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric.* 2017; 20:119–21
29. Bowser M, Herberg S, Arounleut P, et al. Effects of the activin A-myostatin-follistatin system on aging bone and muscle progenitor cells. *Exp Gerontol* 2013; 48:290–97
30. Renoud A, Ecochard R, Marchand F, et al. Predictive parameters of accelerated muscle loss in men-MINOS study. *Am J Med* 2014; 127: 554–61.
31. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Hassan E.B, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): Definitions and characteristics. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020; 21: 220–25
32. World Health Organization. Prevention and Management of Osteoporosis; WHO Technical Report Series n. 921; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2003. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42841> (Accessed: 22th January 2023)
33. Boutin RD, Yao L, Canter RJ, et al. Sarcopenia: Current concepts and imaging implications. *AJR* 2015; 205(3): 255-66.
34. Kirazlı Y. Sarkopenide Görüntüleme Yöntemleri. Eds, Kutsal YG. *Osteosarkopeni*. Ankara: Türkiye Osteoporoz Derneği; 2022. pp 49-59
35. Schweitzer L, Geisler C, Pourhassan M et al. What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 58–65.
36. Petak S, Barbu CG, Yu EW, et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom* 2013; 16: 508-19.
37. Suetta C, Haddock B, Alcazar J, 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.
38. Peppia M, Stefanaki C, Papaefstathiou A, et al. Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. *Hormones* 2017; 16: 181–93.
39. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV et al. Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: a clinical perspective. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 290–300.
40. Hamad B, Basaran S, Benlidayi I.C. Osteosarcopenia among postmenopausal women and handgrip strength as a practical method for predicting the risk. *Aging* 2019, 32, 1923–30..
41. Fathi M, Heshmat R, Ebrahimi M, et al. Association between biomarkers of bone health and osteosarcopenia among Iranian older people: The Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr.* 2021; 21: 654. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02608-w>
42. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 453–68.
43. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: a new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 849–53.
44. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, et al. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1): 31-36.
45. Buehring B and Binkley N. Myostatin—the holy grail for muscle, bone, and fat? *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11: 407–14.

46. Bermeo S, Gunaratnam K and Duque G. Fat and bone interactions. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 235–42.
47. Gomez F, Curcio C.L, Brennan-Olsen S.L, et al. Effects of the falls and fractures clinic as an integrated multidisciplinary model of care in Australia: A pre–post study. *BMJ Open* 2019; 29; 9(7): e027013. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027013.
48. Chew J, Yeo A, Yew S, et al. Nutrition mediates the relationship between osteosarcopenia and frailty: a pathway analysis. *Nutrients*. 2020;12(10):2957 doi: 10.3390/nu12102957.
49. Can B, Şanlıer N. Osteosarkopenide Beslenme Yaklaşımları: Geleneksel Derleme. *Turkiye Klinikleri J Health Sci* 2022; 7(4):1216-25
50. Mu-oz-garacha a, garcía-Fontana B, Mu-oz-Torres M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(7):1986 doi: 10.3390/nu12071986.
51. Eley H.L; Russell ST.; Tisdale M.J. Mechanism of Attenuation of Muscle Protein Degradation Induced by Tumor Necrosis Factor- α and Angiotensin II by β -Hydroxy- β -Methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295: 1417–26
52. Papadopoulou, S.K. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients* 2020; 12(5): 1293. doi: 10.3390/nu12051293.
53. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, et al. Effectiveness of creatine supplementation on aging muscle and bone: focus on falls prevention and inflammation. *J Clin Med* 2019; 8: 488. doi:10.3390/jcm8040488
54. Kutsal YG, Ozdemir O, Sarıdoğan M, et al. Osteosarkopeni: Klinik Perspektif. *Turk J Osteoporos* 2020; 26: 47-57
55. Bruyere O, Cavalier E, Reginster JY. Vitamin D and Osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20 (6):498–50
56. Landi F, Cesari M, Calvani R et al. The “Sarcopenia and Physical Frailty IN Older People: Multi-Component Treatment Strategies” (SPRINTT) Randomized Controlled Trial: Design and Methods. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017; 29: 89–100
57. Cruz-jentoft AJ, Landi F, schneider SM, 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):7
58. Lavado-garcía J, Roncero-Martin R, Moran JM, et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid dietary intake is positively associated with bone mineral density in normal and osteopenic spanish women. *pLos One*. 2018;13(1): e0190539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190539>
59. Sadeghi O, Djafarian K, Ghorabi S, et al. Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis on observational studies. *Crit Rev Food sci Nutr*. 2019;59(8):1320-33
60. Frontera WR. Rehabilitation of Older Adults with Sarcopenia: From Cell to Functioning. *Prog Rehabil Med* 2022; 7: 20220044 doi: 10.2490/prm.20220044.
61. O’Bryan SJ, Giuliano C, Woessner MN, et al. Progressive resistance training for concomitant increases in muscle strength and bone mineral density in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2022;52:1939– 60
62. Balachandran AT, Steele J, Angielczyk D, et al. Comparison of power training vs traditional strength training on physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Net Open* 2022;5:e2211623. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.11623
63. Bernabei R, Landi F, Calvani R, et al. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ* 2022;377:e068788. doi:10.1136/bmj-2021-068788.
64. Yoo, S.-Z.; No, M.-H.; Heo, J.-W.; et al. Role of Exercise in Age-Related Sarcopenia. *J Exerc Rehabil*. 2018, 14, 551–58.

65. Paillard, T. Relationship between Muscle Function, Muscle Typology and Postural Performance According to Different Postural Conditions in Young and Older Adults. *Front Physiol.* 2017; 8: 585. doi: 10.3389/fphys.2017.00585.
66. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155–162. 22
67. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737–42.
68. Miedany YE, Gaafary ME, Toth M, et al. Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 4225–32.
69. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 2019; 129: 3214–23.
70. Narayanan R, Coss C, Dalton JT. Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). *Mol Cell Endocrinol* 2018; 465: 134–42.
71. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, et al. The selective androgen receptor modulator GTx024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a doubleblind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 153–61
72. Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 214. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03236-y>
73. Sullivan DH, Carter WJ, Warr WR, et al. 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: 183–87
74. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, et al. Senolytic drugs: reducing senescent cell viability to extend health span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2021;61:779–803. doi:10.1146/annurevpharmtox-050120-105018.
75. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 2018; 24: 1246–56. doi:10.1038/s41591-018-0092-9
76. Hickson LJ, Langhi Prata LG, Bobart SA, et al. Senolytics decrease senescent cells in humans: preliminary report from a clinical trial of dasatinib plus quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine* 2019; 47:446–56. doi:10.1016/j. Ebiom.2019.08.069.
77. Yamanaka S: Pluripotent stem cell-based cell therapy – promise and challenges. *Cell Stem Cell* 2020; 27: 523– 31. doi:10.1016/j.stem.2020.09.014.
78. Cosgrove BD, Gilbert PM, Porpiglia E, et al. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. *Nat Med* 2014; 20: 255–64. doi:10.1038/nm.3464.
79. Pratt J, Boreham C, Ennis S, et al. Genetic associations with aging muscle: a systematic review. *Cells* 2019; 9: 12. doi:10.3390/cells9010012.
80. Khanal P, He L, Stebbings G, et al. Prevalence and association of single nucleotide polymorphisms with sarcopenia in older women depends on definition. *Sci Rep* 2020;10:2913. doi:10.1038/s41598-020-59722-9.

