

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAŞLILARDA
STATİN KULLANIMININ SARKOPENİ PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ATA AYDIN

İZMİR – 2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

YAŞLILARDA
STATİN KULLANIMININ SARKOPENİ PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ATA AYDIN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SARKOPENİ.....	2
2.1.1. SARKOPENİ TANIMI	2
2.1.2. SARKOPENİ EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.1.3. SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİSİ	3
2.1.4. SARKOPENİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	4
2.1.4.1. KAS GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
2.1.4.2. KAS KÜTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	6
2.1.4.3. FİZİKSEL PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ	6
2.1.5. SARKOPENİNİN KLİNİK ÖNEMİ	7
2.1.6. SARKOPENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ.....	8
2.2. HİPERLİPİDEMİ	10
2.2.1. HİPERLİPİDEMİ ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ	10
2.2.2. YAŞLANMA İLE KOLESTEROL METABOLİZMASINDA OLAN DEĞİŞİKLİKLER.....	12
2.2.3. YAŞLILARDA HİPERLİPİDEMİ TEDAVİ HEDEFLERİ ⁵⁶	12
2.2.4. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ.....	14
2.2.4.1. HİPERLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ.....	14

2.2.4.2. HİPERLİPİDEMİDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	15
2.2.4.2.1. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (Statin).....	15
2.2.4.2.2. Kolesterol emilim inhibitörleri.....	19
2.2.4.2.3. Fibrik asit derivelere	20
2.2.4.2.4. Niasin.....	20
2.2.4.2.5. Omega-3 yağ asitleri	20
2.2.4.2.6. PCSK-9 inhibitörleri.....	20
2.2.4.2.7. Safra asidi bağlayıcıları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. ETİK KURUL ONAYI	21
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ	21
3.3. HASTA SEÇİMİ.....	21
3.4. AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME (AGD)	21
3.5. LABORATUAR BULGULARI	22
3.6. SARKOPENİ TANISI.....	22
3.7. HİPERLİPİDEMİ TANISI	23
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	29
6. KAYNAKÇA.....	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Değerlendirme Testleri.....	7
Tablo 2: Lipit düzeyleri.....	13
Tablo 3: Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması.....	16
Tablo 4: Statin intoleransı riskini arttıran faktörler	18
Tablo 5: Hastaların Demografik Verileri.....	25
Tablo 6: Regresyon Analizi.....	26
Tablo 7: Statin Almayan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları.....	27
Tablo 8: Statin Alan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

<i>Şekil 1: EWGSOP-2 Sarkopeni tanımı</i>	2
---	---



KISALTMALAR

- 25(OH)D:** 25 hidroksi vitamin D
- ACAT2:** Açıl-CoA kolesterol açıltransferaz 2
- AGD:** Ayrıntılı geriatrik değerlendirme
- ALT:** Alanin aminotansferaz
- AMP:** Adenozin monofosfat
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü
- ASKVH:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
- ATP:** Adenozin trifosfat
- BİA:** Biyoelektrik İmpedans Analizi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CaMKs:** Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases
- CK:** Creatine kinase
- CYP7A1:** Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1
- DEXA:** Dual enerji x-ray absorpsiyometri
- DHA:** Dokosaheksaenoik asit
- DHEA:** Dehidroepiandrosteron
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DPP4i:** Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EAS:** European Atherosclerosis Society
- EPA:** Eikosapentaenoik asit
- ESC:** European Society of Cardiology

EWGSOP: The European Working Group on Sarcopenia in Older People

GH: Growth hormon

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HIF-1: Hypoxia inducible factor-1

HMG-KoA: Hidroksi-metil glutaril koenzim A

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IKK β : Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta

IL-6: İnterlökin - 6

KAH: Koroner arter hastalığı

KFPB: Kısa fiziksel performans batarya testi

KVS: Kardiyovasküler sistem

KVO: Kardiyovasküler olay

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Lp(a): Lipoprotein a

MAPKs: Mitogen-activated protein kinases

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTor: Mammalian target of rapamycin

MyoD: Myoblast determination protein 1

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NF-K β : Nuclear Factor kappa B

NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin-keksin tip 9

PEF: Zirve Ekspiratuar Akım Hızı

PGC1 α : Peroxisoma proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha

(PPAR)- α : Peroksizom proliferator aktive edici reseptör- α

ROS: Reaktif oksijen türleri

S100B: S100 Calcium Binding Protein B

SARC-F: Strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

SIRT: Silent information regulator

TG: Trigliserid

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

TWEAK: Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tez sürecinde, akademik yaklaşımıyla örnek olan, bilgi ve becerilerini her fırsatta paylaşan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan Işık'a,

Nezaketi ve güçlü mesleki donanımıyla bana ve diğer asistan arkadaşlarıma örnek olan, tezimin her aşamasına katkı sağlamış sevgili Uzm. Dr. Fatma Sena Dost'a,

Tezime olan katkıları ve hoşgörülü yaklaşımı nedeniyle sevgili Uzm. Dr. Feyza Mutlay'a,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum, işimi zevkle yapmamda katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları asistanlarına,

Asistanına değer veren, öğreten ve bununla gurur duyan tüm hocalarıma,

Hayatı yaşanabilir kılan sevgili dostlarıma,

Hayatımın her aşamasında beni koşulsuz desteklemiş ve sevgilerini her an hissettiğim, benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, ilk öğretmenlerim, canım annem Sevcan Aydın, babam Nihat Aydın ve kardeşim Esen'e teşekkür ederim.

Dr. Ata AYDIN

YAŞLILARDA STATİN KULLANIMININ SARKOPENİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ata AYDIN

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim
Dah 35340 İnciraltı/İZMİR**

ÖZET

Giriş: Sarkopeni, kronik hastalıklar, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşan bir geriatrik sendrom olup, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Bu çalışmada hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin, sarkopeni ve sarkopeni parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma retrospektif ve kohort çalışmasıdır. Çalışmaya Haziran 2014 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda takip edilen 65 yaş ve üzeri, 1 yıl ara ile iki başvurusu olan, başvurularında sarkopeni değerlendirme tetkikleri yapılmış 385 hasta dahil edildi. Hastalar statin kullanıp kullanmama durumuna göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında sarkopeni gelişimi açısından anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 385 hasta dahil edildi. Hastaların 243'ü kadın (%63), 142'si erkekti (%37). Statin tedavisi alan hasta sayısı 100(%25,9), statin tedavisi almayan hasta sayısı 285(%74,1) idi. Statin almayan grupta diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık sıklığı ve kullanılan ilaç sayısı daha düşüktü (sırasıyla p: <0,001, p: <0,001, p: <0,020, p: <0,001). Her iki gelişe ait parametreler karşılaştırıldığında; statin almayan grupta muhtemel sarkopeni oranının anlamlı olarak arttığı (%26,30'dan %33'e) görüldü(p:0,017). Sarkopeni (%9,50) ve ciddi sarkopeni (%2,80) sıklığında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla p:0,405 , p:0,791). Statin alan grupta; muhtemel sarkopeni (%38'den %39'a), sarkopeni (%13'ten %25,30'a) ve ciddi sarkopeni (%7,70'ten %7'ye) sıklıklarında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p: 0,999 , p: 0,754 , p: 0,999).

Sonuç: Çalışmamızda, statin kullanan grubun komorbidite sayısı ve kırılganlığı, statin kullanmayan gruba göre daha fazla olmasına rağmen, her iki grubun bir yıllık takipte sarkopeni ve ciddi sarkopeni sıklığı açısından benzer seyrettiği görülmüştür. Bu durum statinlerin kasları besleyen damarlar üzerindeki olumlu vasküler etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamız geriatrik bir sendrom olan sarkopeninin, yaşlılarda sık olarak kullanılan statin grubu ilaç tedavisi ile ilişkisinin incelenmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte sonuçlarımızın genellenebilmesi için destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, Statin, Hiperlipidemi, Yaşlı

EFFECT OF STATIN USE ON SARCOPENIA PARAMETERS IN THE ELDERLY

Dr. Ata AYDIN

Dokuz Eylül University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine

35340 Inciraltı/IZMIR

ABSTRACT

Introduction: Sarcopenia is a geriatric syndrome caused by the interaction of many chronic diseases, genetic and environmental factors, and it causes deterioration in activities of daily living, increased morbidity and mortality. In this study, the effects of statins used in the treatment of hyperlipidemia on sarcopenia and sarcopenia parameters were investigated.

Materials and Methods : The study is designed as a retrospective and cohort study. The study included 385 patients aged 65 and over, who were followed up in Dokuz Eylül University Geriatrics Department between June 2014 and July 2021, had two examinations 1 year apart, and underwent sarcopenia assessment tests at their admission. The patients were divided into two groups according to the criteria of using statins or not. It was examined whether there was a significant difference between the two groups in terms of the development of sarcopenia..

Results: Of 385 patients included in the study, 243 (63%) were female and 142 (37%) were male. The number of patients who received statin therapy was 100 (25.9%), and the number of patients who did not receive statin therapy was 285 (74.1%). The rate of diabetes, coronary artery disease, cerebrovascular disease and the number of drugs used were lower in the group that did not receive statins ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.020$, $p < 0.001$, respectively). When the parameters of each hospital visits are compared; it was observed that the rate of probable sarcopenia increased significantly (from 26.30% to 33%) in the group not receiving statins ($p = 0.017$). No significant difference was observed in the rates of sarcopenia (9.50%) and severe sarcopenia (2.80%) ($p = 0.405$, $p = 0.791$, respectively). In the group receiving statins; there was no significant difference in the rates of probable sarcopenia (38% to 39%), sarcopenia (13% to 25.30%), and severe sarcopenia (7.70% to 7%) ($p = 0.999$, $p = 0.754$, $p = 0.999$, respectively).

Conclusion: In our study, although the number of comorbidities and frailty of the group using statins was higher than the group not using statins, it was observed that the rates of sarcopenia and severe sarcopenia in both groups were similar in one-year follow-up. This may be due to the positive vascular effect of statins on the vessels supplying the muscles. Our study is important in terms of examining the relationship between sarcopenia, a geriatric syndrome, and statin group drug therapy, which is frequently used in the elderly. However, supportive studies are needed to generalize our results.

Keywords: Sarcopenia, Statin, Hyperlipidemia, Elderly

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkopeni terimi (Yunanca et anlamına gelen sarx ve kayıp için penia sözcüklerinden türetilmiştir) ilk olarak Rosenberg tarafından yaşa bağlı kas kütlesi ve fonksiyon kaybını tanımlamak için kullanılmıştır.¹ Bir geriatrik sendrom olan sarkopeni, düşme, fonksiyonellikte azalma, kırılabilirlik ve mortalite gibi artan olumsuz sonuçlarla ilişkili, hızlanmış kas kütlesi ve fonksiyon kaybını içeren ilerleyici bir tablodur. Geriatrik olgularda ortaya çıkan değişikliklerin yanı sıra yaşam boyunca etkili olan genetik ve yaşam tarzı faktörlerinden de etkilenir.²

Hiperlipidemi; artmış lipid üretimi veya aterojenik lipoprotein partiküllerinin yıkımında gecikme, koruyucu lipoprotein partiküllerinin sentezinde azalma veya yıkımında artma ile ilişkili lipid metabolizma bozukluklarını ifade eder. Yetişkin hastalarda plazma total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'den fazla olması, HDL düzeyinin 40 mg/dl'den düşük olması, trigliserid düzeyinin 200 mg/dl'den fazla olması veya total kolesterol/HDL oranının 5,0'ten büyük olması, hiperlipidemi olarak değerlendirilir.³ Lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler, ateroskleroz ve artmış koroner arter hastalıkları riski için önemli bir predispozan faktördür.⁴ Statinler, Hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz aktivitesini yarışmalı inhibisyon yoluyla inhibe ederek, karaciğerdeki kolesterol sentezini engellemektedir.⁵ Statin tedavisi ile Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerini düşürmenin iskemik kalp hastalığı ve inme riskini azalttığı bilinmektedir. Diğer yandan statin tedavisi kas semptomları ve miyopati ile ilişkilidir.⁶

Bu çalışmada hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların sarkopeni ve sarkopeni parametreleri üzerine etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOPENİ

2.1.1. SARKOPENİ TANIMI

Sarkopeni terimi ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından yaşlanma ile ilişkili kas kütlelerinde azalma olarak tanımlanmıştır. ⁷ Yunanca “et” anlamına gelen “sarx” ve “kayıp” için “penia” sözcüklerinden türetilmiştir. Bu terim yaşa bağlı kas kütle ve fonksiyon kaybını tanımlamak için kullanılmıştır. Sarkopeni, kronik hastalıklar, genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşan bir durum olup, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma, morbidite ve mortalitede artışa neden olan bir geriyatrik sendromdur. ¹

Sarkopeni klinik olarak ilk kez 2009 yılında bir uzlaşma raporu ile tanımlanmış olan fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi riskleri olan, ilerleyici, iskelet kası kütle ve gücü kaybı ile karakterize bir sendromdur. EWGSOP; sarkopeni tanısı için, hem düşük kas kütle hem de düşük kas fonksiyonunun birlikte değerlendirilmesini önermektedir. ⁸

2018 yılında ise EWGSOP-2 uzlaşma raporu yayımlanmış ve 2019’da da sarkopeni kriterleri revize edilmiştir. ⁹ EWGSOP-2’ye göre, sarkopeni tanımının birinci parametresi düşük kas gücüdür. Kas gücü, kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür. Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Güncellenen uzlaşma raporunda; sarkopeninin olumsuz sonuçlarını tahmin etmede, kas gücü değerlendirmesinin kas kütlelerinden daha önemli olduğu ön plana çıkmıştır.

Şekil 1: EWGSOP-2 Sarkopeni tanımı

Olası Sarkopeni	<ul style="list-style-type: none">• Düşük kas gücü
Sarkopeni	<ul style="list-style-type: none">• Düşük kas gücü• Düşük kas kütle
Ciddi Sarkopeni	<ul style="list-style-type: none">• Düşük kas gücü• Düşük kas kütle• Düşük fiziksel performans

2.1.2. SARKOPENİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Sarkopeni prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. ¹⁰ DSÖ'nün verilerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfusun, 2025 yılında 1.2 milyar olacağı ve günümüzdeki sarkopeni tanılı hasta sayısının 50 milyon olduğu ve önümüzdeki 40 yıl içinde bu sayının 200 milyon olacağı tahmin edilmektedir. ¹¹

Ateş Bulut ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada 1150 geriatric hasta incelenmiş ve bu hastalardaki sarkopeni prevalansı %23,1 olarak saptanmıştır.¹²

2.1.3. SARKOPENİ PATOFİZYOLOJİSİ

Sarkopeni gelişiminde; yaş, çevresel faktörler, genetik faktörler, immobilizasyon gibi birçok faktör etkilidir. Sarkopeni patofizyolojisi iki başlıkta ele alınabilir. Birincil sarkopeni yaşa bağlı olarak ortaya çıkarken, ikincil sarkopeni ise kronik inflamatuvar durumlar, hormonal değişiklikler, organ yetmezlikleri, malignite gibi bir veya birkaç nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Primer sarkopeninin patofizyolojisinde; hücre yaşlanmasının neden olduğu Reaktif Oksijen Türevleri (ROS) artışı, mitokondrinin kontrol mekanizmalarındaki yetersizlikler, azalmış fiziksel aktivite ve/veya aşırı kalori alımının olduğu düşünülmektedir.¹³

Peroxisoma proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha (PGC1 α) düzeyi, yüksek oksidatif kapasiteye sahip dokularda fazladır ve ROS'un dokudan uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece kas kütlelerini ve gücünü artırır. Yaşlanmaya bağlı PGC1 α ekspresyonundaki azalma, bu mekanizma ile sarkopeniye katkı sağlayabilir.¹³

İskelet kası uydu hücreleri adı verilen kök hücreler, iskelet kası rejenerasyonuna aracılık eder. Miyogenez sırasında, aktive uydu hücreler çoğalır, miyoblasta farklılaşır ve kas liflerini oluşturmak için birbirleriyle birleşir. ROS artışı, iskelet kası uydu hücrelerinin proliferasyon yeteneğinin azalmasına ve uydu hücre rezervinin azalmasına yol açar. Buna bağlı olarak miyogenez aksar ve sarkopeni gelişimine zemin hazırlar.^{13 14}

Yaşa bağlı obezite ve sarkopeni birbiriyle yakın ilişkilidir. Yaşlanma sürecinde oluşan yağın intra-abdominal bölgeye yeniden dağılımı ve iskelet kaslarında meydana gelen yağ infiltrasyonu kaslarda güç ve işlevsellikte azalmaya neden olur. Lipid ve lipid türevleri, hem kas hücrelerinde hem de kas hücreleri arasında (myosteatoz) birikerek,

- Mitokondriyal disfonksiyona,
- Yağ asitlerinin β -oksidasyonunu bozarak ROS üretiminin artmasına,
- Lipotoksiteye,
- İnsülin direncine,
- Bazı pro-inflamatuar sitokinlerin salınımının artmasına neden olur.
- İnterlökin-6 (IL-6), Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı, mitokondriyal disfonksiyonu şiddetlendirir, yağ hücrelerinde lipolizi arttırarak serbest yağ asitlerinin artışına neden olur ve büyük bir kısır döngü haline gelir. Bu süreç Metabagging Döngüsü olarak adlandırılmıştır ve sarkopenik obeziteye katkıda bulunur.¹⁵

Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases (CaMKs), Mitogen-activated protein kinases (MAPKs), Silent information regulator (SIRT), Mammalian target of rapamycin (mTOR), Hypoxia inducible factor-1(HIF-1), PGC1 α sinyal yolları; iskelet kasında mitokondriyal biyogenez, hücre korunması, hipertrofi, antioksidan savunma görevlerinde rol oynarlar. Bu sinyal yolları fiziksel aktivite ile indüklenir.¹⁶ Azalmış fiziksel aktivitenin ise sarkopeni gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir.¹³

Nuclear Factor kappa B (NF-Kb), bir transkripsiyon faktörü olan Myoblast determination protein 1 (MyoD)'in ekspresyonunu azaltarak, myoblastın terminal farklılaşmasını azaltır. Hücre içinde bulunan S100 Calcium Binding Protein B (S100B) proteini, Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta (IKK β)/NF-Kb aktivasyonu yoluyla MyoD ekspresyonunu inhibe ederek, miyoblast farklılaşmasını ve miyotüp oluşumunu olumsuz etkiler. Kronik inflamatuvar hastalıklar ve kanser seyri sırasında artan TNF- α ve buna bağlı NF- κ B aktivasyonu olur, bu da büyük kas yıkımına yol açar.¹⁷

Yaşlanma ile birlikte kortikospinal düzeyde artan nöron kaybı ile ilişkili tip 2 iskelet kası liflerinde denervasyon kas atrofisinde rol oynar.¹⁸

2.1.4. SARKOPENİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaşlanan nüfus göz önüne alındığında, sarkopeni değerlendirmesi halk sağlığı açısından önem taşımaktadır; çünkü erken teşhis sayesinde olumsuz sonuçların önlenmesi veya azaltılması mümkün olabilmektedir. Sarkopeni taraması için, düşük kas gücünü saptama açısından özgülüğü yüksek ve pratik bir değerlendirme olan SARC-F

anketi geliştirilmiştir. ⁹ Puan skalası 0-10 olan bu testten 4 ve üzeri puan alan yaşlı erişkinler, sarkopeni açısından ileri tetkiklere yönlendirilir.¹⁹

SARC-F anketi 4 puan veya üzerinde sonuçlanan yaşlı erişkinler EWGSOP2 algoritmasına göre değerlendirilir. Bu değerlendirmede sırasıyla kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçülür. Buna göre hastalar; muhtemel sarkopeni, sarkopeni ve ciddi sarkopeni olarak 3 gruba ayrılır (Şekil 1).⁹

2.1.4.1. KAS GÜCÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kas gücünü değerlendirmek için, el kavrama gücü ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçüm için bir el dinamometresi kullanılmaktadır. Kullanılan el dinamometreleri farklılık göstermekle birlikte, literatürde en sık kullanılan ve altın standart kabul edileni, Jamar el dinamometresidir. Hasta, sırt desteği ve sabit kolları olan bir sandalyeye oturtulur; ön kolunu sandalye kolu boyunca yerleştirir ve bileği sandalye kolunun ucunda kalır. Hasta dirseğinin 90 derece fleksiyonda, ön kolu nötral pozisyonda, el bileğinin ise 0 ile 30 derece dorsifleksiyonda olması sağlanır. Yer çekiminin tepe kuvveti üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için, hasta dinamometreyi tutarken, gözlemci dinamometrenin tabanını avucunun içi ile desteklemelidir. Hastanın dinamometreyi mümkün olduğunca uzun ve sıkı sıkması sağlanır. Sağ ve sol el için üçer ölçüm yapılır ve altı ölçümün en yüksek olanı değerlendirmeye alınır.²⁰

EWGSOP2 uzlaşısı raporuna göre, el kavrama testi için sınır değerleri erkeklerde 27 kg, kadınlarda 16 kg'dır. Bu sınırların altındaki değerler, azalmış kas gücü olarak değerlendirilse de etnik farklılıklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^{9 21} Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise genç erişkinlerde el kavrama testi eşik değerleri kadınlarda 14 kg ve erkeklerde 28 kg olarak hesaplanmıştır.¹²

Kas gücünü ölçmek için kullanılan diğer bir yöntem ise diz fleksiyon teknikleridir. Ancak özel ekipman ve uygulama eğitimi gerekliliği nedeniyle klinik pratikte kullanımı sınırlıdır.⁹

Akciğer hastalığı olmayan kişilerde kullanılabilen PEF (Zirve Ekspiratuar Akım Hızı) ölçümü, solunum kas gücünü değerlendiren bir yöntemdir. Sarkopeni ile ilişkisi hakkında yeterli araştırmanın olmaması ve akciğer hastalığı olanlarda kullanılamaması nedeniyle kas gücü değerlendirmesi için önerilmez.⁹

2.1.4.2. KAS KÜTLESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kas kütleini değerlendirmek için çeşitli teknikler kullanılabilir. Maliyet, ulaşılabilirlik ve kullanım kolaylığı gibi faktörler hangi tekniğin kullanılacağını belirler.²²

MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve BT (Bilgisayarlı Tomografi) kas kütleinin non-invaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdendir. Kullanımlarını sınırlayan faktörler arasında; birinci basamakta kolay ulaşılabilmesi, maliyetli oluşu, eğitimli personel yetersizliği ve cihazların taşınabilirliklerinin yetersiz olması vardır.²³

Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), düşük doz radyasyon gerektiren, maliyeti nispeten düşük, çekim süresi kısa olan bir yöntemdir. Kasların kütleini ayrı ayrı ölçememesi, taşınabilir olmaması, farklı cihazlar ve sürümlerin farklı sonuçlar vermesi, çok uzun boylu ve çok obez kişilere ölçüm yapılamaması, sıvı retansiyonuna yol açan kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliklerinden etkilenmesi²⁴ dezavantajları arasında yer alır.²²

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA), vücut bileşenlerini değerlendirmek için kullanılan kolay uygulanabilir ve non-invaziv bir yöntemdir. BIA, vücut bölümlerinden geçen alternatif akıma karşı direnci (rezistans) ve hücre zarı iletimindeki gecikmeyi (reaktans) ölçer. Bu değerlerin formülize edilmesiyle elde edilen faz açısı değeri; hücre kütlei, membran sağlamlığını ve hidrasyon durumunu gösterdiği için hücresel sağlığın biyolojik bir belirteci olarak değerlendirilir.²⁵ Vücudun elektriksel iletkenliği, yağ ve su içeriğine bağlı olduğundan; hücre içi ve hücre dışı su miktarı hesaplanabilir.²⁶ Elde edilen değerler ve yaş, cinsiyet faktörlerinin formülize edilmesiyle yağsız vücut kütlei, yağ kütlei ve toplam vücut suyu hesaplanabilir.²⁷ Kas kütleinin boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilen SMI (Skeletal muscle mass index) eşik değeri Türk toplumunda; kadınlarda 5,70 kg/m², erkeklerde 8,33 kg/m² olarak hesaplanmıştır.¹²

2.1.4.3. FİZİKSEL PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fiziksel performans çok boyutlu bir kavramdır; kas fonksiyon ölçümlerinin yanı sıra, birçok organ ve sistemin (sinir sistemi, iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem...) işlevlerinin ölçümünü içerir. Fiziksel performansın değerlendirilmesi için; kalk ve yürü testi (Timed Up&Go), 4 metre yürüme hızı ölçümü, kısa fiziksel performans batarya testi kullanılabilir.²⁸

Yürüme hızı testi, sarkopeni için hızlı uygulanabilen, güvenilir bir test olarak kabul edilir; klinik pratikte de sık kullanılır.²⁹ 4 metre yürüme testinde EWGSOP 2 uzlaşma raporuna göre 0,8 m/sn'nin altında olan ölçümler sarkopeni için anlamlı kabul edilir.⁹

Kalk ve yürü testinde, bireylerin standart bir sandalyeden kalkmaları, 3 metre boyunca yürümeleri, arkalarını dönmeleri, geri dönerek aynı sandalyeye oturmaları istenir. Test sonucu saniye olarak ifade edilir.³⁰ Kalk ve yürü testinde eşik değeri 13 saniye olarak belirlenmiştir.³¹

Kısa fiziksel performans batarya testi (KFPB); yürüme hızının değerlendirilmesi, bir denge testi ve bir sandalyeye oturup kalkmayı içeren birleşik bir testtir. Maksimum puanı 12 puandır, 8 ve altında alınan puanlar kötü fiziksel performansı gösterir.²³

Tablo 1: Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP 2) Sarkopeni Değerlendirme Testleri⁹

Değerlendirilen Faktörler	Klinik Uygulama Testleri	Araştırma Testleri
<i>Kas Gücü</i>	-El kavrama testi	-El kavrama testi -Diz fleksiyon/ekstansiyon testi -Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
<i>Kas Kütleli</i>	-DEXA -BIA -BT / MRG	-DEXA -MRG -BT
<i>Fiziksel Performans</i>	-Yürüme hızı testi -KFPB -Kalk ve yürü testi	-Yürüme hızı testi -KFPB -Kalk ve yürü testi

BIA: Biyoelektrik Empedans Analizi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, DEXA: Çift enerjili X ışını absorpsiyometrisi, KFPB: Kısa Fiziksel Performans Batarya Testi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

2.1.5. SARKOPENİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Sarkopeni, yaşlı erişkinlerde düşmeler ve kırıklar için önlenemez bir risk faktörüdür. Bir meta-analizde sarkopenisi olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, sarkopenisi olan bireylerin düşme ve kırık riskinde anlamlı yükseklik olduğu görülmüştür.³² Bir başka

çalışmada ise kalça kırığı olan 65 yaş üzeri hastaların %17-74'ünde sarkopeni bulunduğu gösterilmiştir.³³

Yaşlı bireylerde sarkopeni varlığı; disfaji, bilişsel bozulma ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranında artmaya neden olur.³⁴ Fiziksel işlevlerde azalmaya; bağımsız hareket kaybına, hastane ve bakımevlerinde uzun süreli yatışlara ve erken ölümlere neden olabilmesi bakımından da önemlidir.³⁵

İleri evre kanser hastalarının dahil edildiği bir sarkopeni çalışmasında ise, sarkopenisi olan hastalarda yaşam kalitesinin daha kötü olduğu ve bu hastalarda depresyon sıklığının arttığı gösterilmiştir.³⁶

2.1.6. SARKOPENİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Kas gücü ve fonksiyon kayıpları geliştikten sonra, bunları geriye döndürmeye çalışmak yerine; en baştan sarkopeninin önlenmesi daha rasyoneldir. Sarkopeninin önlenmesi için uzun vadeli bir egzersiz programı ve beslenmenin optimize edilmesi oldukça önemlidir.³⁷

Birçok çalışma, kas gücü ve fonksiyonunu korumada ve eski haline getirmede egzersiz ve fiziksel aktivitenin önemini göstermektedir. Aerobik ve direnç egzersizleri, yaşa bağlı düşmeleri önler ve sarkopeni gelişimini geciktirir. Direnç egzersizlerinin bu konuda daha etkili olduğu gösterilmiştir.^{37 38} Direnç egzersizleri, değişen yoğunluklardaki dış dirence karşı dinamik veya statik kasılma egzersizlerini ifade eder.³⁹ Direnç egzersizlerine, ağırlık kaldırma veya spor salonlarında sıkça bulunan direnç makineleriyle çalışma örnek olarak gösterilebilir. Bu amaçla geriatrik olgularda hafif serbest ağırlıklar veya germe bantları kullanılabilir. Direnç egzersizi sonrası İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üzerinden mTOR aktive olur, protein sentezi indüklenir ve kas hücre büyümesi gerçekleşir.^{40 41 42} Direnç egzersizleri ayrıca, kişinin aerobik kapasitesini artırır; günlük yaşam aktiviteleri ve fiziksel performans üzerine de olumlu etkileri vardır.⁴³

Yetersiz beslenmenin neden olduğu protein alımındaki yetersizlik; kas kütlesi kaybı ve sarkopeni ile ilişkilidir.⁴⁴ EWGSOP 2 uzlaşısı raporuna göre, yeterli beslenme sarkopeniyi önlemek veya gelişimini geciktirmek için önemlidir. Protein alımı üç ana öğüne yayılmalı ve miktarı 0,8 gr/kg/günün altında olmamalıdır. Öğün başına 25-30 gr protein alımı, hem genç hem yaşlı bireylerde, kas protein sentezini maksimum düzeyde uyarır.^{9 45}

D vitamini; hem kas hem kemik sağlığı için önemlidir, kas-iskelet sistemi dışında bir çok sistem üzerine de düzenleyici rolü vardır.^{9 46} D vitamininin kas üzerine etkisi, geniş çapta araştırılmıştır. İskelet kası liflerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarabildiği, kas gücünü ve fiziksel performansı koruduğu ve iyileştirdiği düşünölmektedir. D vitamini eksikliği, özellikle yaşlılar arasında yaygın bir sağlık sorunudur ve yaşlılar bu sebeple sarkopeni riski ile karşı karşıyadır. Diyetle yetersiz alım ve cildin ultraviyole ışığa yetersiz maruziyeti, yaşlılarda D vitamini eksikliğinin önde gelen nedenlerindedir.⁴⁶ D vitamini eksikliğinin diğer önemli nedenleri arasında kronik böbrek yetmezliği, malabsorpsiyon sendromları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları yer alır. D vitamini değerlendirmesi serum 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeyi ölçömlerine göre yapılır. 30 ng/ml'nin altındaki değerler D vitamini eksikliği olarak tanımlanır. D vitamini eksikliği tespit edildiğinde en uygun şekilde replasmanına başlanmalıdır.⁴⁷ Bu konuda farklı dozajlar öneren çeşitli görüşler vardır.⁴⁸ Bir çalışmada 800 IU/gün kolekalsiferol desteğinin düşme riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁹ Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kolekalsiferol etkisizdir ve bu kişilerde aktif D vitamini formu olan kalsitriol kullanılmalıdır.⁹

Testosteron replasmanının sarkopeni tedavisindeki yeri araştırılmaktadır; uydu hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırırken, aynı zamanda miyostatin ve JNK yolak inhibisyonu yoluyla kas hücresi apoptozisini azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰ Buna karşın çalışmalarda testosteron takviyesinin kas kütleini arttırdığı ancak kas gücü üzerine anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir. Testosteron takviyesinin; eritropoeze bağlı trombotik olay risk artışı, jinekomasti, prostat hipertrofisi, gibi riskleri bulunmaktadır. Bu nedenle önerilen yaklaşım; tekrarlayan testosteron seviyeleri düşük olan, androjen eksikliğinin semptom ve bulgularını taşıyan, tedavinin potansiyel faydalarının potansiyel risklerden fazla olacağı düşünölen yaşlı kişileri tedavi etmek ve süreci yakından izlemektir.⁵¹

Dehidroepiandrosteron (DHEA); IGF-1 aracılığıyla kas büyümesi ve onarımına yardımcı olur.⁵² Ancak klinik olarak etkinliği tartışmalıdır. Baker ve ark. tarafından yapılan bir araştırma; DHEA replasmanının yaşlılarda, kas gücünde veya fiziksel işlevde bir iyileşmeye yol açmadığını göstermiştir.⁵³

Growth hormon (GH) ve IGF-1'in protein sentezi, uydu hücre çoğalması, kas onarımı ve büyümesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. GH salgılanması ve IGF-1 seviyesi yaşla birlikte azalmaktadır. Sınırlı sayıdaki kontrollü çalışmada, GH takviyesinin, yağsız kütlei yaklaşık 2 kg arttırdığı fakat; kas gücünü ve performansını (yürüme hızı veya merdiven çıkma yeteneği) iyileştirdiğine yönelik çok az kanıt olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Bir

çalışmada, altı ay boyunca insan büyüme hormonu (GH) verilen, düşük IGF-1 seviyesine sahip yaşlı erkeklerde, karpal tünel sendromu, jinekomasti , hiperglisemi gibi birtakım yan etkiler saptanmıştır.⁵⁵

2.2. HİPERLİPİDEMİ

Hiperlipidemi, yüksek serum lipid ve lipoprotein düzeylerinin artması sonucunda ortaya çıkan bir klinik durumdur.⁵⁶ Total kolesterol, LDL-K veya trigliserid (TG) yüksekliği veya yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü söz konusudur. Hiperlipideminin değiştirilebilir risk faktörleri arasında diyet, fiziksel aktivite düzeyi, sigara ve alkol kullanımı yer alırken; değiştirilemeyen risk faktörleri arasında cinsiyet ve yaş yer alır.⁵⁷

Uzayan yaşam süresiyle birlikte kronik hastalıklar ve özellikle koroner arter hastalığı görülme sıklığı da artmaktadır. Kardiyovasküler sistem (KVS) nedeni ölümlere bakıldığında % 80'den fazlası 65 yaş üzeri kişilerde görülmektedir. Bu derece mortal seyreden KVS hastalıklarının etyopatogenezinde klinik yada subklinik ateroskleroz, hiperlipidemi büyük rol oynamaktadır.⁵⁶

2.2.1. HİPERLİPİDEMİ ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Hiperlipidemi, etiyolojik olarak iki ana başlığa ayrılabilir: Birincil (ailesel) ve ikincil (edinilmiş) hiperlipidemi. Birincil hiperlipidemi, kalıtsal olarak aktarılan çeşitli genetik bozukluklardan kaynaklanır. İkincil hiperlipidemi etiyolojisinde ise sağlıksız diyet, obezite, ilaçlar (amiodaron, glukokortikoidler), hipotiroidizm, kontrolsüz diyabet gibi durumlar yer alır.⁵⁸

Plazmada bulunan temel lipitler; kolesterol, trigliserit ve fosfolipitlerdir. Kolesterol, normal fizyolojik homeostazı sürdürmek için hayati önem taşıyan amfipatik sterol moleküldür. Hücre zarının geçirgenliğinin ve akışkanlığının stabilize edilmesinde önemli rolü vardır. Ayrıca D vitamini, safra asitleri, östrojenler, androjenler, kortikosteroidler gibi birçok hormonun yapı taşı görevini üstlenir.⁵⁹

Kolesterol, normal fizyolojik homeostazı sürdürmek için hayati olmasına rağmen, yüksek kolesterol seviyeleri kardiyovasküler hastalık (KVH) dahil olmak üzere çeşitli patolojilerle ilişkilidir.⁵⁹

Kolesterolün endojen sentezi esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Asetil-Koenzim A, Adenozin trifosfat (ATP), Nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)/ Nikotinamid adenin

dinükleotid fosfat (NADPH) gerektiren, enerji tüketen bir süreçtir. Kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı enzim, HMG-KoA redüktaz enzimidir. Bu enzim; insülin, glukagon, Adenozin monofosfat (AMP) gibi çeşitli fizyolojik moleküller tarafından uyarılır veya inhibe edilir.^{60 61}

Kolesterolün ekzojen olarak kazanımı, diyetle alınan kolesterolün ince bağırsaklardan emilimi yoluyla gerçekleşir. Diyette bulunan kolesterolün yaklaşık %50'si dolaşıma kazandırılır.⁶² Bağırsak hücrelerine endositoz yoluyla alınan kolesterol, endoplazmik retikulumda kolesterol esterine dönüştürülür. Kolesterol esteri ve diyet kaynaklı trigliseritler, açıl-CoA kolesterol açıltransferaz 2 (ACAT2) enzimi aracılığıyla paketlenip şilomikronları oluşturur. Şilomikronlar lenf dolaşımına salgılanır. Yağ dokusu ve kas hücrelerinde, lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitesiyle, şilomikronların içeriğindeki trigliseritler absorbe edilir ve geriye şilomikron kalıntıları kalır. Şilomikron kalıntıları, karaciğere endositoz yoluyla alınarak metabolize edilir ve kolesterol dolaşıma salgılanmak üzere çok düşük yoğunluklu lipoprotein (very low density lipoprotein – VLDL) halinde yeniden paketlenir veya lümen safra olarak salgılanır.⁵⁹

Kolesterol hidrofobik bir moleküldür ve bu nedenle serumda serbest olarak dolaşamaz. Kolesterolün dolaşımında taşınabilmesi için, lipoprotein adı verilen taşıyıcı moleküllere paketlenerek taşınması gerekir. Lipoprotein; dış kısmında fosfolipid tabakası ve serbest kolesterol, iç (çekirdek) kısmında ise trigliserit ve kolesterol ester moleküllerinin değişen bileşimlerinden oluşur. Kolesterolün kolesterol estere dönüşümü, lipoproteinler içinde daha fazla kolesterol molekülünün depolanmasını sağlar. Lipoproteinler; büyüklükleri, yoğunlukları ve taşıdıkları apolipoproteinlere göre sınıflandırılır. Geleneksel sınıflandırma: şilomikron, VLDL (very low density lipoprotein - çok düşük yoğunluklu lipoprotein), LDL (low density lipoprotein - düşük yoğunluklu lipoprotein), IDL (intermediary density lipoprotein - orta yoğunluklu lipoprotein), HDL (high density lipoprotein - yüksek yoğunluklu lipoprotein), lipoprotein(a) şeklindedir.^{63 59} VLDL olarak taşınan trigliseritler, lipoprotein lipaz tarafından kas ve yağ dokusunda metabolize edilir ve IDL oluşur. IDL de LDL'ye metabolize edilir. LDL de esas olarak karaciğerde olmak üzere birçok dokuda reseptörü aracılığıyla alınır. VLDL, IDL, LDL, Lp(a) proaterojenik iken, HDL antiaterojeniktir.⁶⁴

2.2.2. YAŞLANMA İLE KOLESTEROL METABOLİZMASINDA OLAN DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma ile beraber total kolesterol seviyesi artmaktadır. Esas olarak bu artışa LDL kolesterol neden olmaktadır. Framingham çalışmasında ilerleyen yaşla beraber LDL kolesterol seviyesinde artış olduğu, HDL kolesterolün ise değişmediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın verilerine bakıldığında 15-19 yaş arası erkeklerde LDL kolesterol seviyesi 97.08 mg/dl olarak bulunmuşken, 75-79 yaş arası erkeklerde LDL kolesterol düzeyi 132.25 mg/dl olarak bulunmuştur.⁶⁵ Total kolesterol seviyesi erkeklerde puberte başlangıcından itibaren 50 yaşına kadar artış gösterir, 70 yaşlarına kadar da plato çizerek devam eder. Kadınlarda ise total kolesterol artışı 25-55 yaşları arasında daha ılımlı bir seyir gösterirken, menopoz dönemi sonrasında 60 yaşlarından itibaren daha hızlı bir artış gösterir.⁶⁶ İlerleyen yaşla birlikte, LDL kolesterol artışı yapan mekanizmalar her ne kadar net olarak aydınlatılamasa da geriatric olgularda proprotein konvertaz subtilisin-keksin tip 9 (PCSK9) düzeylerinin yaşlanma ile beraber artış gösterdiği, bunun sonucunda hepatik LDL reseptörlerinin ve LDL klerensinin azaldığı gösterilmiştir.⁶⁷ Ayrıca, ince bağırsaktan kolesterol emilimini sağlayan Niemann-Pick C1 benzeri 1 (NPC1L1) proteininin yaşla beraber arttığı ve safra asit sentezinde kullanılan enzimlerden CYP7A1'in ilerleyen yaşla beraber azalması sonucu kolesterol artışına neden olabileceği de bildirilmiştir.⁶⁸

2.2.3. YAŞLILARDA HİPERLİPİDEMİ TEDAVİ HEDEFLERİ⁵⁶

Yaşlı hastalarda hiperlipidemi tedavisinde öncelikli hedef LDL kolesterol seviyesinin düşürülmesi olmalıdır. LDL kolesterol düzeyi hedef aralığa getirilen kişilerde ise ikincil hedef non-HDL kolesterol düzeyini düşürmek olmalıdır. Bilindiği gibi non-HDL kolesterol değerleri LDL kolesterol için belirlenen hedef değerlerden 30 mg/dl daha yüksektir. Değerlendirilme esnasında trigliserid düzeyi >500 mg/dl olan hastalarda ise ilk hedef trigliserid düzeylerinin düşürülmesi olmalıdır.⁵⁶

Tablo 2: Lipit düzeyleri

LDL Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	< 100	Normal
	100-129	Normale yakın
	130-159	Sınırdan yüksek
	160-189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
Total Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	<200	Normal
	200-239	Sınırdan yüksek
	≥240	Yüksek
HDL Kolesterol Düzeyi (mg/dl)	<40	Düşük
	≥60	Yüksek
Trigliserid Düzeyi (mg/dl)	<150	Normal
	150-199	Sınırdan yüksek
	200-499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek

HDL: High density lipoprotein-yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein-düşük dansiteli lipoprotein.

Türk toplumu için uyarlanmış geçerliliği ispatlanmış bir KVS risk skorlama aracı henüz bulunmamaktadır.⁵⁶ Bu yüzden şimdilik risk hesaplamasında Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilmiş olan Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama sistemi kullanılabilir.⁶⁹ Bu hesaplama sistemi ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine göre, KVH riski yüksek popülasyonlarda 10 yıllık ölümcül aterosklerotik KVH (ASKVH) riski hesaplanabilmektedir. Fakat SCORE sisteminde hastalar 65 yaşına kadar 5 veya 10'luk yaş aralıkları ile kategorize edilirken 65 yaş üstü hastalar aynı kategoride risk hesaplaması yapılması nedeni ile geriatrik olgular için çok da ideal bir risk hesaplama aracı olmadığını da göz ardı etmemek gerekir.

Bütün geriatrik olgular diğer yaş gruplarında olduğu gibi KVH öyküsü olup olmadığı, tip 1 ya da tip 2 diyabetes mellitus (DM) varlığı, kronik böbrek yetmezliği olup-olmaması açısından değerlendirilmeli eğer bu komorbid durumlar varsa bu hastalar çok yüksek riskli grupta değerlendirilmeli ve direkt olarak tedaviye başlanmalıdır. Eğer bu komorbid durumlardan biri varsa hastada LDL kolesterol hedefi < 70mg/dl olarak belirlenmelidir.

Bunların dışında kalan hastalarda ise SCORE gibi KVS risk hesaplama tabloları kullanılarak 10 yıllık fatal aterosklerotik olay riski belirlenip tedavi hedefleri de bunlara göre bireyselleştirilerek seçilmelidir. LDL kolesterol düzeyi hedefin üzerinde olan düşük ve orta riske sahip geriatric olgular da öncelikle tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği uygulanmalı eğer istenen hedefler yakalanamıyorsa medikal tedavi başlanmalıdır. Risk hesaplamasına göre yüksek ve çok yüksek risk grubunda olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi hedefin üzerinde ise tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile beraber medikal tedavi de başlanmalıdır.⁵⁶

2.2.4. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Hiperlipideminin önlenmesi ve tedavisi birçok prosedürden oluşur. Bu prosedürler; risk değerlendirmesi, tedavi hedefinin oluşturulması, fiziksel aktivite düzeyinin artırılması, diyet değişikliği, ilaç tedavisi, takip, yeniden değerlendirmeler ve gerektiğinde prosedürün değiştirilmesidir.⁵⁷

2.2.4.1. HİPERLİPİDEMİNİN İLAÇ DIŞI TEDAVİSİ

Yaşlı hastalarda da diğer yaş gruplarında olduğu gibi tedavinin birinci basamağını yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Bu hastalarda sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması mutlaka önerilmelidir. Yaşlı nüfusun yaklaşık beşte birinin sedanter yaşam sürdüğü, yaklaşık yarısının da yetersiz fiziksel aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Hastalara tavsiye edilen egzersiz programları bireysel özellikleri, fonksiyonel kapasitelerine göre bireyselleştirilerek ayarlanmalı, mümkünse en az otuz dakika hafif-orta dereceli fiziksel egzersiz, yürüyüş önerilmelidir.⁷⁰

Hiperlipidemisi olan yaşlı hastalarda konularında uzman diyetisyenler eşliğinde mutlaka tıbbi beslenme tedavisi de düzenlenmelidir. Ancak yaşlı hastalarda protein enerji malnutrisyonu daha kolay gelişebileceği akılda bulundurulup bu hastalar mutlaka daha yakından takip edilmelidir. İlerleyen yaşla birlikte hem kabızlık ve fonksiyonel kalın bağırsak hastalıkları görülme sıklığı arttığı için hem de kolesterol seviyesinin düşürülmesine yardımcı olması açısından diyetle çözünür lif miktarı artırılmalıdır. Sigara kullanımı yasaklanmalı, alkol alımı ise sınırlandırılmalıdır⁷¹

Dislipidemilerin tedavisine ilişkin 2016 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti/Avrupa Ateroskleroz Derneği kılavuzunda yer alan toplam kardiyovasküler riski kontrolüne yönelik yaşam tarzı önlemleri ve sağlıklı besin seçimi önerileri şu şekildedir: Meyve, sebze,

baklagiller, kabuklu yemişler, tam tahıl ve tahıl ürünleri ve balık (özellikle yağlı balıklar) tüketimi teşvik edilmelidir. Trans veya doymuş yağlardan zengin yiyecekler (katı margarinler, tropikal yağlar, yağlı veya işlenmiş et, şekerlemeler, krema, tereyağı, normal peynir) yerine yukarıda belirtilen yiyecekler ve tekli (ekstra saf zeytinyağı) ve çoklu (tropikal olmayan bitki yağları) doymamış yağ asitleri tüketilmeli, böylece alınan toplam kalorilerin %1.0'dan azı trans yağlardan sağlanmalı ve doymuş yağ oranı %10'dan az (plazma kolesterol değerleri yüksek ise %7'den az) olmalıdır. Günde 5 gramdan az tuz tüketilmeli, taze veya dondurulmuş tuzsuz besinler tercih edilmelidir. Özellikle hipertrigliseridemi, aşırı kilo, metabolik sendrom veya diyabet sorunu olanlarda olmak üzere şeker katkılı içecek ve besinlerin, özellikle de gazlı içeceklerin tüketimi kısıtlanmalıdır. Diyet önerilerinde her zaman yöresel beslenme alışkanlıkları da göz önüne alınmakla birlikte; diğer kültürlere ait sağlıklı besin seçimleriyle ilgilenilmesi teşvik edilmelidir. Her gün, günde en az 30 dakika olmak üzere düzenli fiziksel aktivite önerilmelidir.⁵

Eğer hastalarda tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile belirlenen hedeflere ulaşılamadı ise lipid düşürücü ilaçlar tedaviye eklenir. Ancak kişinin komorbid hastalıkları, yaşam beklentisi, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç yan etkileri ve tedavi yararı göz önünde bulundurularak hastanın risk kategorisine göre belirlenen hedef değerler gözetilerek tedavi mutlaka bireyselleştirilerek başlanmalıdır.⁷²

2.2.4.2. HİPERLİPİDEMİDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.2.4.2.1. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (Statin)

Statinler, HMG-KoA redüktaz aktivitesini yarışmalı inhibisyon yoluyla inhibe ederek, karaciğerdeki kolesterol sentezini engellemektedir. Hücre içinde kolesterol konsantrasyonunun azalması, hepatositlerin yüzeyinde LDLR ekspresyonunun artmasını tetiklemekte, buna bağlı olarak kandan daha fazla LDL-K alımı olurken plazma LDL-K konsantrasyonu ve TG'den zengin partiküller dahil olmak üzere diğer apoB içeren lipoproteinlerin konsantrasyonu azalmaktadır.⁵

LDL-K azaltımının derecesi doza bağlıdır ve farklı statinler arasında farklılık göstermektedir.⁷³ Ayrıca bir ilacın aynı dozuyla elde edilen LDL-K azaltımı bakımından da kişiler arasında önemli ölçüde değişkenlik olduğu görülmektedir.⁷⁴

Statinler, LDL-K düşürücü etkilerine göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

Tablo 3: Statinlerin LDL-K Düşürücü Etkilerine Göre Sınıflandırılması⁷⁵

\geq %50 oranında düşürenler	%30-50 arasında düşürenler	< %30 oranında düşürenler
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Birçok geniş çaplı çalışma hem primer hem de sekonder korunmada statinlerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi her iki cinsiyet için ve tüm yaş gruplarında belirgin derecede azalttığını göstermiştir. Statinlerin ayrıca koroner ateroskleroz progresyonunu yavaşlattığı ve hatta aterosklerozun gerileme sürecini desteklediği gösterilmiştir.⁵ LDL-K düzeyindeki her 40 mg/dL (1.0 mmol/L) azalma için tüm nedenlere bağlı mortalitede %10'luk orantısal azalma, KAH'a bağlı ölümden ise %20'lik orantısal azalma bildirilmiştir. LDL-K düzeyindeki her 40 mg/dL (1 mmol/L) azalmayla birlikte majör kardiyovasküler olay riskinin %23 ve inme riskinin %17 oranında azaldığı kaydedilmiştir.^{76 77 78}

Yaşlı hastalarda hiperlipidemi medikal tedavisinde birinci olarak tercih edilen ilaç grubu statinlerdir. Özellikle primer ve sekonder korumadaki etkinliği nedeni ile yaşlı hastalarda statin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. 18-79 yaş arasındaki kişilerde statin kullanımının değerlendirildiği Almanya'daki bir çalışmada 12 yıllık sürede statin ile tedavi olma oranının %3.2'den %8.8'e yükseldiği gösterilmiştir. 65-79 yaş arasındaki hastalar değerlendirildiği zaman ise statin kullanım oranının çok daha belirgin düzeyde artış gösterdiği %7.2'den %26.9'a kadar yükseldiği görülmektedir. DM, inme ve KVH geçirenlerde statin kullanımında belirgin artış olduğu görülmektedir. Yaşlı hastalarda statin kullanımı genç hastalara göre daha düşük olarak izlenmektedir. Bunun nedenleri ise; komorbid hastalıklar, beklenen yaşam süresi, polifarmasi, ilaç yan etkileri ve hastaların tercihleridir.⁷⁹

İlerleyen yaşla birlikte statin kullanma oranının düştüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin 80 yaş üzerindeki hastaların değerlendirildiği primer ve sekonder koruma amaçlı statin kullanımı üzerine yapılan bir çalışmada primer koruma için %22, sekonder koruma için %29 oranında statin kullanıldığı fakat statin kullanım oranının 55-79 yaşındaki bireylere göre belirgin olarak daha az olduğu görülmüştür.⁸⁰ İtalya’da yapılmış olan bir diğer çalışmada ise hastanede yatan 65 yaş üstü hastalarda lipid düşürücü ilaç kullanım oranının %23.4 olduğu, hastalara %16.6 primer koruma için %31.9 ise sekonder koruma amaçlı statin tedavisi verildiği gösterilmiştir.⁸¹

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Diğer lipid düşürücü ajanlara kıyasla statinlerin yan etkileri daha düşüktür. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, konstipasyon, bulantı, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal ve musküler problemlerdir. Bu ilaçların ciddi hepatik yan etki oranının çok düşük olduğu görülmüştür. Kas ağrısı en önemli yan etkilerinden biridir.⁸² Statin kullanan hastalarda, ilaca bağlı bir yan etki ortaya çıkması, karaciğer veya kas enzimlerindeki artış nedeniyle statin kullanımına devam edilememesi statin intoleransı olarak tanımlanır ve hastalarının %10-15’inde statin intoleransı olduğu tahmin edilmektedir.^{83 84} Statin yan etkileri, sınıf, doz, zaman, yaş, cinsiyet, komorbid durumlar veya birlikte alınan ilaç ve gıdalarla ilişkili olabilmektedir. Yan etkilerin %75’i tedavi başladıktan veya doz arttırdıktan sonraki 10-12 haftada, %90’ı ilk 6 ay içinde görülmektedir.⁸⁵ Statin intoleransı riskini arttıran faktörler Tablo 4’te özetlenmiştir.⁸³

Tablo 4: Statin intoleransı riskini arttıran faktörler

Endojen faktörler	Ekzojen faktörler
<ul style="list-style-type: none">-İleri yaş (>80 yaş)-Kadın cinsiyet-Düşük beden kitle indeksi-Asya kökenli olmak-Kreatin kinaz (CK) yüksekliği öyküsü-Nöromusküler problemler-Önceden var olan/açıklanamayan kas/eklem/tendon öyküsü-Miyopati hikayesi veya miyopatik sendromlar açısından pozitif aile hikayesi-Akut/dekompanze karaciğer hastalığı-Böbrek hastalığı-Hipertansiyon/Kalp yetmezliği-Tedavi edilmemiş hipotiroidizm-Karaciğer sitokrom enzim yollarının nadir genetik polimorfizimleri-D vitamini eksikliği-Daha önceden diğer bir lipid düşürücü tedavi sonrası kas toksisite hikayesi-Kalsiyum homeostaz bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">-Yüksek doz statin tedavisi-Aşırı alkol tüketimi-İlaç etkileşimleri (özellikle gemfibrozil, antipsikotikler, amiodaron, verapamil, siklosporin, makrolid antibiyotikler, azol grubu antifungaller, proteaz inhibitörleri)-Kokain, amfetamin kullanımı-Aşırı egzersiz-Aşırı miktarda greyfurt suyu tüketimi

Statin tedavisi alan hastalarda sıklıkla kasla ilgili semptomları görülür. Randomize olmayan, gözlemsel çalışmalar, statinlerin kreatin kinaz (CK) yüksekliği veya major fonksiyon kaybı olmaksızın kas ağrısı ve hassasiyeti (miyalji) ile ilişkili olduğunu, statinle tedavi edilen kişilerin %10-15'inde statin ilişkili kas semptomlarının olduğunu bildirmiştir.⁶ Statinlerin ağır yan etkilerden olan miyopati, miyozit veya rabdomiyoliz çok daha nadirdir

(%0.1- 0.01)^{86 87} Açıklanamayan kas ağrısı ve güçsüzlüğü ile birlikte CK düzeyinde normalden 10 kat fazla artış myopati olarak adlandırılır ve statinlerin klinik olarak en önemli yan etkisidir. Rabdomyoliz ise myopatinin en ciddi formudur ve kas dokusunun yıkımını ifade eder. Rabdomyolizde sıklıkla CK düzeyi normalin 40 katından fazla artış gösterir, renal hasar ve myoglobinüri eşlik eder.⁸⁸

Statin ilişkili miyalji ve miyopatide tedavinin kesilmesi ile semptomlar kaybolur. Tekrar başladığında ise semptomlar geri döner. Statin ilişkili kas semptomları varlığında CK değeri üst sınırın 4 katından daha az ise ilaç kesilir ve hasta izlenir. Semptomlarda gerileme olursa standart dozda başka bir statin tedavisine geçilir. Semptomlarda gerileme olmazsa, kas semptomlarına neden olabilecek diğer nedenler araştırılır. CK değerinin 4 kat veya daha fazla yükseldiği durumlarda semptomlar gerileyip CK normale dönene kadar 6 hafta statin tedavisine ara verilir, sonrasında başka bir statin düşük dozda başlanır. Yeterli LDL-K düşüşü sağlanamazsa statin dışı tedaviler verilebilir.⁸⁸

Statin alan hastalarda %0,5-2 oranında hafif persistan alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği bildirilmektedir. Enzim yüksekliği genellikle tedavinin ilk üç ayında görülür ve doza bağımlıdır. Çalışmalar statin ilişkili akut karaciğer hasarının çok nadir olduğunu göstermektedir.^{89 90} Ardışık iki ölçümde ALT düzeyinin normalin 3 katının üzerinde bulunması durumunda statin tedavisinin kesilmesi, dozunun azaltılması veya farklı bir statine geçilmesi düşünülebilir.⁹¹

Statinlerin diğer yan etkileri arasında; hiperglisemi ve Tip 2 DM riskinde artış yer almaktadır. Bu risk potent statinlerin uzun süre kullanımında artmaktadır.⁹²

2.2.4.2.2. Kolesterol emilim inhibitörleri

Ezetimib yağda çözünen vitaminlerin emilimini etkilemeksizin diyetel ve biliyer kolesterolün intestinal alınımını inhibe eden ilk lipit düşürücü ilaçtır. İnce barsak fırçamsı yüzeyinde ve karaciğerde kolesterolün hücre içine alınımından sorumlu Niemann Pick C1-like protein ekspresyonunu inhibe ederek kolesterol emilimini bloke eder. Böylece karaciğere dönen kolesterol miktarı azalır. Karaciğere gelen kolesterol miktarının azalmasına yanıt olarak LDLR ekspresyonunda up-regülasyon sağlamak ve bu durum kandaki LDL-K klirensini arttırmaktadır.⁸⁸

2.2.4.2.3. Fibratik asit deriveleri

Fibratlar, bir nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferator aktive edici reseptör (PPAR)- α agonistidirler. PPAR- α aktivasyonu, lipid ve lipoprotein metabolizmasının çeşitli basamaklarını düzenleyen genleri etkiler. Bu etki sonucunda, açlık ve tokluk TG ve trigliseritten zengin lipoprotein kalıntı partiküllerinin düzeyinde yaklaşık %20-35'lik dme gözlenir. Fibratlar, HDL-K düzeylerinde ise %6-18 oranında artıa neden olurlar.⁹³ Bu grupta kullanımda olan ilaçlar fenofibrat ve gemfibrozildir.⁹⁴

2.2.4.2.4. Niasin

Niasin veya nikotirik asit, VLDL'nin hepatik üretimini ve dolayısıyla LDL kolesterol seviyelerini etkili bir şekilde azaltır. Aynı zamanda HDL'den Apo B içeren lipoproteinlere kolesterol transferini ve karaciğer tarafından HDL klirensini azaltarak HDL kolesterol seviyelerini yükseltir. Niasin ayrıca Lipoprotein a [Lp (a)] seviyesini düşürmek için u anda mevcut olan en güçlü ajandır; ancak, Lp (a) yksekligi olan hastalarda KVS olayların azalması üzerindeki bu etki bilinmemektedir.⁹⁵

2.2.4.2.5. Omega-3 ya asitleri

Eikosapentaenik asit (EPA) ve dokosaheksaenik asit (DHA) veya tek başına eikosapentaenik asit (EPA) karışımını içeren yüksek derecede saflatırılmı omega-3 ya asidi preparatları, hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan etkili ajanlardır.⁹⁶

2.2.4.2.6. PCSK-9 inhibitörleri

Protein convertase subtilisin/kexin tip 9 (PCSK-9), karaciğerde yer alan ve vücudun kolesterol ihtiyaını regüle eden bir proteazdır. Hepatosit zerindeki LDLR'ye bağlanma kapasitesine sahiptir. PCSK9-LDLR kompleksi endositoz ile hücre içine alındığında, LDLR lizozomlarda yıkılır. Böylece, periferde kolesterol ihtiyaı olduğunda artan PCSK9 düzeyleri, LDLR sayısını azaltarak dolaşımdaki kolesterol düzeyini arttırmış olur.⁹⁷

2.2.4.2.7. Safra asidi balayıcıları

Safra asitlerine balanarak enterohepatik döngüyü bozarlar, böylece kolesterolün bağırsaktan emilimi engellenir. Safra asidinden yoksun kalan karaciğer kendi kolesterol havuzunu kullanarak safra asidi sentezler ve böylece LDLR ekspresyonu artar. Bu da kanda LDL-K düzeylerinin dmesine yol açar.⁹⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.01.2020 tarihli 5227 GOA protokol numaralı kararı ile uygun bulunmuştur.

3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.3. HASTA SEÇİMİ

Etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2014 ve Temmuz 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı'nda takibi olan 65 yaş üzeri 2400 hastanın dosyası tarandı. Çalışmaya hasta dosyalarında 1 yıl ara ile en az 2 tane biyoimpedans analizi, 4 metre yürüme testi ve el dinamometre tetkikleri tam olan ve dahil edilme kriterlerine uyan hastalar alındı. Hastalar statin kullanım durumuna göre ikiye ayrıldı. Statin kullanan hasta grubunda, hastaların düzenli ilaç kullanımları hastalar ve hasta yakınları beyanları ile doğrulanmıştır.

Demans tanısı, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel kitabı (DSM 5) kriterleri doğrultusunda koyulmuştur.

Hasta dışlama kriterleri;

- 65 yaş altında olmak,
- Sekonder sarkopenik hastalar
- Klinik Demans Evreleme Ölçeği⁹⁹ (Clinical Dementia Rating - CDR) evre 3 olan demans hastaları,
- Son 1 ay içerisinde genel durum bozukluğuna neden olacak akut hastalık geçiren hastalar

3.4. AYRINTILI GERİATRİK DEĞERLENDİRME (AGD)

Geriatri kliniğimize başvuran 65 yaş üstü hastaların ayrıntılı geriatrik değerlendirmesi amacıyla, nörokognitif değerlendirme için CDR , Mini Mental Durum Muayenesi testi (Mini-Mental State Examination – MMSE) ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) kullanıldı. Hastalarda fonksiyonel değerlendirme için Barthel Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası (TGYA) ve Lawton Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

(EGYA), denge ve yürümenin değerlendirilmesi için Kalk ve Yürü testi (Up & Go), Tinetti Performans ve Mobilite Değerlendirmesi (Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment - POMA) ve nutrisyonel değerlendirme için Mini Nutrisyonel Değerlendirme testi (Mini Nutritional Assessment - MNA) kullanıldı.¹⁰⁰

3.5. LABORATUAR BULGULARI

Geriatri kliniğinde takip edilen hastaların, biyokimyasal, metabolik ve nutrisyonel durum tespiti için rutin laboratuvar tetkikleri yapılmaktadır. Çalışmamızda hasta dosyalarındaki kayıtlar kullanılmıştır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas emzim düzeyleri, kolesterol düzeyleri Diagnostic Mudolar System Autoanalyzer (Roche E170 and P 800, İsviçre) immünoassay (RIA) yöntemle ölçüldü.

3.6. SARKOPENİ TANISI

Çalışmamızda sarkopeni tanısı için 2019 yılında yayınlanan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu kriterleri (EGWSOP 2) dikkate alınmıştır. EGWSOP 2 kriterlerine göre sarkopeni tanısı; kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performansın değerlendirilmesi ile konulmaktadır(Şekil 1).⁹

Düşük kas gücü varlığı, muhtemel sarkopeni; düşük kas gücü ve düşük kas kütleinin birlikte olması ise sarkopeni olarak kabul edildi. Düşük kas gücü ve düşük kas kütleine ek olarak fiziksel performansın azalması ise ciddi sarkopeni olarak değerlendirildi.⁹

Kas gücünün değerlendirilmesi için Jamar el dinamometresi kullanılmıştır. Hasta, sırt desteği ve sabit kolları olan bir sandalyeye oturtuldu. Hasta dirseğinin 90 derece fleksiyonda, ön kolu nötral pozisyonda, el bileğinin ise 0 ile 30 derece dorsifleksiyonda olması sağlandı. Hastanın dinamometreyi mümkün olduğunca uzun ve sıkı sıkması istendi. Sağ ve sol el için üçer ölçüm yapıldı ve altı ölçümün en yüksek olanı analizimizde kullanıldı.²⁰ Çalışmamızda el sıkma gücü testi eşik değeri, kadınlarda 14 kg ve erkeklerde 28 kg kabul edilmiştir. Bu değerlerin altında kalan hastalar düşük kas gücüne sahip olarak değerlendirilmiştir.¹²

Kas kütleinin değerlendirilmesi için BIA cihazı (Tanita MC-780U Multi Frequency Segmental Body Comoposition) kullanıldı. Bioempedans cihazından elde edilen verilere göre, iskelet kası kütlesi (kg) = $(\text{boy}^2 / R \times 0,401) + (\text{cinsiyet} \times 3,825) + (\text{yaş} \times - 0,071) + 5,102$ formülü ile hesaplandı. Formülde yer alan boy santimetre (cm), yaş yıl olarak, kadın cinsiyet 0, erkek cinsiyet 1, rezistans (R) 50 Hz olarak kabul edildi.¹⁰¹ Çalışmada iskelet kas

kitlesi (Skeletal muscle mass index - SMI) indeksi iskelet kası kütlesi sonucunun boyun m² cinsinden oranı ile hesaplanmış olup, eşik değerleri kadınlar için 5,70 kg/m², erkekler için 8,33 kg/m² olarak tanımlandı.¹²

Fiziksel performansın değerlendirilmesi için klinik pratikte sık kullanılan, hızlı uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olan 4 metre yürüme testi kullanıldı.²⁹ 0.8m/sn'nin altındaki ölçümler, düşük yürüme hızı olarak kabul edildi.⁹

3.7. HİPERLİPİDEMİ TANISI

Çalışmamızda hiperlipidemi tanısı, Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2019 ESC/EAS Kılavuzunun önerilerine göre konulmuştur.⁸⁸

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0(IBM SPSS Statistics 24.0) paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) kullanılarak belirtilirken, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Öncelikle değişkenler normal dağılım uygunluğu için Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verilerin ortalama değerleri Student's t testi, normal dağılmayan veriler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılırken, kategorik değişkenlerin yorumu için Ki-kare ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. Takip değerlendirilmesinde sürekli veriler normal sağlıyor ise Paired T test, normal dağılmıyorsa Wilcoxon (signed rank) test, kategorik veriler ise ANOVA testi kullanıldı. Karıştırıcı faktörlere göre düzenlenerek statin kullanımı ve kas gücü arasındaki ilişkiyi belirlemek için binary regresyon analizi uygulandı. P < 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 243'ü kadın (%63), 142'si erkek (%37) olmak üzere toplam 385 hasta dahil edilmiştir. Statin alan 100 hastanın ortalama yaşı $74,25 \pm 7,08$ ve statin almayan 285 hastanın ortalama yaşı $73,34 \pm 7,36$ idi. İki grubun yaş ortalaması benzerdi.

Statin almayan grupta diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık sıklığı ve kullanılan ilaç sayısı statin alan gruba göre daha düşüktü (sırasıyla $p = < 0,001$, $p = < 0,001$, $p = < 0,020$, $p = < 0,001$). Demografik özellikler bakımından gruplar benzerdi.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² olan hastaların oranı (%29,90) statin alan grupta daha fazlaydı ($p: 0,006$). Diğer laboratuvar bulguları her iki grup arasında benzerdi.

AGD; statin alan grupta kırılgnlık sıklığı (%31,30) daha fazla ($p: 0,022$) ve Bartel Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) İndeksi puanının ($90,88 \pm 12,66$) daha düşük ($p: 0,037$) olduğu tespit edildi. Düşük kavrama gücü (muhtemel sarkopeni) sıklığı (%38), statin alan grupta daha fazlaydı ($p: 0,027$). Bu grupta yüksek ESC sıklığının (%74,60) statin almayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla ($p: 0,026$) olduğu tespit edildi. Diğer AGD parametreleri iki grup arasında benzerdi. Karıştırıcı faktörlere göre regresyon analizi yapıldığında statin kullanımı ve düşük kavrama gücü (muhtemel sarkopeni) arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 6)

Retrospektif yapılan çalışmamızda statin almayan ve alan grupların her iki kontrollerine ait verileri Tablo 7 ve Tablo 8'de yer almaktadır.

Her iki başvuruya ait parametreler karşılaştırıldığında; statin almayan grupta, başlangıca göre kontrolde düşük kavrama gücü (muhtemel sarkopeni) sıklığının anlamlı olarak arttığı (%26,30'dan %33'e) görüldü ($p: 0,017$). Sarkopeni (%9,50) ve ciddi sarkopeni (%2,80) sıklıklarında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p: 0,405$, $p: 0,791$). Statin almayan grubun başlangıç ve kontrol değerleri arasında; LDL, HDL, TG ve total kolesterol değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla $p: 0,305$, $p: 0,572$, $p: 0,599$, $p: 0,439$). Malnutrisyon sıklığının ise kontrolde anlamlı olarak azaldığı (%21,4'ten %10,9'a) görüldü ($p: 0,005$).

Statin alan grupta; başlangıca göre kontrolde; düşük kavrama gücü (muhtemel sarkopeni) (%38'den %39'a), sarkopeni (%13'ten %25,30'a) ve ciddi sarkopeni (%7,70'ten %7'ye) sıklıklarında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p: 0,999$, $p: 0,754$, $p: 0,999$).

Statin alan grubun başlangıç ve kontrol değerlendirmeleri arasında; LDL (130,86±46,69), HDL (53,72±12,62), TG (154,64±154,88) ve total kolesterol (211,03±51,24) değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p: 0,499 , p: 0,813 , 0,193 , 0,197). Malnutrisyon sıklığı başlangıçta ve kontrolde (%23'ten %15'e) benzerdi (p: 0,815).

Tablo 5: Hastaların Demografik Verileri

	Statin(-) n=285	Statin (+) n=100	p
Demografik Özellikler(%,*)			
Yaş*	73,34±7,36	74,25±7,08	0,276
Cinsiyet (Kadın) (%)	62,50	65,00	0,650
VKI (kg/m ²)*	27,86±4,82	27,92±4,49	0,897
Bel/kalça oranı*	1,03±2,04	2,08±10,77	0,368
İlaç sayısı*	4,62±2,84	7,02±3,40	<0,001
Eğitim süresi (yıl)*	8,00±4,71	7,82±4,19	0,749
Komorbid durumlar (%)			
Diyabet (%)	28,80	58,00	<0,001
Hipertansiyon(%)	60,70	69,00	0,140
KAH(%)	11,20	37,00	<0,001
SVH(%)	3,90	10,00	0,020
Demans(%)	41,40	33,00	0,139
Depresyon(%)	34,90	30,00	0,376
Obezite(%)	31,60	30,00	0,769
İlaçlar (%)			
ACEi(%)	10,20	14,00	0,296
ARB(%)	31,90	38,00	0,269
Atorvastatin(%)	-	88,00	-
Rosuvastatin(%)	-	12,00	-
Laboratuvar*			
Sedimentasyon (mm/saat)	20,48±16,11	22,36±17,04	0,372
CRP (mg/L)	6,31±15,30	5,11±7,20	0,989
HbA1c (%)	6,84±1,32	7,01±1,22	0,421
HDL(mg/dL)	55,38±12,62	53,63±13,08	0,245
TG(mg/dL)	144,72±73,82	151,01±71,73	0,218
LDL(mg/dL)	136,65±36,71	127,41±45,19	0,071
Vit-D (ng/mL)	21,98±10,21	21,97±10,81	0,992
Albumin (g/dL)	4,13±0,34	4,09±0,32	0,284
CK (U/L)	94,89±66,53	102,87±85,05	0,475
TSH (mIU/L)	1,55±1,16	1,82±1,44	0,073
B12 vitamini (pg/dL)	401,97±227,32	419,81±227,77	0,502
Folat (ng/dL)	8,70±4,56	9,21±4,62	0,306
e-GFR < 60 mL/min/1.73 m ² (%)	17,00	29,90	0,006
Total Kolesterol (mg/dL)	220,74±45,69	211,24±57,07	0,140

Ayrıntılı Geriatrik Değerlendirme(%,*)			
Düşme (%)	28,40	33,00	0,388
Kırılabilirlik (%)	19,90	31,30	0,022
Malnutrisyon ve Malnutrisyon riski (%)	22,60	23,00	0,934
MMSE*	22,99±6,55	23,05±5,87	0,946
MOCA*	21,83±5,68	22,37±5,55	0,640
Lawton*	17,48±5,92	17,43±5,67	0,947
Bartel*	94,09±8,60	90,88±12,66	0,037
Yürüme Hızı, 4 metre yürüme (m/sn)*	1,06±0,36	1,05±0,35	0,831
El Dinamometre, Kas Gücü (kg)*	23,29±10,25	21,45±9,00	0,232
Kas Kütlesi, SMI (kg/m ²)*	7,43±1,40	7,43±1,55	0,992
Düşük Kavrama Gücü (%)	26,30	38	0,027
Düşük Kas Kütlesi (%)	18,60	20,20	0,726
Düşük Yürüme Hızı (%)	22,50	24,00	0,752
Sarkopeni (%)	7,70	13,00	0,114
Ciddi Sarkopeni (%)	4,20	7,70	0,222
Yüksek ESC skoru (%)	59,40	74,60	0,026

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ARB: Angiotensin receptor blockers, CK: Creatine kinase, CRP: C-reaktif protein, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, ESC: European Society of Cardiology HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MMSE: Mini mental durum testi, MOCA: Montreal Cognitive Assessment, SMI: Skeletal muscle mass index, SVH: Serebrovasküler hastalık, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimule edici hormon, VKI: Vücut kitle indeksi.

Tablo 6: Regresyon Analizi

	Statin Kullanımı		
	OR	CI	p
Düşük Kavrama Gücü (Muhtemel Sarkopeni) (%)	0,926	0,512-1,675	0,799

İlaç sayısı, DM, HT, KAH, SVO, Hb ve eGFR' < 60 mL/min/1.73 m² ye göre düzeltme yapılmıştır.

Tablo 7: Statin Almayan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	12. ay	p
Düşük Yürüme Hızı (%)	22,50	22,30	0,999
Düşük kas kitlesi (%)	18,60	16,50	0,391
Muhtemel Sarkopeni (düşük kas gücü) (%)	26,30	33	0,017
Sarkopeni (%)	7.70	9,50	0,405
Ciddi Sarkopeni (%)	4.20	2,80	0,791
LDL (mg/dL)*	136,65±36,71	135,70+39,99	0,305
HDL (mg/dL)*	55,38±12,62	55,80+14,81	0,572
TG (mg/dL)*	144,72±73,82	150,21+82,53	0,599
Total kolesterol (mg/dL)*	220,74±45,69	220,12+45,33	0,439
Malnütrisyon ve malnutrisyon riski (%)	21,4	10,9	0,005

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid.

Tablo 8: Statin Alan Hastaların Kontrol Değerlendirme Sonuçları

	Başlangıç	12. ay	p
Düşük Yürüme Hızı (%)	24	24,20	0,999
Düşük Kas Kitlesi (%)	20,20	25,30	0,227
Muhtemel Sarkopeni (düşük kas gücü) (%)	38	39	0,999
Sarkopeni (%)	13	25,30	0,754
Ciddi Sarkopeni (%)	7,70	7,00	0,999
LDL (mg/dL)*	127,41±45,19	130,86+46,69	0,499
HDL (mg/dL)*	53,63±13,08	53,72+12,62	0,813
TG (mg/dL)*	151,01±71,73	154,88	0,193
Total kolesterol (mg/dL)*	211,24±57,07	211,03+51,24	0,197
Malnütrisyon ve malnutrisyon riski (%)	23	15	0,815

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız retrospektif bir takip çalışmasıdır. On iki aylık takip sürecinde statin grubu ilaç kullanımının sarkopeni ve sarkopeni parametreleri üzerinde olumsuz etkisi olmadığını saptadık. Statin kullanmayan benzer demografik özelliklere sahip, komorbid ve kırılma sıklığı daha az olan grupta ise 12 ayın sonunda düşük kavrama gücü sıklığının (muhtemel sarkopeni) anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük.

Geriatrik olgularda kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ve morbidite oranlarının yüksekliği dikkate alındığında ateroskleroz ile mücadelenin önemi daha iyi anlaşılır. Ateroskleroza karşı en etkili tedavi, tüm yaş gruplarında hem inme hem de koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilen yaşam biçimi değişiklikleri yanı sıra statinlerdir.¹⁰² Artan yaşam beklentisi ile birlikte, sağlıklı yaşlanan bir popülasyonda statin tedavisinin rasyonelizasyonu kritik derecede önemlidir.¹⁰³ Statinlerin başlıca yan etkilerinden olan kas toksitesi myaljiden rabdomyolize kadar geniş spektrumda prezente olabilir.¹⁰⁴ Çalışmalar sarkopeninin metabolik sendrom, osteoporoz¹⁰⁵, düşmeler, artmış kardiyovasküler risk, ortostatik hipotansiyon¹⁰⁶, alzheimer demans ve lewy cisimcikli demans¹⁰⁷ gibi sorunların yanı sıra dislipidemi ile de ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁰⁸ Yaşlanma ile birlikte hem sarkopeni prevalansı, hem hiperlipidemi prevalansı artmaktadır.^{10 65} Birbiriyle ilişkili komorbidlerin fazlalığı ve ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle; geriatrik olguların, genç bireylere kıyasla statinlerin iyi bilinen kasla ilgili yan etkilerini yaşama olasılığı daha yüksektir.^{102 109}

Çalışmamızda benzer demografik özelliklere sahip 2 geriatrik olgu grubunun 12 aylık takipleri sonucunda statin kullananlarda sarkopeni sıklığında bir değişiklik olmaz iken statin kullanmayanlarda (kontrol) muhtemel sarkopeni sıklığının arttığını gördük. Ayrıca sarkopeni ile yakından ilişkili olan bu grupta malnütrisyon sıklığında azalmanın olması ise dikkat çekicidir. Statin kullanan olguların daha fazla komorbiditesi olması ve daha kırılma olmalarına rağmen, kontrol grubunda görülen kötüleşmenin bu grupta görülmemesi statin kullanımının sarkopeni ve özellikle kas gücü üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. İlerleyen yaşla birlikte artan sarkopeni sıklığı oldukça önemlidir ve sarkopeni tedavisi için anjiyotensin reseptör blokörü (ARB), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP4i) gibi çeşitli moleküllerin faydalı olduğu yönünde çalışmalar¹¹⁰ olmakla beraber geriatri pratiğinde oldukça sık reçete edilen statinlerin kas sistemindeki çeşitli olumsuz etkilerine rağmen sarkopeni üzerine negatif etkilerinin olmayıp hatta faydalı denebilecek

koruyucu etkilerinin saptanması oldukça önemlidir. Statinler; hiperlipidemi ve KAH durumlarında primer tedavi seçeneği iken DM, HT gibi komorbid durumlarda profilaksi amacı ile kullanılmaktadır.⁸⁸ Tüm kullanım durumlarında amaç; özellikle kardiyoserebrovasküler sistem olmak üzere tüm arteriyel vasküler sistemde plak oluşumunu önlemek, oluşmuş plağı stabilize etmek ya da küçültmektir. Bahsedilen durumlarda arter çapının daralması karşımıza, anjina, kladikasyo, myokard enfarktüsü, trans iskemik atak ya da SVO olarak çıkmaktadır. Difüzyon ile beslenen birkaç organımız dışında tüm organlarımızın beslenmesi arteriyel sistemin devamlılığına bağlıdır. Kaslar istemli ya da istemsiz sürekli bir aktivite halindedir. İstemsiz olarak kas tonüsünün devamı, istemli olarak ise kas gücü oluşturmak buna örnek verilebilir. En büyük organımız olan kaslarımızın istirahatte ve hareket halinde beslenmesi yani kan akımının devamı önemlidir. Kaslar dinlenme halinde iken bile yüksek enerji harcarlar. Dinlenme sırasında enerjinin 2/3'ü yağ asitlerinden, 1/3'ü glukozdan sağlanır. Submaksimal egzersizde yine kan glukozu ve yağ asitleri kullanırken yüksek yoğunluklu egzersizde ise anaerobik glikoliz ve kreatinin fosfat deposu devreye girmektedir.

Yaş ile birlikte kasta azalan mitokondri sayıları da yaşlı bireylerde egzersiz kapasitesinde ve kas fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir ve yaşlı bireylerde kasın enerji için daha fazla substrat gereksinimi olabildiği bildirilmiştir.^{111 112}

Sarkopeni tanısında ilk basamak olan kas gücü ölçümü izometrik bir egzersizdir ve ölçüm 3 kez peş peşe yapılmaktadır. Bu kısa sürede çizgili kasın öncelikle glukoz ve yağ asidi ihtiyacı mevcuttur. Çalışmamızda statin kullanan hastalarda kas gücünün korunuyor olması statinlerin kasları besleyen damarlar üzerindeki olumlu etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, randomize kontrollü yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda statin kullanımının daha iyi fiziksel performans ve artmış kas gücü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Bu çalışmada; statin kullanımının kendi başına kas ve vasküler sistem üzerine olumlu etkiler sergilemesi¹¹⁴, ayrıca statinlerin vasküler inflamasyonu baskılayıcı etkisi olması muhtemel sebepler olarak gösterilmiştir.¹¹⁵ Bir başka çalışmada ise statin kullanan yaşlı hastalarda myopati riskinin arttığına dair hiçbir kanıt olmadığı ve statinlerin yaşlılarda nispeten güvenli olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶ Lindstrom ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise statin kullanan hastaların, statin kullanmayanlara göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu ve statin kullanımının sarkopeniye yatkınlık oluşturmadığı görülmüştür.¹¹⁷

Çalışmamızın güçlü yönleri; hastalara AGD yapılmış olması, EWGSOP-2 uzlaşa raporundaki güncel sarkopeni tanı kriterlerinin kullanılması ve bu tanı kriterlerinin Türk toplumunda validasyonu yapılmış eşik değerlerinin kullanılması, hastaların iki gelişleri arasındaki takip süresinin ortalama 1 yıl olmasıdır. Çalışmamız 65 yaş üstü bireylere odaklanması ve sarkopeni ile statin arasındaki ilişkinin incelenmesi bakımından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektiftir. İkinci olarak hastaların sarkopeni ile ilişkili olabilecek egzersiz programları ve her ne kadar hastaların malnütrisyon ve malnütrisyon riski sıklığını bilsek de beslenme içeriklerinin detayına sahip değildik. Statin kullanan hastaların takipte kolesterol parametrelerinde değişiklik olmaması statin kullanımına yeni başlanmadığını gösterse de statin kullanan hastaların kaçının statin kullanmaya yeni başladığını ve çalışma öncesi statin kullanım süresinin bilinmemesi, kas kitlesinin indirekt bir yöntem olan BIA ile ölçülmesi çalışmamızın diğer kısıtlı yönleridir.

Sonuç olarak, bu çalışma statin grubu ilaçların sarkopeni parametreleri üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiş ve statin almayan olgularda 1 yıllık takipte muhtemel sarkopeni sıklığında artış olduğu göz önüne alındığında hatta koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Sarkopeni diğer komorbid durumlara eşlik ederken, komorbid durumların seyrini etkileyebilir, aynı şekilde komorbid durumlar da sarkopeni gelişimini hızlandırabilir. KAH ve SVO gibi yıkıcı sonuçlara sebep olabilecek komorbid durumların tedavisinde önemli bir ajan olan statinlerin sarkopeni üzerine ek fayda sağlayabilecek olması oldukça önemlidir. Ancak bu sonucun daha yüksek popülasyonda, prospektif, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

1. Rosenberg I. Sarcopenia : Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia : Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):337-339.
2. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
3. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2005;32(4):1027-1055. doi:10.1016/j.pop.2005.09.002
4. Ducharme N, Radhama R. Hyperlipidemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(3):471-487. doi:10.1016/j.cger.2008.03.007
5. Prevention C, Eacpr R, Graham I, et al. 2016 ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the. Published online 2016:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
6. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-414. doi:10.1007/s10557-005-5686-z
7. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):337-339. doi:10.1016/j.cger.2011.03.003
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
10. Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):461-466. doi:10.1016/j.jocd.2015.04.012
11. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(SUPPL.1):115-121. doi:10.1111/ggi.12189
12. Ates Bulut E, Soysal P, Dokuzlar O, et al. Validation of population-based cutoffs for low muscle mass and strength in a population of Turkish elderly adults. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(9):1749-1755. doi:10.1007/s40520-019-01448-4
13. Riuzzi F, Sorci G, Arcuri C, et al. Cellular and molecular mechanisms of sarcopenia: the S100B perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(7):1255-1268. doi:10.1002/jcsm.12363
14. Isesele PO, Mazurak VC. Regulation of Skeletal Muscle Satellite Cell Differentiation by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Critical Review. *Front Physiol.* 2021;12(June):1-10. doi:10.3389/fphys.2021.682091
15. Li C wei, Yu K, Shyh-Chang N, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):781-794. doi:10.1002/jcsm.12901
16. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res.* 2015;18(1):57-89. doi:10.1089/rej.2014.1623
17. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B protein in myoblasts modulates

- myogenic differentiation via NF- κ B-dependent inhibition of MyoD expression. *J Cell Physiol.* 2010;223(1):270-282. doi:10.1002/jcp.22035
18. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: An update. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2012;67 A(1):28-40. doi:10.1093/gerona/qlr010
 19. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36. doi:10.1002/jcsm.12048
 20. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-429. doi:10.1093/ageing/afr051
 21. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies. *PLoS One.* 2014;9(12):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0113637
 22. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):269-278. doi:10.1002/jcsm.12268
 23. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):1-10. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
 24. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(8):940-953. doi:10.1177/0148607114550189
 25. Stapel SN, Looijaard WGPM, Dekker IM, Girbes ARJ, Weijs PJM, Oudemans-Van Straaten HM. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle at admission as a predictor of 90-day mortality in intensive care patients. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(7):1019-1025. doi:10.1038/s41430-018-0167-1
 26. Lee YH, Lee JD, Kang DR, Hong J, Lee J myeong. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients. *J Crit Care.* 2017;40:103-107. doi:10.1016/j.jcrc.2017.03.013
 27. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004
 28. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):1-14. doi:10.1007/s00223-019-00545-w
 29. Bruyère O, Beaudart C, Reginster JY, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med.* 2016;7(3):243-246. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.009
 30. Podsiadlo, D; Richardson S. The Timed Up and Go: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1991946/>
 31. Yu S, Umapathysivam K, Visvanathan R. Sarcopenia in older people. *Int J Evid Based Healthc.* 2014;12(4):227-243. doi:10.1097/XEB.0000000000000018

32. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500. doi:10.1002/jcsm.12411
33. Editor S, Maggi S, Falaschi P. *Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures, Second Edition*. Vol 54.; 2022. doi:10.1249/01.mss.0000822392.24648.0c
34. Xia L, Zhao R, Wan Q, et al. Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Med*. 2020;9(21):7964-7978. doi:10.1002/cam4.3428
35. Hertz K, Santy-Tomlinson. *Fragility Fracture Nursing Holistic Care and Management of the Orthogeriatric Patient Perspectives in Nursing Management and Care for Older Adults Series Editors.*; 2018. <http://www.springer.com/series/15860>
36. Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018;23(1):97-104. doi:10.1634/theoncologist.2017-0255
37. Visvanathan R, Chapman I. Preventing sarcopaenia in older people. *Maturitas*. 2010;66(4):383-388. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.020
38. Marks BL. Physiologic responses to exercise in older women. *Top Geriatr Rehabil*. 2002;18(1):9-20. doi:10.1097/00013614-200209000-00004
39. Phillips SM. Resistance exercise: Good for more than just Grandma and Grandpa's muscles. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(6):1198-1205. doi:10.1139/H07-129
40. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):197-207. doi:10.1002/jcsm.12043
41. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2008;294(2):392-400. doi:10.1152/ajpendo.00582.2007
42. Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, et al. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol*. 2008;104(5):1452-1461. doi:10.1152/jappphysiol.00021.2008
43. Capodaglio P, Capodaglio Edda M, Facioli M, Saibene F. Long-term strength training for community-dwelling people over 75: Impact on muscle function, functional ability and life style. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100(5):535-542. doi:10.1007/s00421-006-0195-8
44. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, 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(1):150-155. doi:10.1093/ajcn/87.1.150
45. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86-90. doi:10.1097/MCO.0b013e32831cef8b
46. Sato M, Morishita T, Katayama T, et al. Relationship between age-related decreases in serum 25-hydroxyvitamin D levels and skeletal muscle mass in Japanese women. *J*

- Med Investig.* 2020;67(1.2):151-157. doi:10.2152/jmi.67.151
47. Sahin Alak ZY, Ates Bulut E, Dokuzlar O, Yavuz I, Soysal P, Isik AT. Long-term effects of vitamin D deficiency on gait and balance in the older adults. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3756-3762. doi:10.1016/J.CLNU.2020.04.003
 48. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498-1513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
 49. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):343-351. doi:10.1359/jbmr.2003.18.2.343
 50. Kovacheva EL, Sinha Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology.* 2010;151(2):628-638. doi:10.1210/en.2009-1177
 51. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics prospectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):746-756. doi:10.1007/s12603-009-0209-4
 52. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(1):3-13. doi:10.1097/MCO.0b013e32835b6044
 53. Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: A systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(6):997-1002. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03410.x
 54. Sattler FR. Growth hormone in the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(4):541-555. doi:10.1016/j.beem.2013.05.003
 55. Cohn L, Feller AG, Draper MW, Rudman IW, Rudman D. Carpal tunnel syndrome and gynaecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-I concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(4):417-425. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb02388.x
 56. Isik AT, Celik T. *Rasyonel Farmakoterapi.*; 2021. doi:10.52511/usakademi.21.015
 57. Nouh F, Omar M, Younis M. Risk Factors and Management of Hyperlipidemia (Review). *Asian J Cardiol Res.* 2019;2(1):1-10. doi:10.9734/AJCR/2019/45449
 58. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al. Hyperlipidemia : Diagnostic and Therapeutic Perspectives Primary Prevention of Coronary Heart Disease. 2000;85(6).
 59. Patel KK, Kashfi K. Lipoproteins and cancer: The role of HDL-C, LDL-C, and cholesterol-lowering drugs. *Biochem Pharmacol.* 2022;196(June 2021):114654. doi:10.1016/j.bcp.2021.114654
 60. Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: Mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;33:125-131. doi:10.1016/j.ceb.2015.02.003
 61. Cerqueira NMFSA, Oliveira EF, Gesto DS, et al. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry.* 2016;55(39):5483-5506. doi:10.1021/acs.biochem.6b00342
 62. Nakano T, Inoue I, Murakoshi T. A newly integrated model for intestinal cholesterol absorption and efflux reappraises how plant sterol intake reduces circulating

- cholesterol levels. *Nutrients*. 2019;11(2):1-18. doi:10.3390/nu11020310
63. McCormick SPA. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(1):69-80.
 64. Feingold KR. *Introduction to Lipids and Lipoproteins*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2000. <http://europepmc.org/books/NBK305896>
 65. Abbott RD, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. *Arterioscler An Off J Am Hear Assoc Inc*. Published online 1983. doi:10.1161/01.ATV.3.3.260
 66. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987;82(1):54-60. doi:10.1016/0002-9343(87)90272-5
 67. Cui Q, Ju X, Yang T, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):632-636. doi:10.1016/J.AATHEROSCLEROSIS.2010.09.027
 68. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, Wang DQH. Role of intestinal sterol transporters *Abcg5*, *Abcg8*, and *Npc111* in cholesterol absorption in mice: Gender and age effects. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(2):269-276. doi:10.1152/AJPGI.00172.2005/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH30020643250003.JPEG
 69. Cardiovascular ESC. SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
 70. Ornish D, Brown SE, Billings JH, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?: The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990;336(8708):129-133. doi:10.1016/0140-6736(90)91656-U
 71. Wister A, Loewen N, Mhsc HK symonds, Mcgowan B, Ma BM, Singer J. R esearch. 2007;177(8).
 72. Hamilton-craig I, Colquhoun D, Kostner K, Emden M. Lipid-modifying therapy in the elderly. Published online 2015:251-263.
 73. Pharm TWC, Bspharm YKY, Lin S, Tai S, Pharm C. REVIEW ARTICLE A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. Published online 2010:139-151. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
 74. Amarenco P, Pedersen TR, Larosa JC, et al. Very Low Levels of Atherogenic. 2014;64(5). doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615
 75. Robinson JG, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults q. 2014;63(25). doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
 76. Treatment C, Ctt T. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
 77. Involving ANM analysis, Than M, Devereaux PJ, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. *JAC*. 2008;52(22):1769-1781. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.039
 78. Article R. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention.

2022;170(12):1024-1031.

79. Fortbild ZE, Gesundh Q, Knopf HC, et al. Zeitliche Entwicklung der Anwendungsprävalenz von Statinen in Deutschland – Ergebnisse der nationalen Interview- und Untersuchungssurveys 1997-1999 und 2008-2011 Changes in the prevalence of statin use in Germany – findings from national health interview . *Theriogenology*. 2017;122:22-31. doi:10.1016/j.zefq.2017.04.001
80. Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D. Appropriateness of Statins in Patients Aged > 80 Years and Comparison to Other Age Groups. *AJC*. 2009;110(10):1477-1481. doi:10.1016/j.amjcard.2012.06.058
81. Bertolotti M, Franchi C, Rocchi MBL, et al. Prevalence and Determinants of the Use of Lipid-Lowering Agents in a Population of Older Hospitalized Patients : the Findings ` Italiana di from the REPOSI (REgistro POLiterapie Societa Medicina Interna) Study. Published online 2017:311-319. doi:10.1007/s40266-017-0448-8
82. Semenkovich CF. *DISORDERS OF LIPID METABOLISM*. Twenty Fou. Elsevier Inc. doi:10.1016/B978-1-4377-1604-7.00213-X
83. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis , Prevention , and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance : Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7):S35-S65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003
84. Myopathy NRS related, Joy TR, Hegele RA. Review. Published online 2015.
85. Jacobson TA. Toward “Pain-Free” Statin Prescribing: Clinical Algorithm for Diagnosis and Management of Myalgia. *Mayo Clin Proc*. 2022;83(6):687-700. doi:10.4065/83.6.687
86. Myopathy T. Intolerance to Statins : Mechanisms. 2013;36. doi:10.2337/dcS13-2038
87. Bays H, Hmg-coa A. Statin Safety : An Overview and Assessment of the Data — 2005. Published online 2005. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.006
88. Society E, France MJC, Backer GG De, et al. 2019 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the. Published online 2020:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
89. Denus S De, Sc M, Spinler SA, et al. Statins and Liver Toxicity : A Meta-Analysis. 2004;(Ldl).
90. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force : 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):S47-S57. doi:10.1016/j.jacl.2014.02.011
91. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, Mcclure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. Published online 2005:618-624. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.008
92. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, Agostino RD, Haffner SM. Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Non – High-Density Lipoprotein Cholesterol With Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With the Metabolic Syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Published online 2004:2687-2693. doi:10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94
93. Chapman MJ, Redfern JS, Mcgovern ME, Giral P. Pharmacology & Therapeutics Niacin and fi brates in atherogenic dyslipidemia : Pharmacotherapy to reduce

- cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):314-345.
doi:10.1016/j.pharmthera.2010.01.008
94. Staels B, Maes M, Zambon A. Fibrates and future PPAR α agonists in the treatment of cardiovascular disease. 2008;5(9). doi:10.1038/npcardio1278
 95. Michos ED, Sibley CT, Baer JT, Blaha MJ, Blumenthal RS. Niacin and Statin Combination Therapy for Atherosclerosis Regression and Prevention of Cardiovascular Disease Events: Reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Trial With Previous Surrogate Endpoint Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(23):2058-2064. doi:10.1016/J.JACC.2012.01.045
 96. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, et al. Efficacy and Safety of Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester (AMR101) Therapy in Statin-Treated Patients With Persistent High Triglycerides (from the ANCHOR Study). *Am J Cardiol.* 2012;110(7):984-992. doi:10.1016/J.AMJCARD.2012.05.031
 97. Baum SJ, Cannon CP. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. *Clin Cardiol.* 2018;41(4):544-550. doi:10.1002/CLC.22924
 98. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al. Colesevelam Hydrochloride (Cholestagel): A New, Potent Bile Acid Sequestrant Associated With a Low Incidence of Gastrointestinal Side Effects. *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1893-1900. doi:10.1001/ARCHINTE.159.16.1893
 99. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, et al. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol.* 1988;45(1):31-32. doi:10.1001/ARCHNEUR.1988.00520250037015
 100. Canaslan K, Ates Bulut E, Kocyigit SE, Aydin AE, Isik AT. Predictivity of the comorbidity indices for geriatric syndromes. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):1-10. doi:10.1186/S12877-022-03066-8/TABLES/3
 101. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000;89(2):465-471. doi:10.1152/JAPPL.2000.89.2.465/ASSET/IMAGES/LARGE/DG0800064005.JPEG
 102. Hughes S. Statin benefits in the elderly: New meta-analysis. *Medscape*[(accessed 23 August 2019)]. Published online 2019.
 103. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):85-94. doi:10.1016/J.JACC.2017.10.080
 104. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):317-324. doi:10.1016/J.EJIM.2012.01.004
 105. Ontan MS, Dokuzlar O, Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. The relationship between osteoporosis and sarcopenia, according to EWGSOP-2 criteria, in outpatient elderly. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(4):684-692. doi:10.1007/s00774-021-01213-6
 106. Soysal P, Kocyigit SE, Dokuzlar O, Bulut EA, Smith L, Isik AT. Relationship between sarcopenia and orthostatic hypotension. *Age Ageing.* 2020;49(6):959-965. doi:10.1093/ageing/afaa077
 107. Dost FS, Ates Bulut E, Dokuzlar O, et al. Sarcopenia is as common in older patients with dementia with Lewy bodies as it is in those with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2022;22(5):418-424. doi:10.1111/ggi.14383

108. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Jt Bone Spine*. 2019;86(3):309-314. doi:10.1016/J.JBSPIN.2018.08.001
109. Armitage J, Baigent C, Barnes E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-415. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1
110. Sencan C, Dost FS, Ates Bulut E, Isik AT. DPP4 inhibitors as a potential therapeutic option for sarcopenia: A 6-month follow-up study in diabetic older patients. *Exp Gerontol*. 2022;164:111832. doi:10.1016/J.EXGER.2022.111832
111. Westerblad H, Bruton JD, Katz A. Skeletal muscle: Energy metabolism, fiber types, fatigue and adaptability. *Exp Cell Res*. 2010;316(18):3093-3099. doi:10.1016/J.YEXCR.2010.05.019
112. Sahlin K, Tonkonogi M, Söderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand*. 1998;162(3):261-266. doi:10.1046/J.1365-201X.1998.0298F.X
113. Vedde S, Madland H, Molden E, Wyller TB, Romskaug R. Association between statin use and physical performance in home-dwelling older patients receiving polypharmacy: cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1). doi:10.1186/S12877-022-02942-7
114. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3
115. S. Antonopoulos A, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniadis C. Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1519-1530. doi:10.2174/138161212799504803
116. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):363-371. doi:10.1111/bcp.12687
117. Lindström I, Protto S, Khan N, Väärämäki S, Oksala N, Hernesniemi J. Statin use, development of sarcopenia, and long-term survival after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*. 2021;74(5):1651-1658.e1. doi:10.1016/J.JVS.2021.04.054