



استئوسارکوپنی (Osteosarcopenia): اپیدمیولوژی، تشخیص و درمان - حقایق و آمار

هاوری مروتی: متخصص طب فیزیکی و توانبخشی و الکترودیباگنوز مرکز تحقیقات عصبی اسکلتی، بخش طب فیزیکی و توانبخشی، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

ID مژده ذبیحی یگانه: فوق تخصص بیماری‌های روماتولوژی مرکز تحقیقات بازتوانی استخوان و مفاصل، بیمارستان شفا یحییان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) MozhdehZabihi@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

استئوسارکوپنی،
استخوان،
عضله، افتادن،
شکستگی،
مرگ و میر

استئوسارکوپنی، (وجود استئوپنی/ استئوپروزیس و سارکوپنی) یک غول سالخورده‌گی نوظهور است که بار سلامتی جهانی و جدی دارد. آخرین مطالعات در زمینه شیوع، تشخیص و درمان استئوسارکوپنی بررسی شد. شیوع استئوسارکوپنی در جامعه مسن - ساکن در خانه بیشتر است. بیشترین میزان شیوع آن در افراد با سابقه ی شکستگی مشاهده شده است. فاکتورهای خطر مربوط به استئوسارکوپنی شامل سن بالاتر، عدم فعالیت فیزیکی، شاخص توده بدنی پایین، و توده چربی بیشتر می باشد. این افراد وضعیت تغذیه ضعیف-تری در مقایسه با افراد مبتلا به استئوپروزیس یا سارکوپنی به تنهایی داشتند، همچنین مبتلایان در مقایسه با افراد غیرمبتلا ظرفیت عملکردی ضعیف تر و اختلال تعادل بیشتری داشتند. در مقایسه با افراد غیرمبتلا احتمال افتادن و سقوط و شکستگی‌های بیشتر و مرگ زود هنگام تر بالاتر است. انتظار می رود که این سندروم در شرایط مرتبط با افزایش سن و ابتلا به بیماری پیشرفت کند که احتمالاً ناشی از زوال سیستم ایمنی ناشی از افزایش سن همگام با افزایش بی تحرکی، چاقی و نفوذ چربی به استخوان و عضله است. شواهد نشان می دهد که پاتوفیزیولوژی استئوسارکوپنی شامل پلی مورفیسیم‌های ژنتیکی، کاهش وزن گذاری مکانیکال و اختلال در عملکرد غدد درون ریز و همچنین تغییر در اثر متقابل بین ماهیچه، استخوان و سلول‌های چربی است. در غربالگری استئوسارکوپنی پزشکان باید روش‌های تصویربرداری، توان عملکردی فرد، سابقه پزشکی و فاکتورهای خطر را مدنظر قرار گیرند. درمان شامل داروهای استئوپروتیک در صورت وجود اندیکا سیون، و همچنین ورزش‌های مقاومتی پیش رونده و تعادلی با شد. برای دستیابی به حداکثر سلامت اسکلتی-عضلانی، توصیه‌های نیز باید در نظر گرفته شود. تشخیص و درمان استئوسارکوپنی بخشی از مراقبت بهداشتی روتین در آینده خواهد بود. برای بهتر ساختن نتایج درمان، مطالعات بیشتری از نظر اتیولوژی و بیومارکرها و درمان‌های هدفمند لازم است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Morovati H, Zabihyeganeh M. Osteosarcopenia: Epidemiology, Diagnosis, Treatment. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 267-282.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Review Article

Osteosarcopenia: Epidemiology, Diagnosis, Treatment

Haravi Morovati: Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mojdeh Zabihyeganeh: Associate Professor of Rheumatology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(*Corresponding author) Mozhdehzabihi@gmail.com

Abstract

Background & Aims: Osteosarcopenia, the presence of osteopenia/osteoporosis and sarcopenia, is an emerging geriatric giant, which poses a serious global health burden.

Methods: The latest studies conducted in recent years in the field of pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia were reviewed.

Results: Getting old and being healthy is contingent on maintaining the integrity of several physiological systems such as the musculoskeletal system which is important for both human movement and storing calcium and glucose. As individuals get to their sixtieth, their muscle mass and bone minerals will decrease and the elderly will become susceptible to sarcopenia and osteoporosis. According to the World Health Organization, the definition of osteopenia and osteoporosis is a T score of less than -1 and -2.5 standard deviations, respectively. Sarcopenia is defined by cut-off amounts for low muscle mass, strength, and/or functional capability and is related to different metabolic conditions. Both diseases have common risk factors and are associated with falls, frailty, fractures, hospitalizations, and mortality as well as causing an increase in healthcare expenses. These disorders put a heavy burden on societies, especially the geriatric population to the extent that in 2010 there were 27.5 million people diagnosed with osteoporosis in the European Union. Osteosarcopenia is defined as low bone density and low muscle mass. As in individual ages, the prevalence of osteosarcopenia increases as well with 59.4 percent and 48.3 percent in men and women above 75 years old. It has been shown in a study of 590 post-menopausal women that the risk for osteoporosis will be 12.9 times higher in the presence of sarcopenia. A recent study of 3334 older individuals reported that individuals with sarcopenia (compared with no sarcopenia) had lower BMD when employing the 2019 European definition of sarcopenia. So there is a bidirectional relationship between osteoporosis and sarcopenia, which results in the development of osteosarcopenia. Major risk factors for this disorder are age and sex, however body mass index and physical activity are reversely related to osteosarcopenia and high fat mass will increase its risk. Glycine-N-acyltransferase (GLYAT) genes polymorphisms, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), and myocyte enhancer factor-2 (MEF2C) are related to muscle atrophy and bone loss. Furthermore, genetic traits determine peak muscle and bone volume in early life which may be a mechanism for delaying sarcopenia and osteoporosis in old ages.

In comparison with non-osteosarcopenic subjects, the risk of falls (ORs: 2.83–3.63; $P < 0.05$) and fractures (ORs: 3.86–4.38; $P < 0.05$) is significantly higher in osteosarcopenic older individuals attending a falls and fractures clinic. The risk of a minicurrence of a minimal-trauma or no trauma fracture when the patient is sarcopenic was also reported to be much greater than in non sarcopenic older persons (relative risk 1.37, 95% CI 1.18–1.58).

It has been suggested that clinicians should be alert to the fact that, recognition of one of these conditions makes the investigation for the other one necessary because of their co-occurrence. A physical examination must be typical in the comprehensive geriatric investigation. But additional physical assessments are needed to diagnose sarcopenia. Physical assessments are considered to assess muscle strength (grip strength, sit to stand test) or functional capacity (gait speed, short physical performance battery, timed up and go test). The two most used and accurate assessments are gait speed grip power Osteosarcopenia cannot be screened and there

Keywords

Osteosarcopenia,
Bone,
Muscle,
Falls,
Fractures,
Mortality

Received: 08/04/2023

Published: 10/06/2023

is no efficient tool for predicting this condition, but there are tools for osteoporosis and sarcopenia such as SARC-F questionnaire which is highly specific and most accurate. Bone Marrow Densitometry through DXA is used for osteoporosis in individuals with age more than 50, post-menopausal women, adults with Rheumatoid Arthritis and adults who are on corticosteroid medications. FRAX[©] is the best tool for risk stratification of osteoporosis. Increased risk for falls and following fractures are identifiable by testing for 25 OH vitamin D, serum calcium, parathyroid hormone and serum testosterone. BMD and muscle mass assessment are the essentials of osteosarcopenia workup. DXA is the greatest tool to assess BMD accurately, and has the benefits of estimating the lean body mass and appendicular lean mass in an accurate manner. Bioelectrical impedance analysis which assesses the fat-free mass, peripheral quantitative computerized tomography, muscle cross-sectional area and intramuscular adipose tissues and magnetic resonance imaging. A new technique named as the D3-creatine dilution method has been found to have strong associations with falls, fractures and risk of mortality in old men. This technique needs further assessment to be considered a typical clinical tool.

Resistance training exercises which stimulate muscle protein synthesis and the activity of osteoblasts will improve the activity of older individuals with osteosarcopenia. In addition, this kind of exercise will also improve the cardiometabolic and cognitive health in different populations. This kind of exercise is recommended for preventing osteosarcopenia. As the ability of muscles to absorb dietary amino acids will decline with age, supplementation with dietary proteins in addition to resistance exercises is proposed as an ideal therapy for maintaining the optimal musculoskeletal function in older adults. Whey protein which is rich in Leucine and stimulates mTORC1 in skeletal muscles is the best way to increase muscle protein synthesis on condition that the individual has optimal vitamin D levels. The most prevalent micronutrient in bone structure is calcium and its kinetic is remarkable in muscle contractility force. It has been offered that 1000–1300 mg/day of calcium should be administered in populations with insufficient diets. Creatine is also believed to boost the exercise induced increase in muscle mass and also it causes an increase in bone density.

Peripheral DXA, quantitative computerized tomography and radiographic absorptiometry are alternative techniques to DXA that estimate BMD include. Most older adults who experience a low-trauma fracture have BMD in the normal or osteopenic range. BMD assessment techniques are highly sensitive but not so specific for prediction of fracture.

Although there is no FDA approved drug for sarcopenia, there are numerous drugs for osteoporosis including antiresorptive (denosumab, bisphosphonates), anabolic (teriparatide, abaloparatide), antisclerostin (romosozumab), and hormonal (hormone replacement therapy, selective oestrogen receptor modulators) agents. Adults with T score of -2.5 or less on DXA, or a FRAX[©] 10-year fracture risk of $\geq 3\%$ at the hip or $\geq 20\%$ for any other osteoporotic fracture will mostly benefit from antiresorptive or anabolic treatment. Denosumab which is a RANK ligand inhibitor has promising effects on bone and muscle and those who consume this drug experience significant increase in lean body mass and handgrip strength; however bisphosphonates have no such effects. Osteosarcopenia requires ongoing monitoring and assessment of falls and fracture risk, quality of life impact, and response to treatment.

Conclusion: Osteosarcopenia is a hot topic in geriatric research. Lifestyle, genetic, mechanical factors and endocrine factors are altogether effective in occurrence of osteosarcopenia. Resistance training exercise and nutritional supplementation is a way to hinder osteosarcopenia. There is a definite need for further clinical trials for investigating pharmacologic interventions for this condition and providing new diagnostic methods, screening tools and therapies.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Morovati H, Zabihyeganeh M. Osteosarcopenia: Epidemiology, Diagnosis, Treatment. Razi J Med Sci. 2023;30(3): 267-282.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

سالخوردگی سالم به توانایی حفظ ظرفیت اندوخته‌ی سیستم‌های فیزیولوژیکی چندگانه بستگی دارد. از بین آنها، سیستم اسکلتی-عضلانی نه تنها انسان را قادر به حرکت کردن و راه افتان می‌کند، بلکه همانند سایت اصلی ذخیره متابولیکی نیز عمل می‌کند (به عنوان مثال استخوان به عنوان مخزن کلسیم و ماهیچه به عنوان مخزن گلوکز عمل می‌کند). با اینحال، زمانی که شخص به دهه ششم زندگی خود می‌رسد، چگالی مواد معدنی استخوان [Bone mineral density (BMD)] $\sim 1-1/5\%$ (در سال) و توده عضله ($\sim 1\%$ در سال) و قدرت عضله ($\sim 3-2/5\%$) (۱،۲) به صورت پیشرونده کاهش پیدا می‌کند، که زمینه را برای ریسک استئوپروزیس و سارکوپنی فراهم می‌سازد - دو بیماری که طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (International Classification of Diseases) آنها را در طبقه‌بندی پزشکی فهرست کرده‌اند.

سازمان جهانی بهداشت استئوپنی را با امتیاز T معادل یا کمتر از -۱ تا -۲/۵- انحراف معیار از پیک توده ی استخوانی در افراد جوان و سالم تعریف کرده است، استئوپروزیس نیز با امتیاز T معادل یا کمتر از -۲/۵- انحراف معیار از پیک توده استخوانی افراد سالم و جوان یا در صورت وجود شکستگی ناشی از ضربه کوچک (Minimal-trauma fracture) مشخص می‌شود (۳). این بیماری اسکلتی توده ی استخوان را کاهش داده و قدرت استخوان را دچار مشکل می‌کند (۳). از سوی دیگر، سارکوپنی با کاهش توده عضلانی، کاهش قدرت و / یا ظرفیت عملکردی پایین تر از مقادیر مشخص تعریف می‌شود (۴) و با مجموعه شرایط متابولیکی فرد در ارتباط است (۵). هر دو بیماری ریسک فاکتورهای مشترکی دارند (۳، ۶) و شدیداً با ناستواری (Frailty)، افتادن، شکستگی، بستری در بیمارستان و مرگ و میر (۷-۹) مرتبط هستند و همچنین باعث افزایش شدید در هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی می‌شوند.

تنها در سال ۲۰۱۰ به ترتیب ۵/۵ و ۲۲ میلیون مرد و زن مبتلا به استئوپروزیس در اتحادیه اروپا وجود داشتند که علت تقریباً ۳/۵ میلیون شکستگی استخوانی و هزینه‌های بیش از ۳۷ میلیارد یورو شدند (۱۰)، پیش‌بینی می‌شود این مقدار تا سال ۲۰۲۵، ۲۵ درصد

افزایش پیدا کند. همچنین، با استفاده از داده‌های طولی حاصل از کارآزمایی هرتفوردشایر (Hertfordshire trial) ضعف عضلانی (که با کاهش قدرت در مشت کردن (Low grip strength) مشخص می‌شود) با هزینه سالانه ۲۷۰۷ پوند به‌ازای هر شخص در انگلستان همراه بود که کل هزینه آن در سال ۲۰۱۸، ۲/۵ میلیارد پوند برآورد شد (۱۱). جمعیت سالخورده که ساکن در خانه و نیازمند تسهیلات مراقبت از سالمندان هستند، در حال حاضر به شکل وحشتناکی، کمتر راه می‌روند و بیشتر می‌خورند که روند را به سمت فنوتیپ MSK با توده استخوانی و عضلانی کم و افزایش چربی اکتویپیک می‌برند و ممکن است به صورت استئوسارکوپنی ظاهر شود (۶).

اصطلاح استئوسارکوپنی اولین بار توسط دوکزگk و همکاران او (۶) برای توصیف گروهی از اشخاص مسن که مبتلا به استئوپروزیس و سارکوپنی بصورت همزمان بودند استفاده شد. شایان ذکر است که استئوسارکوپنی یک سندروم منحصر به فرد است که با ترکیبی از تراکم پایین استخوان (استئوپنی/ استئوپروزیس) و توده کم عضلانی، قدرت پایین و یا ظرفیت عملکردی کم (سارکوپنی) تعریف می‌شود (۳). در نتیجه پیری جمعیت که شاهد افزایش جمعیت افراد مسن (≤ 60 سال) از ~ 841 میلیون در سال ۲۰۱۳ تا ~ 2 میلیارد تا سال ۲۰۵۰ خواهیم بود (افزایش نسبی ۹٪) شیوع استئوسارکوپنی نیز افزایش پیدا خواهد کرد که باعث تعداد بیشتر افتادن‌ها، شکستگی‌ها و بستری‌های بیمارستانی می‌شود. هدف این مقاله افزایش آگاهی در مورد سندروم MSK که کم‌اهمیت در نظر گرفته می‌شود و ارائه مروری کلی بر اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی، تشخیص و درمان استئوسارکوپنی به پزشکان است.

استئوپروزیس و سارکوپنی: استئوسارکوپنی

از دست دادن عضله و استخوان در افراد مسن اغلب باهم اتفاق می‌افتند و مطالعات بسیاری ارتباطی قوی بین اجزای استئوسارکوپنی (استئوپروزیس و سارکوپنی) استئوسارکوپنی را نشان داده‌اند (۱۲). در گروهی از ۵۹۰ زن یائسه فنلاندی، افراد مبتلا به سارکوپنی در مقایسه با افرادی که به سارکوپنی مبتلا نبودند

فیزیکی مداوم در سن بالا یا در شرایط عدم کارکرد (شکستگی استخوان لگن، استراحت در رختخواب) منجر به آتروفی بافت‌های استخوان (۳،۵) می‌شود، درحالی‌که افزایش فعالیت فیزیکی منجر به افزایش حجم عضلانی و افزایش توده استخوانی می‌شود (۱۸). سوم اینکه متابولیسم هردو بافت مشابه است، چون وجود و دسترس به آمینو اسید مقدار تجزیه یا تولید پروتئین در ماهیچه را تعیین می‌کند و درعینحال با فعال کردن سنتر کلاژن در ایجاد ماتریکس استخوان نقش دارد (۱۹). با افزایش سن، حساسیت سیستم MSK برای استفاده از پروتئین و ویتامین D خوارکی رو به کاهش می‌گذارد و ممکن است یک فاکتور خطر دارای همپوشانی باشد که باعث کاتابولیسم بیشتر هر دو سیستم استخوان و عضله مشترک می‌شود (۳). این مواد مغذی همچنین میزان پروتئین‌های سلولی و فاکتورهای رشد را از طریق تسهیل ترشح Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)، مهار ترشح هورمون پاراتیروئید و تسهیل جذب کلسیم تنظیم می‌کنند و همه این موارد در فعالیت‌های کینتیک عضله و استخوان نقش دارند (۱۹). فاکتورهای هورمونی نیز در استئوسارکوپنی نقش دارند.

برای مثال، تستسترون و استروژن پایین به شدت با آتروفی عضله و از دست رفتن استخوان به ترتیب در مردان و زنان ارتباط دارد (۳،۶). بررسی‌های بسیاری از مدل‌های حیوانی و انسانی نیز نشان می‌دهند که غلظت کم هورمون رشد و مشتق آن یعنی IGF-1 باعث اختلال در بازسازی (Remodelling) استخوان و سوخت و ساز پروتئین در ماهیچه می‌گردد (۲۰).

درعینحال که فاکتورهای ژنتیکی، مکانیکی و هورمونی مذکور ممکن است تاحدی ارتباط بین از دست رفتن استخوان و ماهیچه را با افزایش سن توضیح دهد، اما شواهد تجمیعی نشان می‌دهد که فاکتورهای موضعی و سیستمیک دیگری نیز در این پروسه نقش دارند. در واقع، سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در بافت همبند (ماهیچه، استخوان و چربی) در پانوزن استئوسارکوپنی دخیل دانسته می‌شوند (۶). برای مثال، میوکین‌های مشتق از ماهیچه (Muscle-

۱۲/۹ برابر ریسک بیشتری (۹۵٪ فاصله اطمینان ۳/۱-۵۳/۵) برای داشتن استئوپروزیس داشتند (۱۳). از بین گروه ۲۳۲ نفری از افراد مسن، افراد مبتلا به سارکوپنی ۵ برابر ریسک بیشتری در پیشرفت استئوپروزیس داشتند (۹۵٪ CI ۱۹/۴۱-۱/۱۶). دو مطالعه مقطعی بعدی (۱۴، ۱۵) و یک مطالعه طولی نشان دادند که استئوپروزیس به شدت ریسک سارکوپنی را افزایش می‌دهد و بالعکس. مطالعه اخیر در بین ۳۳۳۴ فرد بزرگسال نشان داد که افرادی که احتمالاً به سارکوپنی مبتلا هستند و افرادی که سارکوپنی در آنها تایید شده است (در مقایسه با افرادی که به سارکوپنی مبتلا نیستند)، بر اساس تعریف اروپایی سال ۲۰۱۹ در مورد سارکوپنی، BMD پایین‌تر و ساختار استخوانی سست‌تری در مناطق مختلف آناتومیکی داشتند (۱۷) همانطور که مشاهده شد، ارتباطی دو سویه بین استئوپروزیس و سارکوپنی وجود دارد که منجر به پیشرفت استئوسارکوپنی می‌شود.

پاتوفیزیولوژی

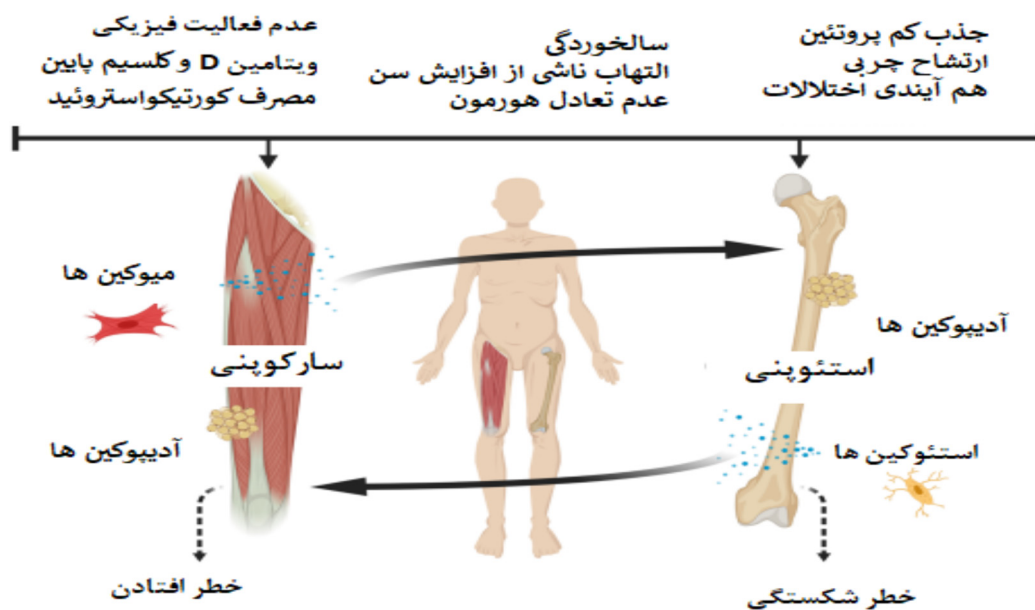
فاکتورهای زیادی می‌توانند پاتولوژی استئوسارکوپنی را شرح دهند. اول اینکه پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های Glycine-N-acyltransferase (GLYAT)، Methyltransferase like 21C (METTL21C)، Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) و Myocyte enhancer factor-2 (MEF2C) با آتروفی عضله و از دست دادن استخوان همراه هستند (۳،۶). علاوه بر این صفات ژنتیکی فردی و منحصر به فرد هر شخص پیک حجم استخوان و عضله را در اوایل زندگی مشخص می‌کنند (۳، ۶)، که ممکن است مکانیسمی برای به تاخیر انداختن سارکوپنی و استئوپروزیس در اواخر زندگی باشند. دوم اینکه افزایش بار مکانیکی و نیروی وارد شده به استخوان (از طریق وزن‌گذاری و نیروی گرانشی زمین به عنوان نیروی خارجی یا انقباضات عضلانی به عنوان نیروی داخلی) از عضله به استخوان منتقل می‌شود که عامل محرک مکانیکی برای حفظ تراکم استخوان است (۳، ۶). درواقع، عدم فعالیت

استئوسارکوپنی در حال شکل‌گیری است، و همچنین فاکتورهای کاتابولیک متعددی در نتیجه زوال سیستم ایمنی ناشی از افزایش سن، نقشی دوسویه در ماهیچه و استخوان را دارند. (شکل ۱).

اپیدمیولوژی شیوع

در بین جمعیت‌های ساکن در خانه، شیوع استئوسارکوپنی متناسب با بالا رفتن سن افزایش پیدا می‌کند (مردان: ۱۴/۳٪ (۶۰-۶۴ سال) تا ۵۹/۴٪ (≤ 75 سال)؛ زنان: ۲۰/۳٪ (۶۰-۶۴ سال) تا ۴۸/۳٪ (≤ 75 سال)) (۲۳) و شیوع در زنان (۵/۶٪-۲۵/۸۲٪) بیشتر از مردان (۴-۱۶/۳۲ درصد) است (۱۲). افراد مسن با سابقه‌ی شکستگی در اثر ضربه کوچک (~۴۶٪) یا سابقه‌ی شکستگی استخوان خلف لگن (Post-hip fracture) (۱۷/۱-۹۶/۳٪) بیشترین میزان شیوع استئوسارکوپنی را نشان می‌دهد (۱۲)، که اهمیت سالخوردگی و ابتلا به چند بیماری (Multimorbidity)

(derived myokines) مثل میوستاتین (myostatin)، فولیستاتین (Follistatine) و آیریزین (Irisin) بر بازسازی استخوان تأثیرات مستقیمی دارند، میوستاتین القاکننده استئوکلاست‌زایی است، و بر عکس فولستاتین و آیریزین تحلیل استخوان را مهار می‌کند (۳). در مقابل، استئوکالسین (Osteocalcin) و کانکسین (Connexin) ۴۳، استئوکین‌های مشتق شده از استخوان-Bone (derived osteokines)، به ترتیب بر آنابولیسیم و کاتابولیسیم ماهیچه تأثیرات تعدیل‌کننده‌ای دارند (۶). نهایتاً، سالخوردگی با تجمع چربی در مغز استخوان و در داخل عضلات مرتبط است که این سلولهای چربی آدیپوکین‌هایی (Adipokines) که به عنوان عامل آپوپتوز میوسیت‌ها و استئوسیت‌ها شناخته می‌شوند را ترشح می‌کنند (۲۱). اخیراً ثابت کرده‌ایم که در استخوان و ماهیچه افراد پیر اسید چرب پالمیتیک اسید به بیان بالایی دارد که برای بافت اطراف خود محیط لیپوتوکسیک ایجاد می‌کند (۲۲). همانطور که مشاهده شد، پاتوفیزیولوژی



شکل ۱- فاکتورهای خطر، اثرات متقابل ماهیچه - استخوان (میوکین‌ها، استئوکین‌ها، آدیپوکین‌ها) و پاتوفیزیولوژی استئوسارکوپنی (comorbidity): هم‌آیندی اختلالات

پیامدهای بالینی

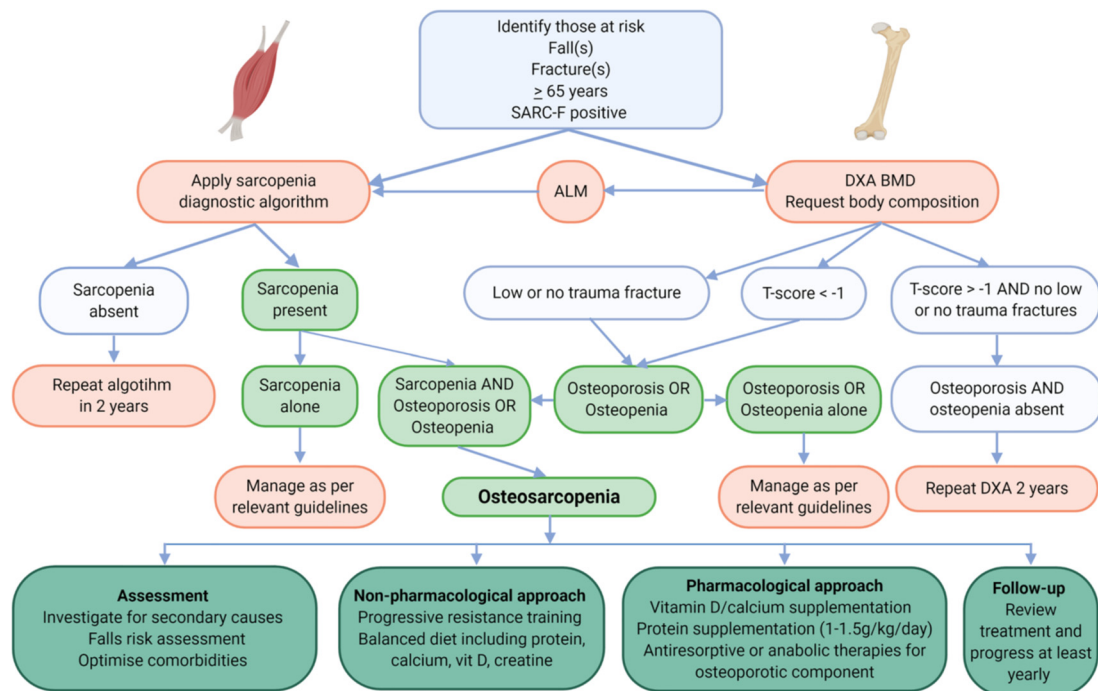
افراد مبتلا به استئوسارکوپنی در مقایسه با افراد غیر مبتلا و دارای سارکوپنی به تنهایی، با افزایش خطر بیشتری برای افتادن (ORs: ۲,۸۳-۳,۶۳; $p < 0.05$) و شکستگی‌ها (ORs: ۳,۸۶-۴,۳۸; $p < 0.05$)، مواجه هستند. (۷).

ریسک وقوع شکستگی بر اثر ضربه کوچک یا شکستگی بدون ضربه (Minimal-trauma or no trauma fracture) در مبتلایان به سارکوپنی بسیار بیشتر از افراد مسنی است که به سارکوپنی مبتلا نیستند (ریسک نسبی ۱,۳۷، ۹۵٪ CI ۱,۱۸-۱,۵۸) (۱۲)، متوالاً نیز اخیر این یافته را اثبات می‌کند (۲۶). در افراد دچار شکستگی استخوان لگن، خطر مرگ و میر در بیماران مبتلا به استئوسارکوپنی، بیشتر بوده است (نسبت خطر (پیگیری یک ساله): ۱,۸۴، ۹۵٪ CI: ۰,۶۹/۹۲-۰,۴۰/۴۰، $p = 0.023$) (۹). در مقابل این یافته‌ها، دو مطالعه طولی در مردان استرالیایی افزایش ریسک افتادن، شکستگی یا مرگ و میر در مبتلایان به استئوسارکوپنی را، فراتر از افراد مبتلا به استئوپروزیس یا سارکوپنی به تنهایی نشان داد (۲۷,۲۸). عدم تجانس بین یافته‌های مطالعات احتمالاً به استفاده متناقض از تعاریف مختلف سارکوپنی مربوط می‌شود. علاوه بر این، اکثر این مطالعات از برآوردهای حجم عضله با استفاده از روش جذب اشعه ایکس با انرژی دو گانه (Dual-energy X-ray absorptiometry) استفاده می‌کردند که با حجم دیگر اندام‌ها و بافت‌های همبند ممکن است تداخل داشته باشد و در نتیجه دقیق نباشد. کارآزمایی‌های طولی بیشتر برای مشخص کردن این امر لازم هستند که آیا افراد مبتلا به استئوسارکوپنی در معرض خطر بیشتر سقوط، شکستگی و مرگ زود هنگام‌تر در صورت مقایسه با ابتلا به سارکوپنی یا استئوپروزیس به تنهایی هستند یا خیر. این کارآزمایی‌ها بهتر است از اندازه‌گیری مستقیم توده عضله مثل استفاده از روش رقیق‌سازی کراتین (Creatine dilution method) بهره‌برند که مشخص شده است پیش‌بینی‌کننده قوی افتادن‌ها و شکستگی‌ها است، درحالی‌که با برآورد حجم عضله با استفاده از DXA نتایج

را در بروز استئوسارکوپنی نشان می‌دهد. تفاوت‌های زیادی در مطالعات تعیین میزان شیوع استئوسارکوپنی در جمعیت‌های به ظاهر مشابه وجود دارد که دلیل آن، اختلاف در تعاریف موجود برای سارکوپنی و در نتیجه طبقه‌بندی‌های نادرست قابل توجه ناشی از آن است؛ در مقابل تعریف استئوپنی/ استئوپروزیس در سرتاسر جهان یکی است.

فاکتورهای خطر

همانطور که در بالا مورد تأکید قرار گرفت، فاکتورهای خطر متداول برای استئوسارکوپنی سن و جنسیت هستند. مطالعه اخیر بر پایه جمعیت ۲۳۵۳ فرد بالغ مسن ساکن در خانه نیز نشان داده است که میزان شاخص توده بدنی (Body mass index) (مردان: ۰/۸۴-۰/۸۱، ۹۵٪ CI ۰/۸۸-۰/۸۰، زنان: ۰/۷۷-۰/۶۴، ۹۵٪ CI ۰/۷۴-۰/۸۸) و میزان فعالیت فیزیکی (۰/۶۴، ۹۵٪ CI ۰/۷۴-۰/۸۸) بدون تفکیک جنسیت) با بروز استئوسارکوپنی رابطه معکوس دارند، در حالی‌که توده چربی بیشتر، ریسک ابتلا را افزایش داد (مردان: ۱/۴۶، ۹۵٪ CI ۱/۱۱-۱/۹۲؛ زنان: ۲/۲۵، ۹۵٪ CI ۱/۱۷-۲/۹۵) (۲۳). همچنین در مطالعات نشان داده شده که به ازای هر سال داشتن تحصیلات مدرسه‌ای، شیوع استئوسارکوپنی ۳٪ در مردان با کاهش روبرو بوده است. (۰/۹۷، ۹۵٪ CI ۰/۹۵-۰/۹۹) (۲۳). در مطالعه دیگر بین ۱۴۸ بیمار سالخورده، افراد مبتلا به استئوسارکوپنی در مقایسه با افرادی که تنها مبتلا به استئوپروزیس یا سارکوپنی بودند، در معرض خطر سوء تغذیه بیشتری قرار داشتند (امتیازات ارزیابی تغذیه حداقلی: $8/50 \pm 2/52$) (۲۴) و از بین ۲۵۳ فرد استرالیایی مسن، استئوسارکوپنی با تعادل ضعیف‌تر ظرفیت عملکردی کمتر همراه بوده است (محدوده نسبت‌های برتری (Odds ratios) از ۲/۵۶ تا ۷/۱۹: $p < 0.05$). همچنین در مطالعات دیگر افراد مبتلا به استئوسارکوپنی در مقایسه با افرادی که تنها به استئوپروز یا سارکوپنی مبتلا بودند قدرت عضلانی و عملکرد اجرایی پایین‌تری داشتند (۱۷,۲۵).



شکل ۲- الگوریتم بالینی برای ارزیابی و مدیریت استئوسارکوپنی (ALM) Appendicular lean mass: توده بدون چربی اندامی، BMD: تراکم مواد معدنی استخوان، DXA: جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه.

اینگونه نبوده است. (۲۹).

رویکردی را نشان می‌دهد که پزشکان می‌توانند در ارزیابی و مدیریت افراد مسن در معرض خطر استئوسارکوپنی بکار ببرند.

ارزیابی بالینی

در حال حاضر افراد مبتلا به استئوپروزیس و سارکوپنی کمتر از حد واقعی تشخیص داده می‌شوند و همچنین مبتلایان درمان نا کافی دریافت می‌کنند. توصیه‌های جدی برای بیماریابی فعال برای هردو مورد استئوپروزیس/استئوپنی و سارکوپنی وجود دارد (۴). شناسایی هر یک از این شرایط با توجه به میزان بالای بروز همزمان استئوپروزیس/استئوپنی و سارکوپنی در افراد مسن تحقیقات مربوط به استئوسارکوپنی را گسترش خواهد دهد (۴). قبلاً با دلایل منطقی نشان داده‌ایم که استئوسارکوپنی باید به عنوان یک مولفه جدایی‌ناپذیر در ارزیابی جامع سالخوردگان در نظر گرفته شود (۳۰). در واقع، ارزیابی استئوسارکوپنی مستلزم بررسی شرح حال کامل (از جمله پزشکی، اجتماعی، افتادن‌ها، شکستگی‌ها و سوابق دارویی)، تشخیص فاکتورهای خطر، ارزیابی‌های فیزیکی و معاینات هدفمند است (۳۰). شکل ۲ طرحی کلی در مورد

شرح حال، غربالگری و تشخیص فاکتور خطر

گرفتن شرح حال جامع از بیمار به پزشک امکان تشخیص خردمندانانه‌ی ریسک فاکتورها، علل و پیامدهای استئوسارکوپنی را می‌دهد و نهایتاً منجر به توصیه‌های درمانی فردمحور خواهد شد. با توجه به میزان بالای ابتلا به اختلالات حسی و شناختی در افرادی که در معرض بیشترین ریسک ابتلا به استئوسارکوپنی هستند، اخذ شرح حال از خانواده، بستگان درجه اول، مراقبین و متخصصان سلامت ممکن است لازم باشد. بین علل بالقوه استئوپروزیس/استئوپنی و سارکوپنی همپوشانی قابل توجهی وجود دارد و با همدیگر ممکن است علل اولیه یا ثانویه در نظر گرفته شوند. در نبود هرگونه علت ثانویه مشخص، علل اولیه ممکن است سن‌محور و مرتبط با افزایش سن باشند. علل ثانویه ممکن است به بیماری همزمان، سوءتغذیه و داروها

جدول ۱- علل ثانویه استئوسارکوپنی

تغذیه و داروهای مربوطه	فعالیت‌های مربوطه	بیماری‌های مربوطه
تغذیه: مصرف زیاد الکل، کاشکسی (Cachexia) وزن پایین بدن، جذب کم پروتئین، جذب کم ویتامین‌های محلول در چربی، سوءجذب، سیگار کشیدن داروها: گلوکوکورتیکوئید، داروهای شیمی درمانی، هپارین، داروهای ضد صرع، مهارکننده‌های آروماتاز، آگونیست‌های GnRH، تیروکسین اضافی	بستری در خانه (Bedridden state) بستری در بیمارستان روزمردگی (Institutionalization) کمبود وزن طولانی‌مدت سبک زندگی بی‌تحرك وضعیت اجتماعی-اقتصادی	بیماری اندوکراین: دیابت شیرین نوع ۲، هیپوگنادیسم، یائسگی زودرس، اختلالات تیروئید، هیپرکلسیوری، بیماری پاژه (Paget's disease)، کورتیزول اضافی (Cortisol excess)، هیپوگنادیسم بیماری‌های التهابی: رماتیسم مفصلی بدخیمی‌ها: سرطان [خون و اندام سالید (توپر)] نارسایی ارگان‌ها: نارسایی قلب، ریه، کبد، کلیه یا مغز

گیرد (۳۰). ۷ ابزار معتبر برای طبقه‌بندی میزان خطر در افراد مبتلا به استئوپوروزیس وجود دارد؛ بااینحال FRAX© بیشترین ابزار مورد استفاده و استناد است. FRAX© رامی‌توان در نبود BMD استفاده کرد (مثلاً در شرایطی که منابع ضعیف هستند) و در ۸۰ درصد جمعیت جهان تایید شده است (۳۰).

معاینه فیزیکی

معاینه فیزیکی در ارزیابی جامع افراد سالخورده باید به صورت روتین انجام شود. البته، ارزیابی‌های فیزیکی بیشتر برای تشخیص سارکوپنی لازم هستند. ارزیابی‌های فیزیکی شامل سنجش قدرت عضله [قدرت مشت کردن (Grip strength)، آزمون بر خاستن و نشست (Sit to stance test)] یا سنجش ظرفیت عملکردی [سرعت راه رفتن، آزمون عملکرد فیزیکی کوتاه (Short physical performance battery)، آزمون زمان بلند شدن و رفتن (Timed up and go test)، آزمون ۴۰۰ متر پیاده‌روی (400 m walk test)] است. دو مورد از پرمصرف‌ترین و معتبرترین ارزیابی‌ها قدرت مشت کردن و سرعت راه رفتن است (۳۱). پزشکان باید در استفاده از این سنجش‌ها بجای یکدیگر مراقب باشند؛ چون تست‌های مختلف ارزیابی عملکرد و قدرت منجر به طبقه‌بندی‌های متفاوت سارکوپنی در جمعیت‌ها و

مربوط باشند (جدول ۱). علاوه‌براین، پزشکان باید سابقه‌ی کامل افتادن‌های بیمار را، خصوصاً برای معاینه هدفمند و انجام مداخله برای فاکتورهای خطر افتادن‌های قابل اصلاح و تعدیل تکمیل کنند. هیچ‌گونه ابزار محاسبه خطر یا غربالگری معتبری برای استئوسارکوپنی وجود ندارد. بااینحال، برای استئوپوروزیس و سارکوپنی ابزارهای متعددی در دسترس پزشکان است.

SARC-F، یک پرسشنامه پنج امتیازی سارکوپنی است که در اکثر دستورالعمل‌های اجماعی بین‌المللی اخیر پیشنهاد می‌شود (۳۱). SARC-F به دلیل حساسیت متوسط و اختصاصیت بالا در تشخیص افراد مبتلا به سارکوپنی شدید دقیق‌ترین پرسشنامه است. SARC-F در جمعیت‌های بین‌المللی و چندنژادی تایید شده است (۳۱). در مقابل، اجماع نظر مشخصی در مورد غربالگری استئوپوروزیس وجود دارد و در صورت تحقیق و بررسی با استفاده از آزمایش BMD از طریق DXA بهتر است که مدنظر قرار گیرد. بهتر است BMD در تمامی افراد بالای ۵۰ سال و در معرض خطر شکستگی یا دارای شکستگی قبلی، زنان یائسه و مردان بالای ۷۰ سال یا افراد مبتلا به بیماری (مثل رماتیسم مفصلی) یا افراد در حال مصرف داروهای مثل (کورتیکواستروئیدها) که باعث از دست رفتن استخوان می‌شوند، مدنظر قرار

افراد می‌شود (۳۳).

بررسی‌ها

بررسی‌های هدفمند که به فاکتورهای خطر قابل اصلاح و قابل تشخیص در ارزیابی فیزیکی و سوابق می‌پردازند، می‌توانند بر اساس ظن پزشکی مورد نیاز باشند. اکثر عمل‌های ثانویه پاتولوژی که باعث افزایش ریسک افتادن و شکستگی‌ها می‌شوند را می‌توان از طریق آزمایش 25(OH) ویتامین D سرم، کلسیم و هورمون پاراتیروئید و تستسترون سرم (در مردان) شناسایی کرد (۳۴). با اینحال، در مورد استئوسارکوپنی بررسی‌های خاصی به منظور تشخیص و مدیریت درمان لازم است.

حجم عضله، مقدار یا کیفیت آن و BMD از موارد تمرکز بررسی‌ها در معاینه تخصصی استئوسارکوپنی است. برای تشخیص ویژگی و اندازه‌گیری مقدار عضله و استخوان، ابزارها و تکنیک‌های متعددی در دسترس پزشکان و محققین است. DXA متداول‌ترین ابزار در طب بالینی و تحقیقات برای تعیین دقیق BMD و همچنین پاسخ به درمان استئوپروزیس است. DXA مزیت دوگانه ارائه برآورد دقیق از توده بدون چربی در بدن و توده بدون چربی اندامی (ALM) را دارد که با حجم عضلانی هم‌بستگی دارد (البته بیش از مقدار واقعی تخمین می‌زند). ALM (که بر اساس شاخص توده بدنی (kg/m^2) یا قد فرد (m) برآورد می‌شود) مولفه اکثر تعاریف سارکوپنی اخیر و دستورالعمل‌های طب بالینی است (۳۱). البته، ارزش ALM در تعاریف سارکوپنی، خصوصاً با توجه به فقدان ارتباط مستقل آن با برخی از پیامدهای منفی در افراد مسن، زیر سوال رفته است (۳۶).

تکنیک‌های دیگر مورد استفاده در ارزیابی کیفیت یا کمیت ماهیچه شامل آنالیز ایمپدانس بیو الکتریکی (Bioelectrical impedance analysis) که توده بدون چربی برآورد می‌کند، سی تی اسکن کمی محیطی (computerized Peripheral quantitative tomography) که ساختار استخوان و سطح مقطع عرضی ماهیچه و بافت‌های چربی داخل عضلانی را

برآورد می‌کند و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic resonance imaging) که حجم عضله کوچک را اندازه می‌گیرد، است. تکنیک جدید برای اندازه‌گیری حجم عضله، روش رقیق‌سازی کراتین D3 است که اخیراً مشخص شده است ارتباط قوی با ریسک افتادن، شکستگی و مرگ و میر در مردان مسن دارد (۳۵). این تکنیک پیش از آنکه در مراقبت‌های بالینی روتین مدنظر قرار گیرد مستلزم دریافت تایید بیشتر در جمعیت‌های مختلف است.

اندیکا سیون سنجش BMD با DXA در بالا توضیح داده شده است. تکنیک‌های جایگزین DXA که BMD را برآورد می‌کنند شامل DXA محیطی، سی تی اسکن کمی (Quantitative computerized tomography)، اولتراسوند کمی (Quantitative ultrasound) و جذب‌سنجی رادیوگرافی (Radiographic absorptiometry) است. با توجه به توزیع جمعیت، اکثر افراد مسن که تجربه شکستگی با تروما کم را دارند، دارای BMD در رنج نرمال یا استئوپنیک هستند. تکنیک‌های ارزیابی BMD در تشخیص شکستگی حساسیت بالا و اختصاصیت پایینی دارند (۳۰).

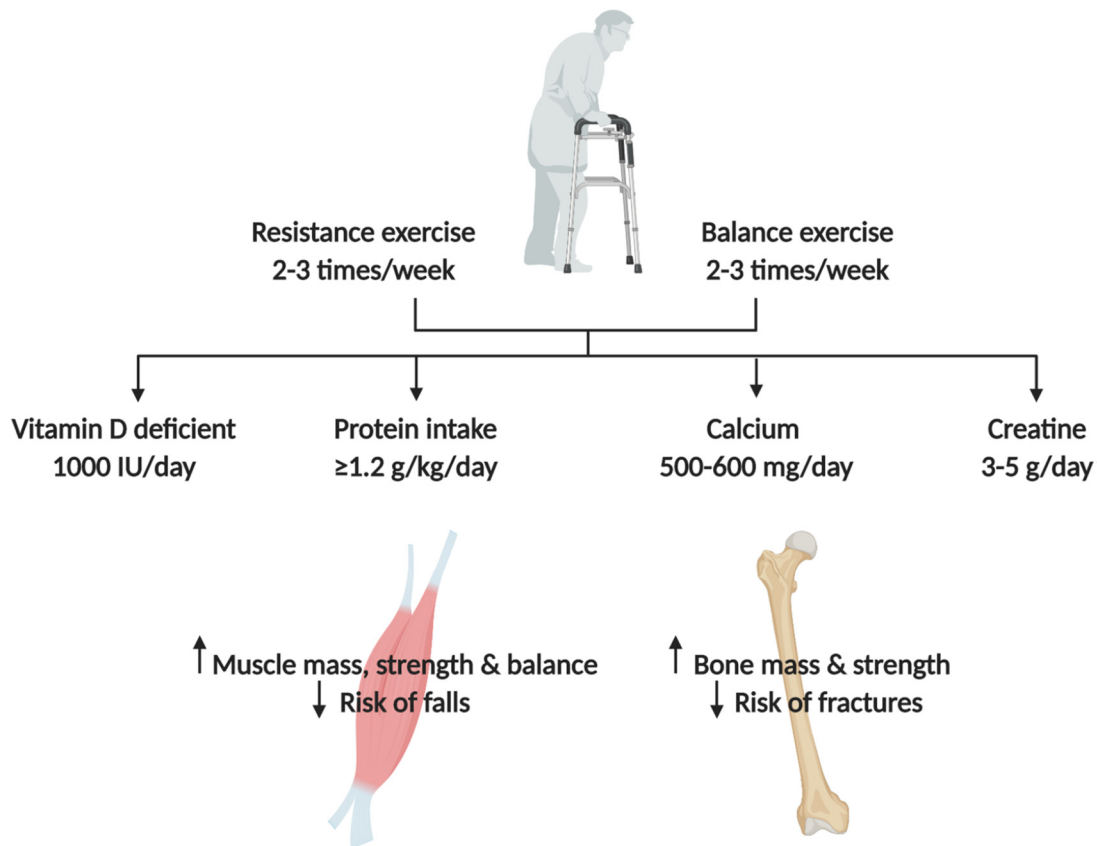
در مان: تمرین‌های مقاومتی پیشرونده و تعادلی و تغذیه مناسب و کافی

کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل شده (Randomized controlled trials) اثربخشی تمرین‌های مقاومتی پیشرونده در شبیه‌سازی استئوبلاستوزس و سنتز پروتئین ماهیچه را اثبات کرده‌اند که باعث پیشرفت ریزساختار استخوان، حجم عضله، قدرت و ظرفیت عملکردی آن در افراد مسن‌تر استئوپروتیک و سارکوپنیک می‌شود (۱۸، ۳۸، ۳۷). با اینحال، مزایای تمرین مقاومتی تنها منحصر به سیستم MSK نیست و سازگاری‌های مثبت در عملکرد اندوتلیال، میوکاردی و شناختی نیز رخ می‌دهد (۳۹). این نوع از ورزش را برای پیشگیری از استئوسارکوپنی و دیگر بیماری‌های مزمن همراه با سالخوردگی توصیه می‌کنیم (شکل ۳). در رابطه با تجویز مواد مغذی اثبات شده است که حساسیت سیستم MSK در استفاده از پروتئین رژیمی

مبتلا به سارکوپنی، ۱۳ هفته مصرف شربت مکمل (شامل ویتامین D و پروتئین whey غنی شده با لوسین) توده عضلانی بدون چربی اندامی و سرعت برخاستن از صندلی را افزایش داد. یک مطالعه بزرگتر هیچگونه سودمندی در مورد پروتکل مکمل پروتئینی whey بر مهار کاهش توده ماهیچه و بهبود عملکرد فیزیکی در افراد مسن مبتلا به سارکوپنی را نشان نداد (۴۵)، البته کمپلیانس مصرف مکمل ~ ۵۸٪ بود که مطالعه دیگری کمپلیانس پایین این جمعیت در مصرف مکمل ها را نشان می دهد. صرف نظر از این مورد، گروه های متخصص مصرف حداقل ۱٫۵-۲٫۵g/kg/day (۳-۲٫۵g لوسین در هر وعده غذایی) را برای افراد مسن به منظور افزایش تجمع پروتئین های انقباضی عضلانی توصیه کرده اند (۴۶).

گزینه دیگر متابولیت لوسین، β -هیدروکسی β -متیل بوتیرات است که در تحریک سنتز پروتئین عضله و نیز کاهش کاتابولیسم عضله موثر است (۴۱)، اگرچه برای

غذایی و آمینو اسیدهای تشکیل دهنده آن دچار اختلال می شود. براین اساس، RCTها تاثیر مکمل پروتئین (بالتر از مقدار روزانه توصیه شده ۰٫۸g/kg/day) همراه با مداخلات تمرینی مقاومتی را بررسی کرده اند و تشدید توده عضله و استخوان و همچنین قدرت، تعادل و ظرفیت عملکردی عضله به اثبات رسیده است (۳۸،۴۰). پروتئین whey، یک پروتئین با جذب و هضم سریع، دارای مقادیر فراوانی از لوسین (تحریک کننده اصلی mTORC1 در ماهیچه اسکلتی) و یکی از بهترین برنامه های رژیمی برای افزایش سنتز پروتئین عضله می باشد (۴۱). با این حال، افزایش دریافت پروتئین در شرایطی که سطح ویتامین D در رنج بهینه است، موثرتر است (۴۲). تجویز مکمل با حداقل دوز IU/day ۱۰۰۰ ویتامین D ممکن است برای رسیدن به این هدف، ضمن حفظ سلامت استخوان، مورد نیاز باشد، چون فراهم زیستی این ریزمغذی با افزایش سن دچار اختلال می شود. نکته قابل توجه اینکه در افراد مسن



شکل ۳- درمان های استئوسارکوپنی با اصلاح سبک زندگی.

اثبات اثربخشی آن در افراد مبتلا به استئوسارکوپنی RCTهای بیشتری مورد نیاز است.

کلسیم فراوانترین ماده معدنی در استخوان است و یافته‌های حاصل از مدل‌های حیوانی نقش این ماده مغذی در تسهیل نیروی انقباضی ماهیچه از طریق حفظ کینتیک کلسیم را نشان می‌دهند (۴۷). اگرچه مزایای کلسیم در کاهش ریسک شکستگی مبهم است، اما دستورالعمل‌های مرجع میزان دریافت ۱۳۰۰ mg/day-۱۰۰ را پیشنهاد می‌دهند که اگر در یافت خوراکی پایین‌تر از این حد بهینه باشد باید از طریق مکمل برآورده شود (۴۷). با وجود بحث‌های مطرح شده در رابطه با خطرات احتمالی مکمل کلسیم، جدیدترین مطالعه مقطعی اخیر از Biobank انگلستان هیچ ارتباطی بین مکمل کلسیم با مرگ و میر به هر علتی را نشان نداد (۴۸).

نهایتاً، کراتین همواره نشان داده شده است که افزایش قدرت و توده عضلانی ناشی از ورزش را تشدید می‌کند و گزارشات اخیر نشان می‌دهند که این ماده مغذی می‌تواند موجب افزایش تراکم استخوان شود (۴۹). تحقیقات بیشتر برای مشخص کردن تاثیرات مونوهدرات کراتین در جمعیت‌های مبتلا به استئوسارکوپنی، خصوصاً بر روی ریز ساختار استخوان با استفاده از تصویربرداری با رزولوشن بالا مورد نیاز است.

پیشرفت‌های دارویی

در حال حاضر، هیچ دارویی دارای تاییدیه سازمان غذا و دارو برای سارکوپنی وجود ندارد که ممکن است به دلیل اینکه سارکوپنی به‌عنوان یک بیماری که اخیراً تشخیص داده می‌شود، باشد. در مقابل، دارودرمانی برای استئوپوروزیس به‌طور گسترده در دسترس است. درمان‌ها شامل داروهای ضد بازجذب استخوان (دنوزوماب، بیس فسفونات‌ها)، عوامل آنبولیکی [تری پاراتید، آبالوپاراتید (Abaloparatide)]، آنتی-اسکلروستین (Antisclerostin) [روموسوزوماب (Romosozumab)] و هورمونی (درمان جایگزین هورمونی، مدولاتورهای انت‌خابی گیرنده استروژن) هستند. اندیکاسیون‌ها، هزینه‌ها، دسترس پذیری و تاییدیه

این عوامل مختلف در سرتاسر جهان متفاوت است و در جای دیگر این موارد را به‌طور خلاصه بیان کرده‌ایم (۵۰). افرادی که از درمان‌های آنبولیک یا داروهای ضد بازجذب استخوان، مطابق با فونداسیون ملی استئوپوروزیس (National Osteoporosis Foundation) بهره‌مند می‌شوند شامل افراد بزرگسال با شکستگی استخوان لگن یا ستون فقرات با ترومای کم هستند؛ امتیاز T معادل ۲/۵- یا کمتر در DXA ریسک شکستگی ده ساله یا $\text{FRAX} \leq 3\%$ در استخوان لگن یا $\leq 20\%$ برای هر نوع شکستگی دیگر استئوپروتیک (۵۱). پیش از درمان افراد، باید ذخایر ویتامین D آنها کامل (ترجیحاً $>50 \text{ nmol/L}$) باشد و در مورد خطرات و عوارض جانبی احتمالی داروها به آنها اطلاع رسانی شده باشد (۵۱).

درمان‌های دارویی، که بطور ویژه و اختصاصی استئوسارکوپنی را درمان می‌کنند هنوز تولید نشده‌اند، اگرچه یک دارو، دنوزوماب (Denosumab)، مهارکننده لیگاند RANK، تاثیرات امیدوارکننده‌ای بر ماهیچه و استخوان را نشان داده است.

در یک کارآزمایی بالینی، درمان با دنوزوماب در یک دوره سه ساله با زولدرونیک اسید یا آندرونات در زنان مبتلا به سارکوپنی مقایسه شد (۵۲). افراد دریافت‌کننده دنوزوماب افزایش قابل توجهی در قدرت مشت کردن با دست (Hand grip strength) و میزان توده بدنی بدون چربی (Lean body mass) تجربه کردند، در حالیکه درمان با بیس فسفونات‌ها منجر به هیچ‌گونه تغییری در این معیارها نشد (۵۲). اخیراً، در یک مطالعه غیرتصادفی بر روی افراد مسن ساکن در خانه و مراجعین کلینیک‌های سقوط و شکستگی، درمان با دنوزوماب تعادل و ترس از سقوط و عملکرد فیزیکی را بهبود بخشید، در حالیکه زولدرونیک اسید چنین کاری نکرد (۵۳). این نتایج امیدوارکننده هستند؛ با اینحال، RCTهای دوسو کور بیشتر برای تایید این یافته‌ها و تعیین اثر دنوزوماب بر افتادن و شکستگی در بیماران مبتلا به استئوسارکوپنی لازم است.

ترکیبات دارویی در افراد مبتلا به استئوسارکوپنی.

نتیجه‌گیری

استئوسارکوپنی در صدر طب سالمندی قرار دارد و اخیراً تحقیقات با جهش افزایشی بر روی آن انجام شده است. فاکتورهای بیش‌ماری از جمله سبک زندگی (بی‌حرکی، چاقی و تغذیه ضعیف) در کنار فاکتورهای ژنتیکی، مکانیکی و غدد درون‌ریز منجر به از دست رفتن عضله و استخوان و ضعف می‌شود که اصطلاحاً استئوسارکوپنی نامیده می‌شود. ورزش‌های ترکیبی مقاومتی و تعادلی همراه با مکمل غذایی (پروتئین whey، ویتامین D، کلسیم، کراتین) برای افرادی که دچار کمبود هستند، یک استراتژی نیرومند برای مهار استئوسارکوپنی است. با این وجود، در افراد مبتلا به استئوسارکوپنی RCT‌های بیشتر لازم است. با توجه به دارودرمانی‌ها، دنوزوماب می‌تواند به واحد عضله و استخوان مزیت‌های دوگانه ببخشد؛ با اینحال، RCT‌های دوسوکور بیشتری مورد نیاز هستند. مشخص کردن این فاکتورها می‌تواند به توسعه رویکردهای تف‌سیری جهت بهبود طب بالینی، از جمله تشخیص و درمان کمک کند و در نتیجه می‌تواند بار در حال افزایش استئوسارکوپنی را مهار کند.

References

1. Daly RM, Rosengren BE, Alwis G, Ahlberg HG, Sernbo I, Karlsson MK. Gender specific age-related changes in bone density, muscle strength and functional performance in the elderly: a 10 year prospective population-based study. *BMC Geriatr*. 2013;13:71.
2. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000;89:81-88.
3. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med*. 2019;00:1-10.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31.
5. Kirk B, Phu S, Debruin DA, Hayes A, Duque G. Aging Muscle and Sarcopenia. *RefModul Biomed Sci*. 2019.

پیگیری (تماس با بیمار پس از تشخیص یا درمان)

افرادی که تشخیص استئوسارکوپنی در آنها انجام شده است، نیازمند نظارت مداوم هستند از جمله ارزیابی مجدد از نظر ریسک افتادن و شکستگی، تاثیرات مرتبط با کیفیت زندگی و پاسخ به درمان. همانطور که در شکل ۲ آمده است، یک پیگیری بالینی باید حداقل به صورت سالیانه (یا اگر تغییراتی در شرایط بالینی وجود دارد به دفعات بیشتر) انجام شود. در افرادی که در معرض خطر هستند (مثلاً افراد مبتلا به استئوپوروزیس/استئوپنی یا سارکوپنی به تنهایی، افراد ۶۵ سال و ۶۵ سال به بالا یا افراد دارای سابقه ی سقوط) بهتر است الگوریتم تشخیصی، دوبار در سال یا در صورت وجود علائم بالینی زودتر تکرار شود.

رویکردهای آتی

باتوجه به اینکه استئوسارکوپنی سندرومی است که به تازگی شناخته شده است، اتیولوژی بیولوژیکی آن و اثر آن بر پیامدهای بالینی در افراد مسن به تازگی در حال روشن شدن است. از این نظر، برای پیشبرد اطلاعات در موارد زیر کار بیشتر لازم است:

- اولویت زمانی ابتلا به استئوپوروزیس/استئوپنی و سارکوپنی که منجر به استئوسارکوپنی می‌شود (مطالعات اپیدمیولوژیکی که افراد جامعه را در طول مسیر زندگی خود بررسی می‌کنند ممکن است در پاسخ به این سوال نیاز باشند)؛
- مکانیسم‌های بیولوژیکی زمینه‌ای استئوسارکوپنی (مکانیسمی که به واسطه آن ورزش مقاومتی توده استخوان و عضله را افزایش می‌دهد، می‌تواند بینش و دیدگاه بیشتری فراهم آورد)؛
- دقیق‌ترین و قابل‌اجراترین روش برای اندازه‌گیری کمی حجم عضله در شرایط تحقیقاتی و بالینی (به کارگیری روش دقیق سازی کراتین -D₃ امیدوارکننده بوده است، اما نیازمند تحقیقات بیشتر است)؛
- بیومارکری برای استئوسارکوپنی با ارزش تشخیصی بالا؛
- اثرات هم‌افزایی تمرین ورزشی، مداخلات تغذیه‌ای و

6. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28:2781–2790.
7. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, Brennan-Olsen SL, Zanker J, Vogrin S, et al. The joint occurrence of osteoporosis and sarcopenia (osteosarcopenia): definitions and characteristics. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;21:220–225.
8. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10.
9. 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.
10. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
11. Pinedo-Villanueva R, Westbury LD, Syddall HE, Sanchez-Santos MT, Dennison EM, Robinson SM, et al. Health care costs associated with muscle weakness: a UK population-based estimate. *Calcif Tissue Int* 2018;104:137–144.
12. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2018;9:419–434.
13. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas*. 2013;75:175–180.
14. Pereira FB, Leite AF, de Paula AP. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:59–65.
15. Lima RM, de Oliveira RJ, Raposo R, Neri SGR, Gadelha AB. Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women. *Arch Osteoporos*. 2019;14.
16. Locquet M, Beaudart C, Reginster J-Y, Bruyère O. Association between the decline in muscle health and the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge cohort. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:273–284.
17. 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.
18. 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*. 2019;34:3865.
19. Dolan E, Sale C. Protein and bone health across the lifespan. *Proc Nutr Soc*. 2019;78:45–55.
20. Bikle DD, Tahimic C, Chang W, Wang Y, Philippou A, Barton ER. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone*. 2015;80:79–88.
21. Al Saedi A, Hassan EB, Duque G. The diagnostic role of fat in osteosarcopenia. *J Lab Precis Med*. 2019;4:7–7.
22. Al Saedi A, Goodman CE, Myers D, Hayes A, Duque G. Rapamycin affects palmitate-induced lipotoxicity in osteoblasts by modulating apoptosis and autophagy. *J Gerontol Ser. A* 2019;75:58–63.
23. 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*. 2019;1–7.
24. Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Z Gerontol Geriatr*. 2019;52:688–693.
25. Kobayashi K, Imagama S, Ando K, Machino M, Ota K, Tanaka S, et al. Epidemiology and effect on physical function of osteosarcopenia in community-dwelling elderly people in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;0:1–6.
26. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; jcsm.12411.
27. Scott D, Seibel M, Cumming R, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, et al. Does combined osteopenia/osteoporosis and sarcopenia confer greater risk of falls and fracture than either condition alone in older men? The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol Ser A*. 2019;74:827–834.
28. Balogun S, Winzenberg T, Wills K, Scott D, Callisaya M, Cicuttini F, et al. Prospective associations of osteosarcopenia and osteodysplasia with incident fracture and mortality over 10 years in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;82:67–73.
29. Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, Ensrud KE, Cauley JA, Kado DM, et al. Strong relationship between muscle mass determined by d3-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older men. *J Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:844–852.
30. Zanker J., & Duque G. Osteosarcopenia: the path beyond controversy. *Curr Osteoporos Rep*. 2020.
31. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L,

- Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: a time for action. *An SCWD Position Paper. J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:956–961.
32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385–397.
33. Phu S, Al Saedi A, Zanker J, Bani Hassan E, Vogrin S, Duque G. Agreement between initial and revised European Working Group on sarcopenia in older people definitions. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;2018–2020.
34. Johnson K, Suriyaarachchi P, Kakkat M, Boersma D, Gunawardene P, Demontiero O, et al. Yield and cost-effectiveness of laboratory testing to identify metabolic contributors to falls and fractures in older persons. *Arch Osteoporos*. 2015;10.
35. Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, Ensrud KE, Cauley JA, Kado DM, et al. Strong relationship between muscle mass determined by D₃-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:844–852.
36. Cawthon PM. Recent progress in sarcopenia research: a focus on operationalizing a definition of sarcopenia. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16:730–737.
37. Kirk B, Mooney K, Cousins R, Angell P, Jackson M, Pugh JN, et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: a secondary analysis of the Liverpool Hope University—Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol*. 2020;120:493–503.
38. Kirk B, Mooney K, Amirabdollahian F, Khaiyat O. Exercise and dietary-protein as a countermeasure to skeletal muscle weakness: Liverpool Hope University—Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Front Physiol*. 2019;10:445.
39. Mcleod JC, Stokes T, Phillips SM. Resistance exercise training as a primary countermeasure to age-related chronic disease. *Front Physiol*. 2019;10:645.
40. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2017;52:376–384.
41. Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. Effects of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*. 2013;591:2911–2923.
42. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults—the PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2016;37:1–7.
43. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:740–747.
44. Liberman K, Njemini R, Luiking Y, Forti LN, Verlaan S, Bauer JM, et al. Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31:845–854.
45. Björkman MP, Suominen MH, Kautiainen H, Jyväkorpi SK, Finne-Soveri HU, Strandberg TE, et al. Effect of protein supplementation on physical performance in older people with sarcopenia—a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;21:226–232.e1.
46. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper From the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:542–559.
47. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approach to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X1986700.
48. Stasinopoulos LC, Zhou A, Hyppönen E. Association of supplemental calcium and dairy milk intake with all-cause and cause-specific mortality in the UK Biobank: a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2019;1–19.
49. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Effectiveness of creatine supplementation on aging muscle and bone: focus on falls prevention and inflammation. *J Clin Med*. 2019;8.
50. Zanker J, Duque G. Osteoporosis in older persons: old and new players. *J Am Geriatr Soc*. 2018;1–10.
51. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359–2381.
52. 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.
53. Phu S, Bani Hassan E, Vogrin S, Kirk B, Duque

G. Effect of denosumab on falls, muscle strength, and function in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019.

54. Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle: update 2019. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:1143–1145.