

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI KANSER HASTALARINDA SAPTANAN
SARKOPENİ İLE LEPTİN VE ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YAKUP BOYRAZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ALACACIOĞLU

DOÇ.DR. UMUT VAROL

İZMİR

EYLÜL - 2021

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI KANSER HASTALARINDA SAPTANAN
SARKOPENİ İLE LEPTİN VE ADİPONEKTİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YAKUP BOYRAZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ALACACIOĞLU

DOÇ.DR. UMUT VAROL

İZMİR

EYLÜL - 2021

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU , Uzm.Dr Utku OFLAZOĞLU ve Doç. Dr. Umut Varol'a

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümü sorumlumuz Prof. Dr. Servet AKAR'a

Asistanlık sürecinde gerek bilgisiyle gerek hayat tecrübesiyle bana her konuda katkı sağlayan başta Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR ve Uzm.Dr. Uğur Bayram KORKMAZ olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım

Bu süreçte acısıyla tatlısıyla birlikte çalıştığım başta eşkidemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm sağlık personellerine,

Bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan Onkoloji kliniği poliklinik hemşiresi Songül ÖZALTAŞ'a

Hayatım ve eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve emeklerini hiçbir zaman ödemeyeceğim babam Şevket BOYRAZ, annem Medine BOYRAZ ve rahmetli babaannem Elif BOYRAZ 'a

Her zaman yanımda olan ve benimle birçok sıkıntıya katlanan sevgili eşim Zehra Tuğçe BOYRAZ 'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup BOYRAZ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
1- GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Kanser ve Epidimiyolojisi.....	5
2.1.1 Kanser ve Sarkopeni İlişkisi.....	5
2.2 SARKOPENİ.....	7
2.2.1 Sarkopeni Tanımı.....	7
2.2.2 Sarkopeni Tipleri.....	8
2.2.3 Prevalans.....	9
2.2.4 Etiyoloji.....	9
2.2.5 Patogenez.....	10
2.2.6 Sarkopeni Taraması.....	11
2.2.7 Sarkopeni Parametreleri.....	13
2.2.7.1 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi.....	13
2.2.7.1.1 Antrometri.....	14
2.2.7.2 Kas Gücünün Değerlendirilmesi.....	14
2.2.7.2.1 El Kavrama Testi.....	14
2.2.7.2.2 Sandalyeden Kalkma testi.....	15
2.2.7.3 Fiziksel Performans.....	15
2.2.7.3.1 Yürüme Hızı.....	15
2.2.7.3.2 Kısa Fiziksel Performans Bataryası (SPPB).....	16

2.2.7.3.3 Zamanlı kalka ve Git Testi(TUG).....	16
2.2.7.3.4 400 Metre Yürüme Testi.....	16
2.2.7.4 Alternatif veya Yeni Testler ve Araçlar.....	17
2.2.7.4.1 Bilgisayarlı Tomografi ile L3 Vertebra Görüntüleme.....	17
2.2.7.4.2 Kasın Ultrason Değerlendirmesi.....	17
2.2.8 Sarkopeni Testleri için Kesme Noktalarının Tanımlanması	17
3-MATERYAL VE METOD.....	19
3.1 Hasta Seçimi ve Çalışmaya Alım Kriterler.....	19
3.2 Vücut Kompozisyonu Ölçüm Değerlendirmesi.....	20
3.3 Kas Gücünün Değerlendirilmesi.....	20
3.4 Sarkopeni Tanımı ve Eşik Değerleri.....	21
3.5 Vücut Kitle İndeksi.....	21
3.6 Biyokimyasal Analiz.....	21
3.7 İstatistiksel Analiz.....	22
4-SONUÇLAR.....	24
5-TARTIŞMA.....	31
6- ÖZET.....	37
7- ABSTRACT	39
8-KAYNAKLAR.....	41
9- EKLER.....	56
8.1 Tez Etik Onay Formu.....	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMP	: 5'-adenozin monofosfat
AMPK	: Aktive edilmiş protein kinaz
ALM	: Apendiküler iskeletsel yağsız kütle
ASM	: Apendiküler İskelet Kas kitlesi
BİA	: Biyo-İmpedans Analizi
BMI	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CSA	: Kas kesit alanı
CI	: Güven aralıklarını
DEXA	: Dual-X-Ray Absorbsiyometri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
ESPEN	: Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Birliği
EUGMS	: Avrupa Birliği Geriatri Derneği
EWGOSP	: Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FNIH	: Foundation for National Institutes of Health
g	: Gram

GİS	: Gastrointestinal Sistem
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
HGS	: El Kavrama Gücü
HPV	: Human Papilloma Virus
IL-6	: İnterlökin 6
IARC	: Uluslararası kanser araştırmaları ajansı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
Kg	: Kilogram
L3	: Lomber 3
MÖ	: Milattan önce
MIS	: Malnütrisyon-inflamasyon Skoru
m	: Metre
OR	: Olasılık oranlarını
SPPB	: Kısa Fiziksel Performans Bataryası
SMI	: İskelet Kas Kitle İndeksi
sn	: Saniye
TNF-a	: Tümör nekrozis faktör-a
TUG	: Zamanlı Kalk ve Git testi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 2018 Sarkopenin Operasyonel Tanımı	7
Tablo 2 SARC-F Skalası.....	12
Tablo-3 EWGSOP2 Sarkopeni Kesme Noktaları	18
Tablo-4 Sarkopenik duruma göre katılımcı ve hastalık özellikleri arasındaki ilişki.....	25
Tablo-5 Sarkopenik duruma göre katılımcı ve hastalık özellikleri arasındaki ilişkiler.....	26
Tablo-6 Kanser tiplerine ve Sarkopenik duruma göre Leptin ve Adiponektin sonuçları.....	27
Tablo-7 Sperman'ın iskelet kas kitle indeksi (SMI), el kavrama gücü (HGS) ilişkili faktör ile korelasyon analizi.....	28
Tablo-8 Sarkopeni ve ilgili faktörler ile lojistik-regresyon analizi.....	28
Tablo-9 SMI ve Leptine, Adiponektin albümin, VKİ düzeyleri arasında lineer regresyon analizi.....	29
Tablo-10 HGS ve Leptine, Adiponektin, Albümin, BMI seviyeleri arasında lineer regresyon analizi.....	30

1-GİRİŞ

Kanser dünya genelinde yaşamı tehdit eden bir sağlık sorundur. Dünya genelinde sıklığı giderek artmaktadır. ABD’de kanser teşhisi konan insan sayısı 1970’lerde 3 milyon iken, 2019 yılında bu 17 milyona yükselerek büyük bir artış gösterdi. Uluslararası kanser araştırmaları ajansı (IARC) 2030 yılına kadar nüfusun artması ve beklenen yaşam süresinin uzaması nedeniyle kanser insidansının ikiye katlanacağını düşünmektedir. Dünya’da en çok tanı konulan kanser türleri sırasıyla akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken; kansere bağlı ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mide kanserinden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir (1). Kanser hem ülkemizde ve hem de dünyada ölüm nedeni olarak 2. sıradadır. Dünya da yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeni ile olmaktadır (2).

Yaşlanma, kanser gelişimi için temel faktörlerden biridir. Kanser insidansı, yaş ile birlikte artan riskler ve hücreyel onarım mekanizmalarının kişi yaşlandıkça daha az etkili olması nedeniyle artmaktadır (2).

Yaşlanmayla birlikte kas kitlesi, kas gücü ve kas fonksiyonlarında fiziksel ve biyolojik farklılıklar olmaktadır. Yaşlanmayla beraber kas gücü, kas kitlesi ve fonksiyonlarında gözlenen yaygın ve progresif azalma sarkopeni terimi ile adlandırılmıştır (3,4).

Önemli geriatric sendromlardan biri olan sarkopeni terimi, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ve European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGOSP)’ un ifade ettiği gibi; Bir çok sebebe bağlı olabilen düşmeler, fiziksel sakatlıklar, tedavi komplikasyonları ve hatta sağ kalım üzerine olumsuz etkileri olabilen, iskelet kası kütesinin kantitatif ve kalitatif bozukluğu (kas gücü kaybı ve / veya fiziksel performans) ile giden progresif ve yaygın kas kaybı ile karakterize olan bir sendromdur (4,5).

Uluslararası çalışma grupları tarafından kantitatif kas kitlesini belirleyebilmek için bir çok fonksiyonel araç önerilmektedir (5–7). Bunlar arasında bio-electric impedance analysis (BIA), bilgisayarlı tomografi (CT), dual x-ray absorptiometry

(DXA) ve magnetic rezonans görüntüleme (MRI) yer almaktadır. Bu araçlar içinde BIA kolay uygulanabilen, daha ucuz, sık tekrarlanabilen, taşınabilir ve hasta için radyasyon maruziyeti neden olmaması ile diğer kas kitlesi ölçümü yapan cihazlara (DXA ve CT ye) göre alternatif bir araçtır (8,9).

Adipoz doku; lipid metabolizması, vasküler fonksiyon, inflamasyon ve insülin direncinde rol oynayan çeşitli adipokinleri salgılayan bir endokrin doku olarak kabul edilmiştir (10). Dahası, ortaya çıkan kanıtlar, adipokinlerin iskelet kası homeostazında da rol oynadığını göstermiştir. Beyaz adipoz dokulardan salgılanan pro-enflamatuar adipokinler, obez bireylerde insülin direncini ve aterosklerotik değişiklikleri desteklemektedir (11). Bunun aksine iskelet kasından salınan miyokinlerin, glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği ve kronik metabolik hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir (12). İskelet kası kütlesi azaldıkça, kas içi yağ dokusu infiltrasyonu ve visseral yağ dokusu artar, bu da adipokinlerin kas üzerindeki olası rolünü gösterir (13).

Adiponektin, adipositler tarafından salgılanan en önemli adipositokinlerden biridir ve benzersiz biyolojik işlevleri nedeniyle; koruyucu melek adipositokin olarak adlandırılır. Adiponektin, vücut yağ kütlesi ve iç organlardaki yağlanma ile ters orantılıdır. Çok sayıda çalışma, adiponektinin obezite ile ilişkili hastalıklarda ve kanserde koruyucu rolünü göstermiştir. Dolaşımdaki düşük adiponektinin doğrudan abdominal obezite ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (14,15). Adiponektin, yağ asidi oksidasyonu ve AMPK ile uyarılan GLUT4 translokasyonu yoluyla iskelet kasını düzenleyebilir (16). Adiponektin ayrıca, satellit hücrelerinde miyogenezi teşvik etmede ve artan yaşla birlikte kas lifi boyutunu arttırmak veya sürdürmek için proteolizi inhibe etmede yararlı bir rol oynayabilir (16). Bu bulgulara dayanarak, adiponektin, sarkopeni ve metabolik sekelinin yönetimi veya önlenmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, kansere bağlı sarkopeni ile ilişkili olarak adiponektinin rolü net değildir. Düşük serum adiponektin seviyeleri, sarkopenik olmayan yaşlı erişkinlere kıyasla sarkopenik hastalarda daha düşük seviyede gözlenmiştir (17). Aksine, yüksek serum adiponektin seviyeleri ile düşük kas CSA (18), düşük kas yoğunluğu [(19), (20)], zayıf fonksiyon (20) ve yüksek sarkopeni insidansı (21) ile birlikteliği gösterilmiştir.

Leptin, lipid metabolizmasına ve inflamasyona aracılık eden adipositlerden salgılanan bir diğer adipokindir. Leptin sıklıkla antiinflamatuvar adipokin adiponektin ile birlikte tartışılır. Leptin, obezite geninin bir ürünü olarak tanımlanan 16 kDa proteindir ve iştah, inflamasyon, insülin duyarlılığı ve yağ birikiminin düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir (10). Dolaşımdaki seviyeleri, genel popülasyondaki ağırlık, vücut kitle indeksi (BMI) ve adiposit sayıları ile pozitif korelasyon gösterir. Dahası, son çalışmalar leptinin iskelet kasından da salındığını ve leptin reseptörlerinin insan iskelet kasında bol miktarda bulunduğunu göstermiştir (22–25). Bu nedenle iskelet kası leptin için önemli bir hedef olabilir. Çeşitli hayvan çalışmaları leptinin yaşlı farelerde kas metabolizması üzerinde çok önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (26–29). Bununla birlikte, leptin ve sarkopeni hakkındaki insan verileri azdır ve sonuçsuzdur. Yapılan bazı çalışmalarda düşük leptin düzeyinin sarkopeni ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (30). Hayvan modellerinde leptin infüzyonu, insülin sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkili olabilecek artmış kas lifi boyutuna yol açar (31). Bununla birlikte, yaşlı sıçanlarda leptin artışı, kas atrofisini indükleyebilen kasta ektopik inflamasyon ile ilişkilidir (32). Kas kütlesi ile leptin arasındaki ilişki insanlarda daha da karmaşık olabilir. Örneğin, yaşlı erişkinlerde ağırlığa (yağ dokusunu hesaba katmak için) normalize edildiğinde serum leptin konsantrasyonları ile apendiküler yağsız doku kütlesi arasında negatif ilişkiler gözlenmiştir (33). Bununla birlikte, apendiküler yağsız kitle ağırlığa göre normalize edilmediğinde (ve dolayısıyla yağ dokusu hesaba katılmadığında), bu ilişki zayıflar veya kaybolur, bu da adipozitenin sarkopeni ve leptin arasındaki ilişkilere aracılık edebileceğini düşündürür. Vella ve ark., 1944 yaşlı erişkinde serum leptin ile total abdominal kas alanı arasında bir ilişki gözlemedi, serum leptini abdominal kas radiodansitesi ile negatif olarak ilişkilidi (19). Bu bulgular, kasa yağ infiltrasyonunun derecesinin (yani kas kalitesi) leptin ve ardından kas dokusunun metabolik ve / veya fizyolojik fonksiyonundaki bozulma ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, başlangıçta en yüksek serum leptin konsantrasyonlarına sahip katılımcıların tertilinin aynı zamanda en yüksek kırılabilirlik ve kas güçsüzlüğü insidansına sahip olduğunu gösteren, yaşlı erişkinlerde yapılan 3.5 yıllık uzunlamasına bir çalışma ile güçlendirilmiştir (34). Birlikte ele alındığında, bu veriler yaşlı erişkinlerde daha

yüksek serum leptin seviyeleri ile zayıf kas kalitesi ve işlevi- ancak boyut değil- arasındaki bir ilişkiyi desteklemektedir.

Ancak, bilgimize göre, bu adipokinlerin kanserle ilişkili sarkopeni ilgisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ne yazık ki, leptin, adiponektin ve kanser hastalarındaki sarkopeni arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt sınırlıdır. Daha önce hiçbir çalışmada yeni tanı kanser hastalarında saptanan sarkopeni ile leptin ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı, kanser hastalarında saptanan sarkopeninin belirteçleri olarak leptin ve adiponektinin ilgisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser ve Epidemiyolojisi

Kanser; hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel etmenlerin etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır.

Kanser hakkında bilinen en eski kayıtlar MÖ 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen “cancer” veya “carcinoma” kelimelerinden türemiştir. Tümör terimi ilk defa ilk defa MÖ 3. yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzettiği için Hipokrat tarafından kullanılmış, Yunan doktor Galen ise şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır (35).

2020 yılında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,1 milyon) ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,9 milyon) meydana geldi. Kadın meme kanseri, en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserini geride bıraktı. Tahminen 2,3 milyon yeni vaka meme (%11,7), bunu akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (%5,6) kanserleri izliyor. Akciğer kanseri, tahmini 1,8 milyon ölümle (%18) kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam ederken, bunu kolorektal (%9,4), karaciğer (%8,3), mide (%7,7) ve kadın meme (%6,9) kanserleri izledi (36).

İnsanı etkileyen bilinen 100'den fazla kanser çeşidi bulunmaktadır (37).

Kansere sebep olan durumlar olarak; tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, alkol, kötü beslenme, obezite, virüsler, iyonizan ışınlarla maruz kalma, mesleki hastalıklar ve çevresel kirleticiler sayılabilir. Hepatit B, Hepatit C ve HPV (Human Papilloma Virus) gibi virüsler maligniteye neden olmaktadır (38).

2.1.1 Kanseri ve Sarkopeni İlişkisi

Sarkopeni, kanser hastalarını yönetimi açısından giderek önemli bir başlık haline gelmektedir. Sarkopeni primer olarak yaşlanma ile ilişkili olsa da kanser de sarkopeni nedenlerinden biridir. Sarkopeni artık kanserde kötü bir prognostik değer olarak dikkat çekmektedir. Genellikle kilo ve kas kaybına yol açan yeme bozuklukları ile ilişkili mide kanseri hastalarında sarkopeni çok daha önemli bir konu haline gelmektedir (39).

Yapılan bir araştırmada kanser hastalarında sarkopeni prevalansı %11-74 arasında olduğunu göstermekle beraber kanser hastalarında sarkopeni yüzdesi değişkendir ancak birçok evre ve kanser türünde oldukça yaygındır. Sarkopeni genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım olmak üzere kanser sonuçları ile önemli bir etkiye sahiptir (40).

ABD’de 65 yaş üzeri insanlar, toplumun en hızlı artan kesimini oluşturmaktadır. Tüm kanserlerin %50’si ve kanser mortalitesinin %70’i bu yaş grubunda meydana gelmektedir. Yaşlı hasta için doğru kemoterapi rejimi ve dozunu seçmek, yaşlanma ile ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin yanı sıra bu yaş grubu ile ilişkili diğer komorbiditeler nedeniyle son derece zor olabilir (41).

Kanser hastalarında kemoterapi tedavisine bağlı olarak da sarkopeni gelişebilmektedir. Bunun nedenleri olarak; D vitamininde azalma ile gıda alımında bozulma, omega 3 yağ asitleri ve protein alımında eksiklik, yorgunluğa bağlı olarak azalan fiziksel aktivite, kemoterapinin veya hedeflenen ajanların kas üzerinde doğrudan etkisi, mukozite veya tedaviye bağlı pankreas yetmezliğine sekonder malabsorpsiyon bildirilmiştir. Bu kemoterapi ajanlarına örnek olarak Sisplatin, İrinotekan, Doksorubisin ve Etoposid verilebilir (42).

2.2 -SARKOPENİ

2.2.1 Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni; fiziksel sakatlık, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar riski olan, ilerleyici ve genel iskelet kası kütlesi ve gücü kaybı ile karakterize bir geriyatrik sendromdur (43).

Sarkopeni kelime olarak, Yunanca kas/et anlamına gelen “sarx” ve kayıp/yoksulluk anlamına gelen “penia” sözcüklerinin birleşmesinden oluşmuştur.

Bununla birlikte, araştırma ve klinik uygulamada kullanıma uygun, yaygın olarak kabul edilen bir sarkopeni tanımı hala eksiktir. Bu eksikliği gidermek amacıyla ve genel bir tanım oluşturmak için ilk toplantısı 2009 yılında ikincisi 2018 yılında yapılan Avrupa Birliği Geriatri Derneği (EWGSOP2)’nin oluşturduğu çalışma grubunun yayınladığı raporda sarkopeni; ilerleyici ve genelleştirilmiş iskelet kası kütlesi ve gücü kaybı ile karakterize bir sendrom” olarak tanımlanmıştır.

EWGSOP2, 2018 yılındaki tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücünü kullanır; Kas gücü şu anda kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür (Tablo 1). Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Bir sarkopeni teşhisi, düşük kas miktarı veya kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında ciddi sarkopeni olarak tanımlanır (44).

TABLO-1: 2018 SARKOPENİNİN OPERASYONEL TANIMI

Muhtemel sarkopeni, Kriter 1 ile tamamlanır Tanı, Kriter 2 ‘nin ek belgeleri ile doğrulanır. Kriter 1 ,2 ve 3 ‘ün tümü karşılanırsa, sarkopeni ciddi olarak kabul edilir.
KRİTERLER 1. Düşük kas gücü 2. Düşük kas miktarı veya kalitesi 3. Düşük fiziksel performans

2.2.2 Sarkopeni Tipleri

Birincil Sarkopeni; yaşa bağlı olan sarkopenidir. Yaşlanma dışında başka spesifik bir neden yok.

İkincil Sarkopeni; inaktiviteye bağlı olan sarkopenidir. Yatak istirahati, hareketsiz yaşam tarzından kaynaklanabilir.

Hastalıkla İlişkili Sarkopeni; ilerlemiş organ yetmezliği (kalp, karaciğer, akciğer, beyin, böbrek) enflamatuar hastalık, malignite veya endokrin hastalıklar ilişkilidir.

Beslenme ile İlişkili Sarkopeni ; malabsorbsiyon, gastrointestinal bozukluklar, veya anoreksiye neden olan ilaçların kullanımında olduğu gibi, yetersiz diyet ,enerji ve /veya protein alımından kaynaklanmaktadır (27).

EWGSOP2 yeni olarak olarak akut ve kronik sarkopeniyi tanımlamıştır. 6 aydan kısa süren sarkopeni akut, 6 ay ve uzun sürüyorsa kronik sarkopeni olarak adlandırılır. Akut sarkopeni genellikle akut bir hastalık veya yaralanma ile ilişkiliyken, kronik sarkopeni ise kronik ve progresif durumlarla ilişkili olduğu düşünülmekte ve mortalite riskini artırmaktadır (44).

Bir diğer tanımlama olan sarkopenik obezite ise, aşırı yağlanma durumunda yağsız vücut kütlelerinin azalmasıdır (45). Sarkopenik obezite, hem risk hem de prevalans yaşla birlikte arttığından en sık yaşlı bireylerde görülmektedir (46). Obezite sarkopeniyi şiddetlendirir, yağın kasa infiltrasyonunu artırır, fiziksel işlevi düşürür ve ölüm riskini artırır (47–50). Sarkopenik obezite ayrı bir durumdur ve bu tanımlı geliştirmek için devam eden girişimler vardır.

2.2.3 Prevalans

Kas kütlesinin değerlendirmedeki pratik zorluklar ve sarkopeni prevelansının yaşı, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (hastane, bakımevi, ev) gibi etmenlerden oldukça fazla etkilenmesi nedeniyle sarkopeni sıklığı tahmin etmek zordur. Kullanılan metod ve cut off değerlerinin net olarak belirlenmemişı olması nedeniyle prevelans değişkenlik gösterebilmektedir.

Kas kütlesi ve gücü yaşam boyunca değişir; genellikle gençlik ve genç erişkinlikteki büyümeyle artar, orta yaşta korunur ve daha sonra yaşlanmayla azalır. Genç erişkinlikte (~40 yaşına kadar), erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olan maksimum seviyelere ulaşılır (34). İnsanlarda 50 yaş sonrası , bacak kas kütlesi kaybı yılda %1-2 sıklığında ve güç kaybı yılda %1,5-5 arasında bildirilmiştir (51).

Sarkopeni prevalansı yaşla birlikte artar (52). Yapılan bir çalışmada 60-70 yaşlarındaki kişilerin %5-13'ünde ve 80 yaşın üzerindeki kişilerin %11-50'sinde sarkopeni olduğu bildirilmiştir (53).

Ülkemizde sarkopeni alanında kısıtlı çalışmalar bulunmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Geriatri Polikliniğı'ne 2014 yılında başvuran 100 yaşlıda, sarkopeni tanısında kas ultrasonografisinin (USG) güvenilirliğinin kanıtlanması için yapılan bir tez çalışmasında sarkopeni prevalansı %16 olarak tespit edilmiştir. Bu oran erkeklerde %19,5 iken, kadınlarda %13,6 olarak belirtilmiştir (54).

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde 2020 yılında Oflazoğlu ve ark yaptığı 461 kişinin dahil edildiğı çalışmada yeni tanı kanser hastalarında sarkopeni prevalansı %16.7 olarak tespit edilmiştir (55).

2.2.4 Etiyoloji

Birçok risk faktörü ve mekanizmaları sarkopeni gelişimine neden olur. Sedanter yaşam, sigara ve kötü beslenme gibi yaşam tarzı davranışları ile hormonlarda ve sitokin düzeylerinde yaşa bağlı değişiklikler önemli risk faktörleridir. Öngörülen mekanizmalar arasında kas proteini döngüsündeki değişiklikler, kas dokusunun

yeniden şekillenmesi, alfa-motor nöronların kaybı ve kas hücresi alımı ve apoptoz yer alır. Genetik yatkınlık da rol oynar ve sarkopeni oranlarındaki bireysel ve grup farklılıklarını açıklar. Bu faktörlerin kas kütlesi, kas gücü ve kas kalitesi gibi sarkopeni bileşenleri üzerindeki nispi etkileri iyi anlaşılmamıştır (56).

2.2.5 Patogenez

Sarkopeni çoğu kişi tarafından yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Ancak sarkopeninin derecesi oldukça değişkendir ve belirli risk faktörlerinin varlığına bağlıdır.

Yaşam Tarzı; Sedanter yaşam tarzı sarkopeni için en önemli risk faktörü olduğunu düşünülmektedir (57). İnsanlarda 50 yaş civarında kas lifi sayılarında kademeli bir düşüş başlar. Fiziksel olarak daha aktif olan hastalara kıyasla sedanter yaşam tarzına sahip hastalarda kas lifi ve gücündeki azalma daha belirgindir. Maraton koşucuları ve halterciler gibi profesyonel sporcular bile, yaşlanmayla birlikte hızlarında ve güçlerinde daha yavaş da olsa kademeli bir düşüş gösterirler (58).

Hormon ve Sitokin Dengesizliği; Büyüme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü de dahil olmak üzere hormon konsantrasyonlarında yaşa bağlı düşüşler, kas kütlesi ve kas gücü kaybına yol açmaktadır. Çok fazla kas kaybı genellikle azalan hormonal anabolik sinyallerin ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği katabolik sinyallerin desteklenmesinin bir kombinasyonundan kaynaklanır(59). Artmış seviyeleri Hem TNF- α hem de IL-6'nın yaşlı bireylerin iskelet kaslarında mevcut olduğu gösterilmiştir.

Protein Sentezi ve Yenilenmesi; Vücudun protein sentezleme yeteneğinde bir azalma, kas kütlesini sürdürmek için yetersiz kalori ve/veya protein alımı ile birleştiğinde sarkopeni de sık görülür. Yaşlanmayla birlikte iskelet kasında oksitlenmiş proteinler artar ve proteoliz sistemi yoluyla yetersiz şekilde uzaklaştırılan lipofuscin ve çapraz bağlı proteinlerin birikmesine yol açar. Bu, iskelet kaslarında

kontraktıl olmayan disfonksiyonel protein birikimine yol açar ve bu disfonksiyonel protein birikimi sarkopenide kas gücünün ciddi şekilde azalmasının bir nedenidir (60).

Motor Ünitesinin Yenilenmesi; Hareketi başlatmak için beyinden kaslara sinyal göndermekten sorumlu motor sinir hücrelerinde yaşa bağılı olarak azalma meydana gelir. Uydu hücreleri, kas liflerine bitişik olan ve normalde yaralanma veya egzersiz sırasında aktive olan küçük mononükleer hücrelerdir. Bu sinyallere yanıt olarak, uydu hücreleri farklılaşır ve kas lifiyle kaynaşır ve kas fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur. Mevcut bir hipotez, sarkopeninin kısmen uydu hücre aktivasyonundaki bir başarısızlıktan kaynaklandığıdır (59).

Evrimsel Temel; Evrim teorileri, vücudun bu özellikleri yöneten genler üzerinde yaşlanmayla birlikte kas kütlesini ve işlevini koruyamadığını belirtir. Bu varsayım, Geç Paleolitik çağda hayatta kalmak için gerekli olan yüksek düzeyde zorunlu kas çabası için uygun olan genlerin, yaşam boyu yüksek düzeyde yerleşik davranışla karakterize edilen modern bir yaşam tarzıyla uyumsuz olduğunu ileri sürer (61).

Erken Gelişimsel Etkiler; Sağlık ve hastalığın gelişimsel kökenlerine ilişkin epidemiyolojik araştırmalar, büyüme ve gelişme üzerindeki erken çevresel etkilerin insan sağlığı için uzun vadeli sonuçları olabileceğini göstermiştir. Zayıf bir erken ortamın göstergesi olan düşük doğum ağırlığı, yetişkin yaşamında azalmış kas kütlesi ve gücü ile ilişkilidir (62,63). Yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığının kas lifi skorunda önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da kas morfolojisi üzerindeki gelişimsel etkilerin düşük doğum ağırlığı ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi açıklayabileceğini düşündürmektedir (64).

2.2.6 Sarkopeni Taraması

Sarkopeni taraması amacıyla EWGSOP2 tarafından SARC-F anketinin kullanılması önerilir. SARC-F, toplum sağlığı ve diğer klinik ortamlarda rahatlıkla kullanılabilir. SARC-F; kuvvet, yürümeye yardımcı olma, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme hikayesi olmak üzere 5 tane bileşen içerir. SARC-F maddeleri, sarkopeninin sonuçlarıyla ilişkili sağlık durumu değişikliklerini yansıtacak

şekilde seçilmiştir. SARC-F ölçeği puanları 0 ila 10 arasında değişir (Tablo-2). SARC-F 4 ve daha büyük olması sarkopeni için ileri değerlendirme gerektirir (65).

TABLO-2: SARC-F SKALASI

Komponent	Soru	Skorlama
Kuvvet	4.5 kg'ı kaldırma da ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkansız=2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukla yürürsünüz?	Hiç=0 Biraz=1 Çok, yardımla veya imkansız=2
Sandalyeden kalkma	Sandalyeden veya yataktan transferde ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya yardım olmadan imkansız=2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok veya imkansız=2
Düşme öyküsü	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç=0 1-3 düşme =1 >4 düşme =2

2.2.7 Sarkopeni Parametreleri

2.2.7.1 Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Kas miktarı; Kas miktarı ve kütlesinin çeşitli tekniklere ölçmenin birden çok yöntemi vardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT), kas miktarı/kütlesinin non- invazif değerlendirmesi için altın standartlar olarak kabul edilir ancak ; yüksek ekipman maliyetleri, taşınabilirlik eksikliği ve ekipmanı kullanmak için yüksek eğitimli personel ihtiyacı nedeniyle ilk basamakta yaygın olarak kullanılmamaktadır (44) . Aynı zamanda, düşük kas kütlesi için kesme noktaları bu ölçümler için henüz net olarak tanımlanmamıştır.

Dual-enerji x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan iyi bilinen, düşük radyasyonlu bir tekniktir ve apendiküler iskelet yağsız kütlesinin tekrarlanabilir tahminlerini sağlar (66,67). DXA'nın farklı yaşlardaki ve farklı patolojik durumlardaki insanlarda kas kütlesini değerlendirmedeki doğruluğunun değişebileceği kabul edilmektedir. Ayrıca, DXA (CT taraması ve MRG'nin aksine), kas kalitesi ve klinik sonuçlarla ilişkiler açısından önemi giderek artan kas içi yağı değerlendiremez. Bu sınırlamaları akılda tutarak, DXA hala rutin klinik değerlendirme için tercih edilen prosedür olarak kabul edilmektedir. DXA kullanılarak, apendiküler iskeletsel yağsız kütle (ALM), dört uzuvdaki kemik olmayan ve yağsız kütle toplamı olarak ölçülür. Vücut boyutunu ayarlamak için, ALM/boy² olarak bir iskelet kası indeksi (SMI) elde edilir. Genç erkek ve kadın referans gruplarının ortalama SMI'sinin altındaki iki standart sapmadaki SMI eşikleri, sarkopeni için cinsiyete özgü kesme noktaları olarak önerilmiştir. İki eşik Bu sonuçlar, EWGSOP [önerdiği (6)], 5,5 kg / m² kadınlar için ve 7.26 kg /² (50)erkek] ve 5.67 kg / saniyede² kadın ve 7.25 kg / erkekler için m² (68), bu eşik değerlerin oluşturulduğu referans grubuna bağlı olarak. Farklı bir yaklaşım kullanan FNIH sarkopeni projesi (7) ayrıca yakın zamanda vücut kitle indeksi (BMI) için ayarlanmış apendiküler yağsız kütle için eşik değerler tanımlamış ve kadınlar için <0,512 ve erkekler için <0,789 değerleri vermiştir. Ancak, bu kesintilerin etnik kökene göre de değiştirilebileceği belirtilmelidir (69).

Biyo-elektrik empedans analizi (BIA), bir iletkenin hacmi ile elektrik direnci arasındaki ilişkiye dayalı olarak yağ ve yağsız vücut kütlelerinin hacmini tahmin eden bir yöntemdir. Yöntem pahalı değildir, uzman personel gerektirmez ve klinik uygulamada hem ayaktan hem de hastanede yatan hastalarda kullanımı nispeten kolaydır. Ayrıca, yaşlı bireyler için referans değerler belirlenmiştir (6). Yöntemin doğruluğu sorgulanmış ve kas kütlelerini olduğundan fazla ve yağ kütlelerini olduğundan az tahmin ettiği bildirilmiş olsa bile (52–54), geçerli ölçümler elde etmek için bazı ayarlama denklemlerini kullanmak mümkündür (52). Ayrıca BIA ölçümleri hastanın hidrasyon durumundan da etkilenebilir (44).

2.2.7.1.1 Antropometri

Yaşlılarda beslenme durumunu yansıtmak için kullanılsa da, kas kütlesi için iyi bir ölçü değildir (77). Baldır çevresinin yaşlı insanlarda performansı ve sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir (kesim noktası <31 cm) (70). Bu nedenle, baldır çevresi ölçümleri, başka hiçbir kas kütlesi tanı yönteminin bulunmadığı ortamlarda yaşlı yetişkinler için tanı aracı olarak kullanılabilir.

2.2.7.2 Kas Gücünün Değerlendirilmesi

2.2.7.2.1 El Kavrama Testi

Kas kuvvetinin ölçümü için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Genel olarak, izometrik el kavrama kuvveti bacak kuvveti (70) ve ayrıca alt ekstremité gücü, diz ekstansiyon torku ve baldır kesit kas alanı [(71) , (72)] ile iyi bir korelasyon gösterir . Ölçümün gerçekleştirilmesi kolaydır, ucuzdur ve uzman eğitimli bir personel gerektirmez (73) . Hasta standart bir sandalyeye, önkolları koltuklara düz bir şekilde dayayarak oturtulur. Ölçümü yapan kişi dinamometrenin nasıl kullanacağını göstermelidir. Dinamometreyi çok sıkı kavramasını tavsiye etmelidir. Her kolda 3 defa olmak üzere toplam altı ölçüm alınmalıdır. İdeal olarak, hastalar 6 denemenin her biri için 3-5 saniye boyunca olabildiğince sert ve sıkı sıkıya teşvik edilmelidir; genellikle 6 ölçümün en yüksek olanı rapor edilir. Bu ölçüm için altın standart Jamar dinamometre veya benzeri bir hidrolik dinamometredir. Ancak elde

problemi olan(ileri artritli, felçli) hastalar için bu dinamometre uygun değildir (74). Düşük kas gücünü karakterize etmek için, kadınlar için 16 ila 20 kg ve erkekler için 26-30 kg arasında değişen çeşitli kavrama gücü eşikleri önerilmiştir (75) .

2.2.7.2.2 Sandalyeden Kalkma testi

Kas gücünü değerlendirmek amacıyla kullanılan bir diğer test ise “sandalye kalkma testi”dir. Bu testte, kişinin oturur pozisyonda iken el ve kollarıyla tutunmadan sandalyeden 5 kez kalkıp oturması ile geçen süreyi ölçer. Test, alt ekstremitelerin kas gücünü göstermesi açısından önemlidir (76).

2.2.7.3 Fiziksel Performans

Fiziksel performans, hareketle ilgili nesnel olarak ölçülen tüm vücut işlevi olarak tanımlanmıştır. Bu sadece kasları değil aynı zamanda dengeyi de içeren merkezi ve periferik sinir fonksiyonlarını içeren çok boyutlu bir kavramdır (78). Fiziksel performans, diğer testlerin yanı sıra yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Bataryası (SPPB) ve Zamanlı Kalk ve Git testi (TUG) ile çeşitli şekillerde ölçülebilir. Bir hastanın test performansının demans, yürüme bozukluğu veya bir denge bozukluğu nedeniyle bozulması gibi belirli fiziksel performans ölçütlerini kullanmak her zaman mümkün değildir.

2.2.7.3.1 Yürüme Hızı

Yürüme hızı sarkopeni için hızlı, güvenli ve oldukça güvenilir bir test olarak kabul edilir ve pratikte yaygın olarak kullanılır (55). Yürüme hızının sarkopeni ile ilgili negatif sonuçları öngördüğü gösterilmiştir. Yaygın olarak kullanılan bir yürüme hızı testi, yürüme zamanlamasını ölçmek için ya bir kronometre ile manuel olarak ya

da bir elektronik cihaz ile araçsal olarak ölçülen hız ile 4 metrelik normal yürüme hızı testi olarak adlandırılır. EWGSOP2 tarafından şiddetli sarkopeninin bir göstergesi olarak tek bir kesme hızı $\leq 0,8$ m/s önerilir (27).

2.2.7.3.2 Kısa Fiziksel Performans Bataryası (SPPB)

SPPB, yürüme hızının değerlendirilmesini, bir denge testini ve bir sandalyede durma testini içeren birleşik bir testtir. Testin en yüksek puanı 12' dir. Bu testte ≤ 8 puan olması kötü fiziksel performansı gösterir (44).

2.2.7.3.3 Zamanlı kalka ve Git Testi (TUG)

Fiziksel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kullanılır. TUG testi için kişilerden normal bir sandalyeden kalkmaları, 3 metre yürüyüp geri dönüp sandalyeye oturmasına kadar geçen süreyi ölçen bir testtir (79).

2.2.7.3.4 400 Metre Yürüme Testi

400 metre(m) yürüme testi yürüme becerisini ve dayanıklılığını değerlendirmek amacıyla kullanılır. Bu test için kişinin 20 metrelik bir mesafeyi olabildiğince hızlı olarak 20 kez yürümesi istenmektedir ve test sırasında iki kez dinlenme molasına izin verilir.

Fiziksel performansı değerlendiren bu testlerden yürüme hızı EWGSOP2 tarafından tavsiye edilmektedir (80).

2.2.7.4 Alternatif veya Yeni Testler ve Araçlar

Kas miktarı ve kalitesi ile sarkopeninin hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmakta veya değerlendirilmektedir.

2.2.7.4.1 Bilgisayarlı Tomografi ile L3 Vertebra Görüntüleme

Yapılan çalışmalarda (L3) BT görüntüleri, tüm vücut kasiyla önemli ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur (81). Bu görüntüleme yöntemi normal veya yüksek vücut ağırlığına sahip hastalarda bile düşük kas kütlelerini saptamak için kullanılmıştır ve ayrıca hastanın prognozu hakkında bilgi verebilir (82). L3-CT görüntüleme sadece kanserli hastalarında değil yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların da mortalite ve diğer sonuçların tahmin edilmesinde kullanılmıştır (83).

2.2.7.4.2 Kasın Ultrason Değerlendirmesi

Ultrason, kas miktarını ölçmek, kas kaybını belirlemek ve ayrıca kas kalitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araştırma tekniğidir. Güvenilir ve geçerlidir ve bu alanda USG eğitimi alan kişiler tarafından yatak başında kullanılmaya başlanmıştır (84).

Ultrasonun, DXA, MRI ve CT ile karşılaştırıldığında kas kütlelerini belirlemede daha üstün olduğu gösterildi (85).

2.2.8 Sarkopeni Testleri için Kesme Noktalarının Tanımlanması

Kesme noktaları, ölçüm tekniğine ve referans çalışmaların ve popülasyonların mevcudiyetine bağlıdır. Kesme noktaları üzerindeki anlaşmazlıklar, çalışma tutarlılığının olmaması nedeniyle sahadaki araştırma ve geliştirmeyi engellemesi gibi birçok olumsuz durum üzerine EWGSOP2 sarkopeni çalışmalarının uyumunu

artırmak için farklı parametreler için kesme noktaları için öneriler sunmayı tercih etmiştir. (Tablo-3) (44).

TABLO-3: EWGSOP2 SARKOPENİ KESME NOKTALARI

Ölçek	Erkekler için kesme noktaları	Kadınların için kesme noktaları
Düşük güç için sarkopeni kesme noktaları		
Kavrama gücü	<27 kg	<16 kg
Sandalye standı	>15 sn, 5 kalkış için	>15 sn, 5 kalkış için
Düşük kas miktarı için sarkopeni kesme noktaları		
ASM (Appendiküler iskelet kas kitlesi)	<20 kg	<15 kg
ASM/Yükseklik ²	<7 kg / ²	<5.5 kg / ²
Düşük performans için sarkopeni kesme noktaları		
Yürüyüş hızı	≤0.8 m/s	≤0.8 m/s
SPPB	≤8 puan	≤ 8 puan
Zamanlanmış kalk ve git testi (TUG)	≥20 sn	≥20 sn
400 m yürüme testi	Tamamlamama veya tamamlamak için ≥6 dk	Tamamlamama veya tamamlamak için ≥6 dk

3-MATERYAL VE METOD

3.1 Hasta Seçimi ve Çalışmaya Alım Kriterleri

Bu gözlemsel ve ileriye dönük çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ocak 2020'den haziran 2021'e kadar yeni teşhis edilen, tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran metastatik olan yada olmayan, cerrahi tedavi edilen ya da edilemeyen kanser hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya çeşitli kanser hastalıkları olan toplam 160 kanser hastası (80 sarkopenik 80 de sarkopenik olmayan) katıldı. Çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı ve her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar, biyolojik örneklerinin ve klinik patolojik verilerinin, araştırma amacıyla kullanılması için onay vermiştir.

Bu hastaların tedavi öncesi başlangıç vücut kompozisyonu ölçümleri (BIA tarafından kullanılarak), kas kuvveti (bir el kavrama dinamometresi kullanılarak) ve ayrıca başlangıç antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi vb.), demografik veriler ve leptin, adiponektin ve albümin seviyeleri kontrol edildi. Bu ölçümlerin ardından hastalardan biyokimya tüpü kullanılarak alınan tek kan örnekleri üzerinde biyokimyasal analiz yapıldı. Toplamda 160 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı: hastalar sarkopenik (n:80) ve sarkopenik olmayan (n:80) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya çeşitli kanser hastalıkları olan tanısı konan, 18 yaş üstü, tanı öncesi kemoterapi veya radyoterapi almamış, karaciğer ve böbrek fonksiyonları yeterli, aşikar diyabeti olmayan, antiinflamatuvar tedavi almayan, primer hastalığı için küratif cerrahi uygulanan yada uygulanamayan, metastatik yada metastatik olmayan, operasyondan önce radyoterapi veya kemoterapi almayan, oral enteral nütrisyon desteği almayan, ciddi bir komorbiditesi olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Fiziksel deformasyonu olan ve kas gücü testi yapılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar çalışmaya katılmak için yazılı bilgilendirilmiş onam verdi. Çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Kurumsal Etik İnceleme Kurulu tarafından onaylandı. (İKÇÜ-2020/39).

3.2 Vücut Kompozisyonu Ölçüm Değerlendirmesi

Vücut kompozisyonu, BIA (TANITA SC 330) kullanılarak değerlendirildi. Biyoelektrik direnç, 800 mA'da 50 kHz çalışma frekansına sahip bir BIA kullanılarak da ölçülmüştür.

BIA, yağsız doku kütesine ve yağın elektriksel iletkenliğindeki farka dayanan analitik bir yöntemdir. BIA tarafından ölçülen elektriksel ve biyolojik parametreler kişiden kişiye değişir. Aynı zamanda el-kavrama dinamometresi ve kas fonksiyonları değerlendirildi. El kavrama dinamometresi, 2 elde tutulan aparat ile kas gücünü ölçmek için kullanılan bir alettir. Hasta için tamamen zararsız olan el aparatının sıkılması esasına dayanan bir ölçüm aletidir.

Empedans BIA ile ölçülecektir. İskelet Kası Kütesi, literatürdeki mevcut çalışmalarda daha önce bildirilen formülle hesaplandı (18,86–89).

Bu formül şu şekildedir: İskelet Kası Kütesi (kg) = $[0.401 \times (\text{Boy}^2/\text{direnç}) + (3.825 \times \text{cinsiyet}) - (0.071 \times \text{yaş}) + 5.102]$; yükseklik: cm, direnç: ohm, cinsiyet: erkekler için 1, kadınlar için 0. İskelet kası kütesini iskelet kası kitle indeksine çevirebilmek için yüksekliğin metre cinsinden karesine bölünmesi gerekir. EGSWOP tarafından belirlenen kesme noktaları, erkekler için 10.76'dan ve kadınlar için 6.76'dan azsa, azalmış iskelet kası kütesi olarak tanımlanır (6).

3.3 Kas Gücünün Değerlendirilmesi

Hastanın kas gücünü değerlendirmek için el-kavrama dinamometresi testi (TAKEI 5401 El-Kavrama Dinamometresi, 100 kg) kullanıldı. Optimal test sonucunu elde etmek için hastalardan cihazı kavramaları ve denemeler arasında en az iki dakikalık aralarla mümkün olduğunca üç kez sıkmaları istendi.

Bu test ile hastaların piki (elde edilen en yüksek değer) ve tekrarlanan üç ölçümden en yüksek olanı kilogram olarak belirlendi. Hastalardan baskın ellerini kullanmaları istendi.

3.4 Sarkopeni Tanımı ve Eşik Değerleri

Sarkopeni teşhisi, EWSGOP konsensüsüne (6) dayanılarak konulmuştur, her ikisi de sarkopeniyi azalmış iskelet kası kütlesi artı düşük kas gücü ve/veya düşük fiziksel performans olarak tanımlar. Sınır değerler, Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWSGOP) tarafından iskelet kası kütle indeksi (SMI) ve el kavrama gücü için önerilen değerlere göre belirlendi.

Cinsiyete özgü SMI için eşik değerler; erkekler için düşük SMI < 10,76 kg/m², kadınlar için: düşük SMI < 6,76 kg/m² ve erkekler için düşük el kavrama gücü(44): <27 kg ve kadınlar için <16 kg olarak alındı. Hem düşük iskelet kası kütlesi hem de düşük kas gücü sarkopeni olarak tanımlandı.

3.5 Vücut Kitle İndeksi

Ağırlık ve yüksekliği ölçmek için düzenli standart bir ölçü kullanıldı. Ölçümler sırasında hastalar ayakkabısız hafif giysiler giydiler. Vücut ağırlığı ve boyları en yakın 0,1 kg ve en yakın 0,1 cm'ye kadar ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ), hastanın ağırlığının boyunun karesine (kg/m²) bölünmesiyle hesaplandı. BMI kategorileri: <20.0 kg/m², zayıf; 20.0 ila 24,9 kg/m², normal ağırlık; 25,0 ila 29,9 kg/m², fazla kilolu; ve >30 kg/m², obez.

3.6 Biyokimyasal Analiz

Hastalardan çalışmaya dahil edildikten sonra 8-12 saat açlığı takiben sabah 8:00- 9:00 arası oturur pozisyonda jelli tüplere (BD Vacutainer® serum ayırma tüpü, 8.5 ml) venöz kan alındı. Ardından 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri kapaklı eppendorf tüplerine porsiyonize edilerek -20 °C' de testler çalışılana kadar saklandı. Serum örnekleri antikorlarla kaplı kuyucuklara pipetlendikten sonra 37 C0'da 2 saat inkübe edildi.

Hastaların serum adiponektin ve leptin düzeyleri bilimsel araştırmalar için kullanılan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile belirlendi. Hastaların serumları oda ısısında çözüldükten sonra vorteks kullanılarak dibe çöken protein moleküllerin karışması ve örneğin homojen bir hal alması sağlandı. Elisa

kitlerinin içinde bulunan çalışma prosedürleri uygun şekilde çalışma gerçekleştirildi. Adiponektin testi için 2000 dilüsyon ve Leptin testi için de 20 dilüsyon uygulandı, sonuçlar dilüsyon faktörüyle çarpıldı. Serum Adiponektin ve Leptin düzeyi Elabscience marka (14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) ve % CV' si <math><10</math> olan Elisa kitleri ile çalışıldı.

3.7 İstatistiksel Analiz

Veriler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler, Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar kullanılarak çarpık veya normal dağılım gösterip göstermediklerini göstermek için değerlendirildi. Normal olarak dağılan sürekli veriler ve bağımsız örnekler t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler, Fischer-Exact testi veya Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sarkopeni için potansiyel risk faktörlerini belirlemek için tek bir değişken analizi kullanıldı. $P<0,05$ olan değişkenler, çok değişkenli ileri lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Korelasyonlar Spearman korelasyon yöntemi ile analiz edildi. Analiz için lineer regresyon ve lojistik regresyon denklemleri de kullanılmıştır. Sarkopeni için olasılık oranlarını (OR) ve %95 güven aralıklarını (CI) tahmin etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Daha önce yeni tanı almış kanserli hastalarda bu bağlamda yapılan bir çalışma olmadığından bizim daha önce yayınlamış olduğumuz yeni tanı kanser hastalarındaki sarkopeni prevalansına dayanarak çalışmayı bitirmeyi planladığımız 1 yıl içinde bulmayı planladığımız sarkopenik hasta sayısını hesapladık. Daha önceki çalışmamızda bulduğumuz yeni tanı almış kanserli hastalardaki sarkopeni insidansı %16.7 olarak bulunmuştu. Bu çalışmada son 1 yıl içinde toplamda 467 hastanın 77 inde sarkopeni saptanmıştı (90). Bizim çalışmamız da pilot çalışma olacağı için ve bu çalışma Türk toplumunda yapılan ilk çalışma özelliğini taşıdığından olası beklenen sarkopenik hasta sayısı 77 dir. Çalışmaya 80 sarkopenik hasta 80 de sarkopenik olmayan toplamda 160 yeni tanı kanser hastası alınması planlanmıştır. $p<0.05$

istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz yapmak için SPSS kullanıldı (versiyon 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, 2018).



4-SONUÇLAR

Bu çalışmada, toplam 160 hasta (80 sarkopenik ve 80 sarkopenik olmayan) dahil edilene kadar çeşitli kanseri olan 360 yeni tanı alan hasta tarandı. Hastaların medyan yaşı (aralık: 23-80) idi. Hastaların 57'si (%35.6) kadın 103'ü erkek (%64.4) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu kolorektal (n:41/%25.6), akciğer (n:38/%23.8) ve gastroözafegal (n:38/%23.8) kanserli hastalardan oluşmaktaydı. Herhangi bir kronik hastalığı olan hasta sayısı 61 (%38.1) idi. 108 (%67.5) hastanın ECOG performans puanı 0'dı. Hastaların %41.8' i (n:67) primer tümörü için küratif amaçlı operasyon geçiren hastalardı. Metastatik hasta oranı %45 (n:75) idi. Hastaların %58.8'si (n:94) 65 yaşın altında, %41.3'ü (n:66) 65 yaşın üzerindediydi. Albümin düzeyi <3,5 olan hasta sayısı 38 (%23.8) iken, albümin düzeyi >3,5 olan hasta sayısı 122 (%76.3) idi. Diabeti olan hasta sayısı ise 12 (%7.5) idi. *Tablo 4*, hastaların genel ve sarkopenik duruma göre demografik özelliklerini özetlemektedir. Hastaları Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre grupladığımızda %8,1 (n:13) obez, %41,9 (n:67) fazla kilolu, %37,5 (n:60) normal kilolu ve %12,5 (n:20) düşük ağırlıktaydı.

Sarkopeni ile ilişkili olabilecek faktörlere (yaş, cinsiyet, VKİ, ECOG performans skoru, kronik hastalık, albümin düzeyi, metastaz durumu ve küratif amaçla yapılan operasyon durumu) bakıldığında sadece erkek cinsiyet, kötü performans durumu>0 ve VKİ düzeyi<25 olan hastalarda sarkopeni sıklığı daha yüksek bulundu (sırasıyla p:< 0,001, p:0.004 ve p: 0,002). *Tablo 4* de gösterilmiştir.

TABLO-4: Sarkopenik duruma göre katılımcı ve hastalık özellikleri arasındaki ilişki

<i>Değişkenler</i>	<i>Tüm hastalar (n,%)</i>	<i>Sarkopenik olmayan (n, %)</i>	<i>Sarkopenik(n, %)</i>	<i>P değeri</i>
Tüm hastalar	160(100%)	80 (100%)	80 (100%)	
Cinsiyet				<0.001
- Kadın	57 (35.6%)	37 (46.3%)	20 (25%)	
- Erkek	103 (64.4%)	43 (53.7%)	60 (75%)	
BMI durum				0.002
- BMI < 25	100 (62.5%)	40 (50%)	60 (75%)	
- BMI ≥ 25	60 (37.5%)	40 (50%)	20 (25%)	
ECOG durum				0.004
- 0	108 (67.5%)	63 (78.8%)	45 (56.3%)	
- 1 ve 2	52 (32.5%)	17 (21.2%)	35 (43.7%)	
Yaş				0.422
< 65 yaş	94 (58.8%)	50 (62.5%)	44 (55%)	
≥ 65 yaş	66 (41.3%)	30 (37.5%)	36 (45%)	
Metastazik durum				1.0
- Var	72 (45%)	36 (45%)	36 (45%)	
- Yok	88 (55%)	44 (55%)	44 (55%)	
Ameliyat durumu				0.980
- Evet	67 (41.8%)	32 (40%)	35 (43.8%)	
- Hayır	93 (58.1%)	48 (60%)	45 (56.2%)	
Albuminseviyeleri				0.094
< 3.5(g/dl)	38 (23.8%)	14 (17.5%)	24 (30%)	
≥ 3.5(g/dl)	122 (76.3%)	66 (82.5%)	56 (70%)	
Herhangi bir kronik hastalık				0.515
- Var	61 (38.1%)	28 (35%)	33 (41.3%)	
- Yok	99 (61.9%)	52 (65%)	47 (58.7%)	
Diyabetes mellitus				0.369
- Var	12 (7.5%)	4 (5%)	8 (10%)	
- Yok	148 (92.5%)	76 (95%)	72 (90%)	
Kanser tipi				
- Kolorektal	41 (25.6%)	21 (26.3%)	20 (25%)	
- Akciğer	38 (23.8%)	19 (23.8%)	19 (23.8%)	
- Gastroözefajial	38 (23.8%)	17 (21.3%)	21 (26.3%)	
- Göğüs	15 (9.4%)	10 (12.5%)	5 (6.3%)	
- Pankreatobiliyer	10 (6.3%)	4 (5%)	6 (7.5%)	
- Baş ve boyun	6 (3.8%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	
- Over	4 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	
- Diğerleri*	8 (5%)	4 (5%)	4 (5%)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group , BMI: Vücut kitle indeksi

*: Mesane kanseri , sarkoma, renal kanser ve testiküler kanser

Sarkopenik olmayan hastalar ile sarkopenik hastalar arasındaki yaş, SMI, HGS, boy, kilo, VKİ, albümin, leptin ve adiponektin ortalama düzeyleri arasındaki ilişki *Tablo 5* de özetlenmiştir.

TABLO-5: Sarkopenik duruma göre katılımcı ve hastalık özellikleri arasındaki ilişkiler

Değişkenler	Tüm hastalar (ortalama/SD)	Sarkopenik olmayan (ortalama/SD)	Sarkopenik(ortalama/SD)	P değeri
Tüm hastalar (n)	160	80	80	
Yaş (yıl)	58.95 (12.4)	58.2 (13.9)	59.6 (11.6)	0.549
SMI	9.61 (1.9)	10.4 (1.94)	8.87 (1.64)	<0.001
El kavrama gücü (kg)	23.8 (10.4)	24.35 (9.5)	22 (11.1)	<0.001
BMI	24.8 (3.8)	26.1 (3.1)	23.5 (3.9)	0.034
Boy (cm)	163 (12.3)	163.3 (8.4)	163.1 (9.9)	0.913
Kilo (kg)	66 (9.2)	69.6 (10.8)	62.5 (12.8)	<0.001
Albumin Seviyeleri(g/dl)	3.98 (0.6)	4.17 (0.61)	3.79 (0.57)	<0.001
Leptin Seviyeleri (µg/ml)	2.777 (3.920)	3.642 (5.024)	1.912(2.044)	<0.001
Adiponektin Seviyeleri(ng/dl)	24.931(4.622.9)	23.007 (4.411)	26.855(4.007)	<0.001

BMI: Vücut kitle indeksi, SD: Standart sapma,
SMI:İskelet kası kitle indeksi , HGS: El kavrama gücü

Sarkopenik olmayan hasta grubunda sırasıyla leptin ve adiponektin ortalama düzeyleri 3.642 µg/dl (SD:5.024), 23.007 ng/dl (SD:4.411) saptanırken; sarkopenik hasta grubunda sırasıyla leptin ve adiponektin ortalama seviyeleri 1.912 µg/dl (SD:2.044) ve 26.855 ng/dl (SD:4007.4) olarak bulundu (sırasıyla p:0,007, p<0,001 ve p<0,001). Benzer sonuçlar akciğer kanserli, kolorektal kanserli ve gastroözafegal kanserli hasta grubunda da saptandı. Tüm sonuçlar *Tablo 6* da gösterilmiştir.

SMI ile leptin, adiponektin, yaş, BMI ve albümin düzeyleri açısından Spearman'ın korelasyon analizi yapıldığında; leptin ve adiponektin açısından SMI ile arasında negatif bir korelasyon saptandı. [(r = - 0,317, p<0,001), (r = - 0.185, p:0,019)]. HGS ile leptin, adiponektin, yaş, BMI ve albümin düzeyleri açısından Spearman'ın korelasyon analizi yapıldığında; leptin, adiponektin, yaş açısından SMI

ile arasında negatif bir korelasyon saptanırken albümin seviyesi ile pozitif bir korelasyon saptandı. [(leptin için $r = -0,233$, $p:0,004$), (adiponektin için $r = -0,219$, $p:0,005$), (yaş için $r = -0,193$, $p:0,015$), (albümin için $r = 0,206$, $p:0,004$)]. *Tablo 7* 'te gösterildiler.

Lojistik regresyon analizinin bir parçası olarak sarkopeniyi bağımlı değişken ve leptin, adiponektini, cinsiyet, performans durumu, VKİ ve albümin seviyesini bağımsız değişkenler olarak ele aldığımızda, leptin dışında diğer faktörlerin bağımsız bir öngörücü olduğu gösterildi. [Leptin için, OR:0,958, CI: (0.822-1,117), $p: 0.587$; Adiponektin için OR:1,296, CI: (1,156-1,454), $p:<0.001$); cinsiyet için, OR: 0.210, CI: (0.081 – 0.543), $p: 0.001$; performans durumu için OR:0,262 , CI: (0.104 – 0.658), $p:0.004$); VKİ için OR: 0.354, CI: (0.149 – 0.845), $p:0.019$) ve albümin seviyesi için için OR: 0.343, CI: (0.169 – 0.697), $p:0.003$] (*Tablo 8*) .

TABLO-6: Kanser tiplerine ve Sarkopenik duruma göre Leptin ve Adiponektin sonuçları

<i>Değişkenler</i>	<i>Sarkopenik olmayan(ortalaman,S D)</i>	<i>Sarkopenik (ortlama,SD)</i>	<i>P değeri*</i>
<i>Tüm hastalar(n:80/80)</i>			
-Leptin($\mu\text{g/dl}$)	3.642 (5.024)	1.912 (2.044)	<0.001
-Adiponektin(ng/mL)	23.007(4.411)	26.855 (4.007)	<0.001
<i>Akciğer kanseri olanlar(n:19/19)</i>			
-Leptin($\mu\text{g/mL}$)	2.866 (2.029)	1.334 (1.045)	0.010
-Adiponektin(ng/mL)	22.990 (3.857)	27.436 (3.115)	<0.001
<i>Kolorektal kanseri olanlar(n:21/20)</i>			
-Leptin($\mu\text{g/mL}$)	2.865(1.621)	1.861 (2.116)	0.037
-Adiponektin(ng/mL)	23.714 (4.466)	27.758 (3.517)	0.001
<i>Gastroözefajial kanseri olanlar(n:17/21)</i>			
-Leptin($\mu\text{g/mL}$)	3.243(4.577)	0.975 (1.053.2)	0.033
-Adiponektin(ng/mL)	22.848 (4.793)	26.566 (4.035)	0.019

* Sarkopenik hastaların ve sarkopenik olmayan hastaların Leptin ve Adiponektin düzeyleri açısından Mann-Whitney -U testi kullanılarak karşılaştırılması yapıldı.
SD: Standart sapma

TABLO-7: Spearman'ın iskelet kas kitle indeksi (SMI), el kavrama gücü (HGS) ve ilişkili faktör ile korelasyon analizi

Parameterler	Leptin seviye		Adiponektin seviye	
	r	p değeri	r	p değeri
SMI	0,317	<0,001	-0.185	0.019
HGS	0.233	0.003	-0.219	0.005
BMI	0,588	<0,001	-0.147	0.063
Yaş	-0.068	0.390	0.084	0.293
Albümin seviyeleri	0.220	0.005	-0.121	0.126

SMI: İskelet kas kitle indeksi, HGS: El kavrama gücü, VKİ: Vücut kitle indeksi

*: Spearman'ın korelasyon analizi, istatistiksel olarak anlamlı olan parametreleri test etmek için kullanıldı<0.05

TABLO-8: Sarkopeni ve ilgili faktörler ile lojistik-regresyon analizi

Değişken	β	SE	Normal aralığı	Oran oranı	p değeri
Ayarlanmamış model					
-Sabit	-5.322	1298		0.005	<0.001*
-Leptin ($\mu\text{g/mL}$)	-0.221	0.084	680 – 945	0.801	0.009*
-Adiponektin (ng/mL)	0.233	0.05	1144 – 1.394	1.263	<0.001*
Ayarlanmış modeli					
-Sabit	-0.277	1.886		0.758	0.883
-Leptin ($\mu\text{g/mL}$)	-0.043	0.078	0,822 – 1,117	0.958	0,587
-Adiponektin (ng/mL)	0.260	0.059	1.156 – 1.454	1.296	<0.001*
-Cinsiyet	-1.562	0.485	0,081 – 0,543	0.210	0.001*
-Performans durumu	-1.340	0.471	0.104 – 0.658	0.262	0.004*
-BMI (>25 v <25)	-1.038	0.443	0.149 – 0.845	0.354	0.019*
-Albümin seviyeleri(g/dl)	-1.069	0.361	0.169 – 0.697	0.343	0.003*

Düzeltilmiş model; N:160, R²:0.501 (Nagelkerke), Model: χ^2 (2):146.367, s <0,05

Ayarlanmamış model; N:160, R²:0.305 (Nagelkerke), Model: χ^2 (2):180.278, s <0.05

*: p <0.05, SE: standart sapma, BMI: Vücut kitle indeksi

SMI ile leptin, adiponektin, albümin ve BMI düzeyleri arasında basit lineer regresyon analizi yapıldığında sadece istatistiki anlamlılık leptin için vardı ($R^2:0.068$, $p:<0.001$). (Tablo 9) HGS ile leptin, adiponektin, albümin ve BMI düzeyleri arasında basit lineer regresyon analizi yapıldığında ise leptin, adiponektin, albümin için istatistiki bir anlamlılık saptanırken VKİ için istatistiki bir fark görülmedi [sırasıyla ($R^2:0.050$, $p:0.004$), ($R^2:0.025$, $p:0.045$), ($R^2:0.041$, $p:0.011$) ve ($R^2:0.099$, $p:0.347$)]. Multipl lineer regresyon analizinde ise leptin ve adiponektin için sırasıyla ($R^2:0.099$), $p:0.001$ ve $p:0.04$ saptanırken albümin için $p: 0.076$ olarak bulundu (Tablo 10).

TABLO-9: SMI ve Leptine, Adiponektin, Albümin, VKİ düzeyleri arasında lineer regresyon analizi

Değişkenler *	β	Std	t	R^2	p değeri
- Sabit	-9.976	0.182	54.726	0.068	<0.001
- Leptin ($\mu\text{g/mL}$)	-0.129	0.038	-3.404		0.001
- Sabit	10.941	0.840	13.022	0.016	<0.001
- Adiponektin (ng/mL)	-1.562	0.485	-1.603		0.111
- Sabit	9.302	1.000	9.306	0.001	<0.001
- Albümin(g/dl)	0.079	0.248	0.319		0.750
- Sabit	8.274	1.018	8.126	0.011	<0.001
- BMI	0.054	0.041	1.334		0.184

* Basit doğrusal regresyon analizi

TABLO-10: HGS ve Leptine, Adiponektin, Albümin, BMI seviyeleri arasında lineer regresyon analizi.

Değişken	B	CYBH	t	R²	Pdeğeri
- Sabit*	24.290	0.949	25.604	0.050	<0.001
- Leptin*(µg/mL)	-0.570	0.198	-2.882		0.004
- Sabit*	31.251	4.310	7.251	0.025	<0.001
-Adiponektin*(ng/mL)	-0.343	0.170	-2.016		0.045
- Sabit*	9.795	5.047	1.941	0.041	<0.001
- Albümin*(g/dl)	3.241	1.252	2.589		0.011
- Sabit*	17.798	5.262	3.382	0.006	<0.001
- BMI*	0.198	0.210	0.944		0.347
- Sabit**	23.807	7.055	3.375	0.099	<0.001
- Leptin**(µg/mL)	-0.720	0.205	3.509		0.001
Adiponektin**(ng/mL)	-0.344	0.166	2.072		0.04
- Albümin**(g/dl)	0.382	0.214	1.786		0.076

* Basit doğrusal regresyon analizi

**Çoklu doğrusal regresyon analizi

5-TARTIŞMA

Prospektif, gözlemsel bu çalışma yeni tanıli kanser hastalarında saptanan sarkopeni ile leptin ve adiponektin ilişkisini inceleyen ilk çalışma olmakla beraber; çalışmamızda sarkopenik olmayan hastalara kıyasla sarkopenik hastaların leptin seviyesinin daha düşük, adiponektin seviyelerinin ise tersine daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İlaveten bu ilişkinin multivariate logistik regresyon analizde de adiponektin için devam ettiği görüldü. İlaveten çoğunluktaki hasta sayısına sahip akciğer, kolorektal ve gastroözefageal kanserli hastalarda da benzer sonuçlar olduğu saptandı.

Hayvan modellerinde leptin infüzyonu, insülin sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkili olabilecek artmış kas lifi boyutuna yol açar (31). Fare modellerinde leptin tedavisi, kas kütlelerinde artış ve atrofi ile ilişkili faktörlerin ekspresyonunda azalma ile ilişkilidir (91). Hayvan çalışmalarından elde edilen güçlü kanıtlara rağmen, insan deneklerde leptinin iskelet kası kütlesi ve işlevi üzerindeki etkilerine ilişkin birkaç gözlemsel çalışma çelişkilidir. Yetersiz beslenme veya böbrek yetmezliği gibi kritik patolojik durumlarda dolaşımdaki leptinin düşük konsantrasyonları gözlenmiştir (13). Hemodiyaliz hastalarında yapılmış az sayıda hasta içeren başka bir çalışmada sarkopenik olmayan hastalara kıyasla sarkopenik hastalarda daha düşük leptin seviyesi olduğu bildirilmişti (30). Vella ve ark., 1944 yaşlı erişkinde serum leptin ile abdominal kas CSA arasında bir ilişki gözlemlenmedi, serum leptini abdominal kas yoğunluğu ile negatif olarak ilişkiliydi (19). Bu bulgular, kasa yağ infiltrasyonunun derecesinin (yani kas kalitesi) leptin ve ardından kas dokusunun metabolik ve / veya fizyolojik fonksiyonundaki bozulma ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotez, başlangıçta en yüksek serum leptin konsantrasyonlarına sahip katılımcıların tertilinin aynı zamanda en yüksek kırılabilirlik ve kas güçsüzlüğü insidansına sahip olduğunu gösteren, yaşlı erişkinlerde yapılan 3.5 yıllık uzunlamasına bir çalışma ile güçlendirilmiştir (34). Birlikte ele alındığında, bu veriler yaşlı erişkinlerde daha yüksek serum leptin seviyeleri ile zayıf kas kalitesi ve işlevi- ancak boyut değil- arasındaki bir ilişkiyi desteklemektedir. Leptinin başlıca fizyolojik rollerinden birinin, iskelet kası da dahil olmak üzere periferik dokularda lipid birikiminin önlenmesi olduğu ileri sürülmektedir (92). Bu bağlamda, daha yüksek leptin seviyeleri, kastaki

lipid birikimi miktarını sınırlayacak ve böylece kas kalitesini koruyacaktır. Waters ve ark. ASM'nin leptin ile negatif korele olduğunu ve sarkopenik katılımcıların yaşlı katılımcılarda leptin konsantrasyonunun yükseldiğini gösterdi (93). Benzer şekilde, düşük iskelet kası kütlesi ve yüksek vücut yağ bileşeni ile karakterize olan sarkopenik obezitesi olan orta yaşlı ila yaşlı katılımcılarda Kohara ve ark. plazma leptin düzeylerinin uyluk kas kesit alanı ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (94). Evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda Castaneda-Sceppa ve ark. yüksek serum leptin düzeylerinin düşük kol kas alanı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (95). Son olarak 132 çeşitli kanserli hastanın olduğu bir çalışmada yetersiz beslenmesi olan hastalarda leptin seviyesinin daha düşük ve adiponektin seviyesinin daha yüksek olduğu hem univariate hem de multivariate analize gösterilmişti. Bu çalışma direkt sarkopeniyi irdelemese de fikir oluşturabileceği kanaatindeyiz (96). Bununla birlikte, bazı çalışmalar serum leptin ve sarkopeni arasında paradoksal olarak ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gomez et al. genel popülasyonda leptin ile yağsız kütle arasında pozitif bir korelasyon gözlemledi (97). Hubbard ve ark. ayrıca orta kol kas alanı azalmış zayıf yaşlı deneklerde düşük leptin seviyeleri kaydetti (98) .

Bugüne kadar, hem insan hem de hayvan modellerinden elde edilen verilerle, adiponektinin kas morfolojisinde bir rolü olduğunu öne süren çeşitli kanıtlar vardır. Hayvan modellerinde, adiponektin nakavt fareler, vahşi tip kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük bir tip IIB kas lifi alanı gösterir. Benzer şekilde insanlarda, adiponektin konsantrasyonları ile kas lifi boyutu ve dual X-ray absorpsiyometri(DXA) ile ölçülen kol kas kütlesi arasında ters ilişkiler rapor edilmiştir (99,100). Çalışmamızda gösterilen sarkopeni ve adiponektin arasındaki ters ilişki bu bulgularla tutarlıdır ve adiponektin ile iskelet kası morfolojisi arasındaki bağlantı için ek kanıtlar sağlar. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışma, adiponektin ile Malnütrisyon-inflamasyon Skoru (MIS) arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir, bu da düşük adiponektin düzeylerinin daha iyi beslenme durumu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (101). Kas kitlesinin BT ile L3 vertebradan bakılarak değerlendirildiği kanserli olmayan geniş bir hasta popülasyonu olan bir başka çalışmada ise ölçülen kas kitlesi azaldıkça adiponektin seviyesinin istatistiki düzeyde anlamlı olarak arttığı gösterilmişti. Aynı çalışmada leptin düzeyleri için kas kitlesi arasında istatistiki bir fark saptanmamıştı. Özetle bu çalışmada

abdominal kas alanı bağımsız olarak adiponektin seviyeleri ile ilişkili saptanırken leptin ile ilişkili gösterilememiştir (19). Bununla birlikte, birkaç çalışma, dolaşımdaki yüksek adiponektin seviyeleri ile daha düşük kas gücü, fiziksel sakatlık ve ölüm arasında bir ilişki bulmuştur (102,103). Bucci et al. Avrupa araştırma ağı MYOAGE araştırmasından 412 katılımcıyı karşılaştırmış ve adiponektinin yaşlılarda kuadriseps ve el kavrama gücü ile ters orantılı olduğunu bildirmiştir (104). Benzer şekilde, toplum temelli kohort çalışmaları, toplumda yaşayan yaşlı erişkinlerde adiponektin ile kas gücü, fiziksel işlev ve sakatlık arasında ters ilişkiler bildirmiştir (102,103,105). Adiponektin düzeylerinin, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan sarkopenik erkeklerde sarkopenik olmayan KVH kontrollerine kıyasla önemli ölçüde yükseldiği bulundu(106). Ayrıca, bu çalışmada adiponektin seviyeleri, kavrama gücü ve yürüme hızı gibi fonksiyonel ölçümlerle negatif korelasyon gösterdi (106). Adiponektin ve kas fonksiyonu arasında benzer bir negatif ilişki, KVH'si olan ve olmayan orta yaşlı ve yaşlı insanları inceleyen diğer çalışmalarda gösterilmiştir (102,107,108). Aslında, sarkopenik popülasyonda dolaşımdaki adiponektin düzeylerini inceleyen bazı çalışmalar, zıt sonuçlar bildirmiştir (17). Can ve ark yaptığı nispeten küçük az hasta sayısı içeren kanserli olmayan geriatric grupta yapılan bir çalışmada sarkopenik hastalardaki adiponektin seviyesi sarkopenik olmayan hastalardakine göre daha düşük saptanmıştı. İlâveten aynı çalışma da adiponektin ile BMI indeksi pozitif korelasyon içinde olduğu saptanmıştı ancak multivariate analizde adiponektin seviyesi sarkopeni ile ilişkili saptanmamıştı. Bu sonuç literatürde daha önce bildirilenlerin tersine çıkmıştır (17). Bu çalışmanın literatüre ters düşmesinin sebebi olarak sarkopeni için tanımlanan cut off değeri tam olarak yazılmamış olması ve kas gücü eşik değerinin erkekler için 30 kg kadınlar için 20 kg olarak alınması ve çalışma alım kriterleri içinde kanser hastalarının dışlanmış olması gibi faktörlere ilave olarak farklı klinik ortamlar, popülasyon özellikleri veya sarkopeni tanımı için kullanılan farklı araçlar olabilir.

Son çalışmalar, adiponektin sinyal aktivasyonunun, T-cadherine bağlanarak kas atrofisine karşı koruyucu bir rolü olabileceğini ve bunun sonucunda kas yenilenmesini teşvik edebileceğini ortaya koymuştur (109,110). Hem adiponektin hem de leptinin, insülin duyarlılığının sağlandığı en önemli mekanizmalardan biri olarak iskelet kasında artan yağ asidi oksidasyonu ile enerji homeostazının kontrolünde yer alan çeşitli metabolik süreçleri etkilediği bilinmektedir. Bu bulgular ayrıca

adiponektin ve leptinin iskelet kası sağlığında önemli bir rol oynayabileceğini düşünmektedir. İskelet kası, leptin (111) ve adiponektin (112), dahil olmak üzere miyokinleri salgılar ve bu miyokinlerin endokrin, otokrin ve parakrin etkileri olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle, iskelet kası miktarı ve kalitesi, obezite, insölin direnci ve kardiyometabolik hastalık gibi inflamatuvar ilişkili durumlarda koruyucu bir rol oynayabilir (112–114). Adiponektin, AMP ile aktive olan protein kinaz sinyali yoluyla iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu ve glukoz alımını uyararak enerji homeostazının kontrolünde yer alan çeşitli metabolik süreçleri etkiler (115,116). Kansere bağlı leptin ve adiponektinde bir düzensizlik bu süreci köreltebilir, yağ metabolizmasını azaltabilir ve iskelet kası içindeki yağ birikimini artırabilir, böylece kas kitlesi ve kalitesinde değişime neden olabilir.

Çalışmamızda aynı zamanda leptinin SMI ve HGS ile pozitif korelasyon gösterirken tersine adiponektinin negatif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştı ve bu bulgular literatürde önceden bildirilen çalışmaların büyük çoğunluğuyla uyumluydu (19,102,106) .

Çalışmamızda leptinin BMI ile pozitif korele olduğu aksine adiponektinin negatif korele olduğu bulundu. Çalışmamızdaki bu sonucu destekleyen önceki raporlarla uyumlu olduğu göröldü (30,117,118).

Lineer regresyon analizi leptin açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen, bu belirteçin iskelet kas kütesini tahmin etmede yetersiz olduğunu gösterdi. Aynı zamanda kas gücü açısından basit ve multipl lineer regresyon analizi yapıldığından leptin, adiponektin ve albümin açısından istatistiki anlamlılık göstermekle beraber bu belirteçlerin kas gücünü tahmin etmede yetersiz olduğu saptandı.

Sarkopeni ile ilişkili faktörler açısından incelendiğinde univariate analizde erkek cinsiyet, BMI<25, ECOG performans skoru >0, düşük albumin seviyesi, yüksek adiponektin seviyesi ve düşük leptin seviyesi sarkopeni ile ilişkili faktörler olarak bulundu. Ayrıca, lojistik regresyon modeli analizleri, leptin ve adiponektinin, sarkopeni riskinin artmasıyla pozitif ve anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu gösterirken ikinci bir lojistik regresyon modellemesinde, serum adiponektin ve leptin

seviyesi ile sarkopeninin varlığı arasındaki ilişki, cinsiyet, BMI, albümin seviyesi ve ECOG performans skoru gibi potansiyel karıştırıcı faktörler için ayarlama yapıldıktan sonra bile adiponektin için devam ederken leptin sarkopeni ile olan ilişkisini kaybetti.

Çalışmamızda erkek cinsiyet sarkopeni açısından ilişkili bulunmuştu. Literatür incelendiğinde Pamoukdjian ve arkadaşları tarafından 26 çalışmanın gözden geçirildiği bir metaanalizde (n, 5936) cinsiyete göre sarkopeni prevalansını erkeklerde daha sık sarkopeni saptandığı bildirmişti (119). Hematolojik malignitesi olan hastalar dahil olduğu bir çalışmada da sarkopeni prevalansı erkeklerde kadınlara göre üç kat daha fazlaydı (120). Ayrıca Türk popülasyonunda yapılmış kanser hastalarını içeren Oflazoğlu ve ark yaptığı çalışmada da erkek hastalarda daha sık sarkopeni saptandığı bildirilmişti(90). Bizim çalışmamızdaki veri bunu tam yansıtmasa da hasta gruplarını aynı sayıda almak istediğimizden sonuçlar literatürü tam yansıtmıyor olabilir.

Sarkopeni prevalansı açısından ECOG 0 ile ECOG 1 ve 2 hastaları karşılaştırıldığında, ECOG 0 olan grubunda sarkopeni oranı daha düşüktü. Oflazoğlu ve ark yaptığı kanser hastalarında yaptığı bir çalışmada sarkopeni insidansı daha kötü ECOG performans skoru ile ilişkiliydi (90). İlâveten Prado et al. sarkopeni ve fiziksel performans arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (121). Daha kötü fiziksel performans daha az fiziksel aktiviteye ve daha az besin alımına yol açabilir, bu da sonunda kas kütlesi kaybına neden olabilir. Bu hipoteze göre performans skoru düşük olan hasta grubunda sarkopeni prevalansı daha yüksek olabilir.

Obez ve fazla kilolu hastalarda sarkopeni insidansının normal ve düşük kilolu hastalara göre daha düşük olduğunu bulduk. Brougmann ve ark. 87 hastayı içeren erken evre kolorektal kanserli ≥ 70 yaşındaki hastalarda sarkopeninin daha düşük BMI ($p = 0.03$) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (122).

Tasarım olarak prospektif gözlemsel bir çalışma olup, yeterli sayıda hasta alınmakla beraber bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi; hastalarımızın kanser türlerinin oldukça çeşitli olmasıdır. Büyük olasılıkla, bazı alt tipler sarkopeniye diğerlerinden daha yatkındır. Ancak her bir alt tipteki hasta sayısının az olması, her bir alt grup için ayrı bir analiz yapılmasına imkan vermemektedir. Ancak bir gösterge olarak, popülasyonumuzun çoğunluğunu temsil eden akciğer, kolorektal ve gastroözafegal

kanserli hastalarda da ayrı ayrı analiz yapıldığında leptin ve adiponektin için bulduğumuz sonuçlar tüm hasta grubunda bulduğumuz sonuçlarla benzerlik göstermekteydi. İkincisi; HGS ve SMI ölçümü için onkolojide kullanılacak eşikler konusunda tam bir fikir birliğinin olmaması bir sınırlama olabilir.

Çalışmamız, kasın kantitatif ve kalitatif durumunu eş zamanlı araştırarak literatürü genişletmektedir. Aynı zamanda kanser hastalarında leptin ve adiponektinin sarkopeni için güvenilir belirteçler olarak kullanılabilceği sonucuna vardık. Bu sonuçlar, yaklaşmakta olan sarkopeninin belirteçleri olarak leptin ve adiponektini kullanmanın potansiyel ilgisini araştıran gelecekteki ileriye dönük çalışmaları teşvik etme potansiyeli oluşturacağını düşünmekteyiz.



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kanserle bağlı gelişen sarkopeninin etiyolojisi oldukça çeşitlidir. Olası fizyopatolojik mekanizmaların çoğu ya hipotektik ya da klinik araştırma konusudur. Bu bağlamda kanser ve sarkopeni gelişimindeki fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması ilişkili faktörlerin açığa çıkarılması bu durumun erken tespiti ve önlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu nedenle sarkopeni için biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu biyobelirteçlere yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Fakat şu ana kadar leptin ve adiponektin ile sarkopeni ilişkisi inceleyen literatürdeki çalışmalar oldukça sınırlıdır ve kanserli hastalarda pek irdelenmemiştir. Biz yeni tanı alan kanser hastalarındaki sarkopenini ile leptin ve adiponektin ilişkisini incelemeyi planladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Ocak 2020 ile Haziran 2021 tarihleri arasında 3.basamak eğitim ve araştırma hastanesi olan hastanemizin Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran 160 yeni tanı kanser hastası dahil edildi. Çalışma prospektif gözlemsel olarak yapıldı. Bu hastalar sarkopeni saptanan ve saptanmayanlar olmak üzere 80 kişilik 2 gruba ayrıldı. Bu hastalara vücut kompozisyon ölçümleri, BMI ve kas kitlesi ölçümleri yapılarak leptin ve adiponektin düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı (aralık: 23-80) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu kolorektal, akciğer ve gastroözafegal kanserli hastalardan oluşmaktaydı. Herhangi bir kronik hastalığı olan hasta sayısı %38 idi. Sarkopenik hasta grubunda sırasıyla leptin düzeyi daha düşük saptanırken ve adiponektin düzeyi daha yüksek olarak bulundu. SMI ile leptin, adiponektin, yaş, BMI ve albümin düzeyleri açısından Spearman'ın korelasyon analizi yapıldığında; leptin ve adiponektin açısından SMI ile arasında negatif bir korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinin bir parçası olarak sarkopeniyi bağımlı değişken ve leptin, adiponektini bağımsız değişkenler olarak ele aldığımızda, leptin dışında diğer faktörlerin bağımsız bir öngörücü olduğu gösterildi. SMI ile leptin, adiponektin, albümin ve BMI düzeyleri arasında basit lineer regresyon analizi yapıldığında sadece istatistiki anlamlılık leptin için vardı. HGS ile leptin, adiponektin, albümin ve BMI düzeyleri arasında basit lineer regresyon analizi yapıldığında ise leptin, adiponektin,

albümin için istatistiki bir anlamlılık saptanırken VKİ için istatistiki bir bir fark görülmedi.

Tartışma ve Sonuç: Yeni tanı alan kanser hastalarında sarkopeni ile leptin ve adiponektin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Sarkopenik hastalarda leptin düzeyi daha düşük adiponektin düzeyi ise daha yüksek bulundu. Kanser hastalarında leptin ve adiponektinin sarkopeni için güvenilir belirteçler olarak kullanılabilceği sonucuna vardık. Bu sonuçlar, yaklaşmakta olan sarkopeninin belirteçleri olarak leptin ve adiponektini kullanmanın potansiyel ilgisini araştıran gelecekteki ileriye dönük çalışmaları teşvik etme potansiyeli oluşturacağını düşünmekteyiz.



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SARCOPENIA AND LEPTIN ADIPONECTIN LEVELS IN NEWLY DIAGNOSED CANCER PATIENTS

Introduction and purpose: The etiology of developing sarcopenia is quite different. Most of the possible physiopathological mechanisms are the subject of either hypothetical or clinical research. Clarifying the physiopathological mechanisms in the development of cancer and sarcopenia will help in the early detection and prevention of this condition. Therefore, there is a need for biomarkers for sarcopenia. Many studies examining the relationship between leptin and adiponektin and sarcopenia are quite limited so far. We planned to examine the relationship between sarcopenia and leptin and adiponektin in newly diagnosed cancer patients

Material and Method: In our study, 160 newly diagnosed cancer patients who consulted to the Medical Oncology Department of our hospital between January, 2020 and June, 2021 were included. The study was conducted as a prospective observational, these patients were divided into two groups as sarcopenia detected and undetected.

Body measurements, BMI and muscle mass measurements were performed on these patients. And also, leptin and adiponektin levels were measured. Statistical significance levels were accepted as $p < 0.05$

Results: The age range of the people included in the study was between 23- and 80. Most of the patients included in the study consisted of the patients with colorectal, lung and gastroesophageal cancers. The number of the patients having any disease was 38%. In the sarcopenic patient group, the level of leptin was lower and the level of adiponektin was higher. When Spearman's correlation analysis was performed in terms of SMI, leptin, adiponektin, age, BMI and albumin levels, a negative correlation was found. When we considered the sarcopenia as a dependent variable, leptin and adiponektin as independent variables, other factors except for leptin were shown to be an independent predictor. When simple linear regression

analysis was performed between HGS, leptin, adiponectin, albumin and BMI levels ,there was statistical significance for leptin , adiponectin and albumin. However, there wasn't any statistical difference for VKI.

Discussion and Conclusion: We found a significant relationship between sarcopenia, leptin and adiponectin in newly diagnosed cancer patients .

In sarcopenic patients, the level of leptin as lower and the level of adiponectin was higher

We concluded that leptin and adiponectin can be used as reliable markers for sarcopenia in cancer patients.

According to these results, we think that using leptin and adiponectin as markers of sarcopenia will encourage future studies.

KAYNAKLAR

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, vd. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-89.
2. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2016. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ .2019 ANKARA
3. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. Clin Interv Aging. 07 Eylül 2010;5:217-28.
4. Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. Ekim 2003;95(4):1717-27.
5. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. Feb;36(1):49-64.
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, vd. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. Temmuz 2010;39(4):412-23.
7. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, vd. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. Şubat 2014;15(2):95-101.
8. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, vd. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. Clin Nutr Edinb Scotl. Ekim 2004;23(5):1226-43.

9. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. Ocak 2013;67 Suppl 1:S79-85.
10. 6. Kwon H, Pessin JE. (2013) Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*; 4: 71.
11. Marra F, Bertolani C. (2009) Adipokines in liver diseases. *Hepatology*; 50: 957–969.
12. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. 03 Nisan 2012;8(8):457-65.
13. Song MY, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. (2004) Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr*; 79: 874-80.
14. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, Kindel T, Kastenmeier A, Higgins R, Rosemary Rengel L, Schoyer K, James R, Obi B et al. (2018) Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One*, 13:112.
15. Gariballa S, Alkaabi J, Yasin J, Al Essa A. (2019) Total adiponectin in overweight and obese subjects and its response to visceral fat loss. *BMC Endocr Disord*, 19:1-6.
16. Krause MP, Milne KJ, Hawke TJ (2019) Adiponectin—consideration for its role in skeletal muscle health. *Int J Mol Sci*, 20:1-17.
17. Can B, Kara O, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Aycicek GS, Sumer F, Civelek R, Demirtas C, Ulger Z. (2017) Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*, 29:745-752.
18. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. (1998) Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*.; 147:755-763.

19. Vella CA, Cushman M, Van Hollebeke RB, Allison MA. (2018) Associations of abdominal muscle area and radiodensity with adiponectin and leptin: the multiethnic study of atherosclerosis. *Obesity*, 26:1234-1241.
20. Baker JF, Newman AB, Kanaya A, Leonard MB, Zemel B, Miljkovic I, Long J, Weber D, Harris TB. (2019) The adiponectin paradox in the elderly: associations with body composition, physical functioning, and mortality. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*, 74:247-253.
21. Rossi FE, Lira FS, Silva BSA, Freire APCF, Ramos EMC, Gobbo LA. (2019) Influence of skeletal muscle mass and fat mass on the metabolic and inflammatory profile in sarcopenic and non-sarcopenic overfat elderly. *Aging Clin Exp Res*, 31:629-635.
22. . Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. (2012) Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine*; 60: 667-73.
23. Sendlhofer G, Brunner G, Schaupp L, Wutte A, Ellmerer M, Pieber TR. (2015) Estimation of human leptin concentration in the subcutaneous adipose and skeletal muscle tissues. *Eur J Clin Invest*; 45: 445-51.
24. . Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. (2005) Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*; 71: 345-72.
25. Guerra B, Santana A, Fuentes T, Delgado-Guerra S, Cabrera-Socorro A, Dorado C, Calbet JA. (2007) Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*; 102: 1786-92.
26. . Hamrick MW, Herberg S, Arounleut P, He HZ, Shiver A, Qi RQ, Zhou L, Isales CM, Mi QS. (2010) The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*; 400: 379- 83.
27. . Sáinz N, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Ramírez B, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. (2010) Leptin administration downregulates the increased

expression levels of genes related to oxidative stress and inflammation in the skeletal muscle of ob/ob mice. *Mediators Inflamm*; 2010: 784343.

28. . Arounleut P, Bowser M, Upadhyay S, Shi XM, Fulzele S, Johnson MH, Stranahan AM, Hill WD, Isales CM, Hamrick MW. (2013) Absence of functional leptin receptor isoforms in the POUND (*Lepr(db/lb)*) mouse is associated with muscle atrophy and altered myoblast proliferation and differentiation. *PLoS One*; 8: e72330.
29. Sáinz N, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Ramírez B, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. (2010) Leptin administration downregulates the increased expression levels of genes related to oxidative stress and inflammation in the skeletal muscle of ob/ob mice. *Mediators Inflamm*; 2010: 784343.
30. Yu-Li Lin,¹ Chih-Hsien Wang, Yu-Hsien Lai, Chiu-Huang Kuo, Ru-Jiang Syu, Bang-Gee Hsu. (2018). Negative correlation between leptin serum levels and sarcopenia in hemodialysis patients. *Int J Clin Exp Pathol.*; 11(3): 1715–1723.
31. . Burgos-Ramos E, Canelles S, Rodríguez A, Frago LM, Gómez-Ambrosi J, Chowen JA, Frühbeck G, Argente J, Barrios V (2018). The increase in fiber size in male rat gastrocnemius after chronic central leptin infusion is related to activation of insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 470:48-59.
32. Tazawa R, Uchida K, Fujimaki H, Miyagi M, Inoue G, Sekiguchi H, Murata K, Takata K, Kawakubo A, Takaso M. (2019) Elevated leptin levels induce inflammation through IL-6 in skeletal muscle of aged female rats. *BMC Musculoskelet Disord*,20:1-7.
33. Santoro A, Guidarelli G, Ostan R, Giampieri E, Fabbri C, Bertarelli C, Nicoletti C, Kadi F, de Groot LCPGM, Feskens E et al.: (2019) Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study. *Eur Radiol*, 29:4968- 4979.

34. Lana A, Valde´s-Be´cares A, Buñ o A, Rodr´ıguez-Artalejo F, Lopez- Garcia E. (2017). Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging Dis*, 8:240-249. -
35. Baykara O. Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesır Health Sci J*. 2016;5(3):154-65.
36. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. Mayıs 2021;71(3):209-49.
37. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep*. Ocak 2015;33(1):3-18.
38. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol*. 10 Şubat 2016;7(1):54-86.
39. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, vd. Clinical Impact of Sarcopenia on Gastric Cancer. *Anticancer Res*. Mayıs 2019;39(5):2241-9.
40. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. Nisan 2016;57:58-67.
41. Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol*. Şubat 2006;3(2):86-93.
42. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. Ocak 2019;8(1):86-101.
43. Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, vd. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. Mayıs 2007;55(5):769-74.

44. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 01 Ocak 2019;48(1):16-31.
45. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Ekim 2012;31(5):583-601.
46. Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *J Nutr Metab*. 2017;2017:7307618.
47. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. Mayıs 2017;35:200-21.
48. Barbat-Artigas S, Pion CH, Leduc-Gaudet J-P, Rolland Y, Aubertin-Leheudre M. Exploring the role of muscle mass, obesity, and age in the relationship between muscle quality and physical function. *J Am Med Dir Assoc*. Nisan 2014;15(4):303.e13-20.
49. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. Şubat 2016;16(2):155-66.
50. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, vd. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. Mart 2003;51(3):323-30.
51. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles Ligaments Tendons J*. Ekim 2013;3(4):346-50.
52. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int*. Temmuz 2012;12(3):388-96.

53. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract.* 01 Nisan 2012;29(suppl_1):i44-8.
54. Sarkopenik yaşlı hastalarda ultrasonografik olarak kas mimarisinin değerlendirilmesi. :133.
55. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Varol U, Kucukzeybek Y, Salman T, Taskaynatan H, vd. Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* Şubat 2020;28(2):837-43.
56. ROLLAND Y, CZERWINSKI S, VAN KAN GA, MORLEY JE, CESARI M, ONDER G, vd. SARCOPENIA: ITS ASSESSMENT, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CONSEQUENCES AND FUTURE PERSPECTIVES. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.
57. Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, Paganelli R, Saggini R, Abate G. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Eur Medicophysica.* Eylül 2007;43(3):407-15.
58. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Kasım 2007;34(11):1091-6.
59. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology.* Ağustos 2008;9(4):213-28.
60. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Ekim 2003;58(10):M911-916.
61. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol.* 01 Eylül 2002;543(Pt 2):399-411.

62. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Eylül 2004;59(9):M930-934.
63. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Jameson K, Martin HJ, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia: using peripheral quantitative computed tomography to assess muscle size in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Ağustos 2008;63(8):835-40.
64. Patel HP, Jameson KA, Syddall HE, Martin HJ, Stewart CE, Cooper C, vd. Developmental influences, muscle morphology, and sarcopenia in community-dwelling older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Ocak 2012;67(1):82-7.
65. 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*. Mart 2016;7(1):28-36.
66. Levine JA, Abboud L, Barry M, Reed JE, Sheedy PF, Jensen MD. Measuring leg muscle and fat mass in humans: comparison of CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Şubat 2000;88(2):452-6.
67. Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris TB. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study--Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Ekim 1999;87(4):1513-20.
68. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. Mayıs 2002;50(5):889-96.
69. Rush EC, Freitas I, Plank LD. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults. *Br J Nutr*. Ağustos 2009;102(4):632-41.

70. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, vd. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Haziran 2014;33(3):539-44.
71. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, vd. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. Kasım 2003;95(5):1851-60.
72. Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang Y-C, Gershon RC. Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve*. Ekim 2012;46(4):555-8.
73. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, vd. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. Temmuz 2011;40(4):423-9.
74. Bean JF, Kiely DK, Herman S, Leveille SG, Mizer K, Frontera WR, vd. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *J Am Geriatr Soc*. Mart 2002;50(3):461-7.
75. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, vd. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 05 Ekim 2016;16(1):170.
76. Osteosarkopeni: Klinik Perspektif [İnternet]. Erişim adresi: <http://www.turkosteoporozdergisi.org/archives/archive-detail/article-preview/osteosarkopeni-klinik-perspektif/40097>
77. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, vd. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. Şubat 2017;29(1):19-27.
78. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, vd. 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.* Temmuz 2019;105(1):1-14.

79. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* Şubat 1991;39(2):142-8.
80. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, vd. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* Şubat 2009;57(2):251-9.
81. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* Ekim 2008;33(5):997-1006.
82. Kim EY, Kim YS, Park I, Ahn HK, Cho EK, Jeong YM. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* Aralık 2015;10(12):1795-9.
83. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, vd. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care Lond Engl.* 19 Eylül 2013;17(5):R206.
84. Galindo Martín CA, Monares Zepeda E, Lescas Méndez OA. Bedside Ultrasound Measurement of Rectus Femoris: A Tutorial for the Nutrition Support Clinician. *J Nutr Metab.* 2017;2017:2767232.
85. Ismail C, Zabal J, Hernandez HJ, Woletz P, Manning H, Teixeira C, vd. Diagnostic ultrasound estimates of muscle mass and muscle quality discriminate between women with and without sarcopenia. *Front Physiol.* 2015;6:302.

86. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. (2002) Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.*; 50:889-896.
87. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN et al. (2000) Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*; 89: 465–471.
88. Chien MY, Huang TY, Wu YT. (2008) Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*; 56: 1710–5.
89. Janssen I, Baumgartner R, Ross R et al. (2004) Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*; 159: 413–21.
90. U. Oflazoglu, A. Alacacioglu, U. Varol, Y. Kucukzeybek, T. Salman,, H. Taskaynatan, Y. Yildiz, O. Odemir, M. O. Tarhan. Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients. *Supportive Care in Cancer* (2020) 28:837–843
91. Hamrick MW, Herberg S, Arounleut P, et al. (2010) The adipokines leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*; 400:379-383
92. Dyck DJ, Heigenhauser GJF, Bruce CR. (2006) The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf)*;186:5-16).
93. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. (2008) Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*;63:536–541.

94. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. (2011) Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One.*;6:e24633.
95. Castaneda-Sceppa C, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Madero M, Kusek JW, Beck G, Kopple JD, Levey AS, Menon V. (2007) Role of adipose tissue in determining muscle mass in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.*;17:314–22.
96. . Bobin-Dubigeon, C., Lefrançois, A., Vansteene, D., Dupé, M., Joalland, M.-P., & Bard, J.-M. (2017). Leptin and adiponectin as new markers of undernutrition in cancer. *Clinical Biochemistry*, 50(9), 525–528.
7. Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. (2003) Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric, and body composition variables in a healthy population randomly selected. *Clin Endocrinol.*;58:213–9.
98. . Hubbard RE, O’Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. (2008) Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc.*;56:279–84.
99. . Pisto P, Santaniemi M, Turpeinen JP, Ukkola O, Kesaniemi YA. (2012) Adiponectin concentration in plasma is associated with muscle fiber size in healthy middle-aged men. *Scand J Clin Lab Invest*;72:395-402
100. . Loncar G, Bozic B, von Haehling S, et al. (2013) Association of adiponectin with peripheral muscle status in elderly patients with heart failure. *Eur J Int Med*; 24:818-823)
101. Y.J. Lee, S. Cho, S.R. Kim. (2011) The association between serum adiponectin levels and nutritional status of hemodialysis patients, *Ren. Fail.* 33 506–511.
102. . Huang C, Tomata Y, Kakizaki M et al (2015) High circulating adiponectin levels predict decreased muscle strength among older adults aged 70 years and over: a prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25:594–601

103. Hozawa A, Sugawara Y, Tomata Y et al (2012) Relationship between serum adiponectin levels and disability-free survival among community-dwelling elderly individuals: the Tsurugaya project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67:530e6
104. Bucci L, Yani SL, Fabbri C, et al. (2013) Circulating levels of adipokines and IGF-1 are associated with skeletal muscle strength of young and old healthy subjects. *Biogerontology*;14:261-272.
105. Kizer JR, Arnold AM, Strotmeyer ES, et al. (2010) Change in circulating adiponectin in advanced old age: determinants and impact on physical function and mortality. The Cardiovascular Health Study All Starts Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 65A:1208-1214.
106. Harada H., Kai H., Shibata R., Niiyama H., Nishiyama Y., Murohara T., Yoshida N., Katoh A., Ikeda H. (2017) New diagnostic index for sarcopenia in patients with cardiovascular diseases. *PLoS ONE.*;12:e0178123.
107. . Karvonen-Gutierrez C.A., Zheng H., Mancuso P., Harlow S.D. (2016) Higher Leptin and Adiponectin Concentrations Predict Poorer Performance-based Physical Functioning in Midlife Women: The Michigan Study of Women's Health across the Nation. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*;71:508–514.
108. Loncar G., Bozic B., von Haehling S., Dungen H.-D., Prodanovic N., Lainscak M., Arandjelovic A., Dimkovic S., Radojicic Z., Popovic V. (2013) Association of adiponectin with peripheral muscle status in elderly patients with heart failure. *Eur. J. Intern. Med.* 24:818–823
109. Singh AK, Shree S, Chattopadhyay S, Kumar S, Gurjar A, Kushwaha S, et al. . (2017) Small molecule adiponectin receptor agonist GTDF protects against skeletal muscle atrophy. *Mol Cell Endocrinol* 439:273–85.
110. Tanaka Y, Kita S, Nishizawa H, Fukuda S, Fujishima Y, Obata Y, et al. (2019) Adiponectin promotes muscle regeneration through binding to T-cadherin. *Sci Rep* 9:16.

111. Hamrick MW. (2017) Role of the cytokine-like hormone leptin in muscle-bone crosstalk with aging. *J Bone Metab*;24:1-8.
112. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. (2016) Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 7:261-274.
113. . Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. (2006) Adiponectin and myocardial infarction: a paradox or a paradigm? *Eur Heart J*;27:2266-2268.
114. . Pedersen BK, Febbraio MA. (2012) Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*;8:457-465.
115. . Dyck DJ. (2009) Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab*;34:396-402.
116. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. (2016) Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 7:261-274
117. Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J. Miyagawa, et al., (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257, 79–83.
118. W.S. Yang, W.J. Lee, T. Funahashi, S. Tanaka, Y. Matsuzawa, C.L. Chao, et al., (2002) Plasma adiponectin levels in overweight and obese, *Asian Obes. Res.* 10; 1104–1110.
119. . Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, SoussanM, Zelek L, Paillaud E (2018) Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr* 37(4):1101–1113 -
120. . Morishita S, Kaida K, Tanaka T, ItaniY, IkegameK, OkadaM, Ishii S, Kodama N, Ogawa H, Domen K (2012) Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life

in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 20(12):3161–3168

121. . Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 9(7):629–635
122. Williams JR, Deal GR, Yu AM et al (2015) Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 6(6):442–445

