

# Biomarcadores Precoces de Sarcopenia: Revisão Sistemática da Literatura

## Early Biomarkers of Sarcopenia: Systematic Literature Review

Liliana Portela<sup>(1)</sup> | Mónica Sousa<sup>(2)</sup> | Marta Silvestre<sup>(2)</sup>

### Resumo

**Introdução:** Apesar de a sarcopenia ser considerada uma doença do idoso sabe-se que a perda muscular começa no adulto jovem. A sarcopenia, é responsável por uma menor qualidade de vida e perda de independência, pelo que o desenvolvimento e validação de biomarcadores de sarcopenia poderá ser uma estratégia custo efetiva no diagnóstico e monitorização deste problema nos cuidados de saúde primários. Pretende-se rever os principais biomarcadores estudados em indivíduos jovens que nos permitam implementar medidas preventivas em fases iniciais de doença.

**Métodos:** Revisão sistemática da literatura com os termos MeSH “sarcopenia” e “biomarkers”, entre 2011 e 2021 em bases de dados científicas. Foram incluídos estudos em adultos com menos de 65 anos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Toda a revisão seguiu a metodologia PRISMA. Foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da American Academy of Family Physicians para estratificar o nível de evidência e a ferramenta AMSTAR2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*) para avaliação da qualidade da revisão sistemática.

**Resultados:** Foram incluídos oito estudos (seis observacionais transversais e dois caso controlo). Os biomarcadores fator de diferenciação de crescimento 5, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicéridos e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, a lipoprotéina de alta densidade, o

fator de crescimento semelhante à insulina e a isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada mostraram uma relação positiva com os parâmetros musculares avaliados.

**Conclusão:** Não parece existir evidência robusta para definir um único biomarcador precoce isolado de sarcopenia, no entanto, alterações em biomarcadores serológicos juntamente com a avaliação física podem ser úteis na prática clínica. Com base na ferramenta SORT foi atribuída uma força de recomendação B e com base na ferramenta AMSTAR2 foi considerada uma revisão de moderada qualidade.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; Sarcopenia/diagnóstico.

### Abstract

**Introduction:** Although sarcopenia is considered a disease of the elderly, it is known that muscle loss begins in young adults. Sarcopenia is responsible for a lower quality of life and loss of independence, so the development and validation of sarcopenia biomarkers could be a cost-effective strategy for diagnosing and monitoring this problem in primary health care. It is intended to review the main biomarkers studied in young individuals that allow us to implement preventive measures in the early stages of the disease

**Methods:** Systematic literature review using the MeSH terms “sarcopenia” and “biomarkers”, between 2011 and 2021 in scientific databases. Studies in adults aged less than 65 years, in Portuguese, English and Spanish were included. The entire review followed the PRISMA methodology. The

(1) USF Descobertas - ACES Lisboa Ocidental e Oeiras - ARSLVT, Lisboa, Portugal

(2) Nova Medical School, Lisboa, Portugal

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Revista SPMFR 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMFR Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Autor correspondente: Liliana Portela. email: lilianaportela@campus.ul.pt. UUSF Descobertas - ACES Lisboa Ocidental e Oeiras, Rua Fernão Mendes Pinto, n° 19, 1400-145 Lisboa.

Data de submissão: maio de 2022

Data de aceitação: junho de 2022

Data de publicação: agosto de 2022

*Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Academy of Family Physicians was used to stratify the level of evidence and the AMSTAR2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) to assess the quality of the systematic review.*

**Results:** Eight studies were included (six cross-sectional and two case-control). Growth Differentiation Factor-15, isoleucine, leucine, tryptophan, fasting insulin, HOMA index, triglycerides and C1q protein complement biomarkers were associated with worse muscle assessment results, while serum irisin, putrescine/ ornithine, kynurenine/tryptophan ratio, high density lipoprotein, insulin like growth factor 1 and soluble isoform of a receptor for advanced glycation end products showed a positive relationship with the muscle parameters evaluated.

**Conclusion:** There does not appear to be robust evidence to define a single isolated early sarcopenia biomarker, however, changes in serological biomarkers together with physical assessment may be useful in clinical practice. Was given a SORT B-level recommendation and a moderate quality review by the AMSTAR2 tool.

**Keywords:** Biomarkers; Sarcopenia/diagnosis.

## Introdução

A sarcopenia é considerada uma doença progressiva e generalizada do tecido muscular esquelético com um impacto significativo na qualidade de vida do ser humano.<sup>1</sup> A definição nem sempre foi clara, mas segundo o último consenso europeu para a definição e diagnóstico de sarcopenia o foco do diagnóstico assenta cada vez mais na medição da força muscular por ser um melhor preditor dos potenciais efeitos adversos e já não tanto na qualidade e quantidade muscular, mais difíceis de avaliar na prática clínica.<sup>1,2</sup> Acredita-se que vários fatores possam ter impacto no desenvolvimento de sarcopenia como o estado nutricional, o sedentarismo, as alterações hormonais e bioquímicas.<sup>3</sup> Para além dos estímulos externos, o músculo vai perdendo a sua capacidade de se auto regenerar com o envelhecimento.<sup>4-6</sup> Vários mecanismos têm vindo a ser propostos para esta perda de capacidade de regeneração, tais como, a perda de células satélite em número e em função, uma reduzida capacidade de diferenciação dos miofibroblastos e menos capacidade de diferenciação.<sup>5</sup>

Apesar de considerada uma doença do idoso sabe-se que a perda muscular começa no adulto jovem. Segundo algumas fontes estima-se uma perda de 20% a 40% de músculo-esquelético e força muscular dos 20 aos 80 anos,<sup>7</sup> podendo ser considerada uma perda de músculo-esquelético de 3%-8% por ano desde os 30 anos, com uma aceleração mais evidentes nas idades mais avançadas.<sup>8</sup> A

sarcopenia pode ser responsável por um aumento do risco de quedas e fraturas, diminuição da capacidade realizar as atividades de vida diárias e tem vindo a ser associada a patologias como a doença cardíaca, doença pulmonar, declínio cognitivo e predisposição a trombozes venosas profundas. Para além de ser responsável por uma menor qualidade de vida e perda de independência, é considerada como um forte preditor de mortalidade nos idosos.<sup>1,7-11</sup>

Uma intervenção precoce nos indivíduos com maior risco de sarcopenia é essencial dado os potenciais efeitos nefastos que esta patologia pode ter a nível pessoal, social e económico.<sup>1</sup> O desenvolvimento e validação de um único biomarcador de sarcopenia seria uma estratégia custo efetiva para o diagnóstico e monitorização de pessoas com sarcopenia. Alguns potenciais biomarcadores propostos incluem marcadores da junção neuromuscular, marcadores da degradação proteica muscular e marcadores associados a mecanismos dependentes de estilos de vida, inflamação, fenómenos de redução-oxidação, hormonais e anabólicos.<sup>12</sup> No entanto, visto que os mecanismos pato-fisiológicos de sarcopenia são complexos é improvável que apenas um único biomarcador seja capaz de identificar sarcopenia, em pessoas com características tão diferentes e em qualquer faixa etária.<sup>1</sup> Nos últimos tempos têm vindo a ser propostos vários biomarcadores serológicos de sarcopenia, no entanto existem várias limitações para a sua aplicabilidade derivado da falta de especificidade e condicionantes externos, como a inflamação, que podem levar a alterações na sua secreção pelos tecidos.<sup>(13)</sup>

Apesar de se saber que a perda de massa muscular começa em idades mais jovens, tem-se vindo a perceber que existe uma variabilidade individual, e que só algumas pessoas virão a ter sarcopenia e as consequências funcionais que daí possam advir. Neste sentido têm vindo a ser realizados cada vez mais estudos de forma a identificar um biomarcador capaz de identificar as pessoas em maior risco de desenvolver sarcopenia e dessa forma poderem ser implementadas medidas preventivas e tratamentos adequados numa fase precoce da doença.<sup>2,14</sup> Assim, julgamos importante rever os principais biomarcadores estudados em indivíduos jovens que nos permitam implementar medidas preventivas mais precocemente.

## Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática nas plataformas PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) e Bandolier, com os termos MESH “sarcopenia” AND “biomarkers”, entre 1 de Janeiro de 2011 e 1 de

Janeiro de 2021. Foram incluídos estudos observacionais e estudos experimentais sem intervenção em humanos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídas as crianças, grávidas, indivíduos com 65 ou mais anos, doença oncológica, doença reumatológica ou metabólica mal controlada, doença hepática ou renal crônica, infetados pelo VIH, hemodialisados e internados. Os estudos de intervenção foram excluídos visto que o objetivo primário a deteção de biomarcadores serológicos de sarcopenia em indivíduos tal como encontrados na prática clínica, não enquadrados em programas de intervenção. A idade superior a 65 anos foi critério de exclusão dado o objetivo de se encontrarem marcadores precoces de sarcopenia em idades mais jovens. Em relação à idade como critério de inclusão a metodologia de seleção foi a seguinte: nos artigos que incluíssem indivíduos com idades superiores e inferiores a 65 anos, foram incluídos os que apresentavam um grupo bem definido com menos de 65 anos, com dados independentes de outros grupos etários; na ausência dessa definição clara, foram considerados os estudos em que a média de idades era inferior a 65 anos. Nos casos em que apenas o grupo controlo tinha uma idade inferior a 65 anos, sempre que fosse possível extrair dados mesuráveis dessa população com relevo para a revisão, o artigo foi incluído para análise. A questão de investigação foi colocada com base no PICO em que: (a) a população em estudo consistiu em adultos com idade inferior a 65 anos, (b) a intervenção foi a medição de marcadores serológicos *versus*; (c) o comparador foi a ausência de medição; e (d) o *outcome* a previsão do risco de sarcopenia. A seleção inicial dos artigos foi realizada pela primeira autora com eliminação dos que não cumpriam os critérios de inclusão, pelo título, e de seguida pelo resumo e leitura total (Fig. 1). Todos os autores acompanharam e fizeram revisão do processo de seleção, tendo os artigos incluídos uma concordância de 100%. Foi utilizada a ferramenta Endnote web (versão disponível online 2021) como auxiliar na automatização da seleção dos artigos. Foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT),<sup>15</sup> da American Academy of Family Physicians para estratificar o nível de evidência dos estudos e a força de recomendação (FR), assim como a ferramenta AMSTAR 2<sup>16</sup> (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*), dado serem incluídos nesta revisão estudos observacionais e estudos randomizados controlados. Para aplicar a ferramenta AMSTAR2 foi utilizada a ferramenta disponível online<sup>(16)</sup>, tendo sido respondido “sim”, “parcialmente sim” ou “não” cada umas das 16 questões que incluem a ferramenta. para avaliação da qualidade da revisão sistemática. O artigo foi registado na base de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* PROSPERO (código de registo CRD42021250950). Esta revisão foi realizada com base nos itens da metodologia PRISMA 2020 (*Preferred Reports for Systematic Reviews*

*and Guidance Indicators for Meta-Analyzes*).<sup>17</sup>

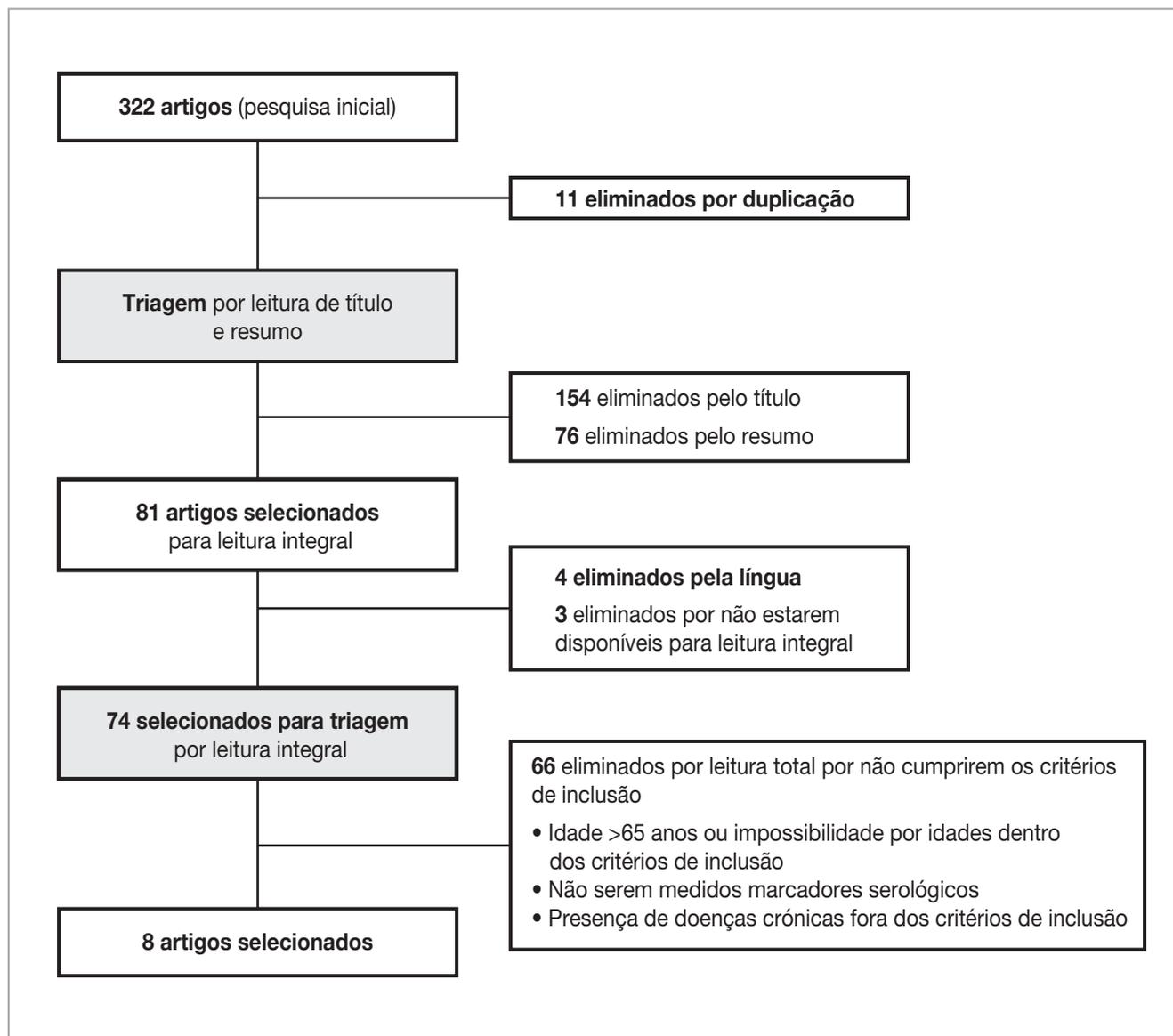
Dada a heterogeneidade dos estudos não foi possível realizar análise estatística, tendo apenas sido realizada uma análise narrativa.

## Resultados

Após a análise bibliográfica foram selecionados 8 artigos para esta revisão sistemática. Todo o processo de seleção bibliográfica está descrito na Fig. 1.

No estudo de Chang JC *et al*<sup>13</sup> 2017, a sarcopenia foi definida com base no consenso asiático de sarcopenia.<sup>18</sup> O biomarcador irisina sérica, uma miocina proveniente da clivagem do domínio tipo III da fibronectina contendo a proteína 5, mostrou ter uma relação inversa com a idade assim como uma forte relação com a presença de pré-sarcopenia e sarcopenia após ajuste para a idade, apresentando nestas situações valores mais baixos. Os autores propõem valores de corte de <1,00 µg/mL para os homens (92% sensibilidade e 83% especificidade) e <1,16 µg/mL para as mulheres (77% sensibilidade e 67% especificidade). Este estudo apresenta algumas limitações na sua natureza visto ser um estudo observacional, o que dificulta o estabelecimento de uma relação de causalidade e no número reduzido da amostra com todos os participantes coreanos, o que não permite conclusões a larga escala. O método utilizado para avaliação de massa muscular foi a bioimpedância quando a DEXA e RM são considerados melhores métodos de avaliação da composição corporal.<sup>19</sup>

No estudo de Osaka T *et al*<sup>10</sup> 2018, o biomarcador em estudo foi a relação creatinina/cistatina C (*cre/cisC*) como potencial biomarcador de sarcopenia. Apesar da média de idades deste estudo ser superior a 65 anos, o estudo foi incluído por ter havido uma divisão entre grupos em mais e menos de 65 anos e ter sido feita uma análise dos resultados para cada grupo. Toda a população do estudo era diabética com HbA<sub>1c</sub> média de 7,1%, valores que considerámos como doença metabólica controlada segundo as recomendações da ESC/EASD 2019. Neste estudo, a creatinina, de forma isolada, não teve associação com sarcopenia para nenhum dos grupos, e a relação *cre/cisC* apenas teve uma relação inversa com sarcopenia para o grupo com mais de 65 anos, sem qualquer relação na nossa população alvo. Algumas das limitações do estudo são a sua natureza observacional, que não permite um bom controlo de variáveis externas e a presença de grupos controlo que permitam uma maior confiança nos resultados. O uso de BIA como método de avaliação de massa



**Figure 1.** Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática

muscular também foi considerado uma limitação, uma vez que não é o método *gold standard* para análise de composição corporal. Outra limitação encontrada foi o facto de apenas 8,8% da população do estudo ter sarcopenia (3,0 % da população jovem).

No estudo de Hettwer S *et al*<sup>4</sup> 2013 foi analisado o fragmento c-terminal da agrina (CAF) numa coorte indiana com sarcopenia, comparativamente a uma coorte saudável de dadores de sangue suíços (grupo controlo). O grupo com sarcopenia tinha mais de 65 anos e o grupo controlo idades compreendidas entre os 19 e os 74 e subdividido em vários

grupos (19-29 anos; 30-39 anos; 40-49 anos; 50-59 anos; 60-69 anos e 70-74 anos). Dado o nosso critério de inclusão ser a análise da população com menos de 65 anos, apenas serão discutidos nesta revisão os dados relevantes que foram possíveis retirar da análise do grupo controlo dos 19 aos 59 anos. Nesse sentido, o que podemos concluir dessa análise é que o valor de CAF, foi significativamente mais baixo no grupo 19-29 anos comparando com os restantes subgrupos do controlo saudável.

O estudo de Semba RD *et al* 2020<sup>7</sup> mostrou uma relação positiva entre o GDF-15 e a idade, tempo a percorrer 400 m

e uma relação inversa com a massa muscular esquelética apendicular (ASM), força de preensão palmar, velocidade de marcha e a pontuação de uma bateria de testes de desempenho físico. Após ajuste para a idade mantiveram-se as mesmas associações à exceção do teste de preensão palmar. Ou seja, parece existir uma associação positiva entre valores de GDF-15 elevados e piores resultados de função muscular, no entanto, ao não ter sido utilizada uma classificação de sarcopenia no estudo (e apenas avaliação individual de marcadores musculares) não nos foi possível concluir uma relação direta sarcopenia-GDF15.

No estudo de Moaddel R *et al*<sup>2</sup> 2016 verificou-se uma relação negativa entre a qualidade muscular e a isoleucina, leucina, triptofano, insulina em jejum e índice HOMA, e uma relação positiva com a putrescina, parte dos glicofosfolípidos testados, o rácio putrescina/ornitina (indicativo da atividade de descarboxilase da ornitina) e o rácio quinurenina/triptofano (indicativo da atividade da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e do triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) ambos responsáveis pela degradação do triptofano em quinurenina).

No estudo de Watanabe S *et al*<sup>5</sup> 2015, verificou-se uma tendência crescente do C1q, TNF-alfa e IL-6 com a idade. Em ambos os sexos, valores superiores de C1q estavam associados a piores resultados de massa e força muscular, à exceção da massa magra dos membros superiores, sem diferenças nas mulheres. Um resultado interessante neste estudo, é que os valores de C1q foram associados de forma independente a piores resultados na área transversal da coxa após ajuste para as concentrações de TNF-alfa e IL-6, o que não se verificou na análise do TNF-alfa e IL 6 de forma independente. Estes resultados levam-nos a crer que o C1q tem uma relação com parâmetros de massa muscular de forma independente.

No estudo de Hofmann M *et al*<sup>14</sup> 2015, apenas são discutidos os valores relevantes do grupo controlo jovem por ser o que pertence aos nossos critérios de inclusão. De forma geral o grupo jovem teve melhores resultados de massa, força e função muscular que o grupo idoso. O IGF-1 mostrou ser mais elevado no grupo jovem comparando com o grupo idoso, tivessem ou não as mulheres desse grupo sarcopenia ou dinapenia. Para além da relação com a idade, o IGF-1 relacionou-se positivamente também com a massa muscular. Já o GDF-15 foi superior no grupo de idosas, com ou sem dinapenia ou sarcopenia comparativamente ao grupo jovem, com valores mais elevados para piores resultados de massa, força e função muscular. Um dado importante a destacar é que tanto o IGF-1 como o GDF-15 tiveram associação a parâmetros musculares isolados para todas as idades, mas sem diferença dentro grupo idoso quando utilizadas as

definições de sarcopenia/dinapenia, o que pode estar relacionado com os critérios definidos terem em conta um conjunto de características e pontos de corte distintos da avaliação isolada de biomarcadores de força, massa e função muscular. Uma avaliação interessante realizada neste estudo foi a análise do peso das variáveis em estudo na massa muscular e função física, sendo a idade e a massa gorda as variáveis com mais impacto, os biomarcadores no seu conjunto responsáveis apenas por 2,9% da massa muscular, e o IGF-1 o único com significado estatístico. As principais limitações deste estudo são ser apenas em mulheres, não ser utilizada a definição de dinapenia/sarcopenia no grupo jovem e ser um estudo observacional, o que dificulta o estabelecimento de relações causa-efeito.

O estudo de Kim TN *et al*<sup>6</sup> 2018, verificou que valores mais elevados de triglicéridos e inferiores de HDL associaram-se a uma diminuição da massa muscular. Já os valores da isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada (sRAGE) tiveram uma associação direta com a massa muscular e mesmo após ajuste para potenciais confundidores, o sRAGE associou-se positivamente com a relação ASM/índice de massa muscular (IMC), ou seja, aumenta para valores mais elevados de ASM e menores de IMC. Limitações deste estudo são a sua natureza observacional que mais uma vez não nos permite com mais confiança estabelecer relações de causa efeito, ter apenas sido avaliada a massa muscular e descartada a importância da qualidade e força muscular, ter sido realizado apenas em população asiática com característica diferentes das portuguesas e não existir uma definição de sarcopenia, mas apenas de massa muscular diminuída *versus* normal.

## Discussão

Uma das miocinas que tem vindo a ser estudada nos últimos tempos é a irisina sérica, um péptido proveniente da clivagem do domínio tipo III da fibronectina contendo a proteína 5.<sup>20,21</sup> Apesar de os estudos com a irisina não serem consistentes, estudos recentes têm mostrado uma associação inversa entre a irisina e sarcopenia em mulheres pós-menopausa.<sup>22</sup> No estudo de Chang JC *et al*<sup>13</sup> 2017 os resultados estão a favor da evidência atual que aponta a irisina sérica como um potencial biomarcador de sarcopenia e permitem-nos aferir uma relação válida para a população alvo desta revisão.<sup>23</sup> No entanto, o facto de a amostra ser apenas coreana, uma população com características físicas, culturais e de estilo de vida diferentes da população portuguesa, não nos permite concluir que esses mesmos resultados e valores de corte apresentados sejam válidos para a nossa população.

Tabela 1 - Resumo dos resultados.

Autor, ano, referência	População	Tipo de estudo	Biomarcador	Avaliação da massa e função musculares	Resultados	Observações
Chang JC <i>et al</i> <sup>13</sup> 2017	Coreia do Sul 715 participantes 18-90 anos 3 grupos: Jovens (18-34 anos) Meia-idade (35-64 anos) Idosos (≥65 anos)	EOT	IS	Massa muscular: Bioimpedência. calculando o SMI (kg/m <sup>2</sup> )  Força muscular: teste de preensão palmar com um dinamómetro	Relação (-) idade/IS ♂♀ IS idosos < IS jovens ; IS idosos < IS meia idade  IS < pré SP e SP vs grupo saudável; IS < grupo com SP vs pré SP nos ♂  Após ajuste idade e sexo: níveis baixos de IS relacionados com pré-SP (OR:0,40 (0,24-0,66) e SP (OR:0,22 (0,08-0,1)).	SP definida com base no consenso asiático para SP
Osaka T <i>et al</i> <sup>10</sup> 2018	Japão 285 participantes: 159 ♂ (8 com SP); 126 ♀ (17 com SP) Idade média: 66,2 2 grupos: Jovens (<65 anos) Idosos (≥65 anos)	EOT	rácio creatinina cre/cisC	Massa muscular: - bioimpedância - SMI (kg/m <sup>2</sup> ) Força muscular: teste de preensão palmar com um dinamómetro	Cre sem relação com SP  Relação cre/cisC associada a um risco inferior de SP (OR por 0,01 de aumento: 0,97 (0,94-0,99)  Após agruparem os participantes: jovens (<65 anos) sem relação.	SP definida com base nas recomendações da sociedade japonesa de hepatologia
Hettwer S <i>et al</i> <sup>4</sup> 2013	Índia e Suíça Grupo SP: 73 participantes (65-87 anos) Grupo AMC: 60 participantes (65-88 anos) Grupo controlo: 169 participantes (19-74 anos)	ECC	CAF	Sem avaliação no grupo <65 anos	CAF: Valor mais baixo no grupo 19-29 anos vs Grupo 30-39 anos e vs Grupo 60-60 anos	Incluído grupo controlo jovem:19- 29; 30-39; 40-49 e 50-59 anos  Sem definição de SP no grupo incluído na revisão
Semba RD <i>et al</i> <sup>7</sup> 2020	EUA 194 participantes Idades: 22-93 anos Idade média: 59,1anos	EOT	GDF-15	Massa muscular: DEXA  Força muscular: força de preensão palmar Função muscular: - Teste de velocidade da marcha 6 m - Tempo de marcha 400 m - BTAD	GDF-15: - Relação (+) com a idade (CP: 0,78) e o tempo a percorrer 400 m (CP: 0,54) - Relação (-) com a ASM (CP: -0,19), a força de preensão palmar (CP: -0,32), a velocidade da marcha (CP: - 0,32) e a pontuação da BTDA (CP: -0,50).  Após ajuste para idade e etnia: - GDF-15 (+) associado ao tempo a percorrer 400 m - GDF-15 (-) associado ao teste de velocidade da marcha e a pontuação de desempenho físico	Não é utilizada uma classificação para SP, medem apenas biomarcadores relacionados com SP

Moaddel R <i>et al</i> <sup>2</sup> 2016	EUA 158 participantes: 50-95 anos 79 pares CC, agrupados por idade ( $\pm 2,5$ anos), sexo e altura ( $\pm 1,5$ cm). 50-59 anos: 14 +14 CC 60-69 anos: 23 +23 CC 70-79 anos: 19 + 19 CC 80+ anos: 23 +23 CC	ECC	126 metabolitos	Força muscular: força de extensão do joelho  Massa muscular: área transversal da coxa (TC)  Qualidade muscular: Rácio força de extensão do joelho/ área transversal da coxa (TC)	Qualidade muscular: relação (-) com: - Isoleucina, leucina e triptofano - índice de HOMA  Relação (+) com: - Putrescina; glicerofosfolipídios ,FC aa: C32:2, C34:3, C34:4 e C42:4, PC ae: C34:1, C38:1, C38:2 C38:, C40:2, C40:3, C40:4, C40:5, C42:1, C42:3, C42:4,, C42:5, C44:3, C44:4 e LisoPC acil (a) C16:1, C18:1 e C18:2 - Rácio putrescina/ornitina - Rácio quinurenina/triptofano	Não é utilizada uma classificação para SP, medem apenas biomarcadores relacionados com SP  Utilizados valor $p > 0,05$ com significado estatístico
Watanabe S <i>et al</i> <sup>5</sup> 2015	Japão 131 participantes (69 ♂ e 62 ♀)  Idades: 20 -81 anos  2 grupos: 66 Jovens (<40 anos)  Média de idades: 22,1 $\pm$ 0,5 anos  65 Meia idade e idosos ( $\geq 40$ anos)  Média de idades: 63,1 $\pm$ 1,3 anos	EOT	C1q sérico  TNF alfa  IL-6	Massa muscular: -membros inferiores e superiores por DEXA -área transversal do quadríceps e isquiotibiais por RM  Força muscular: força de extensão e flexão do joelho	C1q, TNF alfa, e IL-6 mais elevados nos indivíduos de meia idade e idosos vs jovens  ♂: C1q (-) relacionado com a área transversal da coxa, massa magra dos membros superiores e inferiores e a força isométrica de flexão e extensão da perna  ♀: C1q (-) relacionado com a área transversal da coxa ( $p < 0,05$ ), massa magra dos membros inferiores ( $p < 0,05$ ) e a força isométrica de flexão e extensão da perna  Após ajuste para as concentrações de TNF alfa e de IL6: C1q independentemente associada a uma pior área transversal da coxa	Não é utilizada uma classificação SP, medem apenas biomarcadores relacionados com SP
Hofmann M <i>et al</i> <sup>14</sup> 2015 (14)(14)	Viena de Áustria 98 participantes ♀ 17 jovens: 22-28 anos (controlo) 81 idosas: 65-92 anos	EOT	Miostatina  Foslistatina,  Activina A  GDF-15	Massa muscular: bioimpedância- SMI  Força muscular: Força de preensão palmar  Performance física: -Força máxima de extensão do joelho	IGF-1 sérico inferior para todos os grupos de idosas com ou sem dinapenia/SP vs o grupo jovem.  IGF-1 diminui com a idade e aumenta com a massa muscular  GDF-15 superior para todos os grupos de idosas com ou sem dinapenia/sarcopenia vs o grupo jovem GDF-15 (+) com a idade e (-) com a massa muscular ( $p <$ 0,01), força de preensão	Apenas as idosas foram divididas em dinapenicas grave/ligeira/ não dinapenicas pelo torque máximo de extensão do joelho e em SP/ não SP com base nos critérios do EWGSOP 2010  No grupo jovem

			IGF-1	-Teste da cadeira -Teste de marcha por 6 minutos, e o teste de velocidade da marcha por de 6	palmar ( $p < 0,01$ ), velocidade da marcha ( $p < 0,01$ ), teste da marcha por 6 minutos e massa gorda.  Folistatina, activina A e miostatina  Folistatina sérica (+) com o teste da cadeira ↔  Biomarcadores em conjunto-Explicam 2,9% das variações da massa muscular. IGF-1 a única variável com significado estatístico.  - Sem significado na <i>performance</i> física	apenas medidos parâmetros musculares
Kim TN <i>et al</i> <sup>6</sup> 2018	390 participantes (153 ♂ e 237 ♀) >40 anos 313: Massa muscular normal -média de idades:55,3±11,1 anos 77: Massa muscular diminuída:média de idades - 60,5±10,6 anos	EOT	sRAGE  - Colesterol total e HDL  - Glicose em jejum  - HOMA- IR  - PCR de alta sensibilidade	Massa muscular: - DEXA - ASM (soma da massa magra dos braços e pernas)	Grupo massa muscular diminuída: sRAGE inferior 0,76 (0,60-1,00) ng/mL vs grupo com massa muscular normal 0,87 (0,67-1,15) ng/mL  Glicose em jejum superior ((96,0 (92,0-104,0)) grupo massa muscular diminuída vs grupo normal ((93,0 (88,0-102,0) mg/dL))  HOMA-IR superior ((2,3 (1,8-3,1)) grupo massa muscular diminuída vs grupo normal ((1,9 (1,3 -2,4))  Triglicédeos superior ((114,0 (100,0-171,0)) vs grupo normal ((106,0 (79,0,-157,0) mg/dL)  Colesterol HDL inferior ((51,0 (44,0-60,0)) vs grupo normal ((54,0 (46,0 -65,0) mg/dL)  PCR de alta sensibilidade ↔  Regressão logística após ajuste para múltiplas variáveis: - Associação positiva entre a relação ASM/IMC e o sRAGE	A massa muscular diminuída foi definida com base na distribuição da ASM/BMI, classificação proposta pela "Foundation for the National Institutes Sarcopenia Project."

IS: irisina sérica; EOT: estudo observacional transversal; ECC: estudo caso controlo; SP: sarcopenia; m: metros; (+): relação positiva; (-) relação negativa; SMI: índice de massa de músculo-esquelético; OD: *odds ratio*; DEXA: densitometria; CRE: creatinina sérica; cisC: cistitina C; CAF: fragmento C-terminal da agrina; GDF 15: fator de crescimento e diferenciação celular 15; CP: correlação de pearson; FC: fosfatidilcolina; aa: diacil; ae: acil alquil; C1q: proteína C1q do complemento; vs: *versus*; TNF alfa: fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; TC: tomografia computadorizada; BTAD: bateria de testes de avaliação do desempenho físico; HOMA: índice de avaliação de resistência à insulina; RM: ressonância magnética; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; sRAGE: isoforma solúvel do recetor dos produtos finais de glicação avançada; PCR: proteína C reativa; ASM: massa muscular esquelética apendicular; HDL: lipoproteína de elevada densidade; ASM/BMI: massa muscular apendicular/índice de massa corporal; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People

O rácio creatinina sérica/cistatina C também sido proposto como biomarcador de sarcopenia.<sup>20,24</sup> A creatinina sérica é uma proteína exclusiva do músculo-esquelético, e como tal, influenciada pela composição corporal. Adicionalmente, a cistatina C, uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular com capacidade proteolítica, é libertada por todas as células nucleadas. No entanto, um estudo recente não mostrou relação com sarcopenia, sendo os resultados ainda inconsistentes.<sup>25,26</sup> O estudo de Osaka T *et al*<sup>10</sup> 2018, vai ao encontro destes resultados inconsistentes, não demonstrando uma relação entre o rácio cre/cisC com sarcopenia no grupo com <65 anos, o que poderá estar associado ao fato da população com sarcopenia ser de apenas 3%, não permitindo o tamanho reduzido da amostra retirar conclusões fiáveis. Para além disso, a presença e tempo de evolução da diabetes, com possíveis implicações na função renal, pode alterar os valores de creatinina analisados neste estudo, pelo que a falta de controlo de variáveis externas e a definição utilizada para sarcopenia não permitem elaborar conclusões consistentes.

Tem vindo a ser sugerido que a disfunção da placa neuromuscular pode estar associada a um aumento da clivagem proteolítica da agrina, uma proteína sintetizada pelas células nervosas da placa motora e responsável pela estabilização do recetor de acetilcolina.<sup>(20)</sup> A clivagem da agrina pode ser medida no soro pelo fragmento C-terminal da agrina (CAF), tendo alguns estudos mostrado níveis séricos superiores de CAF em pessoas com sarcopenia.<sup>20,27</sup> De destacar um estudo<sup>28</sup> que mostrou níveis séricos superiores de CAF em pessoas idosas com sarcopenia ( $4,71 \pm 2,60$  ng/mL), quando comparados com pessoas da mesma idade sem sarcopenia ( $2,64 \pm 0,97$  ng/mL). No estudo de Hettwer S *et al*<sup>4</sup> 2013, apenas na coorte indiana, com diagnóstico de sarcopenia, foram avaliados parâmetros musculares, pelo que a única conclusão que podemos retirar deste artigo é que parece existir um aumento do CAF com a idade mesmo na população considerada saudável, neste caso o grupo controlo. No entanto, ao não terem sido avaliados os parâmetros musculares no grupo controlo saudável, não sabemos se nesse grupo, apesar de considerado jovem e saudável, existiam participantes com sarcopenia, pelo que não podemos inferir com certeza que o aumento se deve apenas a alterações da placa neuromuscular expectáveis de um envelhecimento saudável ou se existiam variáveis externas não quantificadas que possam ser potenciais vieses.

O fator de diferenciação de crescimento 5 (GDF-15), membro da superfamília TGF-beta, tem mostrado ter um papel supressor no crescimento muscular e ser responsável por mecanismos da anorexia fisiológica da idade.<sup>20,29</sup> No estudo de Semba RD *et al* 2020,<sup>7</sup> a associação do GDF-15 a resultados desfavoráveis de função muscular vai o

encontro dessa mesma evidência, realçando a possível relevância futura deste biomarcador na identificação precoce de alterações na função muscular num leque vasto de idades, desde os jovens adultos aos idosos. No entanto, são necessários mais estudos que permitam validar uma associação entre anorexia, sarcopenia e biomarcador GDF-15.

No estudo de Moaddel R *et al*<sup>2</sup> 2016, A relação negativa entre a isoleucina e leucina, aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), e a qualidade muscular, poderá dever-se à existência de uma maior degradação muscular como forma de obtenção de energia.<sup>30</sup> Em relação à associação com a insulina em jejum, o mecanismo esperado seria um aumento da captação de BCAAs pelo músculo-esquelético, e como tal um menor valor plasmático, o que não se verificou neste estudo. Neste sentido os autores sugeriram que este resultado pode refletir uma dificuldade no transporte de aminoácidos e/ou diminuição da atividade da desidrogenase mitocondrial, com uma consequente dificuldade na captação de aminoácidos pelo músculo e aumento dos níveis circulantes. No entanto, para se confirmar esta hipótese colocada pelos autores seriam necessários estudos em que avaliassem o tecido muscular em paralelo com os biomarcadores serológicos. Os glicofosfolípeidos mostraram uma associação negativa com a qualidade muscular o que pode estar associado a uma disfunção mitocondrial muscular, segundo os autores. Em relação ao triptofano, que circula de forma livre e ligado a albumina, foi medido na sua forma total, e não apenas o triptofano livre, o que pode ser uma limitação. Como forma de avaliar a metabolização do triptofano foi medido o rácio quinurenina/triptofano, que permite uma medição indireta da atividade da TDO, enzima que determina a quantidade de triptofano da dieta que passa da circulação portal para a circulação sistémica e é responsável por mais de 95% da degradação de triptofano em quineurina.<sup>31</sup> Segundo os resultados deste estudo, uma melhor qualidade muscular está associada a uma maior relação quinurenina/triptofano, que por sua vez está aumentada na presença de uma atividade aumentada da TDO, enzima que degrada o triptofano em quineurina. Estes resultados apontam para que quanto mais ativa estiver a TDO, melhor qualidade muscular. Outro rácio avaliado foi o putrescina/ornitina, que reflete uma melhor qualidade muscular quanto mais elevados os seus valores.<sup>2</sup> Estas aminas têm sido relacionadas a mecanismos de crescimento e proliferação celular, com papel na longevidade.<sup>32,33</sup> A via de síntese das poliaminas começa com a síntese de ornitina através da arginina, sendo através da descarboxilase da ornitina (OCD) produzida a putrescina.<sup>2</sup> Neste sentido parece existir uma relação positiva entre a OCD e a qualidade muscular.<sup>2</sup> O tamanho da amostra, o facto de não existir uma definição

de sarcopenia e a possível interferência de variáveis externas, como estados inflamatórios, podem ser potenciais confundidores neste estudo. Estudos longitudinais em larga escala poderiam ser úteis para esclarecer alguns dos mecanismos subjacentes aos resultados encontrados.

No estudo de Watanabe S *et al*<sup>5</sup> 2015, verificou-se uma tendência crescente do C1q, TNF-alfa e IL-6 com a idade. Estes resultados vão ao encontro do conhecimento existente do próprio processo de envelhecimento poder levar ao aumento de alguns biomarcadores, como a proteína C1q do complemento (C1q), através da ativação da via de sinalização Wnt no músculo, resultando em fibrose e responsável pela perda de força e massa muscular associada a idade, aumento esse que pode ser contrabalançado através de exercícios de força.<sup>5</sup> A elevação do TNF-alfa e IL-6, pode estar associada ao aumento dos mecanismos inflamatórios com a idade, que apesar de não serem específicos do músculo podem ter influência no seu funcionamento ao promoverem o catabolismo muscular.<sup>34</sup>

A associação dos valores de C1q a piores resultados de massa e força muscular, com exceção da massa magra dos membros superiores nas mulheres, pode dever-se a diferenças hormonais e de distribuição de gordura entre géneros.<sup>35</sup> A associação da C1q a parâmetros musculares de forma independente tornam este biomarcador um potencial forte candidato a ser utilizado em estádios precoces de sarcopenia.

As ações no crescimento e regeneração muscular da GH são mediadas pelo IGF-1 ou pela GH localmente.<sup>20</sup> Em relação ao IGF-1, uma somatomedina C, mediadora de crescimento e regeneração muscular, ativa o fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) e, conseqüentemente, da proteína cinase B (Akt), o que leva a hipertrofia muscular e inibição de vias responsáveis pela atrofia muscular.<sup>20,36</sup> No estudo de Hofmann M *et al*<sup>14</sup> 2015, o IGF-1 foi mais elevado no grupo jovem e teve uma associação positiva com a massa muscular, o que vai ao encontro dos resultados esperados. Por outro lado o GDF-15 foi superior no grupo de idosas e esteve associado a piores resultados de massa, força e função muscular, resultados que estão de acordo com o estudo de Semb RD *et al*<sup>7</sup> 2020, incluído nesta revisão, em que o GDF-15 esteve associado a piores resultados musculares, o que pode estar associado a um papel supressor no crescimento muscular e ser responsável por mecanismos da anorexia fisiológica da idade. Todos biomarcadores analisados, no seu conjunto, foram responsáveis apenas por 2,9% da massa muscular, e o IGF-1 o único com significado estatístico. Estes últimos resultados levam-nos a refletir sobre o real impacto da análise destes biomarcadores na prática clínica que talvez

não tenham uma relação custo-efetividade suficientemente boa para que sejam implementados.

No estudo de Kim TN *et al*<sup>6</sup> 2018 demonstrou uma relação negativa entre a dislipidemia e a obesidade na massa muscular, assim como uma associação positiva entre o sRAGE e a relação ASM/índice de massa muscular (IMC). Estes resultados reforçam os estudos recentes que têm mostrado que os produtos finais de glicação avançada (AGEs) se acumulam no músculo com a idade, ativando vias inflamatórias e de stress oxidativo responsáveis pelo desenvolvimento de sarcopenia.<sup>37</sup> Os recetores solúveis dos AGEs funcionam como um regulador e neutralizador dos AGEs e conferindo um efeito protetor a nível muscular.

Esta revisão apresenta algumas limitações, tais como, a heterogeneidade da definição de sarcopenia e de biomarcadores analisados entre os estudos incluídos, o que não nos permite retirar conclusões e comparações sólidas, nem fazer uma análise estatística. A grande parte dos estudos incluídos são observacionais e restringem-se a populações não europeias, como a asiática e dos EUA, populações com características genéticas, culturais e de estilo de vida diferentes, pelo que os seus resultados não devem ser transportados para a população portuguesa. Como ponto forte destaca-se ser um estudo que na opinião dos autores tem uma metodologia rigorosa e que é inovador, pois avalia a utilização de biomarcadores numa população adulta jovem e meia idade, ao invés da grande maioria das revisões existente que se foca essencialmente na população idosa.

Avaliando todos os estudos desta revisão sistemática, o GDF-15, a isoleucina, a leucina, o triptofano, a insulina em jejum, o índice HOMA, os triglicérides e o C1q associaram-se a piores resultados de avaliação muscular enquanto que a irisina sérica, o rácio putrescina/ornitina, o rácio quinurenina/triptofano, o HDL, o IGF-1 e o sRAGE mostraram uma relação positiva com os parâmetros musculares avaliados. Apesar de o resultado desta revisão não ser suficientemente robusta para definir um único biomarcador precoce isolado de sarcopenia alterações destes valores na clínica juntamente com a avaliação física podem fazer suspeitar de quais os indivíduos que beneficiam de uma vigilância mais apertada. Por outro lado, estes resultados abrem terreno para a necessidade de mais pesquisa de qualidade na área que permita implementação clínica destes biomarcadores e futuras recomendações na área.

Avaliando os artigos com base na classificação SORT,<sup>15</sup> todos têm um nível de evidência 2 (evidência centrada no doente de limitada qualidade), tendo estes resultados

**Table 2** - Avaliação do nível de evidência com base na classificação SORT

Autor, ano, referência	NE/SORT
Chang JC <i>et al</i> <sup>13</sup> 2017	2
Osaka T <i>et al</i> <sup>10</sup> 2018	2
Hettwer S <i>et al</i> <sup>4</sup> 2013	2
Semba RD <i>et al</i> <sup>7</sup> 2020	2
Moaddel R <i>et al</i> <sup>2</sup> 2016	2
Watanabe S <i>et al</i> <sup>5</sup> 2015	2
Hofmann M <i>et al</i> <sup>14</sup> 2015(14)	2
Kim TN <i>et al</i> <sup>6</sup> 2018	2

NE: nível de evidência SORT: *Strenght of Recommendation Taxonomy*

uma força de recomendação B (recomendação com evidência centrada no doente de qualidade inconsistente ou limitada) (Tabela 2) e com base na ferramenta AMSTAR 2 a revisão foi classificada como tendo moderada qualidade.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

*Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship. Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.*

## Referências / References

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16-31.
- Moaddel R, Fabbri E, Khadeer MA, Carlson OD, Gonzalez-Freire M, Zhang P, et al. Plasma Biomarkers of Poor Muscle Quality in Older Men and Women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:1266-72. doi: 10.1093/gerona/glw046.
- Mónica Sousa PC, Vitor, H.Teixeira, José Soares. Sarcopénia, músculo e nutrição. RCPD 2012 consultado em maio de 2022 - [https://rpd.fade.up.pt/\\_arquivo/artigos\\_soltos/2012-2/07.pdf](https://rpd.fade.up.pt/_arquivo/artigos_soltos/2012-2/07.pdf)
- Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, Farina C, Ahmed S, Fariello R, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol*. 2013;48:69-75.
- Watanabe S, Sato K, Hasegawa N, Kurihara T, Matsutani K, Sanada K, et al. Serum C1q as a novel biomarker of sarcopenia in older adults. *FASEB J*. 2015;29:1003-10. doi: 10.1096/fj.14-262154.
- Kim TN, Park MS, Lee EJ, Chung HS, Yoo HJ, Kang HJ, et al. The association of low muscle mass with soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE): The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34. doi: 10.1002/dmrr.2974.
- Semba RD, Gonzalez-Freire M, Tanaka T, Biancotto A, Zhang P, Shardell M, et al. Elevated Plasma Growth and Differentiation Factor 15 Is Associated With Slower Gait Speed and Lower Physical Performance in Healthy Community-Dwelling Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75:175-80. doi: 10.1093/gerona/glz071.
- Peng LN, Lee WJ, Liu LK, Lin MH, Chen LK. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:635-42.
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Montagnana M. Biological markers in older people at risk of mobility limitations. *Curr Pharm Des*. 2014;20:3222-44.
- Osaka T, Hamaguchi M, Hashimoto Y, Ushigome E, Tanaka M, Yamazaki M, et al. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:52-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.025.
- Ingenbleek Y. Plasma Transthyretin as A Biomarker of Sarcopenia in Elderly Subjects. *Nutrients*. 2019;11:895. doi: 10.3390/nu11040895.

12. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016 1;85:1-8. doi: 10.1016/j.exger.2016.09.007.
13. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, Park KS, Kim N, Kong ID. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2266-73.
14. Hofmann M, Halper B, Oesen S, Franzke B, Stuparits P, Tschan H, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, members of the TGF-beta superfamily and follistatin do not reflect different stages of dynapenia and sarcopenia in elderly women. *Exp Gerontol.* 2015;64:35-45.
15. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17:59-67.
16. Shea BJ, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358:j4008.
17. Page MJ, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
18. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:300-7.e2. doi: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.19. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med.* 2018;66:1-9. doi: 10.1136/jim-2018-000722.20. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.
21. Mónica Sousa PC, Vítor H. Teixeira, José Soares. Sarcopénia, músculo e nutrição. RPCD2012. consultado em maio de 2022 - [https://rpcd.fade.up.pt/\\_arquivo/artigos\\_soltos/2012-2/07.pdf](https://rpcd.fade.up.pt/_arquivo/artigos_soltos/2012-2/07.pdf)
22. McKee A, Morley JE, Matsumoto AM, Vinik A. Sarcopenia: an endocrine disorder? *Endocr Pract.* 2017;23:1140-9. doi: 10.4158/EP171795.RA
23. Park HS, Kim HC, Zhang D, Yeom H, Lim SK. The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine.* 2019;64:341-8.
24. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45:2288-301. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.024.
25. Wolfe RR. Optimal nutrition, exercise, and hormonal therapy promote muscle anabolism in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2006;202:176-80. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.08.018.
26. Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA, Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E620-6. doi: 10.1152/ajpendo.2000.278.4.E620.
27. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:337-9. doi: 10.1016/j.cger.2011.03.003
28. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, Farina C, Ahmed S, Fariello R, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol.* 2013;48:69-75. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.002.
29. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Cesari M, Pesce V, et al. The "BIOMarkers associated with Sarcopenia and PPhysical frailty in Elderly pErsons" (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods. *Eur J Intern Med.* 2018;56:19-25.
30. Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M, Harris RA. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *J Nutr.* 2004;134:1583S-7S. doi: 10.1093/jn/134.6.1583S.
31. Zoga M, Oulis P, Chatzipanagiotou S, Masdrakis VG, Pliatsika P, Boufidou F, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune changes under antidepressive treatment in major depression in females. *In Vivo.* 2014; 28:633-8.
32. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29:11-7.
33. Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr.* 2005;24:184-97. doi: 10.1016/j.clnu.2004.11.001.
34. Caron AZ, Haroun S, Leblanc E, Trens F, Guindi C, Amrani A, et al. The proteasome inhibitor MG132 reduces immobilization-induced skeletal muscle atrophy in mice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:185. doi: 10.1186/1471-2474-12-185.
35. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012;3:13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13.
36. Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. The intriguing regulators of muscle mass in sarcopenia and muscular dystrophy. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:230. doi: 10.3389/fnagi.2014.00230.
37. Eguchi Y. Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: aging marker dynamics. *J Women Aging.* 2021;33:328-40. doi: 10.1080/08952841.2019.1697161.