

Tab af muskelfunktion og muskelmasse

– sarkopeni og effekten af fysisk træning



Tab af muskelfunktion og muskelmasse
– sarkopeni og effekten af fysisk træning

© Sundhedsstyrelsen, 2023.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Redigeret af:
Anders Nedergaard
Jørn Wulff Helge
Flemming Dela
Charlotte Suetta
Morten Tange Kristensen
Per Aagaard
Michael Kjær
Abigail Mackey
Anders Karlsen

Elektronisk ISBN: 978-87-7014-569-5

Sprog: Dansk
Version: 1.0
Versionsdato: 22.09.2023
Foto: Adobe Stock

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
Oktober 2023

Indhold

Forord	6
Resume	7
Afgrænsning og formål.....	7
Tab af muskelmasse, muskelstyrke og funktionalitet gennem livet	7
1. Afgrænsning og formål	10
1.1. Intro	10
1.2. Fra naturlige aldersforandringer til sygdom?	10
1.3. Muskelsvigt og diagnoser	11
1.3.1. Hvor hyppigt forekommer sarkopeni?	14
1.4. Grænseflader til andre tilstande med tab af muskelfunktion	14
1.4.1. Overvægtig sarkopeni	14
1.4.2. Kakeksi.....	14
1.4.3. Underernæring.....	15
1.5. Sarkopeni i Danmark	16
1.6. Opsamling	18
2. Tab af muskelmasse, muskelstyrke og funktionalitet gennem livet	19
2.1. Intro	19
2.2. Tab af muskelmasse med stigende alder	20
2.2.1. Måling af muskelmasse.....	20
2.2.2. Lean Body Mass.....	20
2.2.3. Appendicular Lean Mass vs. Lean Body Mass.....	20
2.2.4. Ændring i muskelmasse med stigende alder	21
2.2.5. Differentieret effekt af aldring på tværs af kroppens muskler.....	22
2.3. Ændring i muskelstyrke med stigende alder	23
2.3.1. Maksimal muskelkraft.....	23
2.3.2. Eksplosiv muskelstyrke (RFD).....	25
2.3.3. Maksimal muskelpower	26
2.4. Tab af balance og motorik med stigende alder	27
2.5. Ændring i fysisk funktionsevne med stigende alder	30
2.5.1. Rejse-sætte-sig test (eng.: "sit-to-stand", "chair rise" or "chair stand").....	30
2.5.2. Timed-up-and-go (TUG).....	31
2.5.3. Ganghastighed / gangtest.....	32
2.6. Sammenhængen mellem mekanisk muskelfunktion (styrke, power, RFD) og praktisk funktionsevne	33
2.6.1. Muskelpower.....	33
2.6.2. RFD.....	34
2.7. Opsamling	34

3. Hvad fører til sarkopeni, og hvad fører sarkopeni med sig?	36
3.1. Intro	36
3.2. Mulige årsagssammenhænge ved sarkopeni	37
3.3. Hvilke sygdomme og adfærd er forbundet med sarkopeni?	38
3.3.1. Fysisk aktivitet og sarkopeni	38
3.3.2. Anden sygdom og sarkopeni (sekundær sarkopeni)	40
3.3.3. Biomarkører og sarkopeni	41
3.3.4. Energi- og proteinindtag	42
3.3.5. Øvrig sundhedsadfærd og sarkopeni	43
3.4. Hvilke konsekvenser har tabet af muskelfunktion i forbindelse med sarkopeni?	43
3.4.1. Sarkopeni og dødelighed	43
3.5. Opsamling	44
4. Mekanismerne bag sarkopeni	45
4.1. Intro	45
4.2. Tab af muskelmasse	46
4.2.1. Tab af muskelfiberstørrelse	47
4.2.2. Tab af muskelfibre	47
4.2.3. Fald i muskelkvalitet	51
4.3. Ernæringsforhold - energi, protein og muskelmasse	53
4.3.1. "Anabolsk træghed" (eng., "anabolic resistance")	54
4.4. Endokrine forhold	54
4.5. Opsamling	55
5. Interventioner – behandling og forebyggelse	55
5.1. Introduktion	55
5.2. Træningsinterventioner	56
5.2.1. Progressiv styrketræning	56
5.2.2. Eksplosiv styrketræning vs. klassisk tung styrketræning	57
5.2.3. Andre træningsformer: Cardiometabolsk, fleksibilitet og funktionel træning	57
5.2.4. Superviseret eller ikke-superviseret træning?	58
5.2.5. Træningsdosering	59
5.3. Ernæringsinterventioner - protein- og kreatintilskud	60
5.3.1. Ernæringsinterventioner - protein- og aminosyresupplering med træning	60
5.3.2. Ernæringsinterventioner - protein- og aminosyresupplering uden træning	61
5.4. Medicinske interventioner	62
5.4.1. Vævsopbyggende præparater til potential behandling af sarkopeni	62
5.5. Opsamling	63
6. Perspektivering	64
6.1. Træning og fastholdelse af træning	64
6.2. Hvor skal træningen foregå?	65
6.3. Hvordan fastholdelse træningen	65

6.4. Forebyggelsespotentialer	65
6.5. Hvad skal træningen indeholde?.....	66
Ordlister og forkortelser.....	67
Referencer	70
Bilag A	85
Oversigt over metastudier på effekten af træningsinterventioner i raske og	85
sarkopeniske populationer	85
Bilag B	89
National Strength and Conditioning Association (NSCA) standpunkt om styrketræning af ældre	89
Bilag C	90
American College of Sports Medicine (ACSM) / American Heart Association (AHA).....	90
standpunktsartikel om træning af ældre	90

Forord

Sundhedsstyrelsen vil med denne publikation samle den viden, der er omkring aldringsprocesser i musklerne, herunder aftagende muskelstyrke og tab af muskelmasse (sarkopeni) hos raske ældre. Derudover beskrives, hvilke forebyggende tiltag, der kan gennemføres, hvor bl.a. ernæring og fysisk aktivitet kan medvirke til at forhindre eller udskyde de omtalte processer, som er naturlige og uundgåelige.

Efterhånden som man ældes, vil der helt naturligt være tab af både muskelmasse og tab af styrke i musklerne. Fra omkring 60-års alderen ses fx:
tab af fedtfri kropsmasse på 0,5-1,0% pr. år

- tab af maksimal muskelstyrke på 1-2% pr. år
- tab af eksplosiv muskelstyrke på 2-4% pr. år
- tab af balance og finmotorik

Disse faktorer bidrager samlet til nedsat funktionel præstationsevne, hvor både ganghastighed og evnen til at rejse sig fra en stol eller gå på trapper reduceres med fremskreden alder. Når disse faktorer optræder samtidig og leder til en betydelig svækkelse af det enkelte individ, taler man om sarkopeni.

For ældre borgere, der kan være skrøbelige eller ramt af sygdom, er det specielt vigtigt at have fokus på, hvordan tab af muskelmasse, muskelstyrke og funktionsevne forebygges. Både før processerne for alvor er gået i gang, og når de er gået i gang, er det vigtigt, at igangsætte forebyggende tiltag, der kan få borgeren tilbage mod tidligere bedre funktionsevne.

I takt med at borgere i Danmark bliver stadigt ældre, er det vigtigt at øge viden om, hvordan man kan forebygge disse biologiske aldringsprocesser i musklerne, så raske borgere kan blive godt rustet til at opretholde en så god funktionsevne som muligt gennem hele livet.

Det er Sundhedsstyrelsens forhåbning, at denne publikation kan bidrage til en detaljeret og nuanceret argumentation for, at netop styrketræning er vigtig for aldrende voksne og ældre - og set i et livsperspektiv også for yngre aldersgrupper. Det er vigtigt for at udskyde eller forhindre tab af muskelstyrke og -funktion samt muskelmasse hos borgerne og dermed forebygge, at de får et nedsat funktionsniveau, når de bliver ældre.

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke Center for Sund Aldring på Københavns Universitet ved Jørn Wulff Helge, redaktøren på denne publikation, Anders Nedergaard, samt de forskere, der har tilvejebragt grundlaget for denne publikation, for et godt samarbejde.

Niels Sandø

Enhedschef

Forebyggelse og Ulighed

Sundhedsstyrelsen

Resume

Afgrænsning og formål

Den muskulære præstationsevne toppe normalt, når man er i 20'erne. Derefter er den helt normale og naturlige udvikling et fremadskridende tab af både muskelstyrke, muskelmasse og muskelfunktion. Dette tab accelererer yderligere efter 50-60-års alderen. Hvis man har mindre muskelfunktion at tabe af, fordi den aldrig var særligt god, eller hvis tabet har været hurtigt fx pga. sygdom, så risikerer man at falde så langt ned i muskelfunktion, at man vil kalde det sarkopeni. Sarkopeni er karakteriseret ved, at man har tabt både muskelstyrke, muskelmasse og muskelfunktion i en sådan grad, at autonomi og selvhjulpethed er påvirket.

Tab af muskelmasse, muskelstyrke og funktionalitet gennem livet

I karakteriseringen af, hvad der sker, når muskler ældes, er der særligt fokus på muskelmassen, muskelstyrken og muskelfunktionen. Lige meget hvilke af disse kvaliteter man måler på, viser det sig, at der er en stor spredning, så de bedste 70-årige er bedre end de dårligst 20-årige. Men på tværs af alle disse parametre ser man et progressivt tab med alderen. Et langsomt tab gennem voksenlivet, der accelererer, når man bliver omkring 60 år.

Muskelmassen lader til at være mindst påvirket af alderen. Her ser man i danske populationer først signifikante fald helt oppe i 60'erne eller 70'erne og samlede fald på 25% fra ung voksen til livets sidste årtier. Kigger man i stedet på muskelstyrke, er tabet mere udtalt, særligt når man taler om eksplosiv muskelstyrke og evnen til at lave muskelkraft hurtigt. Langsom muskelkraft tabes med 1-2% per år fra cirka 60-års alderen, mens hurtig/eksplosiv muskelstyrke tabes med op til 3-4% per år fra samme alder. Man ser også på tværs af disse mål for muskelstyrke, at det samlede tab beløber sig oftest til over 50% fra ungdommen til livets sidste årtier. Tabet af muskelstyrke er altså væsentligt mere udtalt, end man kan forklare alene ved tab af muskelmasse.

Måling af muskelfunktionsevne sker i form af bevægelsestest, der ofte kan laves i hjemmet, og som har praktisk relevans for individets evne til at bevæge sig, fx i maksimal ganghastighed eller evnen til at sætte og rejse sig så mange gange som muligt på 30 sekunder. Disse tests tester i varierende grad både styrke, hurtighed, udholdenhed og balance. I disse tests ser man tab i samme størrelsesorden som for eksplosiv og hurtig muskelstyrke, og forskningen viser da også, at den hurtige eller eksplosive muskelstyrke er en stærkere determinant for præstationsevnen i funktionstest, i forhold til langsom muskelstyrke eller muskelmasse.

Hvad fører til sarkopeni, og hvad fører sarkopeni med sig?

Det at tabe så meget muskelmasse, muskelstyrke eller muskelfunktion, at det tæller som sarkopeni (upåagtet hvilke diagnosekriterier man bruger), er i sig selv forbundet med drastisk

øget dødelighed generelt - og i forbindelse med indlæggelse øget sygelighed og øget risiko for faldskader.

Når man kigger på, hvilke forhold sarkopeni eller dets fravær er forbundet med i tværsnit og retrospektivt, står det klart, at sarkopeni ikke blot er en konsekvens af utilstrækkelig træning og ernæring gennem ungdommen og voksenlivet. Samlet set er de kendte former for god sundhedsadfærd, for eksempel kost-rygning-alkohol-motion (KRAM) faktorerne, forbundet med lavere risiko for at udvikle sarkopeni senere i livet. Fysisk aktivitet gennem livet er forbundet med en lavere risiko for at udvikle sarkopeni senere i livet, men denne beskyttende effekt synes svagere end forventet (meget svagere end sammenhængen mellem sarkopeni og kroniske sygdomme). Denne sammenhæng kan være påvirket af det faktum, at fysisk belastning fra arbejde er forbundet med mere smerte og tab af bevægeapparatsfunktion, mens fysisk belastning fra fritidsaktiviteter beskytter mod dem. Svækket muskelfunktion og muskelmasse og dermed sarkopeni samvarierer ret stærkt med en lang række kroniske sygdomme, og det er svært at sige, i hvilket omfang sarkopeni er betinget af disse sygdomme, og i hvilket omfang disse sygdomme er betinget af sarkopeni, eller om der gemmer sig endnu mere komplekse årsagssammenhænge. Sarkopeni viser sig oftest som en del af et komplekst geriatrisk sygdomsbillede med en eller flere kroniske sygdomme.

Mekanismerne bag sarkopeni

Tabet af muskelmasse, man ser som en del af sarkopeni, kan forklares dels ved tab af hele muskelfibre og dels ved tab af muskelfiberstørrelse. Tabet af muskelfibre skyldes formentlig tabet af de enkelte muskelfibres motorneuroner, mens tabet af muskelfiber størrelse skyldes flere aldringsdefekter på muskelfiberniveau, for eksempel en svækket evne til at øge proteinsyntesen ved indtag af protein. Samtidig ser man fra 70-års alderen og frem, at en betragtelig del af musklerne fortrænges af bindevæv og fedt. Det skyldes formentlig, at musklernes regenerationsevne svækkes, og at den overordnede tilbøjelighed til at danne fedt- og bindevæv stiger, mens evnen til at danne muskelceller svækkes.

Det tidligere beskrevne tab af muskelfunktion, der er noget større end tabet af muskelmasse, kan i vid udstrækning forklares ved tabet af motorneuroner og den efterfølgende reorganisering af muskelfibrenes organisering i motorenheder. Denne reorganisering giver ophav til motorenheder, der ikke længere har en klar hurtig eller langsom profil, som de havde til at starte med. Det giver en dårligere koordination af muskelaktivering, hvilket i særlig høj grad kompromitterer evnen til at lave hurtige, kraftfulde bevægelser, men også evnen til at fastholde en lille kontinuert muskelspænding uden rystelser. Tilsammen forklarer disse forhold, hvorfor tabet af muskelstyrke og særligt den hurtige muskelstyrke er så meget større end tabet af muskelmasse, ligesom det forklarer, hvorfor balance og finmotorik påvirkes.

Interventioner - behandling og forebyggelse

Den klart mest effektive behandling af tab af muskelmasse, -styrke og -funktion er helt indiskutabelt styrketræning. Ernæringsinterventioner med øget indtag af protein og energi kan muligvis forstærke tilpasningerne til styrketræning, men effekterne er mindre udtalte

end man ser i unge. I studier med ernæringsinterventioner uden træning, ser effekterne af ernæring endnu svagere ud. På trods af intens interesse fra den farmaceutiske forskning og industri har det ikke vist sig muligt at behandle tab af muskelmasse, -styrke eller -funktion hos ældre med medicin. Adskillige store kliniske afprøvningsstudier er fejlet efter at have dokumenteret, at nok kan man øge muskelmassen hos svækkede eller syge ældre, men af endnu dårligt belyste årsager følger styrken og funktionsevnen ikke med. Følgelig er ingen lægemidler godkendt til behandling af sarkopeni på verdensplan.

Gamle muskler kan sagtens blive stærkere med styrketræning, omend effekterne på muskelmasse er svækket i de ældste ældre. Men effekterne på styrke og funktionsevne er altså markante. Set i lyset af årlige tab på 1-4% afhængig af, om man taler hurtig eller langsom styrke, svarer en styrkefremgang på 10 eller 20% til de sidste mange års tabte styrke.

Grundlæggende bør progressiv styrketræning for ældre se ud på samme måde som for yngre voksne. Der skal startes lettere og med lavere udmattelsesgrad, end man ville foreskrive unge, men der skal stadig være gradvis progression i belastning og udmattelsesgrad. Styrketræningen bør desuden særligt målrettes underkroppen, hvor tabet af muskelmasse og -styrke i ældre er mest udtalt og påvirker funktionsevnen mest.

1. Afgrænsning og formål

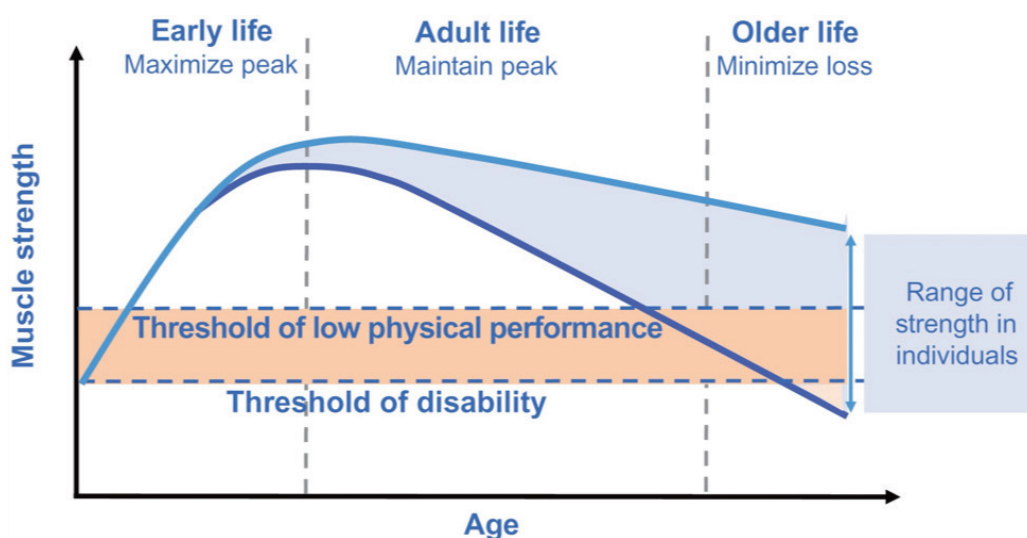
1.1. Intro

Menneskers muskulære funktionsevne toppe normalt i 20'erne, og med fremadskridende alder ses naturligt et progressivt tab af både muskelfunktion, muskelmasse og muskelstyrke. Dette tab ser ud til at accelerere yderligere efter 50-60-års alderen. Hvis der enten har været mindre muskelfunktion end normalt at tabe af, eller hvis tabet er gået hurtigere end normalt, kan man tabe så meget af sin muskelfunktion, at det kompromitterer individets autonomi og selvhjulpethed. Når denne tilstand opstår som en del af aldringsprocessen, kaldes det sarkopeni. Sarkopeni er en tilstand, som det tager mange år at nå hen til. Men tilstanden er påvirket af sundhedsadfærd og trivsel helt fra ungdomsårene.

Sarkopeni betegner en tilstand karakteriseret ved reduceret fysisk funktionsevne, muskelstyrke og muskelmasse, oftest forbundet med fremskreden alder. De samme problemer kan dog også opstå blandt yngre personer som en konsekvens af fejlnæring eller kritisk sygdom. Men her kaldes det henholdsvis underernæring og kakeksi.

1.2. Fra naturlige aldersforandringer til sygdom?

Menneskers muskulære funktionsevne toppe generelt set i 20-30-års alderen (fraset træningseffekter) og falder derefter gradvist med stigende alder. Hvis dette fald bliver for udtalt, vil det have en negativ påvirkning af funktionsevnen, altså evnen til at varetage almindelige dagligdags funktioner som at købe ind, gå på trapper, eller bare rejse sig fra en dyb lænestol. Når man til dette niveau af funktionstab, har man sarkopeni med omfattende negative konsekvenser for ens autonomi, trivsel og livskvalitet. Om ens funktionsevne falder under en given kapacitetstærskel afhænger dels af, hvor høj funktionsevnen har været til at starte med og dels af, hvor kraftigt et fald, der sker over årene. Den maksimale funktionsevne etableres allerede i ungdomsårene, mens faldet gennem voksenlivet er betinget af sundhedsadfærd, socioøkonomiske forhold, arvelige forhold og almen sundhedstilstand.



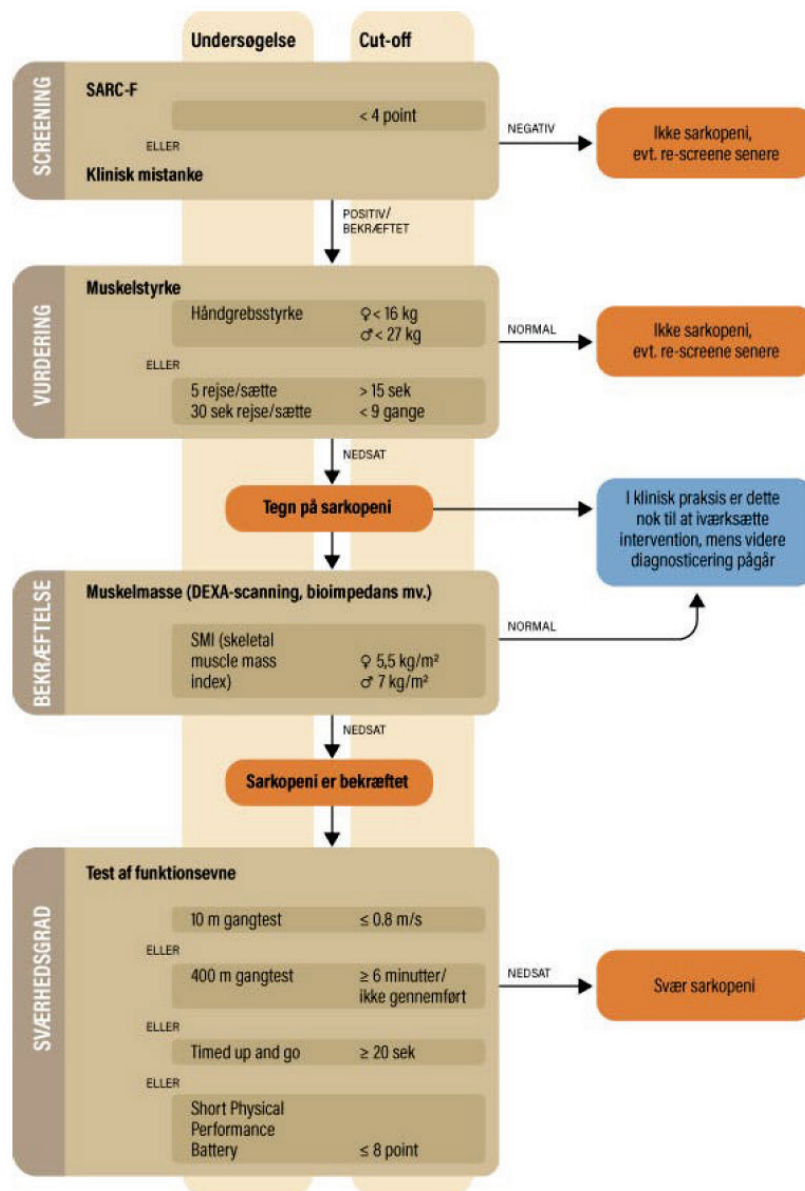
Figur 1.1 - Oversigt over tabet af muskelstyrke, subsidiært muskelfunktion, igennem livet. Den normale udvikling er, at muskelstyrken stiger gennem barndommen og ungdommen og topes i det tidligere voksenliv, typisk i 20'erne, hvorefter den falder. Figuren illustrerer konceptet om, at når muskelfunktionen falder for meget, passerer man på et tidspunkt en tærskelværdi, hvor tabet af muskelfunktion betyder, at man ikke længere kan opretholde funktionel uafhængighed. Ydermere illustrerer figuren også, at muskelfunktionen kan have forskellige baner gennem livet. Ved at udvikle en god muskelfunktion i ungdommen og det tidlige voksenliv, eller ved at mindske tabet af muskelfunktion gennem livet med træning og ernæring, forebygger eller udskyder man udviklingen af sarkopeni senere i livet (øverste kurve). Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Cruz-Jentoft et al, 2019¹.

1.3. Muskelsvigt og diagnoser

Det har været kendt siden antikken, at fysisk svækkelse var en konsekvens af aldring og sygdom. I moderne tid blev det først videnskabeligt beskrevet i 1970'erne, hvordan aldring er forbundet med et signifikant tab af muskelmasse, og op gennem 80'erne og 90'erne blev det gradvist tydeligere, at dette tab i svære tilfælde repræsenterer et selvstændigt sundhedsmæssigt problem. Derfor blev det påliggende at have en måde at sondre mellem almindeligt aldersrelateret tab af muskelmasse og -styrke, og hvornår det blev patologisk.

Det førte til, at man i 1988 gav tilstanden et selvstændigt navn, sarkopeni, af "sarx" (græsk for kød) og "peni" (afledt af græsk for mangel)². Det første forsøg på at lave en definition på sarkopeni var i 1998 fra Baumgartner, hvor man definerede sarkopeni som muskelmasseindex (svarende til det kendte body mass index, men med højdejusteret muskelmasse fra arme og ben) to standardafvigelser under gennemsnittet i en ung referencegruppe³. Derefter begyndte man at arbejde mere systematisk på at definere sarkopeni både i en Europæisk gruppe (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) og en Amerikansk (International Working Group on Sarcopenia, IWGS), og de første forslag til en definitions-mæssige afgrænsninger og diagnostiske kriterier blev publiceret i henholdsvis 2010⁴ og 2011⁵. Selvom sarkopeni i begge algoritmer dækkede over en kombination af nedsat muskelfunktion, -styrke og -masse, og at mere retvisende

betegnelser derfor kunne være *muskelsvigt* eller *muskel-dysfunktion*, har der været International konsensus om at bevare benævnelsen *sarkopeni*. Siden de første forslag til udrednings-algoritmer blev formuleret i 2010 og 2011, er forskningen inden for sarkopeni accelereret, hvilket blot har understreget de negative konsekvenser af sarkopeni for ældre personers helbred og evne til at klare sig selv (uafhængighed) samt for overlevelse (mortalitet)⁶. For mange patienter har tilstedeværelsen af sarkopeni endvidere betydning for antal hospitalsindlæggelser, indlæggelsestid, antal komplikationer og antal genindlæggelser. Netop denne viden har dannet grobund for, at sarkopeni i 2016 fik sin selvstændige diagnosekode i ICD-10 systemet (M62.84)⁷. Sidenhen er der kommet et revideret forslag til diagnostiske kriterier og udredningsalgoritmer fra den Europæiske arbejdsgruppe (EWGSOP2)¹. Heri understreges det bl.a. at sarkopeni ikke kun rammer ældre personer (primær sarkopeni), men også kan ramme en lang række patienter i alle aldre (sekundær sarkopeni) som følge af primær sygdom (kronisk obstruktiv lungesygdom, kronisk nyresvigt, hjertesvigt, inflammatorisk sygdom, neurologisk sygdom, kræftsygdom etc.) og/eller tilhørende klinisk behandling (kemoterapi, behandling med binyrebarkhormon, respiratorbehandling, immobilisering)¹. I EWGSOP2 definitionen fra 2018 er udrednings-algoritmen justeret til at udgøre en lineær proces med op til 3 trin + indledende screening, der evaluerer henholdsvis muskelstyrke, muskelmasse og funktionsevne (Figur 1.2).



Kilde: Cruz-Jentoft AJ, et al. 2019.¹

Figur 1.2 - EWGSOP2 algoritmen, reproduceret med tilladelse fra Fysioterapeuten⁸

Her anbefaler de først brugen af spørgeskemaet SARC-F til at screene for tilfælde og derefter (1) måling af muskelstyrke som indikator af mulig sarkopeni, (2) måling af muskelmasse eller -kvalitet som bekræftelse, og (3) måling af funktionsevne som kvalifikation til at identificere sværhedsgrad af sarkopeni. Til hver af de tre målinger foreslår de udvalgte måleværktøjer og for nogle af dem etablerede tærskelværdier. Brugbarheden af

SARC-F spørgeskemaet har dog siden udgivelsen af EWGSOP2 været genstand for kritik i de videnskabelige miljøer^{9,10}.

I den videnskabelige litteratur er der gennem tiden benyttet flere forskellige definitioner af sarkopeni. Den seneste algoritme fra den europæiske arbejdsgruppe - altså EWGSOP2 fra 2018 - er aktuelt den hyppigst anvendte i forskningen.

1.3.1. Hvor hyppigt forekommer sarkopeni?

Litteraturen på forekomsten af sarkopeni har været præget af en del variation afhængigt af, hvilken population man har studeret, og af hvilke diagnostiske kriterier, man har benyttet. I en ganske ny global meta-analyse indgik der 51 studier med i alt 692.056 personer (middelalder: 68,5 år). Afhængig af de benyttede klassifikationer fandt man en prævalens af sarkopeni på mellem 8-36% hos de plus 60-årige afhængigt af helbredsstatus i de inkluderede studier¹¹. Til sammenligning fandt man en prævalens på 2-3% i et dansk studie med 519 raske personer (56% kvinder) over 65 år¹², hvilket understreger, at udvikling af sarkopeni ikke behøver at være en naturlig følge af aldring, men nok i høj grad accelereres ved sygdom og/eller inaktivitet eller sengeleje.

1.4. Grænseflader til andre tilstande med tab af muskelfunktion

1.4.1. Overvægtig sarkopeni

Sarkopeni findes både i den "klassiske" manifestation med en tynd krop, men derudover findes også overvægtig sarkopeni (eng., "sarcopenic obesity"), hvor lavt funktionsniveau og muskelstyrke akkompagneres af en høj fedtmasse. Her er der altså tale om en tilstand, hvor problemerne med lav funktionsevne og mobilitet kommer oveni problemerne knyttet til metabolisk dysfunktion, der er forbundet med overvægt og udtalt fysisk inaktivitet.

Det er dog svært at "fange" overvægtig sarkopeni ved brug af de samme diagnostiske måleværktøjer, som foreslås til klassisk sarkopeni, da den overvægtige sarkopeni formentlig er forbundet med en højere muskelmasse end den klassiske manifestation. Da de fleste foreslåede definitioner/diagnoser af sarkopeni hviler på en form for tærskelværdi af muskelmasse, man skal ligge under for at opfylde diagnosekriteriet, vil sådanne definitioner rettet mod klassisk sarkopeni ikke slå ud ved personer med overvægtig sarkopeni. Overvægtig sarkopeni er nævnt i de fleste ekspertgruppe-rapporter om sarkopeni, men indtil videre giver ingen af dem konkrete forslag til løsning på problematikkerne omkring dette aspekt.

1.4.2. Kakeksi

Kakeksi (eng. "cachexia") er betegnelsen for det tab af muskelmasse, man ser under kritisk sygdom. Udviklingen af kakeksi er forbundet med øget dødelighed ved kritisk sygdom og udgør naturligvis et ekstra problem for dem, der kommer sig fra den sygdomstilstand, der har udløst det, da det kan være svært at genvinde muskelmassen og på den måde bidrager det til sarkopeni. Kakeksi har, ligesom sarkopeni, levet et omtumlet liv som sygdom på grund af de tilsvarende udfordringer med at blive anerkendt som sygdom. Flere rapporter fra

ekspertgrupper, der har foreslået definitioner på sarkopeni diagnoser, har også foreslået definitioner på en diagnose til kakeksi¹³. Kakeksi fik i oktober 2022 en ICD-10 kode (R64) og nyder således anerkendelse som selvstændig sygdom af WHO.

Hvor sarkopeni formentlig kan skyldes manglende stimulering af musklerne og lavt protein gennem livet, vil der dog oftest være en komponent af accelereret muskeltab på grund af fysiologisk dysregulering fra anden sygdom fx i form af tab af organfunktion. Muskeltabet her er altså en aktiv proces, drevet af en voldsom dysregulering af hormoner, signalstoffer og inflammation i kroppen, og er ikke bare opstået på grund af immobilisering og svigtende appetit. Til forskel fra sarkopeni kan selv unge stærke mennesker udvikle kakeksi på få måneder. Graden af dysregulering mellem let og kritisk sygdom er dog ikke sort/hvid og ligger på et kontinuum, der gør, at det kan være svært at adskille. I en population, hvor individer findes med forskellige grader af organsvigt, kræftsygdomme osv., kan det være svært at sige præcis, hvornår sarkopeni slutter og kakeksi starter. I forskningslitteraturen findes der grupperinger, der taler for, at man i stedet for opdelingen mellem sarkopeni og kakeksi samlet set kalder dem myopeni¹⁴, omend dette synspunkt ikke nyder universel opbakning. Idet kakeksi ikke er aldersbetinget, adskiller det sig fra sarkopeni, som er en geriatrisk anvendt diagnose.

1.4.3. Underernæring

“Underernæring” defineres som en tilstand, der skyldes manglende eller utilstrækkeligt kostindtag i forhold til behovet eller i forhold til optagelsen af indtaget næring. Det medfører vægttab, herunder reduceret muskelmasse, der igen fører til nedsat fysisk og mental funktion, øget risiko for komplikationer til medicinsk og kirurgisk behandling, samt reduceret klinisk effekt af sygdomsbehandling” (citeret fra skrivelsen “Underernæring: Opsporing, behandling og opfølgning af borgere og patienter i ernæringsrisiko”)^{15,16}. I den danske underernæringsvejledning, inddeles patienter efter stressmetabolisme i tre grader (let, moderat og svær) med stigende anbefalet indtag af protein og energi med tiltagende grad af underernæring (henholdsvis 1.2 g/kg/dag, 1.3 g/kg/dag og 1.3-1.5 g/kg/dag og 113 kJ/kg/dag, 113 kJ/kg/dag og 80-126 kJ/kg/dag, for let, moderat og svær stressmetabolisme)¹⁶.

Underernæring - og særligt utilstrækkeligt indtag af protein og energi - ses kun sjældent i de yngre alderspopulationer i Danmark¹⁶. Derimod ser man i den ældre del af befolkningen, og særligt hos hospitalsindlagte ældre, prævalenser på op til 30-40%, som øges jo ældre og jo mere syge patienter, der er tale om. Akut og kronisk sygdom påvirker fødeindtaget både ved at have en direkte hæmmende effekt på appetit og fordøjelse og ved at påvirke, hvordan næringsstofferne virker i kroppen. Særligt kronisk sygdom bidrager til såkaldt *anabolsk resistens*, som betegner, at den vævsopbyggende effekt af proteinerne i kosten svækkes¹⁷.

Som det bliver diskuteret i de senere kapitler, er kronisk sygdom en meget stærk risikofaktor for at udvikle sarkopeni. Samtidig er de fleste sygdomme også forbundet med en øget risiko for underernæring, da en krop med svigtende fysiologiske kontrolmekanismer næsten altid vil have svækket appetit og fordøjelse. Tilstanden sarkopeni lader sig også i nogen grad behandle eller forebygge med ernæringsbehandling, præcis ligesom underernæring. Det

efterlader en situation, hvor det er svært at sige, hvor underernæring slutter og sarkopeni starter, samt præcis at afgøre graden af overlap herimellem.

1.5. Sarkopeni i Danmark

Sarkopeni har ikke en ICD-10 kode i Danmark (ultimo 2022), og der er ikke indført en national målrettet behandlingsindsats. Det betyder dog ikke, at man som patient ikke kan blive screenet for mobilitet og funktionsniveau på forskellige måder, eller at man ikke kan blive henvist til genoptræning. Det er bare ikke med det eksplicite formål at behandle sarkopeni. De hyppigst anvendte test i det danske sundhedssystem er 30-sekunder rejse-sætte-sig (RSS) testen, på engelsk "Sit-to-Stand (STS) test, forkortet 30sRSS i versionen, hvor testen udføres over 30 sekunder og 4 eller 10 meter gangtest. (Se flere detaljer omkring testning i forbindelse med sarkopeni i kapitel 2).

Som et skridt på vejen til at gøre det muligt at undersøge indlagte patienter for sarkopeni i Danmark, har forskere fra det danske forskningsmiljø i fysioterapi og geriatri foreslået systematisk at undersøge muskelstyrke og fysisk funktion hos alle indlagte voksne patienter, og i den sammenhæng defineret danske referenceværdier for 30sRSS, håndgrebsstyrke og Cumulated Ambulation Score (CAS, en score på et spørgeskema) til mænd og kvinder, dekade for dekade, i alderen 20-80+ år^{18,19}. Referenceværdierne er også brugbare for raske personer, og man kan således ganske let teste sin egen (og/eller andres) evne til at udføre repetitive rejse-sætte-sig bevægelser (se tabeller nedenfor). Sådan en systematisk screening ville gøre det muligt at opspore individer der er i risiko for at udvikle sarkopeni og akkumulere data, der kan bruges til at se på aldersudviklingen for præstation i 30sRSS, håndgrebsstyrke og CAS²⁰.

Alder, år	CAS, point			HGS, kg			RSS, antal oprejsninger		
	Normal	Nedsat	Stærkt nedsat	Normal	Nedsat	Stærkt nedsat	Normal	Nedsat	Stærkt nedsat
Kvinder									
18-29	6	4-5	< 4	26,8-38,6	20,9-26,7	< 20,9	19-30	14-18	< 14
30-39	6	4-5	< 4	27,8-39,4	22,0-27,7	< 22,0	19-30	13-18	< 13
40-49	6	4-5	< 4	27,4-37,6	22,3-27,3	< 22,3	17-28	11-16	< 11
50-59	6	4-5	< 4	24,7-35,1	19,5-24,6	< 19,5	15-26	9-14	< 9
60-69	6	4-5	< 4	21,8-31,6	16,9-21,7	< 16,9	13-23	8-12	< 8
70-79	6	4-5	< 4	19,2-28,2	14,7-19,1	< 14,7	11-19	7-10	< 7
80-89	6	4-5	< 4	16,2-24,4	12,1-16,1	< 12,1	10-17	6-9	< 6
≥ 90	6	4-5	< 4	12,4-18,6	9,3-12,3	< 9,3	10-17	6-9	< 6
Mænd									
18-29	6	4-5	< 4	42,3-58,1	34,4-42,2	< 34,4	19-30	14-18	< 14
30-39	6	4-5	< 4	44,5-60,5	36,5-44,4	< 36,5	20-31	15-19	< 15

40-49	6	4-5	< 4	44,7- 59,7	37,2- 44,6	< 37,2	19-29	14-18	< 14
50-59	6	4-5	< 4	41,6- 55,4	34,7- 41,5	< 34,7	16-27	11-15	< 11
60-69	6	4-5	< 4	37,1- 51,9	29,7- 37,0	< 29,7	13-24	8-12	< 8
70-79	6	4-5	< 4	31,2- 45,6	24,0- 31,1	< 24,0	12-21	7-11	< 7
80-89	6	4-5	< 4	25,5- 38,9	18,8- 25,4	< 18,8	9-18	5-8	< 5
≥ 90	6	4-5	< 4	14,7- 27,3	8,4- 14,6	< 8,4	9-18	5-8	< 5

CAS = cumulated ambulation score;

HGS = håndgrebsstyrke;

RSS = 30-sekunders rejse-sætte-sig-test; SD = standardafvigelse.

■ Normalområde baseret på samlet gennemsnit \pm 1 SD for HGS [21-24] og RSS [23, 24] i dekader.

■ Nedsat niveau: interval mellem normalt og stærkt nedsat niveau.

■ Stærkt nedsat niveau (< -2 SD), farveangivelser for CAS er baseret på konsensus og evidens [8, 13].

Figur 1.3 - Foreslåede tærskelværdier til systematisk screening af muskelfunktionen opdelt på dekader.

Figuren rummer foreslåede tærskelværdier på tværs af tre domæner:

CAS=cumulated ambulation score (en spørgeskema-score om, hvor selvhjulpnen man er i hverdagssituationer), håndgrebsstyrke (HGS) og RSS=30-sekunders rejse-sætte-sig test) og opdelt på alders dekader. Scorer i det grønne område er gennemsnitsværdien for aldersgruppen og op til en standardafvigelse fra gennemsnitsværdien for aldersgruppen. Scorer i det gule område er mellem en og to standardafvigelser fra gennemsnitsværdien og repræsenterer en moderat nedsat muskelfunktion. Værdier i det røde område er mere end 2 standardafvigelser under gennemsnittet og markerer stærkt nedsat muskelfunktion. Dette system er blevet foreslået som screeningsværktøjet af en gruppe danske sarkopeniforskere, som et alternativ eller supplement til de internationale diagnosealgoritmer. Fordelen ved dette system er, at når det er baseret på aldersspecifikke gennemsnitsværdier, tillader det opsporing af individer, der er i de nedre fraktiler af muskelfunktion, dvs. før de har udviklet decideret sarkopeni. De internationale diagnosealgoritmer slår først ud, når sarkopenien har sat ind, og derfor er svær at behandle. Gengivet med tilladelse fra Ugeskrift for Læger¹⁹.

1.6. Opsamling

Sarkopeni er karakteriseret ved et tab af muskelstyrke, muskelmasse og muskelfunktion, der er så stort, at det påvirker individets autonomi og selvhjulpnenhed. Den muskulære præstationsevne topper normalt i 20'erne og derefter er den helt normale udvikling et fremadskridende tab af både muskelstyrke, -masse og -funktion, der accelererer yderligere omkring 50-60-års alderen. Hvis der har været mindre muskelfunktion at tabe af, fordi den

aldrig var særligt god, eller hvis tabet har været hurtigt, så risikerer man at falde så langt ned i muskelfunktion, at man vil kalde det sarkopeni.

Sarkopeni har sin egen ICD-10 kode og anerkendes følgelig som en selvstændig sygdom af WHO, men der er endnu ikke rullet en sarkopeni-diagnose ud i det danske sundhedssystem.

Man måler og behandler naturligvis allerede lav muskelfunktion i blandt andet geriatrien, men dette arbejde er ikke knyttet til en egentlig diagnose. Danske forskere i geriatri og fysioterapi forsøger at opstarte en mere systematisk måling af muskelfunktion blandt ældre generelt, men også blandt yngre personer for tidlige at kunne opspore personer, der på sigt er i øget risiko for at udvikle sarkopeni.

2. Tab af muskelmasse, muskelstyrke og funktionalitet gennem livet

2.1. Intro

I dette kapitel beskrives de målbare ændringer, der sker i bevægeapparatet med alderen på tværs af de forskellige mål/markører, der bruges i karakteriseringen af sarkopeni. Herunder diskuteres deres relevans, og hvilke konsekvenser ændringer i forskellige mål for styrke har, særligt i forhold til deres sammenhænge med funktionsevnen. Udfordringerne ved at måle muskelmasse og styrke gennemgås ligeledes samt de foreslåede cut-off værdier, der indikerer sarkopeni.

Med fremskreden alder ses der et betydeligt tab af muskelmasse og endnu større tab i mekanisk muskelfunktion (max muskelstyrke, -power og Rate of Force Development (RFD)). Fra omkring 60-års alderen ses der tab af:

- fedtfri kropsmasse på 0.5-1.0% pr år
- maksimal muskelstyrke (evnen til at producere kraft) på 1-2% pr. år
- eksplosiv muskelstyrke (RFD) på 2-4% per år
- evnen til at producere muskelpower på 3-4% pr. år
- betydelige tab af balance (proprioception) og finmotorik

Disse tab manifesterer sig samtidigt i en nedsat funktionel præstationsevne, hvor både ganghastighed og evnen til at rejse sig fra en stol eller gå på trapper reduceres markant med fremskreden alder.

Det er også tydeligt, at tabene i funktionel præstationsevne samt de markante reduktioner i muskelstyrke, -power og RFD er væsentligt større, end hvad man kan forklare alene ved tab

af muskelmasse. Årsagen hertil er, at der sker kvalitative ændringer i muskulaturen samtidig med, at der ses tab i den neuromotoriske funktion ved stigende alder²¹.

Det er dog værd at bemærke, at i litteraturen, der er gennemgået i nærværende kapitel, ser man en stor forskelligartethed i præstationsevnen ved forskellige kronologiske aldre. Det står klart, at de bedste ældre kan præstere lige så godt, og nogle gange endda bedre, end de dårligste unge. Det er altså ikke givet, at man oplever funktionsnedsættelser, blot fordi man bliver gammel.

2.2. Tab af muskelmasse med stigende alder

2.2.1. Måling af muskelmasse

Et af de definerende træk ved sarkopeni er tab af muskelmasse, og derfor er måling af muskelmassen en kritisk del af diagnosen for sarkopeni. Det er imidlertid svært at måle muskelmassen præcist, og det rent praktiske spørgsmål er, hvor præcist man ønsker at kende muskelmassen.

2.2.2. Lean Body Mass

Det hyppigst brugte surrogatmål for muskelmassen er fedtfri kropsmasse (eng., "lean body mass", LBM). LBM er ikke helt det samme som muskelmassen, da LBM også inkluderer sener, hud, organer, knogler og blod - og desuden også den mængde fedt, der er nødvendigt for, at de pågældende væv fungerer, eksempelvis fedt i cellemembraner og rygmarv.

Historisk har man udregnet LBM fra målinger af kroppens densitet (kg/liter) gennem såkaldt hydrostatisk vejning, hvor man måler forholdet mellem kropsvægt og hvor meget vand, man fortrænger ved nedsænkning i vand. Af indlysende årsager er denne teknik ikke særligt praktisk anvendelig selv inden for forskningsammenhæng, hvorfor man nu forlader sig på en række andre teknikker. En anden meget præcis målemetode er magnetisk resonans (MR) scanning, der dog kun benyttes til forskning, da analysedelen er meget tidskrævende. Den mest benyttede metode til måling af appendikulær muskelmasse (se nedenstående afsnit 2.2.3.) i relation til sarkopeni er derfor en helkrops Dual X-ray Absorptiometry (DXA, undertiden DEXA) scanning, som er kendetegnet ved at være hurtig og kun medfører ganske sparsom stråling sammenlignet med eksempelvis en Computed Tomography (CT) scanning. I mangel af adgang til DXA og MR-skannere, kan LBM alternativt estimeres ved bioelektrisk impedansmåling (BIA), som foretager en bestemmelse af kropssammensætning baseret på den elektriske modstand gennem kroppens segmenter. Der har været en stor udvikling i BIA-maskinernes præcision i de senere år, hvilket har udmøntet sig i troværdige maskiner helt ned på forbrugerniveau. Derfor ser man også i stigende grad LBM-estimerer baseret på BIA teknikken i mange videnskabelige studier.

2.2.3. Appendicular Lean Mass vs. Lean Body Mass

I forbindelse med identifikation af sarkopeni foretages der med DXA-scanning ofte en separat analyse af den såkaldte "appendicular lean mass" (ALM) i stedet for helkrops LBM³.

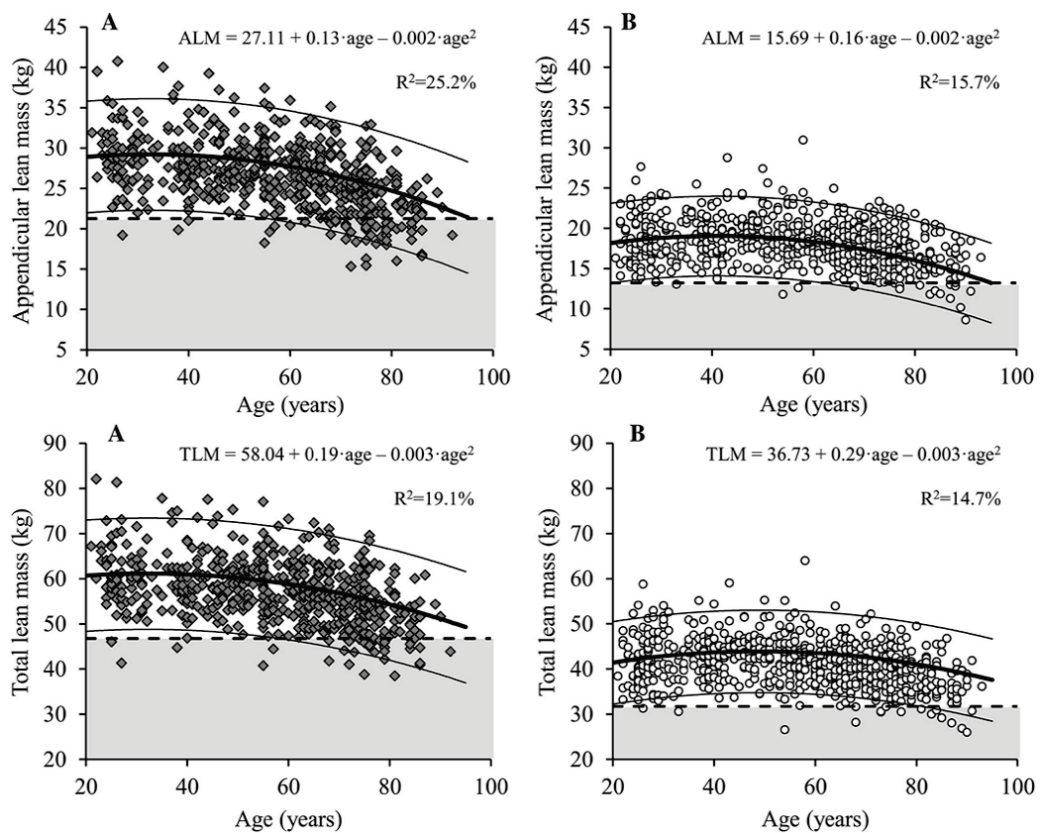
ALM angiver den samlede fedtfri masse af arme og ben, altså den fedtfri vægt af muskler, sener, knogler og hud i arme og ben. Grunden til, at ALM ofte anvendes i forbindelse med udredning for sarkopeni, er, at denne parameter vurderes mere relevant, da musklerne udgør en større fraktion af den fedtfri masse i arme og ben end i torso. Ved at måle ALM i arme og ben opnås et mere direkte mål af den aktive muskelmasse sammenlignet med måling af helkrops LBM. ALM har vist sig at korrelere tæt med helkrops-muskelmassen målt med State-of-the-Art metoder som MR-scanning og CT-scanning²².

2.2.4. Ændring i muskelmasse med stigende alder

Når man kigger på fedtfri masse i hele kroppen, ser man, at den toppe med gennemsnitligt set lidt over 60 kg for mænd og lidt over 40 kg for kvinder, for begge køns vedkommende i 30'erne. For mænd forbliver LBM gennemsnitligt set konstant op i 40'erne, og for kvinderne helt op i 60'erne. Herefter ses et accelereret tab af LBM med stigende alder. Mænd taber sig fra gennemsnitligt at have 60 kg LBM som ung voksen til som midaldrende at ramme godt 57 kg i 60'erne, 53 kg i 70'erne. Kvinder starter med gennemsnitligt 42-43 kg LBM som unge voksne og frem til de er midaldrende, hvorfra LBM reduceres til cirka 41, 39 og 37 kg hhv. i 60'erne, 70'erne og 80+ (tal fra Copenhagen Sarcopenia Study)²³. Et lignende billede gør sig gældende, når man kigger på ALM, der toppe på lige under 30 kg for mænd og lige under 20 kg for kvinder. Her ser man dog, at når først tabet begynder, går det lidt hurtigere relativt set, end når man kigger på LBM. Det reflekterer formentlig, at ALM i højere grad består af muskelmasse sammenlignet med LBM.

Ved 75-års alderen mister mænd i gennemsnit 0.80-0.98% LBM per år, hvor kvinder viser et lidt mindre fald på 0.64-0.70% per år²⁴. En af grundene til, at mænds muskelmasse falder mere med alderen end kvinders, formodes at være, at mænds muskelmasse i nogen grad afhænger af den egenproduktion af det mandlige kønshormon testosteron, som falder allerede fra midten af 20'erne og frem.

I figur 2.1 og tabel 2.1 ses den aldersrelaterede udvikling i LBM og ALM fra Copenhagen Sarcopenia Study²³. Der findes i skrivende stund ikke data på meta-analyse niveau, der sammenholder udviklingen i LBM med alder. Men fundene fra den danske sarkopeni-undersøgelse matcher tilsvarende undersøgelser i andre I-lande^{25,26}, ligesom de matcher tilsvarende undersøgelser, hvor man har brugt MR-scanning til at bestemme muskelmassen²⁷. Så med forbehold for nationale forhold kan de viste data (n=1305) fra Copenhagen Sarcopenia Study²³ forventes at være repræsentative for den skandinaviske befolkning.



Figur 2.1 - oversigt over fedtfri kropsmasse (LBM, de nederste paneler) og fedtfri masse i arme og ben (ALM, de øverste paneler), for mænd (panelerne til venstre) og kvinder (panelerne til højre) som funktion af alder fra Copenhagen Sarcopenia Study (n=1305). Kurverne viser tendenslinje, korrelationskoefficient og 95% konfidensintervaller. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Suetta et al, 2019²³.

Age group	Men			Women		
	n	TLM (kg)	ALM (kg)	n	TLM (kg)	ALM (kg)
20-29	59	61.33 ± 7.26	29.26 ± 3.85	98	41.74 ± 5.32	18.57 ± 2.79
30-39	51	60.00 ± 6.63	28.77 ± 3.97	74	42.97 ± 5.16	19.01 ± 2.73
40-49	83	59.50 ± 6.31	28.02 ± 3.67	96	43.29 ± 4.27	19.30 ± 2.36
50-59	96	58.71 ± 6.23	27.61 ± 3.48	109	42.63 ± 5.29	19.03 ± 2.87
60-69	118	57.64 ± 6.21*	26.82 ± 3.49*	130	40.80 ± 4.10	17.96 ± 2.20
70-79	127	53.36 ± 6.09*	23.97 ± 3.38*	151	39.36 ± 4.25*	17.18 ± 2.42*
≥80	42	51.10 ± 5.61*	22.63 ± 2.98*	71	36.92 ± 4.59*	15.66 ± 2.51*
All	576	57.23 ± 7.00	26.61 ± 4.08	729	41.07 ± 5.05	18.10 ± 2.76

Tabel 2.1 - Tabulerede data for tab for fedtfri kropsmasse (TLM) og fedtfri kropsmasse i arme og ben (ALM) fra Copenhagen Sarcopenia Study (n=1305), fordelt på alders-dekade, med angivelse af det antal personer, som er undersøgt i hver dekade. Data er gennemsnit +/- standardafvigelse. Tabellen er gengivet under en Creative Commons licens fra Suetta et al, 2019²³.

2.2.5. Differentieret effekt af aldring på tværs af kroppens muskler

Muskeltabet med stigende alder er ikke jævnt fordelt på kroppens muskler. Nogle muskler i kroppen påvirkes mere, mens andre ikke påvirkes i samme grad eller slet ikke. Interessant nok påvirkes muskelmassen i armene kun i relativt begrænset omfang, mens forlåret

muskler og mavemusklene påvirkes mest. Således ses der et fald i muskelmasse på 20-30 procent i forlårerne og 30-40 procent i mavemusklene fra ungdomsårene (20'erne) frem til 70'erne²⁸⁻³⁰. Man ved endnu ikke i hvilket omfang denne muskelspecificitet har en iboende biologisk årsag, eller om det skyldes ændringer (nedgang) i bevægelsesmønstre. Men ud fra et funktionelt perspektiv er det stærkt uheldigt, at lårmusklene og mavemusklene påvirkes så voldsomt, da de udgør nogle af de vigtigste muskelgrupper i forhold til at kunne sikre tilstrækkelig mobilitet og bevægelighed, og dermed er centrale for at opretholde en selvstændig livsførelse.

2.3. Ændring i muskelstyrke med stigende alder

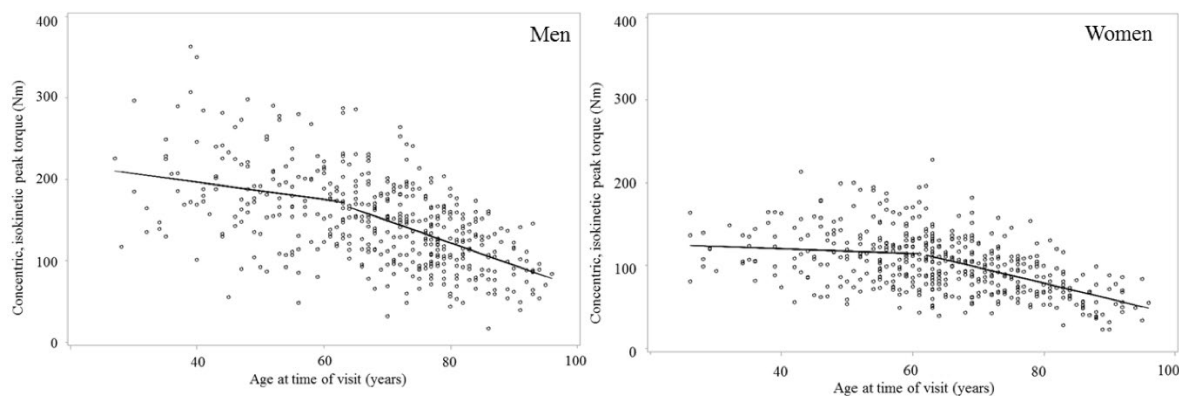
Et definerende træk ved sarkopeni er tab af maksimal muskelstyrke, som kommer til udtryk på flere forskellige måder. I den videnskabelige litteratur er der særligt fokus på Kraft (eng., "Force" - angives i Newton eller målt som kraftmoment ("Torque") angivet i Newtonmeter (Nm)). Eksplosiv muskelstyrke - ofte også betegnet som RFD - er en anden central styrkeparameter, der påvirkes ved aldring. Slutteligt, så måler man i mange forskningsstudier, samt lejlighedsvis også i klinikken, den maksimale muskelpower (som et udtryk for evnen til at producere høj muskelkraft samtidig med høj bevægelseshastighed), der i lighed med RFD og maksimal muskelstyrke ses at falde ved stigende alder (angives i Watt). Disse forskellige muskel-mekaniske parametre kan måles over forskellige led, i forskellige positioner og med forskellige hastigheder (for power måling) og over forskellige korte tidsvarigheder (for RFD-måling). Der findes kun få publicerede datasæt med målinger af disse parametre fordelt over ung til høj alder, hvilket er årsag til, at der ikke findes meta-analyser for den aldersrelaterede udvikling i maksimal muskelstyrke/RFD/power. Som det fremgår herunder, fortæller de forskellige styrke/power målinger noget forskelligt om, hvordan præstationsevnen ændres med stigende alder, hvilket har høj relevans for de tilsvarende ændringer (tab) i praktisk funktionsevne.

2.3.1. Maksimal muskelkraft

Maksimal muskelkraft udtrykker, hvor hårdt man kan presse mod eller trække i en ydre modstand, lige meget om den bevæger sig (dynamisk muskelkraft) eller ej (statisk muskelkraft). I den videnskabelige litteratur med fokus på sarkopeni ser man ofte muskelkraft målt som maksimal statisk håndgrebsstyrke målt med et hånddynamometer, eller maksimal dynamisk eller isometrisk knæekstensormuskelstyrke målt med et knæekstensionsdynamometer.

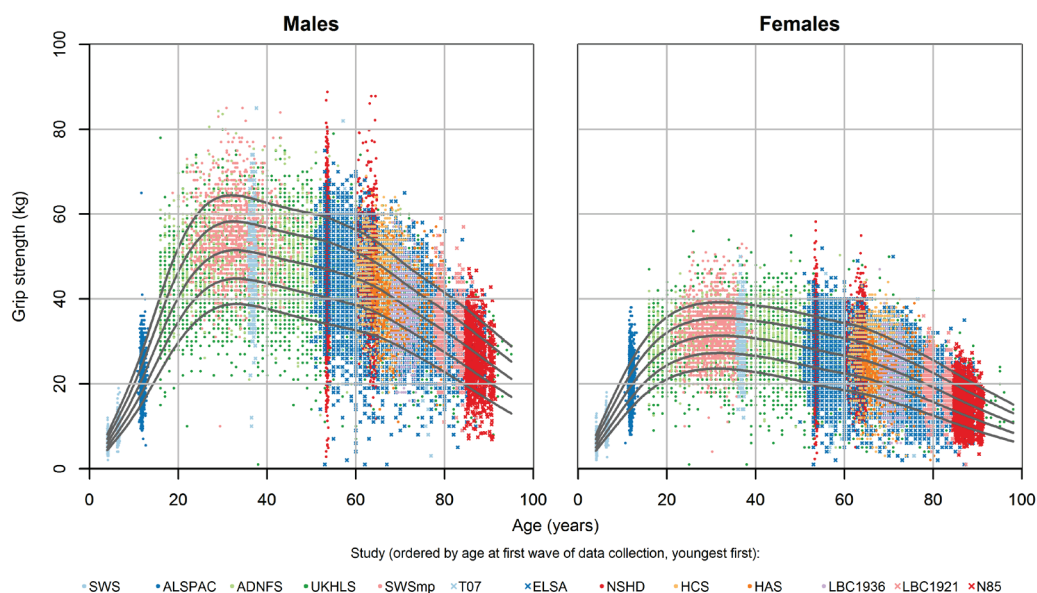
Det hyppigst forekommende mål for maksimal muskelstyrke indenfor sarkopenidiagnostik er maksimal håndgrebsstyrke. Det er naturligvis ikke, fordi selve grebsstyrken betyder så meget for de problemer, som sarkopeni afstedkommer. Men maksimal håndgrebsstyrke er et simpelt og brugbart surrogatmål for muskelstyrken i resten af kroppen, og håndgrebsstyrken er samtidig en test, der er let at foretage, uden at det kræver anskaffelse af kostbart måleudstyr.

Figur 2.2 illustrerer benmuskelsestyrke hos 1089 forsøgspersoner i alderen 26-96 år fra Baltimore Longitudinal study of Aging (målt som maksimalt isometrisk (statisk) knæekstensor torque)³¹. Her ser man et lille men jævnt fald i maksimal muskelkraft fra 30-års alderen frem til 60-års alderen, hvorefter der sker et accelereret fald i muskelkraft frem til 90+ års alderen. For både mænd og kvinder gælder det, at den maksimale knæextensormuskelsestyrke halveres fra 30- til 90-års alderen (figur 2.2). Andre studier har tillige undersøgt tabet af maksimal isometrisk og dynamisk (koncentrisk) muskelkraft med stigende alder og viser en tilsvarende tendens: maksimal dynamisk knæextensorstyrke er bevaret eller falder jævnt, men ganske langsomt, indtil 60-års alderen, hvorefter der optræder et markant hurtigere tab på 1.0-1.5 % per år^{23,31-33}. Tilsvarende trends er fundet i studier med måling af isokinetisk muskelsestyrke for knæekstensorerne samt hofte/knæekstensorerne (benpres)^{34,35}. Det er værd at bemærke, at tabet i maksimal muskelsestyrke, rapporteret i de nævnte studier, typisk er væsentligt større (~50-100%) end tabet i aktiv muskelsemasse målt i samme tidsforløb.



Figur 2.2 - Data for maksimal statisk knæekstensionsstyrke som funktion af alder, fra Baltimore Longitudinal Study of Aging (n=1089) for mænd (øvre panel) og kvinder (nederste panel). Lineære tendenslinjer er tilføjet. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Osawa et al, 2018³¹.

Når man fokuserer på maksimal håndgrebsstyrke (HGS), finder man et større antal ensartede studier, hvilket bidrager til at skabe et mere sammenligneligt grundlag. Den største samling af håndgrebsstyrkedata i relation til alder (n= 49.964) findes i en opsamling fra flere britiske befolkningsstudier³⁶. Her ser man i lighed med ovenstående fund, at HGS toppe omkring 30-års alderen med et tryk på omkring 50 kg for mænd og 30 kg for kvinder (Figur 2.3). Herefter falder håndgrebsstyrke langsomt (cirka 10%) indtil cirka 60-års alderen, hvor tabet accelererer, og håndgrebsstyrke gennemsnitligt set er halveret ved 90-års alderen (Figur 2.3). Disse data matcher publicerede meta-analyse data, der dog udelukkende har set på de ældre aldersgrupper²², ligesom de matcher tidligere danske metaanalyse data^{19,38}. Man ser også i disse studier, at tabet af maksimal muskelsestyrke med stigende alder er markant større, end der kan forklares alene ved muskeltab, hvilket understreger, at der også sker ændringer i neuromotorisk funktion med stigende alder.

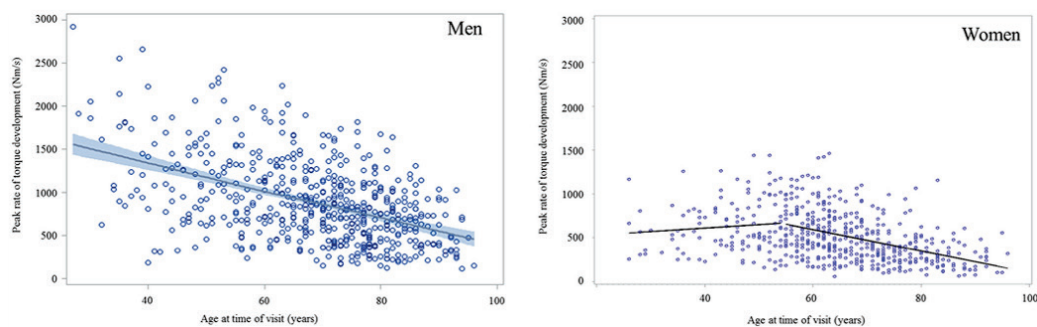


Figur 2.3 - Grafen viser håndgrebsstyrken angivet i kilo som funktion af alder fra 49.964 deltagere i britiske befolkningsstudier for mænd (venstre panel) og kvinder (højre panel). På figuren er der angivet linjer svarende til 10, 25, 50, 75 og 90%-percentilerne. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Dodds et al, 2014³⁶.

2.3.2. Eksplosiv muskelstyrke (RFD)

Eksplosiv muskelstyrke, RFD, angiver hvor hurtigt man kan få muskelkraften til at stige inden for brøkdelen af et sekund, typisk målt 50 eller 100 millisekunder efter start af kontraktion. Det tager normalt 300-500 millisekunder at kunne nå maksimal kraftproduktion. Men i praktiske bevægelser, fx hvis man skal flytte foden hurtigt for ikke at falde, eller hvis man skal tage fra, hvis nogen åbner en dør i ansigtet på en, er det oftest mere relevant, hvor høj muskelkraft, man kan nå at producere på 100 ms (0.1 sekund), end hvor stor en maksimal muskelkraft, man vil kunne lave. Derfor er måling af RFD blevet et værktøj, der har relevans i forbindelse med praktisk bevægelse, og som også har fået stigende fokus inden for aldringsforskning. Der findes dog kun få studier, der har foretaget RFD-målinger i populationer med stort aldersspænd.

Hos mænd ser man et lidt større absolut aldersbetinget tab i RFD end for kvinder, hvor det relative tab (% pr. år) dog er nogenlunde enslydende mellem mænd og kvinder. For mænd ses det aldersbetingede tab i RFD helt fra 20-års alderen, mens tabet i RFD først bliver tydeligt for kvinder efter 50-års alderen (Figur 2.4). For mænd er det relative tab i RFD omkring 1-2% per år set over hele livet, mens for kvinder er tabet 1.5-2.5% per år, startende fra cirka 50-års alderen og frem (figur 2.4)³¹.



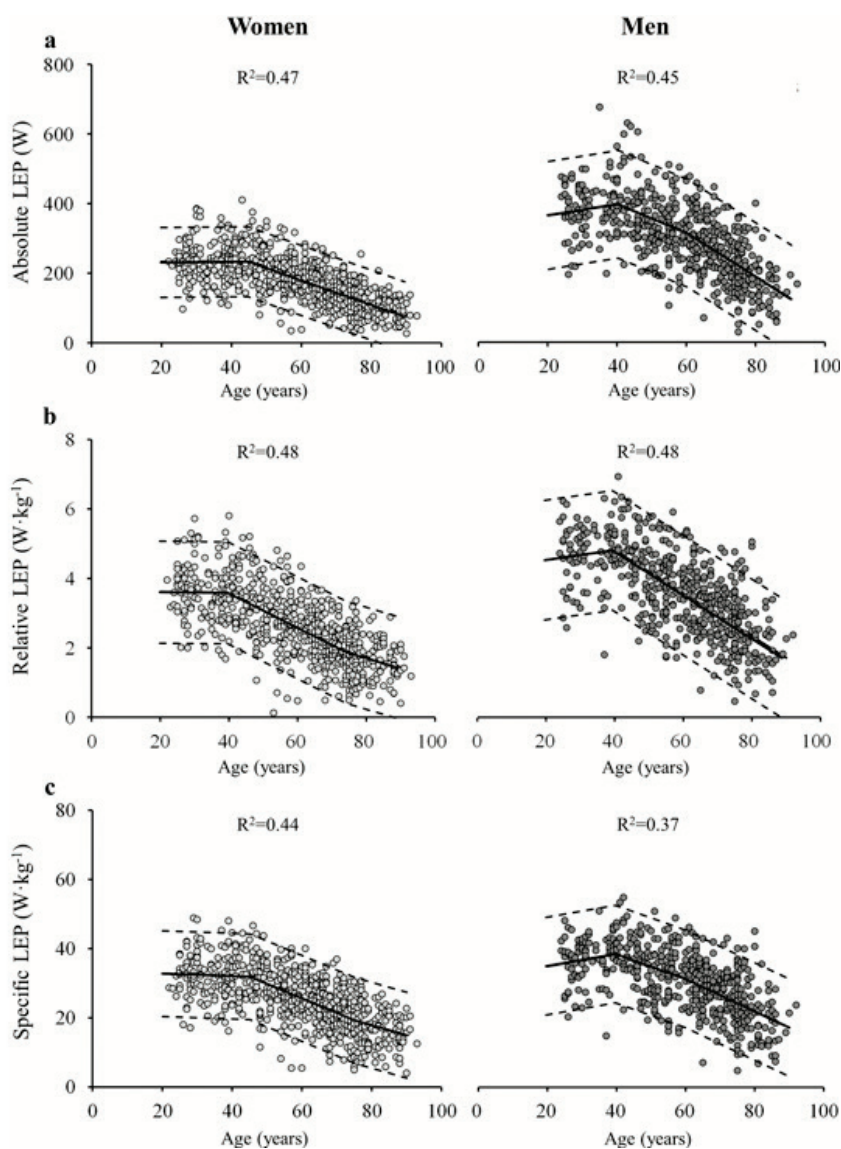
Figur 2.4 - maksimal eksplosiv muskelstyrke (rate of torque development) målt for knæekstensorerne hos mænd (venstre panel) og kvinder (højre panel) angivet som funktion af alder fra Baltimore Longitudinal study of Aging (n=1089). Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Osawa et al, 2018³¹.

2.3.3. Maksimal muskelpower

Muskelpower udtrykker den hastighed, hvormed man kan producere et givent muskelarbejde, som kan kvantificeres ved muskelkraft gange hastighed. Muskelpower er således et praktisk udtryk for evnen til at producere høj muskelkraft under hurtige bevægelser.

Muskelpower kan måles ved både høj og lav modstand (fx forskellige belastninger i styrketrænings øvelser eller forskellige gear på en cykel), og man ser oftest, at man kan lave den største power ved en modstand lavere end den maksimale modstand, da hastigheden her er faldet proportionalt mere, end modstanden er steget. Derfor ser man ofte ved angivelser af muskelpower, ved hvilken procentdel af den maksimale styrke eller kraft, som muskelpower er målt ved.

I Copenhagen Sarcopenia Study blev der også målt maksimal unilateral (single-leg) leg extensor power (figur 2.5)³⁹. Her fandt man relativt stabile power niveauer på omkring 250 Watt for kvinder frem til 50-års alderen parallelt med et stigende niveau for mænd frem til 40-års alderen på cirka 400 Watt, efterfulgt af et accelereret tab i maksimal muskel power på 3-4% per år, som betyder, at maksimal knæekstensor power er reduceret med 50% i 90-års alderen. Disse data matcher de få publicerede undersøgelser i litteraturen, der tillige har undersøgt maksimal muskelpower hos unge til meget gamle personer i et samlet forsøgsdesign^{32,40,41}. Samlet set reduceres maksimal muskelpower cirka dobbelt så meget som tabet i muskelmasse og maksimal muskelkraft.



Figur 2.5 - Maksimal knæekstensjons-muskelpower (Leg Ekstensjon Power (LEP)) målt i Watt og angivet som funktion af alder for kvinder (venstre panel) og mænd (højre panel). Det er inddelt i absolut muskelpower, relativ muskelpower (sat i forhold til vægt) og specifik muskelpower (sat i forhold til fedtfri vægt af benet). Fra Copenhagen Sarcopenia Study (n=1089), med angivelse af tendenslinje og korrelationskoefficient³⁹.

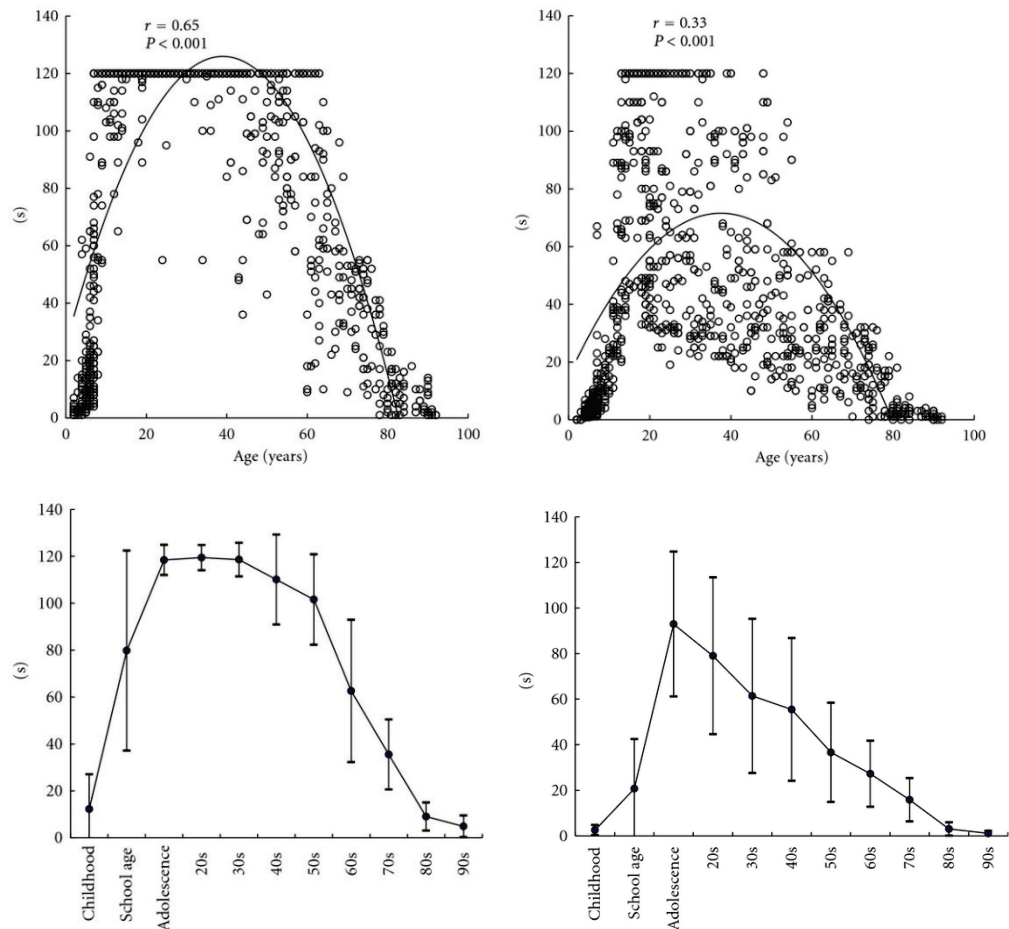
2.4. Tab af balance og motorik med stigende alder

I karakteriseringen af sarkopeni er og har der altid været mest fokus på muskelmasse, og hvor stærk man er. Men funktionstab, der ses hos ældre, er ikke kun bestemt af, at de er blevet svagere, men også ved en svækket motorik og balance, på grund af tab af evnen til at sanse kroppens position og bevægelse, samlet kaldet proprioceptionen. Under praktisk

bevægelse er musklernes evne til at lave kraft eller power betinget af kroppens opfattelse af bevægelsesstabilitet. Hvis kroppens evne til at stabilisere en bevægelse, ikke møder en given bevægelses stabilitetskrav, så kan nervesystemet ikke producere de koordinerede og maksimale nerveimpulssignaler, der er en nødvendig forudsætning for at få muskelfibrene til at producere stor kraft og muskelpower, samt høj RFD.

Den oftest anvendte test til at måle postural balance i klinikken er "Berg's Balance Scale" (BBS). Det er en test, hvor man i 14 forskellige opgaver kan få 0-4 point, hvilket tillader en maksimal score på 56 point⁴². Raske unge og voksne scorer generelt meget tæt på den maksimale score på 56, mens ved 60-70-års alderen begynder et tydeligt fald at vise sig. Faktisk viser Downs et al meta-analysen, at man ser et fald på cirka 1 point i BBS score per år fra 70-års alderen og frem⁴³. En af opgaverne, der testes i BBS, er en et-bens balancetest, hvor man måler, hvor lang tid man kan holde balancen på et ben. I Berg skalaen giver en tid på over 10 sekunder i denne del af testen den maksimale score på 4. Men et-bens balancetesten bruges også selvstændigt som balancescoringsværktøj, hvor man registrerer tiden og har en maksimal tidsgrænse på testen - i Danmark anbefales fx en 60 sekunders tidsgrænse⁴⁴.

I et 2012 studie har man målt et-bens balance (med en maksimal standtid på 120 sekunder), med åbne og lukkede øjne i 1241 personer fra 2-92 år⁴⁵. Her ser man et kraftigere fald i præstationsevne sammenlignet med udviklingen af maksimal muskelstyrke og -power i benene over de samme aldersspænd. I balancetesten med lukkede øjne toppe præstationsevnen som teenager og falder derefter med 10-15% per årti. Og i testen med åbne øjne fastholdes præstationsevnen indtil 40- eller 50-års alderen, hvorefter der ses fald på 30-40% per årti (Figur 2.6). Man ser i øvrigt her, at gennemsnittet for de 80-årige er under de 10 sekunder, der skal til at udløse 4 point i Berg-skalaen. Den store forskel på resultaterne med åbne og lukkede øjne, fundet i denne balancetest, peger på, at der allerede tidligt i livet sker en ændring i nervesystemets balancekontrol, så midaldrende og ældre bliver mere afhængige af synsinput til at regulere balancen.



Figur 2.6 - Et-bens balance test med åbne øjne (venstre grafer) og lukkede øjne (højre grafer) foretaget i 1241 personer fra 2-92 år med en maksimal standtid på 120 sekunder. Øverste grafer angiver individuelle værdier som funktion af alder med indsatte tendens-kurver (curve fits) og tilhørende korrelationskoefficienter, imens de nederste grafer angiver gennemsnit +/- standardafvigelse for de givne aldersdekader. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Morioka et al, 2012⁴⁵.

En anden måde hvorpå man kan se, at den neuromotoriske funktion svækkes med stigende alder, er i kraft af en nedsat evne til at producere en konstant muskelkraft uden at ryste eller afvige - et begreb, der på engelsk defineres som *force-steadiness*. Her ser man i en metaanalyse fra 2017, at denne evne svækkes betydeligt med stigende alder. Dette ses særligt tydeligt, når ældre personer skal producere lav muskelkraft, mens effekten er mindre udtalt, når der er tale om større kraftudvikling⁴⁶. Med andre ord ses der med stigende alder en nedsat fin-koordination af kroppens skeletmuskulatur. Som det er beskrevet i kapitel 4, er forklaringen på dette fænomen, den reorganisering af muskelfibrenes nerveforsyning (tab af motorneuroner og motorenheder, samt øgninger i størrelse af motorenheder grundet reinnervation af muskelfibre), der sker med stigende alder.

2.5. Ændring i fysisk funktionsevne med stigende alder

For en lægperson kan det virke underligt, at man i målingen af fysisk styrke i ældre ikke blot anvender en styrketest i en "almindelig" styrketræningsøvelse, fx benpres, i stedet for disse relativt tekniske målinger. I princippet ville den ægte præstationsevne i benpres formodentlig også være ret stærkt knyttet til de andre styrkemål og funktionsniveau. Men rent praktisk er det ofte meget svært at lave disse tests med ældre eller individer med et lavt funktionsniveau, som folk i risikogruppen for sarkopeni er. Smerter, utryghed ved øvelsen, ringe mentalt overskud eller ringe stabilitet er nogle af de faktorer, der kan begrænse præstationsevnen og dermed give et kunstigt ringe resultat i en flerledsøvelse, i forhold til en simplere øvelse som en knæekstensionstest eller en håndgrebsstyrketest. Endelig er præstationsevnen i deciderede øvelser i nogen grad afhængig af færdighed. Når man skal bruge en øvelse som et surrogatmål for det øvrige funktionsniveau, skal det helst reflektere en rå muskelfunktion uden færdighed, da ens muskelstyrke i benene har relevans for øvrige bevægelser, mens det er tvivlsomt om ens færdighedsniveau i benpres har. Det, at øvelsen er færdighedsbetinget, bidrager også med statistisk støj, når man skal vurdere, hvor godt testen fungerer som surrogatmål for hele kroppens muskelfunktion. Det er årsagerne til, at man vælger en test som håndgrebsstyrke som surrogatmål for hele kroppens styrke.

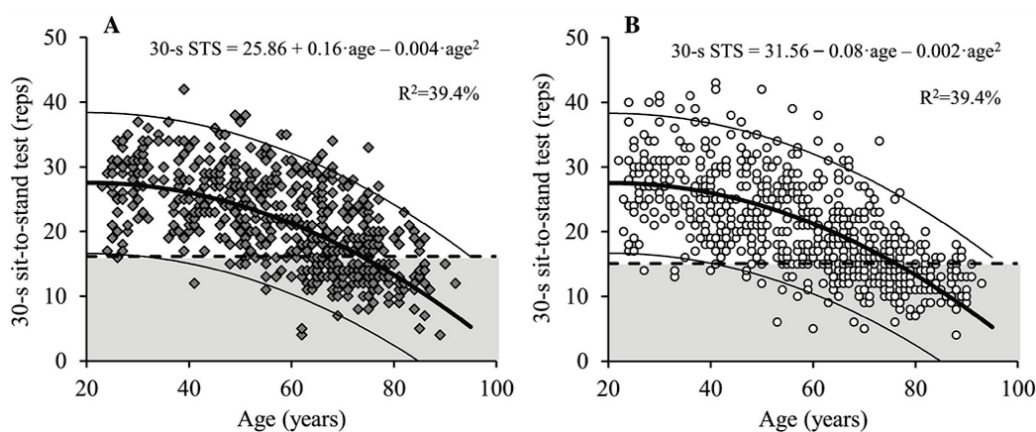
Der anvendes en række forskellige funktionstests i forbindelse med testning af ældre i risiko for nedsat funktionsevne samt ved screening af geriatriske patienter. Disse tests afspejler ikke kun den funktionelle muskelstyrke, men også de niveauer af isoleret muskelpower/RFD, som den enkelte person kan præstere, ligesom testene rummer et eller flere færdighedselementer, der er selvstændigt relevante for den geriatriske population. Det er med andre ord ikke vigtigt, om den ældre borger klarer sig godt i en timed-up-and-go (TUG) test eller en 30sRSS test, fordi vedkommende har høj muskelstyrke/power eller har en velfungerende motorik, fordi selve det relevante testmål er, hvor hurtigt man på egen hånd kan rejse sig op og gå. Nedenfor gennemgås en række af de almindeligste funktionstests indenfor ældreforskning og geriatrisk klinik.

2.5.1. Rejse-sætte-sig test (eng.: "sit-to-stand", "chair rise" or "chair stand")

RSS-testen (eng., "sit-to-stand test", STS) er en af de mest anvendte funktionstest til vurdering af funktionsevne blandt ældre, da den er enkel at udføre, næsten intet udstyr kræver og tester en central dagligdags aktivitet²⁰. Den udføres fra en almindelig faststående stol uden armlæn, fx en spisebordsstol med en sædehøjde på 44-47 cm, som er en sædehøjde, der er påvist at kræve nogenlunde samme benmuskulstyrke blandt skrøbelige ældre⁴⁷. Generelt set er målet at foretage et givet antal rejse-sætte sig gentagelser (typisk 5) på så kort tid som muligt (tiden registreres som testmål), eller at gennemføre så mange gentagelser som muligt indenfor en afgrænset tidsperiode (typisk 30 sekunder, antal gentagelser registreres som testmål). Der findes forskellige RSS testvarianter med forskellige antal gentagelser eller forskellige tidsintervaller⁴⁸. Forskellige test har forskellige grader af anvendelighed i forskellige alders- og patientpopulationer, da en 5-gentagelser test forudsætter, at man rent faktisk kan tage 5 gentagelser uden brug af armlæn, hvilket ikke nødvendigvis kan gennemføres af alle ældre, specielt ikke de skrøbeligste ældre. Af samme grund anvendes RSS-testen hyppigst i Danmark i 30 sekunders varianten, kaldet 30sRSS.

RSS testen(e) er ikke kun et mål for funktionsevne, men er et integreret mål for muskelstyrke/power, udholdenhed og balance. Præstationsevnen i testen kan derfor begrænses både af manglende styrke, udholdenhed og balance. For raske voksne er der et betragteligt overskud af balance, så det vil være styrke eller udholdenhed, der udgør de vigtigste begrænsninger. Men det er velkendt, at den posturale balancekontrol svækkes med stigende alder^{49,50}, som dermed kan blive en begrænsende faktor for præstationsevnen i denne slags test, specielt hos de ældste. Man ser på tværs af de forskellige studier, at præstationsevnen i 30sRSS ligger rimeligt stabilt omkring 25-27 gentagelser for både mænd og kvinder indtil cirka 50-års alderen, hvorefter et markant aldersrelateret tab på cirka 3 gentagelser pr. årti ses at indtræde^{23,51-53}. Nedenfor er illustreret 30sRSS data fra Copenhagen Sarcopenia Study, opdelt på køn og alder²³ (Figur 2.7).

I screening af skrøbelige ældre med høj risiko for funktionsnedsættelse bruges hyppigst en tærskelværdi på 9 gentagelser i 30sRSS testen baseret på referenceværdier for de ældste. Et potentielt problem med anvendelse af denne cut-off tærskel alene kan være, at yngre personer med nedsat funktionsevne ikke bliver identificeret. Af samme grund anbefales referenceværdier for voksne aldersdekader anvendt for vurdering af niveau i en nyligt publiceret algoritme for 18 til 80+ årige¹⁹.



Figur 2.7 - Oversigt over resultaterne fra 30 sekunders rejse-sætte-sig test for mænd (venstre panel) og kvinder (højre panel) som funktion af alder fra Copenhagen Sarcopenia Study (n=1305). Kurverne viser tendenslinje, korrelationskoefficient og 95% konfidensintervaller. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Suetta et al, 2019²³.

2.5.2. Timed-up-and-go (TUG)

I timed-up-and-go (TUG) testen skal testpersonen sidde tilbagelænet i en stol med armlæn (sædehøjde cirka 46 cm) og på et lydsignal rejse sig så hurtigt som muligt, gå 3 meter fremad til en streg på gulvet, vende sig om, gå tilbage og sætte sig tilbage i stolen. Som testmål noteres den tid, det tager fra startsignalet til personen sidder ned igen med ryggen mod ryglænet. Testen er valideret og viser høj test-retest pålidelighed⁵⁴. I den oprindelige version af testen blev der givet et prøveforsøg efterfulgt af et enkelt testforsøg, men i Danmark anbefales det at lave testen 3 gange og notere den hurtigste tid⁵⁵.

En langsom TUG tid (>10.85 sekunder) er påvist at korrelere med lav muskelmasse (defineret som værende i femtedelen med lavest muskelmasse) hos indlagte ældre⁵⁶, samt at kunne detektere sarkopeni, defineret efter EWGSOP definitionen, med en sensitivitet og specificitet på hhv. 88.9 og 93.2% for en cut-off værdi på 7.5 sekunder⁵⁷. Et meta-analyse studie har vist at TUG testen ikke er velegnet til at forudsige faldrisiko⁵⁸. Dette udelukker dog ikke, at TUG testen kan være relevant til at beskrive mobilitets-status hos givne alders- og patientgrupper.

Der findes ikke TUG referenceværdier for ældre personer baseret på dansk materiale, men en tærskelværdi på 8 sekunder eller langsommere kan udledes fra sammenlignelige data rapporteret af Bohannon & Svinøy^{59,60} (Tabel 2.2).

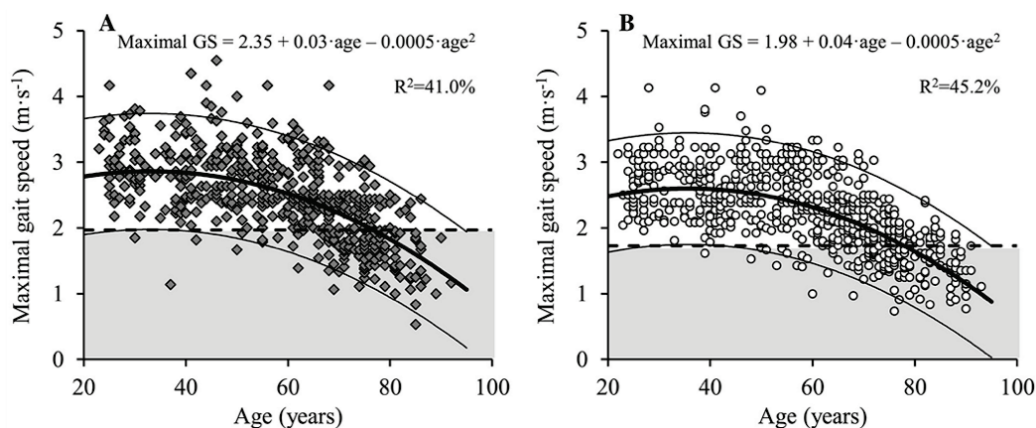
Category	Studies/ Groups (n)	Total Sample (n)	Seconds for TUG Mean (95% CI)	Homogeneity Q (p)
60-99 years	21/49	4395	9.4 (8.9-9.9)	45.5 (.576)
60-69 years	5/7	176	8.1 (7.1-9.0)	1.6 (.953)
70-79 years	7/12	798	9.2 (8.2-10.2)	2.6 (.995)
80-99 years	7/12	1102	11.3 (10.0-12.7)	12.6 (.318)

Tabel 2.2 - Reference data for TUG testning, opdelt på 6., 7., og 8.+9. aldersdekader med angivelse af gennemsnit og 95% konfidensintervaller. Fra Bohannon et al⁶¹.

2.5.3. Ganghastighed / gangtest

Maksimal ganghastighed er relateret til både muskelstyrke, muskelpower, eksplosiv styrke, postural balance og målt over lidt længere perioder (+500 m) også muskuludholdenhed, og maksimal ganghastighed er derfor knyttet til mange af de andre mål for sarkopeni. Dermed er lav ganghastighed også med til at forudsige risiko for tab af funktionel uafhængighed samt mortalitet^{62,63}. Således har et tidlige overblikstudie vist, at hos personer over 65 år er en ganghastighed under 0.6-0.75 m/s forbundet med nedsat mobilitet, altså at deltagerne oplever at de er fysisk begrænsede i deres hverdag (på flere forskellige måder)⁶⁴. Tidligere studier har også vist, at en ganghastighed under 0.82 m/s hos mænd over 70 år er den mest sensitive grænseværdi (cut-off tærskel) til at forudsige øget risiko for mortalitet⁶⁵. Dette tal er i overensstemmelse med den grænseværdi på <0.8 m/s, der anvendes i de fleste foreslåede definitioner på sarkopeni^{1,4,5}. Denne værdi bruges også i forbindelse med geriatrisk screening i Danmark.

Maksimal ganghastighed testes ved at måle den tid, det tager, at tilbagelægge en bestemt distance på kortest muligt tid, eller gå så langt som muligt på en bestemt tid⁶⁶. I Danmark bruges 4-m og 10-m gangtest hyppigt i de geriatriske klinikker, mens 6-minutters gangtest også anvendes i sundhedssystemet, fx inden for lungemedicin. I figur 2.8 ses data fra Copenhagen Sarcopenia Study baseret på 10-m maksimal gangtest²³. Disse data er noget bedre end i tilsvarende amerikanske referencedata opsamlet for 18-85-årige⁶⁷, for et tilsvarende hollandsk tværstudie med 4656 deltagere⁶⁸.



Figur 2.8 - Maksimal ganghastighed ved 10-m gangtest (n=1305) for mænd (venstre panel) og kvinder (højre panel) som funktion af stigende alder (Copenhagen Sarcopenia Study²³). Tendenslinje, sammen med korrelations-koefficienter og 95% konfidensintervaller. Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Suetta et al, 2019²³.

2.6. Sammenhængen mellem mekanisk muskelfunktion (styrke, power, RFD) og praktisk funktionsevne

Hvor de forskellige mål for muskelstyrke og -power kan have relevans i forskellige videnskabelige sammenhænge, kan deres anvendelse i en klinisk sammenhæng primært begrundes i deres relation med klinisk relevante måleparametre, fx præstationsevnen i funktionstests som RSS, 30sRSS eller postural balance test. Derfor er det relevant at gennemgå og kort diskutere noget af den litteratur, der undersøger sammenhængen mellem de forskellige mål for muskelstyrke og -power versus diverse funktionelle testresultater.

2.6.1. Muskelpower

En række studier har undersøgt, hvilke specifikke mål for mekanisk muskelfunktion (maksimal styrke, power, RFD), der er stærkest relateret til den funktionelle præstationsevne (horisontal ganghastighed, RSS, TUG, trappegang hastighed, etc.) hos ældre. Disse studier har stort set entydigt fundet, at maksimal muskelpower (altså producere høj muskelkraft samtidig med høj bevægelseshastighed) er mere bestemmende for den funktionelle kapacitet end den maksimale muskelstyrke. Det tyder altså på, at den markante nedgang i muskelpower med stigende alder er et større problem for den aldrende person, da dette negativt påvirker evnen til at gennemføre dagligdags aktiviteter, såsom trappegang, rejse/sætte sig fra stol, samt nå at krydse fodgængerovergang, mens der er grønt lys.

Der er således dokumentation for at:

- knæekstension muskelpower er stærkt forbundet til hastigheden med hvilken ældre (85-86-årige) mænd og kvinder kunne rejse sig fra en stol, og hvor hurtigt de kunne gå op ad trapper⁶⁹.
- evnen til at producere høj muskelpower i benmuskulaturen (knæ extensorer og flexorer) er bedre til at skelne mellem ældre kvinder (72.0±5.5 år), der falder i hjemmet og dem, der ikke gør, sammenlignet med måling af maksimal muskelstyrke⁷⁰.
- benmuskelpower og hastighed målt under et countermovement (hvor man går ned i knæ før springet) forklarer i højere grad forskellen i præstationsevne i 6-minutters gangtest og TUG testning, end muskelmassen (estimeret som fedtfri kropsmasse, LBM)⁷¹.
- maksimal benmuskelpower målt ved 70% af den maksimale kraftudvikling (70% af 1 repetitions maksimum, 1RM) var stærkest korreleret til Short Physical Performance Battery (SPPB, en samling af funktionstest, bl.a. RSS, balancetest, gangtest), mens maksimal muskelstyrke ikke var korreleret med SPPB score⁷².
- maksimal benmuskelpower målt ved 40% af maksimal kraftudvikling (40% 1RM) i benpres var bedre til at forklare forskelle i horisontal ganghastighed, trappeganghastighed og RSS-test outcome, end måling af maksimal benmuskelpower⁷³.
- maksimal benmuskelpower målt ved 40% af maksimal kraftudvikling i benpres (40% 1RM) var væsentlig stærkere korreleret til postural balanceevne end målinger af maksimal muskelstyrke⁷⁴.
- selv hos unge mennesker synes maksimal benmuskelpower at være en vigtigere faktor for reduceret faldrisiko end maksimal muskelstyrke⁷⁵.

Det står altså klart, at man ved stigende alder taber langt mere hurtighed, målt som maksimal muskelpower, end man taber maksimal muskelstyrke. Omvendt er tabet i muskelstyrke større end det aldersrelaterede tab i muskelmasse. Det står også klart, at tabet i maksimal muskelpower (og dermed hurtighed) rent funktionelt udgør et større problem end den nedsatte muskelstyrke for mobilitetsevnen og evnen til at undgå fald.

2.6.2. RFD

Det er muligt at diverse mål for eksplosiv muskelstyrke (RFD) på samme måde bedre ville kunne forklare en lang række funktionelle outcomes, men litteraturen indeholder langt færre sammenholdte data på RFD og funktionel kapacitet ved stigende alder, hvorfor der ikke kan foretages de samme sammenligninger som ovenfor. Der er dog klar dokumentation for, at der er en sammenhæng mellem postural balance og RFD (men ikke maksimal muskelstyrke) målt for benmuskulaturen hos både unge^{76,77} og ældre^{49,78}, hvilket gør tab i RFD til en isoleret risikofaktor for faldulykker hos ældre. Samtidig viser ældre personer med nedsat RFD en øget tendens til at snuble og falde under horisontal gang^{79,80}.

2.7. Opsamling

I karakteriseringen af hvad der sker, når muskler ældes, er der særligt fokus på muskelmassen, muskelstyrken og muskelfunktionen. Lige meget hvilke af disse kvaliteter man måler på, viser det sig, at der er en stor spredning, så de bedste 70-årige er bedre end

de dårligst 20-årige. Men på tværs af alle disse parametre ser man et progressivt tab med alderen. Et langsomt tab gennem voksenlivet, der accelererer, når man bliver omkring 60 år.

Muskelmassen lader til at være mindst påvirket af alderen. Her ser man i danske populationer først signifikante fald helt oppe i 60'erne eller 70'erne og samlede fald på 25% fra ung voksen til livets sidste årtier. Kigger man i stedet på muskelstyrke, er tabet mere udtalt, særligt når man taler om eksplosiv muskelstyrke og evnen til at lave muskelkraft hurtigt. Langsom muskelkraft tabes med 1-2% per år fra cirka 60-års alderen, men udtryk for hurtig/eksplosiv muskelstyrke tabes med op til 3-4% per år fra samme alder. Man ser også på tværs af disse mål for muskelstyrke, at det samlede tab beløber sig oftest til over 50% fra ungdommen til livets sidste årtier. Tabet af muskelstyrke er altså væsentligt mere udtalt, end man kan forklare alene ved tab af muskelmasse.

Måling af muskelfunktionsevne sker i form af bevægelsestest, der ofte kan laves i hjemmet, og som har praktisk relevans for individets evne til at bevæge sig, fx i maksimal ganghastighed eller evnen til at sætte og rejse sig så mange gange som muligt på 30 sekunder. Disse tests tester i varierende grad både styrke, hurtighed, udholdenhed og balance. I disse tests ser man tab i samme størrelsesorden som for eksplosiv og hurtig muskelstyrke, og forskningen viser da også, at den hurtige eller eksplosive muskelstyrke er en stærkere determinant for præstationsevnen i funktionstest end mere langsomme mål for muskelstyrke eller muskelmasse.

3. Hvad fører til sarkopeni, og hvad fører sarkopeni med sig?

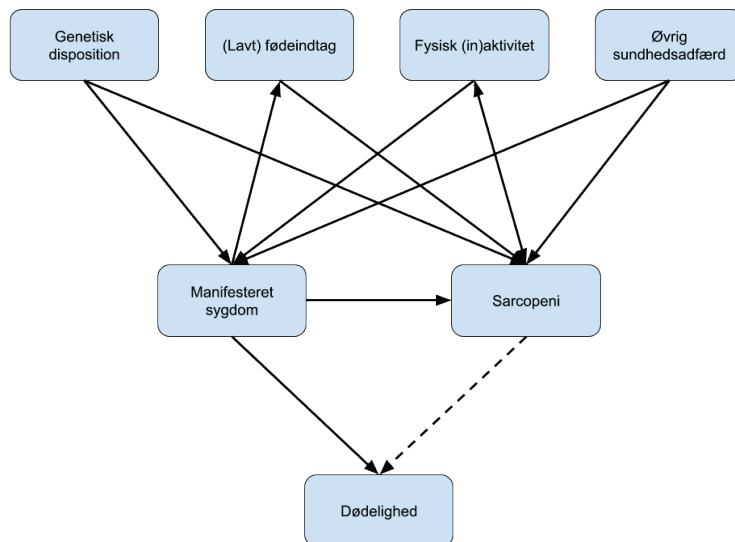
3.1. Intro

For at kunne lave meningsfulde målrettede tiltag mod sarkopeni skal man vide, hvad der bidrager til udviklingen af det, og hvad det kan føre med sig. Det kan synes som om, at sarkopeni blot er en konsekvens af utilstrækkelig ernæring og fysisk aktivitet gennem livet. Men som det bliver gjort klart i nærværende kapitel, er udviklingen af sarkopeni også bundet til andre sygdomme og kroppens overordnede sundhedstilstand, mens indflydelsen af fysisk aktivitet gennem livet er mere kompliceret.

Sarkopeni ser ud til at være forbundet med en lang række sygdomme og næsten alle former for (u)sundhedsadfærd såsom lavere fysisk aktivitet og lavere daglig aktivitet. I den anden ende er sarkopeni forbundet med negative outcomes som øget risiko for fald og ultimativt øget risiko for sygdom og død. Det, at man ser en forbindelse mellem sarkopeni og så mange andre sygdomme, sygdomsmarkører og former for sundhedsadfærd, indikerer, at sammenhængen ikke er specifikt knyttet til de nævnte sygdomme eller adfærd, men at det er en uspecifik effekt, der formentlig er knyttet til global dysregulering af kroppens fysiologiske systemer. Sidstnævnte viser sig blandt andet ved, at sarkopeni er knyttet til biomarkører, som den inflammatoriske markør C-reaktivt protein (CRP), der er forhøjet i de fleste sygelige tilstande. Interessant nok er forbindelsen mellem anden sygdom og sarkopeni markant stærkere end forbindelsen mellem fysisk inaktivitet og sarkopeni, hvilket peger på, at generel sygdomsforebyggelse formentlig spiller en mindst lige så stor rolle i forebyggelsen af sarkopeni som et højt niveau af fysisk aktivitet og tilstrækkelig ernæring.

Sarkopeni fremstår som en del af et kompliceret multifaktorielt sygdomsbillede, hvor den akkumulerede effekt af lav fysisk aktivitet, utilstrækkelig ernæring, og anden klinisk eller subklinisk sygdom tilsammen har resulteret i en tilstand med lav muskelmasse, -kraft og -funktion.

Sarkopeni forårsager eller bidrager i sig selv til et lavt fysisk aktivitetsniveau, og man ved, at lavere fysisk aktivitet ikke kun fører til accelereret tab af muskelmasse og neuromuskulær funktion, men også fører til dysregulering af andre neuroendokrine systemer som appetitregulering, fordøjelse, stemningsleje, blodtryk, blodsukkerkontrol og kontrol af dannelsen af blodpropper. Det kan så i sig selv bidrage til eller accelerere andre sygdomme, så årsagssammenhængene omkring sarkopeni bliver tovejs (lav fysisk aktivitet <-> sarkopeni) eller cirkulære (sygdom -> sarkopeni -> lav fysisk aktivitet -> sygdom).



Figur 3.1 - overblik over mulige årsagssammenhænge mellem sundhedsadfærd, sygdom, sarkopeni og dødelighed.

3.2. Mulige årsagssammenhænge ved sarkopeni

Den litteratur, der dokumenterer sammenhængen mellem sarkopeni og anden sygdom, dødelighed, forskellige slags sundhedsadfærd og diverse biomarkører, er observationel forskning, hvilket betyder, at det er svært at sige noget om de årsagssammenhænge, der er på spil.

Der findes således et betydeligt antal tværsnitstudier, der undersøger forekomsten af sarkopeni og forskellige former for adfærd og biomarkører, eksempelvis nyrefunktion, blodtryk, eller biomarkører for inflammation i blodet, og hvordan de korrelerer med sarkopeni. Grundet det observationelle design kan man således ikke konkludere noget om en eventuel årsagssammenhæng. Så når sarkopeni i et tværsnitstudie korrelerer med fx lav fysisk aktivitet, siger det intet om, at sarkopeni er forårsaget af lav fysisk aktivitet, eller om den lave fysiske aktivitet er forårsaget af sarkopeni, eller om både den lave fysiske aktivitet og sarkopenien er forårsaget af en helt tredje faktor. Alle tre ting kan være sande, men det kan tværsnitstudier per definition ikke sige noget om. Hvis man virkelig vil vide, hvordan en given form for adfærd eller eksponering påvirker risikoen for sarkopeni, ville det kræve, at man lavede et meget langvarigt interventionsstudie, hvor man tilforordnede forsøgspersoner til enten behandlingsgrupper eller kontrolgrupper og kørte forsøget i lang tid nok til, at man ville kunne se folk udvikle sig målbart tættere på sarkopeni. Den slags studier er i praksis tæt på umulige at lave.

Det er ikke særligt meget bedre, når man gerne vil sige noget om, hvad konsekvensen af sarkopeni er fx for dødelighed og sygelighed, da sarkopeni oftest er til stede i et komplekst samspil med andre sygdomme, der kan medføre reduceret fysisk aktivitet eller hæmmet appetit, som både forstærker sarkopeni og formentlig også flere af de sygdomme, som sarkopeni er forbundet til.

Ovenstående sammenhænge undersøges ofte i kohortestudier, hvor man, ligesom i tværsnitsstudier, ikke blander sig i forsøgsdeltagernes adfærd, men observerer dem over en længere periode, undertiden flere årtier, og måler på deres adfærd og på en række målbare biomarkører (fx blodtryk, blodsukker, inflammationsmarkører) eller outcomes (dødsfald eller forekomst af forskellige sygdomme). Hvis man kan vise, at en adfærdsparameter, fx lav fysisk aktivitet, optræder før en egentlig manifestering af sarkopeni, så kommer man tættere på at kunne sige noget om, hvilken vej årsagssammenhængen vender. Dette kræver dog studier, som strækker sig over så lang tid, at det er muligt at måle deltagernes adfærd fra helt før muskelsvækkelse begynder at vise sig. Derudover kan man også kigge på dyrestudier eller observationelle studier på populationer, der er selekteret på baggrund af et højt aktivitetsniveau gennem hele livet, fx master atleter - altså personer med en livslang idræthistorie. Disse studier lider til gengæld af dårligere overførsel til den generelle befolkning, da sådanne forsøgspopulationer formentlig ikke er repræsentative for den brede befolkning.

Derudover kan der tages det forbehold for den samlede videnskabelige litteratur på området, at de respektive forskningsstudier ofte benytter sig af vidt forskellige definitioner af sarkopeni og med forskellige diagnostiske værktøjer endsige tærskelværdier. Da dette i sagens natur vil kunne føre til forskellig identifikation af individer med sarkopeni, bidrager det i sig selv til at introducere en vis grad af statistisk støj de i studier, der undersøger sammenhænge ved sarkopeni. Det er altså endnu et område, der vil nyde gavn af en ensartet definition af sarkopeni.

3.3. Hvilke sygdomme og adfærd er forbundet med sarkopeni?

3.3.1. Fysisk aktivitet og sarkopeni

Der findes meget stærk evidens for, at sarkopeni er knyttet til lav fysisk aktivitet. Men langt det meste af denne forskning er fra tværsnitsstudier, der ikke siger noget om en eventuel årsagssammenhæng, og hvor der er stærke argumenter for at lav fysisk aktivitet bidrager til sarkopeni og at sarkopeni bidrager til lavere fysisk aktivitet. Der er således evidens på meta-analyseniveau for, at fysisk aktivitet er forbundet med 55% lavere risiko for at have eller udvikle sarkopeni⁸¹. Denne meta-analyse er dog baseret på en blanding af tværsnitsstudier og kohortestudier (der findes i skrivende stund ingen metaanalyse, der isoleret set kigger på kohortestudier), ligesom resultatet skal tages med det forbehold, at det er baseret på flere forskellige definitioner af fysisk aktivitet/inaktivitet og sarkopeni, hvilket formentlig bidrager med en del statistisk støj. Det skal dog stadig tages med de tidligere anførte forbehold for årsagssammenhæng.

Der findes i skrivende stund ikke metaanalyser, der alene inddrager kohortestudier og/eller tværnsnitsstudier, der inddrager oplysninger om fysisk aktivitet fra tidligere i livet og ser på, hvordan det hænger sammen med udviklingen i sarkopeni. Herunder gennemgås derfor enkeltstudier, hvor man har undersøgt, hvordan fysisk aktivitet tidligere i livet hænger sammen med forekomsten af sarkopeni senere i livet.

Et finsk kohortestudie har monitoreret sine deltagere over 22 år (gennemsnitligt var deltagerne i starten af 40'erne, og i starten og i midten af 60'erne ved slutningen) med henblik på at identificere adfærd (i starten), der kunne disponere for tab af håndgrebsstyrke ved afslutningen af studiet 20 år senere⁸². Her fandt man, at graden af moderat fysisk aktivitet i starten af undersøgelsesperioden ikke kunne forudsige det senere aldersrelateret tab i håndgrebsstyrke, men derimod at mængden af anstrengende fysisk arbejde ved studiets start var forbundet med et større tab af grebsstyrke.

I en japansk kohorteundersøgelse på cirka 75-årige, fandt man, at forsøgspersoner, der rapporterede, at de i alderen 25-50 år mindst en gang imellem havde været fysisk aktive i et omfang, så de svedte eller var forpustede, havde en 47% lavere forekomst af sarkopeni efter EWGSOP definitionen⁸³.

Et andet japansk tværnsnitsstudie har undersøgt, hvad fysisk aktivitet i henholdsvis midten af livet og som aldrende betyder for muskelmasse, ganghastighed og grebsstyrke i personer i 70'erne. Her fandt man, at træning i både midten af livet og som ældre havde en beskyttende effekt på muskelmassen og ganghastigheden som gammel⁸⁴.

Et 8-årigt britisk kohortestudie undersøgte sammenhængen mellem fysisk aktivitet og udviklingen af sarkopeni, defineret som håndgrebsstyrke under 26 kg for mænd og 16 kg for kvinder, og hvordan det var relateret til fysisk aktivitet. Man fandt, at selvrapporteret moderat eller høj fysisk aktivitet var forbundet med en op til 56% lavere forekomst af sarkopeni, lidt mere udtalt for mænd end kvinder, men det er ikke klart, om oplysninger om fysisk aktivitet blev afgivet ved baseline eller ved slutningen af den 8-årige observationsperiode⁸⁵.

Et forhold, der komplicerer relationen mellem fysisk aktivitet tidligere i livet og funktionsevne og måske sarkopeni senere i livet, er, at der tilsyneladende er modsatrettede effekter af erhvervsrelateret fysisk belastning/aktivitet og fysisk belastning/aktivitet i fritiden. Det ser altså ud til, at hårdt fysisk arbejde er forbundet med negative effekter på funktionalitet og præstationsevne senere i livet, mens det modsatte er tilfældet med fysisk aktivitet i fritiden, fx fra sport og havearbejde^{82,86,87}. Forklaringen på dette misforhold er formentlig dels, at erhvervsrelateret fysisk belastning oftere fører til en grad af nedslidning på grund af monotoni i bevægemønstre og dels, at der er et overlap mellem arbejdsfunktioner med stor fysisk belastning og dårlige socioøkonomiske forhold og øvrig sundhedsadfærd, som det er svært at justere helt for i observationelle studier.

Selve det at skelne mellem fysisk belastning eller aktivitet fra arbejde vs. fritid er et fænomen, der primært findes i arbejdsmiljøforskningen, mens der oftest ikke skelnes i nær samme omfang i forskningen rettet mod sarkopeni og geriatri.

En anden måde at undersøge, hvorvidt fysisk aktivitet beskytter mod sarkopeni, er at kigge på populationer, der er selekteret på baggrund af et kendt højt fysisk aktivitetsniveau gennem det meste af livet, som eksempelvis master atleter - personer med en livslang idræts historie. En metaanalyse, hvor man har samlet forskellige mål for kropssammensætning og præstationsevne blandt en gruppe master atleter, har vist, at ældre master styrkeatleter har samme styrkeniveau som unge kontroller. I den samme meta-analyse ser man også, at master styrkeatleter har bevaret noget af deres iltoptagelse i forhold til det tab, man ser i ældre utrænede kontroller⁸⁸. Med det forbehold at livslangt trænedede muligvis også har spist bedre og haft bedre socioøkonomiske forhold end kontrolpersonerne fra denne slags studier, så tyder det på, at livslang styrketræning faktisk kan sørge for, at styrkeniveauet gennem livet kan komme så højt op, at man selv som gammel - trods betydelige tab - stadig er lige så stærk som utrænede unge mennesker.

Samlet set tegner der sig et billede af, at fysisk aktivitet har en beskyttende effekt mod at udvikle sarkopeni senere i livet, men forskningen på området er begrænset, så det er svært at sige, hvor stærk denne effekt er.

3.3.2. Anden sygdom og sarkopeni (sekundær sarkopeni)

En lang række tværsnitsstudier har vist at sarkopeni er overrepræsenteret blandt folk med andre kroniske sygdomme, ligesom flere studier også viser, at andre sygdomme er overrepræsenteret blandt folk med sarkopeni.

Der er således evidens på meta-analyse niveau for, at der er en øget forekomst af sarkopeni ved: Diabetes⁸⁹⁻⁹², kredsløbssygdomme^{89,92}, forhøjet blodtryk^{91,93,94}, nyresvigt^{95,96}, depression^{92,97}, demens⁸⁹, luftvejssygdomme^{89,92}, rygerlunger" (kronisk, obstruktiv lungelidelse, KOL)⁹⁸, kognitiv svækkelse^{99,100} og i forlængelse af det, formentlig stort set alle andre alvorlige kroniske sygdomme. Den øgede risiko for sarkopeni knyttet til alle disse sygdomme er på 2-4 fold, altså en risiko øget med 100-300%, hvilket er meget stærke effekter at se i metaanalyser. Alle disse metaanalyser er dog baseret på tværsnitsforskning og kan derfor, som beskrevet, ikke sige noget om årsagssammenhæng. Man kan altså ikke ud fra disse studier sige, om sygdom bidrager til eller forårsager sarkopeni, eller om sarkopeni bidrager til eller forårsager anden sygdom, eller om der er andre forhold, der bidrager til eller forårsager både sygdom og sarkopeni.

Nogle få tværsnitsstudier har undersøgt, om forholdet med sarkopeni også går den anden vej, altså om hvorvidt andre sygdomme er overrepræsenteret blandt folk med sarkopeni. Det har man fundet er tilfældet for de sygdomme, man har undersøgt det for, navnlig diabetes⁹³ og depression¹⁰¹. For diabetes ser man, at den gensidige relation er stærkere i tilstedeværelsen af diabeteskomplikationer, hvilket indikerer, at sarkopeni er knyttet til sygdomsgraden⁹⁰. Det bestyrkes yderligere af, at sarkopeni er knyttet til graden af nyresvigt¹⁰², ligesom det er knyttet til øget dødelighed ved nyresygdom^{103,104}.

Nogle få studier har lavet disse analyser, hvor man har kontrolleret effekten af fysisk aktivitet. Det er altså en måde at finde ud af, om sygdomme har en selvstændig effekt på forekomsten af sarkopeni, også udover den effekt sygdommen måtte have på fysisk

aktivitet, men det betyder ikke, at fysisk aktivitet ikke kan spille en rolle. Således er forbindelsen mellem KOL og sarkopeni robust selv efter justering for fysisk aktivitet¹⁰⁵. Man ser det samme i et koreansk tværnsnitsstudie, hvor forbindelsen mellem sarkopeni og kredsløbssygdomme, hypertension og diabetes var robust efter justering for fysisk aktivitet⁹¹.

3.3.3. Biomarkører og sarkopeni

Hvis man i stedet for at kigge på sammenhængen mellem sarkopeni og sygdomsdiagnoser kigger på sammenhængen mellem sarkopeni og forskellige biomarkører, tegner der sig lignende billede.

Fx viser et tværnsnitsstudie fra Baltimore Longitudinal Study of Aging, at sarkopeni er knyttet til lav insulinfølsomhed (angivet både som Homeostatic Model Assessment (HOMA) og Matsuda index), selv efter korrektion for fysisk aktivitet¹⁰⁶. En metaanalyse har tilsvarende fundet, at en lang række metaboliske risikofaktorer er forbundet med sarkopeni, herunder høje niveauer af triglycerid i blodet, lave niveauer af HDL kolesterol, højt total kolesterol og lav insulinfølsomhed (angivet ved HOMA-index). Insulinfølsomhed spiller en endnu ikke helt klar rolle i forhold til regulering af proteinstofskiftet i muskler og bliver ofte svækket, når man har andre sygdomme, så det bidrager potentielt med en del af forklaringen på, hvorfor man taber muskler, når man bliver syg.

Tilsvarende er der evidens på meta-analyseniveau for, at sarkopeni er forbundet med forhøjede niveauer af den inflammatoriske biomarkør CRP, men ikke markørerne IL-6 og TNFalfa¹⁰⁷. CRP er en kendt inflammatorisk markør, der ofte er øget, når der er infektion eller sygdom andre steder i kroppen og kan formentlig bidrage til at aktivere dele af immunsystemet. Sammenhængen mellem sarkopeni og CRP giver god mening, når man tænker på den stærke forbindelse mellem sarkopeni og andre sygdomme, da de andre sygdomme formentlig i vid udstrækning kan forklare et forøget CRP niveau.

Der er også adskillige studier, der viser, at sarkopeni er knyttet til de cirkulerende niveauer af det mandlige kønshormon testosteron samt væksthormonerne væksthormon (human growth hormone (hGH) og Insulin-like growth factor-1 (IGF1)¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Hvor testosteron og IGF1 er vævsopbyggende i muskler, er hGH formentlig kun vævsopbyggende i bindevæv som sener og ligamenter og fungerer primært som fedtmobiliserende hormon i voksne.

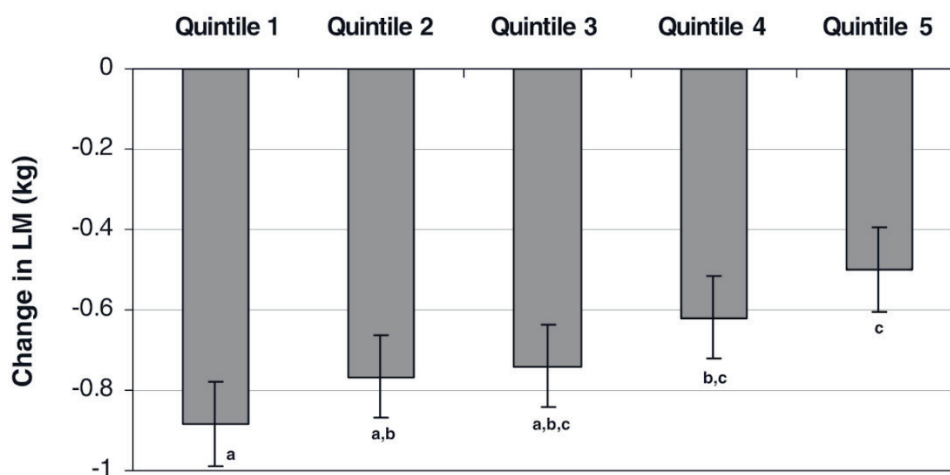
Selvom disse biomarkører potentielt kan forklare eller mediere nogle af forbindelserne mellem forskellige sygdomme og sarkopeni, så står man stadig tilbage med spørgsmålet om, hvorfor disse biomarkører/hormon er påvirket til at starte med, da disse biomarkører generelt er påvirkelige af kroppens overordnede sundhedstilstand.

3.3.4. Energi- og proteinindtag

Ikke overraskende er lavt energi- og proteinindtag selvstændigt associeret med sarkopeni¹¹¹. Men lavt energi- og proteinindtag er i sig selv stærkt betinget af anden sygdom og socioøkonomiske forhold. Appetitten mindskes ofte ved sygdom, hvilket betyder, at både energi- og proteinindtag reduceres, mens socioøkonomiske forhold påvirker tilgængeligheden af fødevarer, særligt fødevarer med høj kvalitetsprotein.

Et stort koreansk kohortestudie fra 2020 viste, at der var robust sammenhæng mellem lavt energiindtag eller proteinindtag (under 1 g/kg legemsvægt/dag) og sarkopeni (defineret som en standardafvigelse under gennemsnittet for unge voksne), selv efter justering for anden sygdom og alder (ikke justeret for socioøkonomiske forhold)⁹¹.

I det amerikanske Health ABC-studie undersøgte man sammenhængen mellem proteinindtag og den aldersrelaterede ændring i muskelmasse. Ved hjælp af kostregistreringer sammenholdt man proteinindtaget med ændringen i muskelmasse 3 år senere¹¹². Her fandt man, at den femtedel af deltagerne (quintile 1 på figur 3.2), der havde det laveste proteinindtag (56.9 +/- 18.6 gram/dag), tabte cirka 100 g fedtfri masse (LBM) mere per år sammenlignet med femtedelen (quintile 5 på figur 3.2) med det højeste proteinindtag (91.0 +/- 27.1 gram/dag).



Figur 3.2 - Oversigt over ændringer LBM over 3 år, fordelt på femtedele rangeret efter størrelsen af proteinindtag. Fra Health ABC studiet¹¹².

I en anden forskningsartikel baseret på den samme koreanske studie undersøgte man sammenhængen mellem indtag af frugt og grønt og forekomsten af sarkopeni (defineret som den femtedel, der havde lavest højde- og fedtmasse-justeret ALM)¹¹³. Her så man, at den femtedel af mænd, der havde det højeste indtag af frugt og grønt, havde en 68% lavere forekomst af sarkopeni end den femtedel, der havde det laveste indtag. Det tilsvarende tal for kvinder var en 61% lavere forekomst af sarkopeni, justeret for uddannelse, anden sygdom, vægt og anden sundhedsadfærd. Dette fund er ikke valideret i interventionsstudier endnu, så hvorvidt disse fund er udtryk for en reel årsagssammenhæng, altså at phytonæringsstoffer i

frugt og grønt rent faktisk har en beskyttende effekt mod sarkopeni, kan man ikke konkludere her.

3.3.5. Øvrig sundhedsadfærd og sarkopeni

Der er evidens på metaanalyseniveau for, at både nedsat søvnmængde og søvnkvalitet er forbundet med sarkopeni. Således viser en af meta-analyserne på området, at under 6 timers søvn per nat er forbundet med 71% højere forekomst af sarkopeni, relativt til referencen (6-8 timers søvn), mens mere end 8 timer søvn var forbundet med en øget forekomst på 52%¹¹⁴. En anden metaanalyse fandt tilsvarende, at lav søvnkvalitet var forbundet med sarkopeni¹¹⁵.

Som med al anden sundhedsadfærd ser man også en stærk forbindelse mellem sarkopeni og dårlige socioøkonomiske forhold (typisk angivet ud fra uddannelsesniveau og individuel indkomst eller husstandsindkomst). Yang et al. fandt, at mænd havde 56% lavere risiko for at have sarkopeni, hvis de var i den rigeste femtedel, end hvis de var i den fattigste femtedel⁸⁵. Volpato et al. fandt, at forsøgspersoner med sarkopeni (EWGSOP definition) gennemsnitligt set havde halvandet års kortere skolegang end personer uden sarkopeni¹¹⁶, og Swan et al. fandt, at ufaglærte havde 48% højere risiko for at have sarkopeni (EWGSOP2 definitionen) end universitetsuddannede¹¹⁷. Der findes et lignende mønster for andre biomarkører, fx er blodtryk, iltoptagelse, og sundhedsadfærd som fx indtag af fisk og grøntsager også stærkt knyttet til socioøkonomisk status. Det er naturligvis ikke udtryk for, at penge eller uddannelse har en beskyttende effekt i sig selv, men primært at de samvarierer med anden adfærd, der har en sundhedseffekt.

Rygning nedsætter appetitten, starter nedbrydning af væv i musklerne og er generelt usundt for mange organsystemer (hjerte-kar kredsløb, lungevæv, etc). Ikke overraskende er der også evidens på meta-analyseniveau for, at rygning er forbundet med en 12% øget risiko for sarkopeni¹¹⁸. I meta-analysen beskrives denne sammenhæng som uventet svag. Det kan dække over, at studierne, der ligger til grund for meta-analysen, ikke er statistisk stærke nok, eller det praktiske forhold, at rygere i højere grad dør tidligere, og derfor ikke figurerer så stærkt blandt de ældre aldersgrupper, hvor sarkopeni begynder at blive rigtigt tydeligt.

Det er kendt, at et højt alkoholindtag kan have en muskelnedbrydende effekt og i nogle tilfælde kan føre til alkoholisk myopati. På trods af dette ser det ikke ud til, at alkoholindtag er forbundet med udvikling af sarkopeni baseret på de to metaanalyser på området^{119,120}. Metaanalysedata fra 2022 viser dog i en undergruppeanalyse, at et højere alkoholindtag hos personer under 65 år ser ud til at disponere for sarkopeni¹¹⁹.

3.4. Hvilke konsekvenser har tabet af muskelfunktion i forbindelse med sarkopeni?

3.4.1. Sarkopeni og dødelighed

Sarkopeni er selvstændigt forbundet med øget mortalitet, både generelt og i forbindelse med andre sygdomme. En metaanalyse har sammenregnet dødeligheden forbundet med

sarkopeni hos plejehjemsbeboere og fundet en 86% øget dødelighed i tilknytning til sarkopeni. De fandt desuden, at denne sammenhæng blev stærkere, hvis man kun kiggede på studier med en opfølgingsperiode på mere end et år, og når man brugte impedansmåling til at bestemme fedtfri kropsmasse fremfor segment (fx ben) omkredsmål¹²¹. Den nyeste og største meta-analyse, der kigger på dødelighed generelt forbundet med sarkopeni hos både hjemmeboende, ambulante, indlagte og plejehjemsbeboere, fandt en samlet øget dødelighed med 135%, uafhængig af population og opfølgningstid¹²². Det er nogenlunde i overensstemmelse med tidligere metaanalyser^{121,123}. Et af de mest slående eksempler på dette ser man i et dansk studie på sammenhængen mellem knæekstensjonsstyrke hos patienter indlagt for hoftebrud og risikoen for at dø indenfor det næste år. Her så man, at den halvdel (46%) af patienterne, der havde så lav knæekstensjonsstyrke, at der var tegn på sarkopeni (målt i det raske ben) havde en 10-fold (!) højere risiko for at dø, sammenlignet med de resterende patienter (de stærkeste 53%)¹²⁴.

Sarkopeni er også selvstændigt forbundet med en øget risiko for fald og for at få frakturer ved fald - særligt ved samtidig tilstedeværelse af lav knogletæthed¹²⁵. Den seneste store metaanalyse, der har undersøgt faldrisiko i både tværsnitstudier og løbende studier, rapporterede en 60-89% øget risiko for fald for personer med sarkopeni¹²⁶.

Som tidligere gennemgået følges det aldersbetingede tab i muskelmekanisk funktion af et parallelt tab i neuromotorisk funktion og herunder i proprioception, bl.a. eksemplificeret ved et markant tab af præstationsevne ved et-bens balance testning. Ligesom sarkopeni er forbundet med tilstedeværelsen af anden sygdom, tab af uafhængighed og risiko for død, ser man at dårlig postural balance også er forbundet med endnu andre negative outcomes. Fx har en systematisk oversigtsartikel vist, at en dårlig evne til at holde balancen på et ben ved stigende alder er forbundet med øget risiko for fald, større reduktion i dagligt aktivitetsniveau, og anden sygdom¹²⁷. Et kohortestudie med 1072 deltagere fandt, at observeret over en 12-års periode var en nedsat evne til at holde balancen på et ben i mere end 10 sekunder forbundet med en 84% øget dødelighed i forhold til ældre personer, der var i stand til at holde balancen¹²⁸.

3.5. Opsamling

Dét, at tabe nok muskelmasse, muskelstyrke eller muskelfunktion til, at det tæller som sarkopeni (upåagtet hvilke diagnosekriterier for sarkopeni man bruger), er i sig selv forbundet med drastisk øget dødelighed generelt - og i forbindelse med indlæggelse øget sygelighed og øget risiko for faldskader.

Når man kigger på, hvilke forhold sarkopeni eller dets fravær er forbundet med i tværsnit og retrospektivt, står det klart, at sarkopeni ikke blot er en konsekvens af utilstrækkelig træning og ernæring gennem ungdommen og voksenlivet. Samlet set er de kendte former for sundhedsadfærd - for eksempel kost-rygning-alkohol-motion (KRAM) faktorerne - forbundet med lavere risiko for at udvikle sarkopeni senere i livet. Fysisk aktivitet gennem livet er forbundet med en lavere risiko for at udvikle sarkopeni senere i livet, men denne

beskyttende effekt synes svagere end forventet – og er meget svagere end sammenhængene med kroniske sygdomme. Sammenhængen mellem fysisk aktivitet gennem livet og sarkopeni kan være påvirket af det faktum, at fysisk belastning fra arbejde er forbundet med mere smerte og tab af bevægeapparatsfunktion, mens fysisk belastning fra fritidsaktiviteter beskytter mod dem. Svækket muskelfunktion og muskelmasse - og dermed sarkopeni - samvarierer ret stærkt med en lang række kroniske sygdomme, og det er svært at sige, i hvilket omfang sarkopeni er betinget af disse sygdomme, og i hvilket omfang disse sygdomme er betinget af sarkopeni, eller om der gemmer sig endnu mere komplekse årsagssammenhænge. Sarkopeni viser sig oftest som en del af et komplekst geriatrisk sygdomsbillede med en eller flere kroniske sygdomme.

4. Mekanismerne bag sarkopeni

4.1. Intro

I dette afsnit beskrives flere af mekanismerne i aldringsprocessen i muskler, samt hvad der sker i det neuromuskulære system, der gør, at muskelmassen og -funktionen reduceres og i nogle tilfælde kan udmønte sig i sarkopeni.

Sarkopeni opstår som konsekvens af aldring i det neuromuskulære system og i den del af det neuroendokrine system, der vedrører skeletmusklerne. Det er veldokumenteret, at forskellige individer ældes forskelligt - mest tydeligt manifesteret ved, at der kan optræde markant forskel mellem den faktiske alder og den biologiske (fysiologiske) alder. Personer engageret i livslang træning eller høj fysisk aktivitet og en sund livsstil kan helt op i 70-80-års alderen bevare en præstationsevne svarende til en utrænede ung (20-årig) person, og musklernes makroskopiske og mikroskopiske anatomi (herunder helmuskelareal, muskelfiberareal) viser et generelt fravær af aldringstegn sammenlignet med musklerne fra utrænede eller inaktive ældre aldersmatchede personer¹²⁹. Et centralt spørgsmål inden for musklernes aldringsbiologi er, i hvilket omfang de observerede aldrings-effekter (diskuteret nedenfor) skyldes forhold og faktorer i muskelcellerne selv (fx vækstfaktorer og myogene stamceller), eller skyldes det omgivende miljø, dvs. faktorer der cirkuleres rundt med blodbanen og/eller i det ekstracellulære rum, som omgiver muskelfibrene (fx hormoner og cytokiner).

Dyreforsøg samt humane eksperimenter har vist, at aldringspåvirkningen af muskler i et vist omfang skyldes cirkulerende faktorer, altså signalstoffer i blodet. I dyreforsøg i mus har man via såkaldt *heterokron parabiose* opnået at få unge og gamle mus til parvis at dele fælles blodforsyning. Der har man set, at ældre muskler regenererer markant bedre i tilstedeværelsen af blod fra unge mus, mens omvendt unge musklers regenerationsevne bliver negativt påvirket af at blive udsat for blod fra gamle mus¹³⁰. Tilsvarende fund er gjort i mennesker i et fælles dansk-amerikansk forskningsprojekt, hvor muskulære stamceller

(såkaldte satellitceller), som var udtaget fra ældre personer og dyrket i cellekultur, viste markant forbedret regenerativ kapacitet (proliferation), når cellerne blev udsat for blodplasma udtaget fra unge personer sammenlignet med plasma udtaget fra de ældre personer selv¹³¹. Satellitceller ligger som hvilende stamceller rundt om muskelfibrene og kan aktiveres, begynde at dele sig og indbygges i muskelfibrene i forbindelse med træning eller muskelskade. Omvendt viste muskel-stamcellerne fra unge personer en nedsat proliferativ kapacitet, når de blev dyrket i blodplasma fra de ældre forsøgspersoner sammenlignet med plasma fra de unge personer selv¹³¹.

Det tyder på, at den del af aldringsdefekten, der stammer fra blodet, i højere grad kan forklares ved fravær af ungdomsfaktorer, end ved fremkomsten af alderdomsfaktorer.

Man ved kun meget lidt om, hvad de involverede signalstoffer måtte være, men en af dem er formentlig det fibrose-fremmende cytokin TGF-beta¹³². Andre dyreforsøg har vist, at det nære fysiske miljø, der omgiver muskelfibrene og tilhørende satellitceller, også påvirkes ved aldring på en måde, der hæmmer satellitcellernes evne til at aktiveres, hvilket medvirker til at reducere muskelfibrenes regenerative kapacitet¹³³.

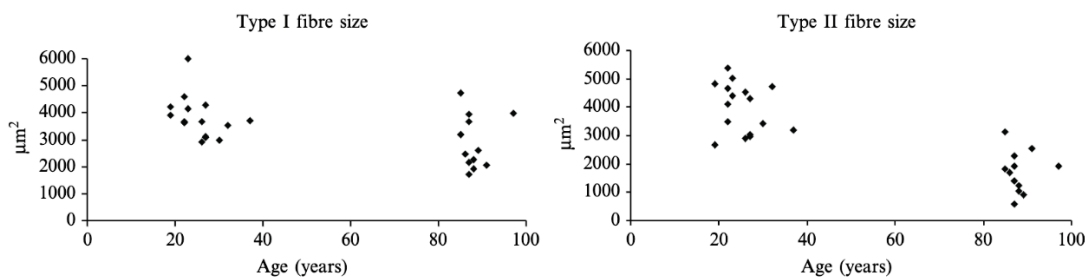
Muskulernes stamceller – satellitcellerne – kan med alderen overgå til en tilstand, der kaldes senescens, der er karakteriseret ved, at cellerne mister evnen til at dele sig, og de begynder at udskille en lang række signalstoffer med overvejende negative effekter på deres omgivelser (den såkaldte "senescens-associated secretory phenotype", SASP). Celler kan overgå til den senescente tilstand som en reaktion på flere former for ydre og indre stress, fx oxidative skader, akkumulerede DNA skader herunder tab af kromosomernes enderegioner, telomererne. Muskelfibre bliver ikke senescente i sig selv, men det gør mange af de andre celletyper omkring muskelfibrene ud over satellitcellerne, blandt andre de omgivende bindevævsceller. Specielt er satellitcellernes senescens med til at påvirke muskulernes regenerationsevne negativt¹³⁴. Træning eller intensiv fysisk aktivitet, herunder i særlig høj grad styrketræning, medfører en aktivering af hvilende satellitceller i muskulaturen, hvilket formentligt bidrager til at hindre satellitcellerne i at falde hen i senescens. Dette forhold kan være med til at forklare, hvorfor livslangt trænedede muskler ikke synes at ældes i nært samme omfang som utrænede muskler.

4.2. Tab af muskelmasse

Som redegjort for i kapitel 4, er et af de definerende træk ved sarkopeni tabet af muskelmasse. Tabet af muskelmasse sker dels ved et tab af muskelfibre og dels ved reduktion af størrelsen af de tilbageværende muskelfibre. Særligt på grund af problemerne med at tælle det totale antal muskelfibre i en given muskel – m. quadriceps kan fx indeholde op til 400.000-900.000 muskelfibre – er det uklart, hvor meget af det aldersbetingede muskeltab, der skyldes henholdsvis mindskelse af tværsnitsarealet af muskelfibre og tab i antal muskelfibre, men det står fast, at begge faktorer bidrager til og tilsammen forklarer det samlede tab i muskelmasse.

4.2.1. Tab af muskelfiberstørrelse

Muskulaturen indeholder to typer muskelfibre, de langsomt kontraherende og udholdende type I fibre og de eksplosive (hurtigt kontraherende) men knap så udholdende type II fibre. De hurtigt-eksplosive type II fibre eksisterer i to undervarianter: de meget hurtigt-kontraherende og ikke særligt udholdende IIX fibre og de moderat-hurtige, men mere udholdende IIA fibre. Muskelfibrenes maksimal kraft, power og RFD produktion ses at variere systematisk mellem de forskellige fibertyper i størrelsesordenen $I < IIA < IIX$. Med stigende alder ses der intet eller kun et mindre tab (0-20%) i type I muskelfibertværsnit fra det tidlige voksenliv og frem til 80-års alderen, mens de hurtige type II fibre reduceres 40-70% i tværsnitsareal (Figur 4.1)^{21,135,136}. Nogle studier mener endda at kunne forklare hele tabet af makroskopisk (anatomisk) muskelstørrelse med det observerede tab i muskelfiberstørrelse¹³⁷.



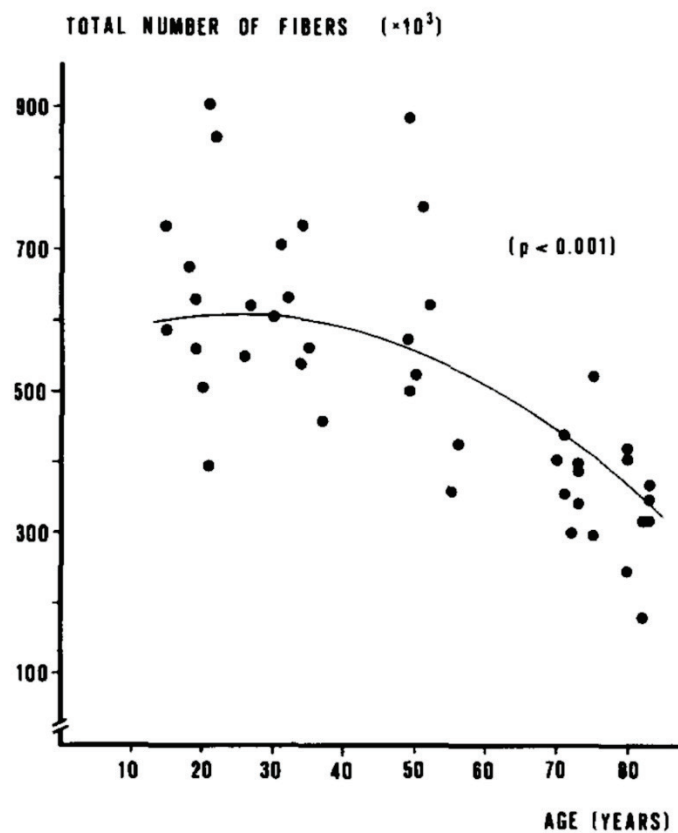
Figur 4.1 - Muskelfiberstørrelser (gennemsnitligt tværsnitsareal per fiber) for hhv. type I og type II muskelfibre fra lårmusklen (vastus lateralis) udtaget hos unge og ældre personer¹³⁵.

Helt parallelt med ændringerne i muskelfibertværsnit ser man også et specifikt tab af satellitceller omkring type II muskelfibre, mens der ikke sker en ændring i antallet omkring type I muskelfibre. Tabet her er i størrelsesordenen 40-50% fra unge til ældre (cirka 20-årige til 76-årige)¹³⁸. Hvad den funktionelle implikation af dette er, er endnu ikke klart. Satellitceller spiller en vigtig rolle i musklernes regenerationscyklus, men det ser faktisk ud til, som diskuteret i kapitel 5, at ældre muskler godt kan respondere på træning, og at regenerationsprocessen i træningsforløb godt nok er forsinket, men den er grundlæggende intakt.

4.2.2. Tab af muskelfibre

Forskellige studier har rapporteret, at antallet af muskelfibre reduceres med stigende alder. Dels er der gennemført kadaverstudier, hvor man har talt antallet af muskelfibre i store og repræsentative udsnit af musklens anatomiske tværsnit fra afdøde, og dels er der studier, hvor man har målt fiberstørrelser fra muskelbiopsier og sammenholdt disse data med hele musklens tværsnit målt med CT eller MR-scanning. Begge metoder er behæftet med betydelige usikkerhed, da muskelfiberlængder, som man ved kan variere, kan have markant indflydelse på det tilsyneladende muskeltværsnit, særligt i muskler, hvor muskelfibrene er placeret skrånstillet i forhold til hele musklens længderetning (pennate muskler).

De gennemførte kadaverstudier har krævet særdeles meget arbejde at gennemføre, høj teknisk kompetence og adgang til hele muskler (typisk den yderste del af lårmusklen, vastus lateralis, da denne ofte bruges som reference i muskelforskning). Vastus lateralis musklen (knæekstensorerne) indeholder omkring 5-600.000 muskelfibre hos unge personer (Lexell et al. 1983). Antallet af muskelfibre i denne muskel (m. quadriceps) blev observeret at falde med 24 % fra 30-års alderen til 70-års alderen¹⁴⁰, hvor efterfølgende studier fra samme forskningsgruppe viser en reduktion i antallet af muskelfibre på 40-50% set fra 20-års alderen til 80-års alderen^{141,142} (Figur 4.2).



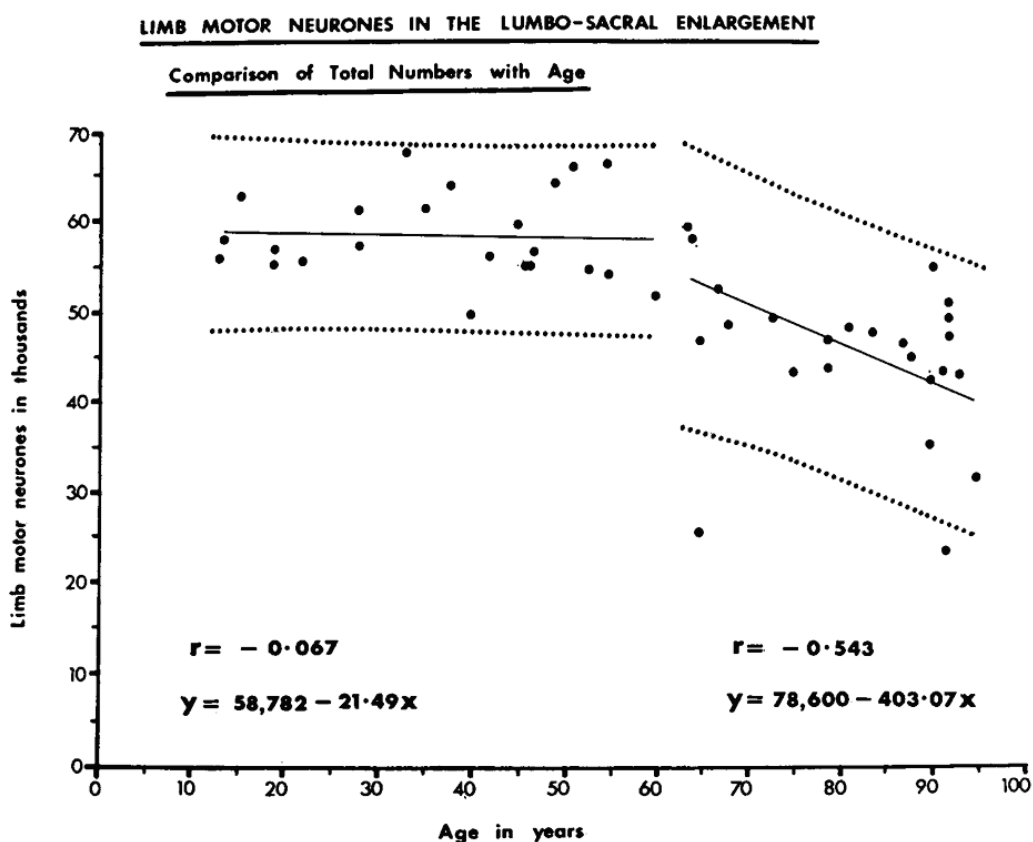
Figur 4.2 - Oversigt over estimeret samlet antal muskelfibre i lårmusklen (m. vastus lateralis) i forhold til alder blandt 43 personer fra 15-83 år¹⁴¹.

I andre studier har man observeret et mindre tab af muskelfibre sammenlignet med de tidlige og klassiske Lexell studier. For den lille brystmuskel (m. pectoralis minor) blev det således observeret, at det primært var type I muskelfibre, der blev færre af, hvor antallet af muskelfibre (både hurtige og langsomme) var reduceret med 20-30% fra 45-års alderen til 75-års alderen, mens man så en næsten tilsvarende forstørrelse af de resterende type I fibre, resulterende en stort set uændret størrelse på hele musklen¹⁴³. Det er således tydeligt fra litteraturen, at muskelfiberantallet påvirkes forskelligt i forskellige muskler med stigende alder, parallelt til forskelle i graden af tab af muskelmasse mellem musklerne.

I studier, hvor man har estimeret antallet af muskelfibre ved at dividere musklens anatomiske tværsnitsareal med den gennemsnitlige muskelfiber størrelse (fiber areal), har nogle, men ikke alle, studier indikeret, at der er sket et tab i antallet af muskelfibre. I et 12-år longitudinelt

studie, hvor man fulgte de samme forsøgspersoner fra en gennemsnitlig alder på 65 til 77 år, fandt man 15% tab i makroskopisk (anatomisk) muskeltværsnit i lårmusklen (m. quadriceps), uden nogen reduktion i det gennemsnitlige muskelfiber- tværsnitsareal, hvilket skulle indikere, at tabet af muskelmasse kunne forklares alene ved tab af antal muskelfibre¹⁴⁴. I modsætning hertil sammenlignede et nyere studie unge (22 år) og ældre (72-år) personer og fandt, at det estimerede antal af muskelfibre i albuebøjnerne (biceps brachii) var ens i de to aldersgrupper, hvilket kunne indikere, at antallet af muskelfibre var upåvirket af stigende alder, i det mindste for den undersøgte muskelgruppe¹⁴⁵. Dette fund skal dog sammenholdes med, at armmuskulaturen er væsentlig mindre påvirket af stigende alder end lårmusklerne, som diskuteret i kapitel 2.

Årsagen til at der sker et tab i antal muskelfibre ved høj alder, skal formentlig findes i det samtidige tab i mængden af aktive motoriske nerveforbindelser fra rygmargens motorneuroner til de enkelte muskelfibre²¹. Dette kan skyldes aldersrelateret degeneration både i den motoriske endeplade (hvor muskelfiberen har kontakt med sin nerve; eng. "neuromuscular junction") og/eller tab af hele motorneuronet¹⁴⁶. Muskelfibre, der har mistet deres nerveforbindelse, har imidlertid mulighed for at blive reinnoveret af intakte motorneuroner^{21,136}, hvilket i et vist omfang reducerer tabet af muskelfibre. Som konsekvens bliver de eksisterende motorenheder gradvist større (de tilbageværende motorneuroner innoverer gradvist flere muskelfibre), hvilket afstedkommer en reduceret grad af finmotoriske kontrol, hvilket blandt andet kan ses i form af nedsat *force steadiness*, som tidligere beskrevet.

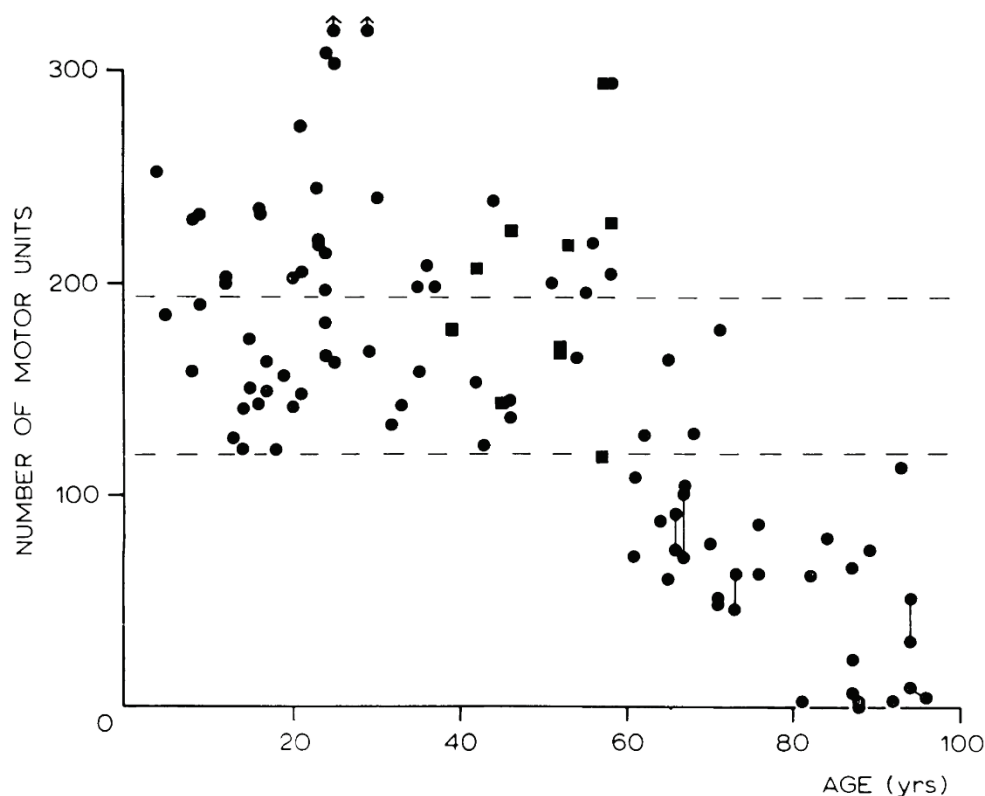


Figur 4.3 - Antal motorneuroner fundet i tværsnit af rygmarven i 47 kadavere i alderen fra 13 til 95 år. Der er også angivet tendenslinjer og tilhørende korrelationskoefficienter¹⁴⁷.

Som nævnt ovenfor kan der observeres et aldersrelateret tab i antallet af motorneuroner i rygmarven motorneuroner, som via nervetråde (axoner) fra rygmarven innoverer og elektrisk aktiverer de enkelte muskelfibre lokaliseret i den givne muskel. Obduktions-studier viser et faldende antal af disse motoriske nerveceller i rygmarven med stigende alder, startende fra 60-års alderen¹⁴⁷ (Figur 4.3). Man har via elektromyografiske målinger, som angiver den elektriske nerveimpulsaktivitet til de aktive muskler, set, at antallet af funktionelt aktive motorenheder er reduceret efter et identisk mønster med stigende alder (figur 4.4)¹⁴⁸. Således ses hos en gennemsnitlig 70-årig et 40% reduceret antal motorenheder sammenlignet med en 20-årig, imens en gennemsnitlig 80-90-årig person har 60-70% færre motorenheder (Figur 4.4). En stor del af de de-innerverede muskelfibre er som nævnt ovenfor blevet reinnervet af overlevende motorenheder, således at de tilbageværende motorenheder gennemsnitligt er øget i størrelse (øget innervationsratio)¹⁴⁹.

Et deskriptivt tværsnitsstudie har rapporteret størrelsen af funktionelt aktive motorenheder hos unge og ældre karakteriseret uden sarkopeni, med præ-sarkopeni eller med sarkopeni. Her var sarkopeni defineret ud fra, hvor mange standardafvigelser deres lårmuskeltværsnit var under gennemsnittet for unge (1-2 standardafvigelser under = præ-sarkopeni og mere end 2 standardafvigelser under = sarkopeni)¹⁴⁹. Ældre lokaliseret i sarkopeni gruppen eller

præ-sarkopeni gruppen viste sig at have mindre motorenheder (med færre muskelfibre per motorenhed) end gruppen uden sarkopeni. Disse fund indikerer, at en afgørende faktor i tabet af muskelmasse med stigende alder er evnen til at re-innervere muskelfibre, der er blevet de-innerverede som følge af tabt kontakt til deres motorneuron, potentielt på grund af tab af motorneuroner på rygmarsniveau¹⁵⁰.



Figur 4.4 - Antallet af fungerende motorenheder målt i fodryggens muskulatur (m. extensor digitorum brevis) hos 94 forsøgspersoner i alderen 3 til 96 år. Firkant-symboler angiver det raske ben i halvsidigt lammede patienter, mens cirkel symboler angiver patienter med førlighed i begge ben. Streger mellem cirkler viser sammenhørende data fra højre og venstre ben i samme forsøgsperson. Den øverste stiplede linje er det gennemsnitlige antal motorenheder for forsøgspersoner fra 3 til 58 år, og den nederste stiplede linje er det laveste antal motorenheder fra den samme aldersgruppe¹⁴⁸.

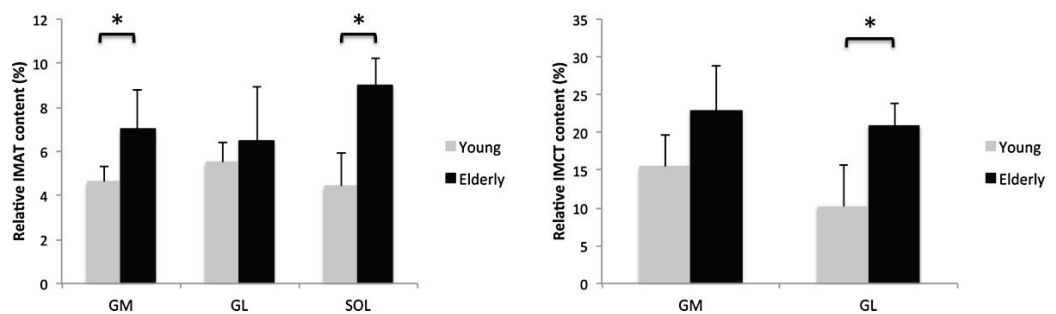
4.2.3. Fald i muskelkvalitet

Muskelkvalitet er en betegnelse, der både i den videnskabelige litteratur og populærvidenskab bruges usystematisk og i flæng til at beskrive aspekter af muskelanatomisk og muskelfysiologi. I nærværende kapitel bruges betegnelsen dels til at beskrive et anatomisk fænomen, altså dels at der sker noget anatomisk med musklerne, der bidrager til at de fungerer dårligere, og dels et biomekanisk fænomen, altså tab af forskellige aspekter af muskelfunktion, både absolut og i relation til muskelstørrelsen.

Med stigende alder ses der en tiltagende grad af infiltrering af bindevæv og fedtvæv i muskelvævet, hvilket leder til en nedsat muskelstyrke pr. muskeltværsnit areal, som er et mål, der ofte beskriver lavere muskelkvalitet. I de klassiske aldrings-studier fra Jan Lexell og kollegaer fandt man således, at op til 20% af det anatomiske muskeltværsnit for lårmusklen (vastus lateralis) blev udgjort af såkaldt non-kontraktile væv hos ældre personer (70-80-årige)¹⁴⁰⁻¹⁴². Det skal dog tages med det forbehold, at infiltration af muskler med fedt og bindevæv indtræder ret sent i livet for mennesker, idet det først bliver tydeligt op i 70'erne, med mindre der er tale om individer, der udviser accelereret biologisk aldring grundet udtalt inaktivitet eller kronisk sygdom. Det vides dog ikke, om infiltreringen af fedt og bindevæv blot er et passivt symptom på muskelaldring i sig selv, eller om det påvirker muskelfunktionen i sig selv. Et dansk studie, hvor man har sammenlignet lårmuskler fra unge og ældre, både trænede og utrænede for begge aldre, har vist, at højere alder er forbundet med mere intramuskulært bindevæv og fedt, mens træning ser ud til at være forbundet med mindre, uafhængigt af alder. Man fandt også, at mængden af hudfedt i låret var mindre i trænede, uafhængigt af alder¹⁵¹.

Årsagen til, at muskelcellerne ser ud til at erstattes af infiltrerede bindevævs- og fedtceller, er kun sparsomt belyst. Den dominerende teori har tidligere været, at muskelstamcellerne (sattelitceller) tabte deres differentieringsprogram, så aktiverede satellitceller ikke blev til muskelceller, men blev til fedt- eller bindevævsceller. Men nyere forskning tyder på, at infiltraterne formentlig har ophav i lokale bindevævsceller¹⁵², der i den øgede tilstedeværelse af kronisk inflammation og senescence (aldrende) inaktive satellitceller mister flere kontrolmekanismer og dermed initierer en øget produktion af fedt- og bindevæv¹⁵³. De skifter altså til en såkaldt "fibro-fatty" fænotype og benævnes undertiden "fibroadipogenic progenitor cells".

Man kan i muskler fra 80-årige finde op til 50-100% øgede mængder af intramuskulært fedt og bindevæv sammenlignet med unge voksne (figur 4.5)¹⁵⁴. Da aldring i nogen grad er karakteriseret ved en forøget grad af såkaldt low-grade inflammation samt en øget forekomst af senescente satellitceller, så er ovenstående processer formentlig et iboende træk ved fremskreden aldring, der forstærkes af kronisk inaktivitet, sygdom og den dertil medfølgende metaboliske dysregulering.



Figur 4.5 - Indhold af intramuskulært fedt (venstre) intramuskulært bindevæv (højre) hos raske unge (31.6 ± 7.0 år) og ældre (83.4 ± 3.2 år). De viste data er gennemsnit med standardafvigelser. GM er gastrocnemius medialis (det indre hoved af lægmusklen), GL står for gastrocnemius lateralis (det ydre hoved af lægmusklen) og SOL står for m. soleus (flyndermusklen på læggen). Figuren er gengivet under en Creative Commons licens fra Csapo et al, 2014¹⁵⁴.

Når man taler om funktionel muskelkvalitet, så handler det om musklernes præstationsevne, herunder eksempelvis den specifikke muskelstyrke (kraft/tværsnitsareal) som beskrevet ovenfor¹⁵⁴.

Som diskuteret i kapitel 2, er tabet i maksimal muskelstyrke med stigende alder, og i særlig grad reduktionen i maksimal muskelpower og RFD, markant større end tabet i aktiv muskelmasse. En del af forklaringen er, at de hurtigkontraherende type II muskelfibre med den højeste power og RFD produktion, også er dem, der udviser den største grad af aldersbetinget atrofi. Dertil kommer det tidligere beskrevne tab af motorenheder (motorenheder) med stigende alder. Som yderligere en faktor, der bidrager til den nedsatte muskelkvalitet, er der hos ældre personer rapporteret om nedsat maksimal fyringsfrekvens for de spinale motorneuroner under maksimale muskelkontraktioner, hvilket udgør en væsentlig årsag til den samtidige markante alders-relaterede nedgang i eksplosiv muskelstyrke (RFD)²¹.

4.3. Ernæringsforhold - energi, protein og muskelmasse

Det vides fra talrige interventionsstudier, at et højt indtag af energi- og protein er befordrende for muskelopbygning^{155,156}, ligesom adskillige tværsnitsstudier viser, at et lavt energi- og proteinindtag er forbundet med lav muskelmasse^{111,157}. Kroppen opbygger og nedbryder løbende protein ved muskelproteinsyntese og -nedbrydning. Disse to processer svinger fra time til time og fra dag til dag, afhængigt af trænings- og ernæringsstimuli. Styrketræning stimulerer f.eks. både muskelproteinsyntese og -nedbrydning i op til 36-48 timer efter et træningspas, dog især syntese. Således er resultatet en nettoopbygning af muskelprotein. Proteinindtag stimulerer primært muskelproteinsyntese og undertrykker muskelproteinnedbrydning i 3-4 timer efter et måltid. Energiunderskud har derimod vist sig at reducere muskelproteinsyntese og øge muskelproteinnedbrydning ved at dræne aminosyrer væk fra proteinstofskiftet.

Proteinstofskiftet bliver under aldring påvirket af særligt to forhold, nemlig en begyndende anabolsk resistens til næringsindtagelse (eng., "anabolic resistance") og en svækkelse af appetitreguleringen. Anabolsk resistens hæmmer den normale stigning i proteinsyntese

efter træning eller indtag af protein, mens svækket appetit bidrager til reduceret indtag af energi.

4.3.1. "Anabolsk træghed" (eng., "anabolic resistance")

Normalt øger indtag af proteinholdige måltider proteinsyntesen i hele kroppen, herunder musklerne, i 3-4 timer efter måltidet¹⁵⁸. Flere studier har imidlertid vist, at denne effekt svækkes med stigende alder, idet der indtræder såkaldt anabolsk træghed eller resistens (på engelsk "anabolic resistance") over for den normalfysiologiske stigning i proteinsyntesen. Indtagelse af en given mængde protein medfører således en mindre stimulering af musklernes proteinsyntese hos ældre sammenlignet med yngre. Dette betyder, at ældre skal indtage en større mængde protein end yngre for at opnå den samme grad af stimulering af muskelproteinsyntesen¹⁵⁹. For unge er omkring 0.24 g protein/kg legemsvægt nok til at maksimere den muskulære proteinsyntese akut i forbindelse med et måltid, mens der skal 0.4 g/kg legemsvægt til hos ældre (70+-årige). Når ældre i forvejen ofte har en lavere appetit, og dermed ofte et reduceret proteinindtag sammenlignet med unge, kan ovenstående faktorer tilsammen bidrage til, at mange ældre oplever et gradvist tab af muskelmasse over årene.

4.4. Endokrine forhold

Som beskrevet i kapitel 3 har adskillige tværsnitstudier knyttet sarkopeni til sænkede niveauer af anabolske hormoner som testosteron, væksthormon og IGF1¹⁰⁸⁻¹¹⁰, men det er svært at sige, om disse hormoner har en direkte årsagssammenhæng med sarkopeni på befolkningsniveau, da sarkopeni har en meget stærk sammenhæng med anden sygdom, og de fleste sygdomme i øvrigt sænker niveauerne af disse hormoner. Prospektive studier, der undersøger, hvordan en given variabel (fx et specifikt hormon) hænger sammen med udviklingen af et træk som muskelmasse over tid, kan sige lidt mere om årsagssammenhæng. Men i skrivende stund findes der ikke gennemført nogle prospektive studier, der har kigget på sammenhængen mellem væksthormon og IGF og udviklingen i muskelmasse og -funktion ved stigende alder, hvor der samtidig er taget højde for anden sygdom.

Der findes imidlertid prospektive studier, der har undersøgt, hvordan plasma testosteronniveauerne hænger sammen med udviklingen i muskelmasse over tid. Således viser et to-årigt koreansk prospektivt studie i 1979 hos hjemmeboende ældre mænd (70-84 år), at testosteronniveauet ikke var forbundet med ændringer i muskelmasse over to år, men dog svagt forbundet med tab af muskelfunktion¹⁶⁰. Et andet prospektivt studie med 418 midaldrende til ældre mænd (40-79 år) undersøgte sammenhængen mellem testosteron og D-vitamin og sarkopeni (sarkopeni efter Baumgartner og EWGSOP definitionerne) og fandt, at hverken D-vitamin eller testosteron ved start hang sammen med 4.3-års udviklingen i ALM, håndgrebsstyrke eller ganghastighed¹⁶¹.

Så selv om der kan findes en sammenhæng mellem lav muskelmasse og -funktion i visse tværsnitstudier, og at nogle interventionsstudier med eksogen testosteronadministration

viser en tydelig positiv effekt på muskelmasse og -funktion, så undsiges denne sammenhæng af fundene fra fremadskuende observationelle studier. Betydningen af testosteron i forhold til reguleringen af muskelmasse og -funktion med stigende alder er således i bedste fald uklar.

4.5. Opsamling

Tabet af muskelmasse, som man ser som en del af sarkopeni, kan forklares dels ved tab af hele muskelfibre og dels ved tab af muskelfiberstørrelse. Tabet af muskelfibre skyldes formentlig tabet af de enkelte muskelfibres motorneuroner, mens tabet af muskelfiberstørrelse skyldes flere aldringsdefekter på muskelfiberniveau, for eksempel en svækket evne til at øge proteinsyntesen ved indtag af protein. Samtidig ser man fra 70-års alderen og frem, at en betragtelig del af musklerne fortrænges af bindevæv og fedt. Det skyldes formentlig, at musklernes regenerationsevne svækkes, og at den overordnede tilbøjelighed til at danne fedt- og bindevæv stiger, mens evnen til at danne muskelceller svækkes.

Det tidligere beskrevne tab af muskelfunktion, der er noget større end tabet af muskelmasse, kan i vid udstrækning forklares ved tabet af motorneuroner og den efterfølgende reorganisering af muskelfibrenes organisering i motorenheder. Denne reorganisering giver ophav til motorenheder, der ikke længere har en klar hurtig eller langsom profil, som de havde til at starte med. Det giver en dårligere koordination af muskelaktivering, hvilket i særlig høj grad kompromitterer evnen til at lave hurtige, kraftfulde bevægelser, men også evnen til at fastholde en lille kontinuert muskelspænding uden rystelser. Tilsammen forklarer disse forhold, hvorfor tabet af muskelstyrke - og særligt den hurtige muskelstyrke - er så meget større end tabet af muskelmasse, ligesom det forklarer, hvorfor balance og finmotorik påvirkes.

5. Interventioner – behandling og forebyggelse

5.1. Introduktion

Det mest potente værktøj i både behandling og forebyggelse af sarkopeni er styrketræning. På tværs af træningsmetoder, ernæringsinterventioner og medicinske interventioner, viser styrketræning entydigt de stærkeste effekter. På trods af det aldersinducerede tab af muskelmasse og -funktion og de cellulære aldringsdefekter, bevarer ældre deres trænerbarhed og kan blive både hurtigere, stærkere og øge muskelmassen med træning. Der er nogen evidens for at træning af evnen til at lave høj muskelpower, altså forskellige

slags hurtighedstræning, kan have yderligere effekter på den helt praktiske funktionsevne, fx som målt ved de tidligere gennemgåede geriatriske funktionstest.

Øget proteinindtag støtter formentlig muskelopbygningen og -funktionen hos ældre i forbindelse med styrketræning, men evidensen for denne effekt er svagere i ældre end i unge. På samme vis kan supplerings med kosttilskuddet kreatin formentlig forstærke effekten af træning, ligesom man ser i yngre voksne.

I skrivende stund findes der ingen godkendte medicinske behandlinger af sarkopeni eller andre tilstande karakteriseret ved tab af muskelmasse eller -funktion, og den kliniske udvikling af nye medicinske behandlinger er næsten gået i stå efter en lang række fejlslagne udviklingsprojekter.

5.2. Træningsinterventioner

5.2.1. Progressiv styrketræning

Fra talrige studier i yngre, raske mennesker er det vist, at den mest effektive metode til at øge muskelmasse, muskelstyrke/power/RFD og funktionel kapacitet, er progressiv styrketræning. Altså styrketræning udført med relativt tunge belastninger (60-90% 1RM), relativ høj udmattelse og progressivt justerede øgninger i vægtbelastninger og samlet træningsvolumen. Det er veldokumenteret i den videnskabelige litteratur, at progressiv styrketræning har positiv effekt hos ældre, omfattende både raske og skrøbelige ældre individer, herunder personer med sarkopeni (flere forskellige definitioner), hvilket er underbygget i en lang række meta-analyser, der tilsammen sammenfatter hundredvis af træningsstudier¹⁶²⁻¹⁷² (se oversigt i appendix I over de rapporterede effekter i metaanalyserne). Det er endvidere veldokumenteret, at selv meget gamle (+85 år) individer kan tolerere og respondere på progressiv styrketræning, manifesteret ved øgninger i både muskelmasse, -styrke og funktionsevne (i.e. i gangtest, RSS test)¹⁷³.

Man kan i særlig grad henvise til Liu & Lathams' Cochrane oversigtsartikel på området, der på imponerende vis sammenfatter forskellige studier på tværs af en lang række funktionsmål¹⁷⁴. Der er tilgået en del studier siden denne metaanalyse, dog uden at ændre konklusionerne. Det står således fast, at progressiv tilpasset styrketræning kan anvendes til at udløse signifikante øgninger i hhv. muskelmasse og muskel-mekanisk funktion (styrke, power, RFD) samt i funktionel kapacitet hos ældre medborgere, og dette kan ses selv hos meget gamle individer med forudgående funktionsnedsættelse og sarkopeni. Dette efterlader dog en række spørgsmål omkring den praktiske og logistiske implementering af styrketræning i den aldrende population, som berøres nedenfor.

Det er også værd at bemærke, at tung styrketræning kan øge antallet af satellitceller omkring type II muskelfibre og dermed modvirke den reduktion i antallet af satellitceller, man ser i aldrende muskler¹⁷⁵. Tilsvarende ser man også, at gamle muskler bevarer deres kapacitet til at aktivere satellitceller, regenerere efter muskelskade og at hypertrofere som respons på styrketræning¹⁷⁶.

5.2.2. Eksplosiv styrketræning vs. klassisk tung styrketræning

Som beskrevet tidligere er det aldersbetingede tab i maksimal muskelpower (udtrykt som produktet mellem muskelkraft og kontraktionshastighed) måske den stærkeste årsag til, at den fysiske funktionsevne reduceres så markant med stigende alder. Det er derfor nærliggende at forestille sig, at fysisk træning rettet mod at øge evnen til maksimal muskelpower produktion kan have mere relevans som interventions-modalitet hos ældre end klassisk styrketræning. Power træning - nogle gange også betegnet som eksplosiv styrketræning - defineres ofte som styrketræningsøvelser, der udføres med moderat-til-tunge vægtbelastninger (40-70% 1RM) og med så høj acceleration og hastighed som muligt i de enkelte løft/øvelser. Det kan både være inden for rammerne af almindelige styrketræningsøvelser, fx benpres, men også i øvelser uden ydre modstand som spring eller hop. Samtidig er denne form for styrketræning typisk udført med en lavere udmattelsesgrad end konventionel styrketræning, da muskeludmattelse ikke tillader særligt høj acceleration eller hastighed i øvelserne.

Desværre er spørgsmålet, om effekten af powerbaseret styrketræning er bedre end almindelig styrketræning hos ældre, ikke nemt at besvare entydigt. Der findes flere metaanalyser, som har undersøgt dette og fundet favorable effekter af power-træning på en række funktionelle mål, fx maksimal ganghastighed og RSS kapacitet^{177,178}, hvor andre kun har kunnet vise en begrænset fordel ved power-baseret styrketræning¹⁷⁹, mens power-træning med høj intenderet hastighed ikke resulterede i favorable tilpasninger i funktionsevne¹⁸⁰.

En mulig indvending mod power-baseret styrketræning kunne være, at de ofte lavere træningsbelastninger (40-60% 1RM) anvendt i mange af de gennemførte studier, samt den lavere tilhørende udmattelsesgrad kan tænkes at have en ringere stimulerende effekt på muskeltilvæksten. Dette synspunkt anfægtes dog af andre metaanalyse data, der viser sammenlignelig muskelvækst ved konventionel styrketræning foretaget med lette versus tunge træningsbelastninger¹⁸¹.

En anden indvending er, at power-baseret styrketræning oftest er mere teknisk og motorisk krævende og i nogle tilfælde (specielt ved træningsstart) kun kan udføres tilfredsstillende under kyndig supervision, hvilket kan sætte begrænsninger for implementeringen.

5.2.3. Andre træningsformer: Cardiometabolisk, fleksibilitet og funktionel træning

Selvom styrketræning er det værktøj, der bedst adresserer selve kerneproblemet i sarkopeni, findes der stadig andre træningsformer, der kan være en del af en træningsintervention rettet mod at afhjælpe de muskulære problemer knyttet til sarkopeni, fx cardiometabolisk træning, funktionel træning, fleksibilitet og balancetræning. En af de træningsformer, der fylder mest i sarkopenilitteraturen ud over progressiv styrketræning, er såkaldt multikomponent træning eller blandet træning.

Blandede træningsinterventioner rummer både styrketræning, kredsløbstræning og ofte komponenter af fleksibilitet, funktion og balance. Disse blandede interventioner adresserer nogle andre aspekter af sundhed og stimulerer fx kredsløbet bedre end styrketræning gør

og kan dermed bedre en række cardiometabolske sygdomme. Flere metaanalyser har påvist, at de blandede træningsprogrammer virker og har gunstige effekter på SPPB, TUG test, styrke, aerob kapacitet og ganghastighed hos ældre fra forskellige patientgrupper^{182,183}. En nylig metaanalyse indsamlede data fra studier i plejehjemsbeboere, der havde lavet enten styrketræning eller sammensat træning og fandt, at effekten af de to typer interventioner havde sammenlignelige effekter på Short physical performance battery (SPPB) (+1.2-2.0 point), 30sRSS (+3 gentagelser for begge) og TUG (-4 sekunder)¹⁸⁴. Metaanalyser har tilsvarende fundet sammenlignelige effekter mellem de blandede træningsinterventioner og klassisk styrketræning¹⁸⁵.

Funktionel træning defineres oftest som træning, der foregår med belastning af flere energisystemer, flere bevægelsesplaner og -akser og generelt større frihedsgrader i bevægelserne, som man fx ser i Crossfit. Cochrane meta-analysen af Lui & Latham (2009) sammenlignede også styrketræning med funktionel træning og fandt ingen forskelle mellem de forskellige træningsprotokoller på fremgangen i fysisk funktionsevne, styrke i underkroppen, TUG test eller smerte¹⁷⁴.

Der har været nok studier med brug af tai chi træning i ældre med sarkopeni eller frailty (skrøbelighed) til, at det har givet mening at samle dem i en metaanalyse. Her har man fundet effekt af tai chi træning på blandt andet 30sRSS, TUG, faldrisiko, frygt for at falde og livskvalitet, men ingen effekt på muskelmasse, ganghastighed eller håndgrebsstyrke¹⁸⁶.

Der har tilsvarende været en lang række studier med vibrationstræning, hvor man presser på, står på eller trækker i en vibrerende modstand. Det er en træningsteknik, der tillader, at musklerne kan opleve store belastninger uden at løfte tunge vægte, og den har vist lovende resultater i behandling og forebyggelse af knogleskørhed. En metaanalyse over studier med vibrationstræning har således fundet positive effekter på muskelstyrke, RSS test og TUG test¹⁸⁷.

Cochrane metaanalysen sammenlignede også styrketræning med aerob træning og fandt ikke overraskende, at styrketræning gav større styrketilpasninger i underkroppen og næsten signifikante dårligere tilpasninger på iltoptagelse, men ingen forskel på 6 minutters gangtest, ganghastighed eller smerte¹⁷⁴.

5.2.4. Superviseret eller ikke-superviseret træning?

Der er evidens på meta-analyse niveau for at usuperviseret hjemmebaseret træning kan have en vis effekt¹⁸⁸, men der er også evidens på meta-analyse niveau for, at superviseret træning virker markant bedre end ikke-superviseret træning¹⁸⁹.

Det er også et hyppigt fænomen i litteraturen, at resultaterne fra interventionsstudier sjældent kan reproducere i mere "fritgående" individer. Fx har tidligere erfaringer med træningsinterventioner rettet mod overvægtige, som en del af sundhedstilbud til borgere, vist, at efter interventionsperioden falder deltagerne fra. I tilfældet med "Motion på recept" i Danmark var frafaldet så stort, at den sundhedsøkonomiske analyse viste, at priseffektiviteten af hele "Motion på recept" interventionen ikke var bedre end en

motiverende samtale¹⁹⁰. Det er et problem, der er nærværende i alle former for ændring af sundhedsadfærd. Måske endda endnu mere for skrøbelige eller syge ældre.

I overvejelserne om implementering af en form for træningsvejledning som behandling af sarkopeni, bør det undersøges, om man skal gå væk fra forestillingen om en tidsbegrænset behandling men gøre det underforstået, at der er behov for en form for blivende supervision eller opfølgning (på samme måde som man gør med medicinsk behandling), fx enten online eller i et gruppeformat for at sikre fastholdelse.

5.2.5. Træningsdosering

Der foreligger anbefalinger for styrketræning af ældre i standpunktsartikler fra flere amerikanske idrætsfaglige og sundhedsfaglige organisationer, herunder National Strength and Conditioning Association (NSCA)¹⁹¹ og American College of Sports Medicine¹⁹². De giver generelle anbefalinger for træningshyppighed, øvelsesantal, træningsdosering og belastning. Hurst et al har i overensstemmelse med disse standpunktsartikler opstillet et konkret eksempel på en træningsforskrift med relevante øvelsesvalg, belastningsintensitet, træningsdosering og -frekvens ved styrketræning i ældre med sarkopeni¹⁹³. Den understøttes i øvrigt også af tidligere meta-analyser af optimal træningsdosering af styrketræning i ældre^{174,194,195}.

Nedenstående oversigt fra den omtalte Hurst et al. artikel er relativt simpel og let at følge og rummer samtidig forslag til progression. Der savnes dog forslag til træning til mavebøjnerne, som man ved er en af de muskelgrupper, der påvirkes mest af sarkopeni. Ligeledes kunne en form for træning af maksimal muskelpower have sin plads, da der er nogen evidens for, at det har en særlig gunstig effekt på den praktiske funktionsevne.

Træningsfrekvens	2 sessioner/uge	
Øvelsesvalg	Underkrop	Overkrop
	Benpres/squat Knæekstension Leg curl/knæbøjning Læg/calf raises	Brystpres/bænkpres Siddende roning/Seated row Træk til bryst/lat pulldown
Øvelsesintensitet	RM-baseret	RPE-baseret (CR10 skala)
	40-60% af 1RM stigende mod 70-85% af 1RM	RPE3-5 stigende mod RPE6-8
Træningsvolumen	1-3 sæt á 6-12 repetitioner	
Pauselængder	60-120 sek mellem sæt 3-5 min mellem øvelser 48 timer mellem træningspas	

Tabel 5.1 Forslag til træningsprogram til ældre med henblik på forebyggelse eller behandling af sarkopeni. Tabellen er gengivet under en Creative Commons licens fra Hurst et al, 2019¹⁹³.

5.3. Ernæringsinterventioner - protein- og kreatintilskud

5.3.1. Ernæringsinterventioner - protein- og aminosyresupplering med træning

Hos unge er det veldokumenteret, at proteinindtag i form af sportskosttilskud eller proteinrige måltider/fødevarer øger muskeltilvæksten efter træning, ligesom der er nogen dokumentation for, at det accelererer restitution efter styrketræning. Det er således vist, at man ved styrketræning kan udnytte op til 1.6 g/kg legemsvægt/dag til at få bedre muskeltilpasninger end lavere proteinindtag^{155,156}. Effekten er ikke lige så entydig blandt ældre, og der er ikke mange metastudier om effekten af proteinsupplering på fysisk funktionsevne. De fleste proteinsuppleringsstudier i ældre har fokus på mål for muskelmasse og -styrke og ikke på muskelpower og funktionsevne, der formentligt ville være mere relevante mål for ældre.

De tilgængelige meta-analyser peger således lidt i forskellige retninger

- Wu et al. meta-analysen viser marginalt bedre effekter af styrketræning + protein end træning alene i patienter med sarkopeni (65-80 år)¹⁹⁶.
- Negm et al. viser marginalt bedre effekt med styrketræning + protein end styrketræning alene i patienter med sarkopeni¹⁹⁷.
- Hou et al. metaanalysen fandt ret overbevisende effekter af styrketræning + protein i forhold til styrketræning alene i raske ældre (52-90 år)¹⁹⁸. Der var således stærkere effekter af træning suppleret med protein på LBM, ALM og grebsstyrke, knæekstenssstyrke, benpresstyrke, men ingen effekt på funktionstests.
- Finger et al. Metaanalysen fandt ingen effekt på styrke og muskelmasse af at supplere styrketræning med protein i raske ældre (61-79 år)¹⁹⁹.
- I en metaanalyse over effekten af elektrisk muskelstimuleringstræning med eller uden proteinsupplering på midaldrende og ældre patienter med overvægtig sarkopeni, fandt man heller ingen ekstra effekt i forhold til træningen ved at supplere med protein²⁰⁰.
- Xu et al. metaanalysen fra 2014 fandt ingen effekt på mager kropsmasse af at supplere ældre (>65), der lavede styrketræning, med protein eller aminosyrer²⁰¹.
- Labata-lezaun meta-analysen fandt heller ingen effekt af proteinsupplering oveni styrketræning for raske ældre i styrke i arme, ben eller håndgrebsstyrke²⁰².

På trods af forholdsvis mange studier tegner der sig altså et mindre klart billede af, hvorvidt protein gør en forskel i kombination med træning hos ældre i forhold til i unge mennesker. At nogle studier viser en effekt af proteinsupplering sammen med træning, og andre ikke gør, kan i nogen udstrækning forklares ved forskelle i alder og antal samt sværhedsgrad af eventuelle sygdomme. Jo ældre og sygere man er, jo mindre evne har kroppen til at reagere passende på træning- og proteinstimuli.

Der har også været videnskabelig interesse for at supplere ældre, der laver styrketræning, med kreatin. Kreatin lagres i musklerne som kreatinfosfat og udgør et cellulært reservoir af hurtigt tilgængelig energi, der kan bruges ved kortvarigt intenst muskelarbejde. Desuden har tilskud med kreatin den helt særlige evne i forhold til andre sportskosttilskud, at det forstærker effekterne af styrketræning, så man over tid får større fremgang i styrke og

muskelmasse. Begge dele udgør som bekendt ønskelige effekter i ældre. Når man supplerer med kreatin, øges lagrene i musklerne over nogle uger, og effekterne er betinget af disse muskellagre. Effekten er altså ikke akut, men akkumuleret over lang tids supplementering. Der er adskillige meta-analyser, der dokumenterer, at de præstationsfremmende og vævsopbyggende effekter af kreatin også ses blandt ældre²⁰³⁻²⁰⁶. Den virksomme supplerer er typisk 3-5 gram kreatin monohydrat/dag, og man ser den største effekt i studier af længere varighed (over 24 uger med supplement).

5.3.2. Ernæringsinterventioner - protein- og aminosyresupplering uden træning

Der er forholdsvis stærk evidens for, at et lavt habituelt indtag af protein og energi i observationelle studier er forbundet med en øget forekomst af skrøbelighed, en diagnose tæt knyttet til sarkopeni¹¹¹. Ældre anbefales generelt at vedligeholde et lidt højere proteinindtag (15-20% af det daglige energiindtag versus 10-20% for ældre) end den yngre befolkning, både generelt blandt raske ældre og som en del af en geriatrisk forebyggende indsats^{16,207}. Der er lavet mange interventionsstudier, hvor man har forsøgt at øge indtaget af protein eller essentielle aminosyrer, enten ved at bruge en mere proteinrig kost eller ved at bruge protein- eller aminosyretilskud, enten for sig selv, eller til at berige kosten. Dog med en vis overvægt af studier på proteinsupplering.

Selvom de observationelle studier viser en sammenhæng mellem lavt indtag af protein og energi og lav muskelmasse og -funktion, så viser interventionsstudierne med øget proteinindtag eller proteinsupplering ikke så tydelige effekter på muskelmasse og mål for muskelfunktion, som man kunne forvente:

- Cheng et al. fandt ved metaanalyse over alle kvalificerede studier, at supplerer med protein eller essentielle aminosyrer øgede mager kropsmasse, styrke og muskelfunktionsevne, og at essentielle aminosyrer gav en større effekt end protein alene. Men ved eksklusion af lavkvalitetsstudier forsvandt alle sammenhænge²⁰⁸.
- Tu et al. meta-analysen fandt slet ingen effekt af proteinsupplering hos ældre (65-80 år, nogle med sarkopeni)²⁰⁹.
- Komar metaanalysen undersøgte effekten af supplerer med aminosyren leucin på forskellige muskelmål. Her fandt man en effekt af suppleret leucin på kropsvægt og LBM, men ingen effekt på styrke eller funktionsmål hos raske ældre²¹⁰.
- Lee et al. metaanalysen undersøgte effekten af leucin-rige proteintilskud på muskelstyrke hos ældre med sarkopeni. Her så man en relativt tydelig effekt på muskelstyrke²¹¹.
- Gkekas et al. undersøgte samtidig supplerer med vitamin D og protein vs. kontrol og fandt en signifikant positiv effekt på håndgrebsstyrke og RSS test tid, men ingen effekt på muskelmasse²¹².

En mulig forklaring på, at man ser så begrænsede effekter i interventionsstudierne i forhold sammenhænge set i den observationelle forskning er, at studierne er for korte til at kunne vise effekt. Når der er en sammenhæng mellem lavt proteinindtag og sarkopeni, er det en effekt, der har vist sig efter lang tid med utilstrækkeligt protein- og energiindtag. En anden mulig forklaring er, at den tidligere beskrevne anabolske resistens blandt ældre eller syge begrænser effekten af proteinet.

5.4. Medicinske interventioner

I skrivende stund er der ingen godkendte medicinske behandlinger til at genoprette muskelmassen eller -funktionen i sarkopeni eller nogen anden form for diagnose, der er karakteriseret ved lav muskelmasse. Men der er og har været intens interesse for at finde dette siden 80'erne, hvor man begyndte at lave videnskabelige forsøg med vævsopbyggende præparater som en del af behandlingen af såkaldte wasting syndrome i AIDS, brandsårpatienter og cancerpatienter²¹³. Det er indiskutabelt, at man kan øge muskelmassen medicinsk, og det er lige så indiskutabelt omend ærgerligt, at det har vist sig at være lettere for mennesker at tage piller end at lave fundamentale ændringer i sundhedsadfærd, som fx at træne og/eller spise sundere. Så upåagtet at det i de fleste henseender ville være bedre at kunne få folk til at træne og spise sundere, er der nogle helt pragmatiske forhold, der fastholder interessen for at finde en medicinsk løsning på tab af muskelfunktion og -masse. De medicinske ruter man har forsøgt at udnytte til at lave muskelgenopbyggende behandling, er primært vævsopbyggende, antiinflammatoriske og appetitstimulerende - naturligvis med størst fokus på de vævsopbyggende stoffer, da de mest direkte skulle påvirke muskelproblemstillingerne i sarkopeni.

5.4.1. Vævsopbyggende præparater til potential behandling af sarkopeni

Vævsopbyggende terapier har fra starten været fokuseret på testosteron, syntetiske anabole androgene steroider (AAS) og væksthormon (hGH) og siden hen er stofklasserne selektive androgen receptor modulatorer (SARM) og myostatinhæmmere kommet til. Der er dog blevet længere mellem studierne med hGH, efterhånden som det har vist sig at have en begrænset vævsopbyggende effekt på muskler²¹⁴.

De amerikanske og europæiske regulatoriske myndigheder har betinget sig, at eventuelle behandlinger både skal kunne påvirke muskelmasse og funktionsevne, så man ikke åbner døren for, at medicinske præparater skal kunne godkendes alene, fordi de er vævsopbyggende, et faktum der har vist sig at være af kritisk betydning for udviklingen af disse lægemidler²¹⁵.

Testosteron, anabolske steroider og SARMer virker fundamentalt gennem de samme signalveje, nemlig androgenreceptoren. Signalering gennem androgenreceptoren giver muskelvækst, men kan også føre til negativ påvirkning af kolesterol, hæmatokrit, hæmostase (kontrollen af dannelse og opløsning af blodpropper), hjertemuskel og blodtryk.

Som tidligere præsenteret, er sarkopeni forbundet med lavt testosteron, men det er ikke særligt klart, i hvilket omfang lavt testosteron forårsager sarkopeni, eller om de samme forhold, der resulterer i lavt testosteron, også forårsager sarkopeni. Der har været en lang række kliniske studier, hvor man har administreret testosteron i sarkopeniske patienter, og man har generelt fundet, at testosteron kan øge muskelmassen, mens effekten på muskelfunktion er mere uklar. Meta-analyserne på området viser blandede resultater; en viser en samlet effekt på muskelfunktion²¹⁶, mens en anden viser utilstrækkelige effekter²¹⁷ og den tredje kun finder moderate til minimale effekter²¹⁸. Dette står i kontrast til effekten i

ynge mænd, hvor den vævsopbyggende effekt generelt akkompagneres af styrkefremgang²¹⁹.

De syntetiske anabolske steroider blev alle opfundet tilbage i 50'erne og har aldrig globalt været godkendt til behandling af bestemte sygdomme. Til gengæld har de som bekendt været brugt som dopingstoffer og har akkumuleret et dårligt ry og en omfattende empiri for, hvad misbrug kan føre med sig. Det er formentlig en del af grunden til, at man i slutningen af 90'erne forsøgte at opfinde en ny type stoffer, der virker gennem den samme mekanisme. Denne stofklasse var selektive androgen receptormodulatorer. Det var ophav til et halvt dusin stoffer, men ingen af dem er blevet godkendt til klinisk brug, trods snesevis af kliniske studier i ældre med forskellige grader af tab af muskelmasse og -funktion. De fleste af stofferne har vist sig at være vævsopbyggende i disse patientgrupper, men ingen af dem har vist sig at kunne øge muskelfunktionen i disse patientgrupper og er derfor ikke blevet godkendt til klinisk brug²²⁰. Det er endnu dårligt belyst, hvorfor disse stoffer ikke kan øge muskelfunktionen tilfredsstillende i svækkede ældre, selvom de kan øge muskelmassen, ulig resultaterne af disse lægemidler i raske voksne.

En anden gruppe lægemidler, der har været forsøgt udviklet til behandling af muskeltab og -svækkelse i sarkopeni og kakeksi, er myostatinhæmmere. De hæmmer signaleringen af det naturligt forekommende signalstof myostatin (også kendt som GDF-8). Myostatin fungerer som en bremse på muskelstørrelsen, og en hæmning af dette signal er derfor vævsopbyggende i muskler. Der har været omkring 20 stoffer under udvikling, og udviklingen af dem ser ud til at være gået helt i stå i de senere år. Selvom nogle af dem har vist sig at kunne øge muskelmassen i forskellige scenarier med muskeltab, har ingen af dem vist at kunne øge musklernes funktionsevne, og de kunne derfor ikke godkendes²²¹.

5.5. Opsamling

Den klart mest effektive behandling af tab af muskelmasse, -styrke og -funktion er helt indiskutabelt styrketræning. Ernæringsinterventioner med øget indtag af protein og energi kan muligvis forstærke tilpasningerne til styrketræning. Men effekterne er mindre udtalte end man ser i unge, og i studier med ernæringsinterventioner uden træning ser effekterne af ernæring endnu svagere ud. På trods af intens interesse fra den farmaceutiske forskning og industri har det ikke vist sig muligt at behandle tab af muskelmasse, -styrke eller -funktion i ældre medicinsk. Adskillige store kliniske afprøvningsstudier er fejlet efter at have dokumenteret, at nok kan man øge muskelmassen i svækkede eller syge ældre, men af endnu dårligt belyste årsager følger styrken og funktionsevnen ikke med. Følgelig er ingen lægemidler godkendt til behandling af sarkopeni på verdensplan.

Gamle muskler kan sagtens blive stærkere med styrketræning, omend effekterne på muskelmasse er svækket i de ældste ældre. Men effekterne på styrke og funktionsevne er altså markante. Set i lyset af årlige tab på 1-4% afhængig af om man taler hurtig eller langsom styrke, svarer en styrkefremgang på 10 eller 20% til de sidste mange års tabte styrke.

Grundlæggende bør progressiv styrketræning for ældre se ud på samme måde som for yngre voksne. Der skal startes lettere og med lavere udmattelsesgrad, end man ville foreskrive unge, men der skal stadig være gradvis progression i belastning og udmattelsesgrad. Styrketræningen bør desuden særligt være målrettet underkroppen, hvor tabet af muskelmasse og -styrke i ældre er mest udtalt og påvirker funktionsevnen mest.

6. Perspektivering

For at styrke forebyggelsen af tab af muskelmasse, muskelsvigt, muskelfunktion - og deraf sarkopeni – er der brug for, at man betragter skeletmuskulaturen som et kritisk organ og ikke blot som en del af det "stillads", der bærer kroppens andre organer.

Der er derfor brug for, at der bliver skabt en større bevidsthed og fortælling om, at muskler er lige så vigtige og relevante i en sundhedskontekst som hjertet eller knoglerne. Muligvis har fraværet af medicinsk behandling af sarkopeni haft en indvirkning på, at forståelsen af skeletmuskulaturen traditionelt set ikke har været betragtet som kritisk organ. Derudover er der ved muskulært forfald ikke som for fx osteoporose en pludselig fraktur, der gør det tydeligt, at der er noget alvorligt galt, og som kan motivere til en adfærdsændring. Forfald af den muskulære struktur og de mekanismer, der sikrer en god muskulær funktion, sker langsomt over flere årtier og kommer dermed snigende.

Fortællingen bør bestå af to elementer:

- Dels at tab af muskelmasse og -funktion i sig selv øger risikoen for at dø tidligere, og dels at det fører til tab af funktionsevne, så man som borger har sværere ved at klare sig selv i hverdagen og dermed risikerer tab af autonomi i livet.
- At have et tilstrækkeligt overskud af muskelfunktion, når man er 50 eller 60, er af afgørende betydning for, at ens "health span" kommer så tæt på ens "lifespan" som muligt.

Endelig er det muligt, at forståelsen af musklerne som et meget vigtigt organsystem vil blive mere udbredt, hvis der blev brugt andre begreber, som er mere mundrette eller beskrivende end sarkopeni, f.eks. "muskelsvigt" eller "muskelinsufficiens".

6.1. Træning og fastholdelse af træning

Den eneste fungerende behandling mod en tiltagende tilstand med tab af muskelmasse, muskelsvigt og til sidst sarkopeni er en kontinuerlig træning af musklerne. Og i den forbindelse er det meget vigtigt, at træningen er regelmæssig og fastholdes. Når patienter for eksempel skifter fra en sektor til en anden, er det vigtigt at sikre, at træningen kan fastholdes uden udfald.

6.2. Hvor skal træningen foregå?

Der er behov for at få mere erfaring med, hvordan træningen kan forankres. Specielt i forhold til hvor hårdt ramte borgerne er. Personer, der diagnosticeres efter nogle af de internationalt foreslåede diagnosekriterier, f.eks. EWGSOP2, er meget dårlige, og træning af dem bør varetages i et klinisk setup. Men de personer, der ikke er så hårdt ramt, kræver ikke den samme faglighed og vil formentlig kræve en så forskellig træning, at der formentlig ikke ville være ressourcer til at træne dem indenfor sundhedssystemet. Derfor kan den træning, som denne gruppe har brug for, være forankret i foreningslivet, kommunale sundhedshuse, kommercielle træningsudbydere eller i tilbud forankret på arbejdspladser. Men uanset hvor træningen foregår, er det en opgave at finde ud af, hvordan man kan sikre passende faglighed og faciliteter omkring træningen og ikke mindst, hvordan man styrker fastholdelsen, så gruppen træner regelmæssigt.

6.3. Hvordan fastholdelse træningen

Den videnskabelige litteratur om fastholdelsesgrad ved træningsinterventioner viser samstemmende, at fastholdelse er en stor udfordring. Der er brug for løbende supervision, ligesom det er tilfældet med meget medicinsk behandling. Og der er brug for at få mere viden om, hvordan det er muligt at sikre fastholdelse med mindre ressourcekrævende supervision end 1:1 fysisk superviseret træning. Det kan fx være online supervision eller holdbaseret træning, der har til formål at øge muskelmasse, -styrke og -funktion hos både raske og syge.

6.4. Forebyggelsespotentiale

Studier med livslangt trænende atleter viser, at det meste sport og fysisk aktivitet modvirker tab af både muskelmasse, -styrke, -funktion og -kvalitet. Atleter, der livslangt har dyrket udholdenhedstræning, har markant bedre bevaret muskelmasse og -kvalitet end personer, der ikke har trænet, på trods af at udholdenhedstræning ikke forstås som vævsopbyggende på samme måde som styrketræning. Det peger på, at al fysisk aktivitet er muskelbevarende. Derfor bør indsatser fokusere på at forebygge lange perioder med inaktivitet og helt uden anstrengende fysisk aktivitet. Som det er vist, er det dog svært at fastholde en hverdag med denne form for træning. Men hvis man fx er i 50'erne og har nedsat fysisk styrke eller muskelmasse, så er det eneste rigtigt virksomme værktøj progressiv styrketræning med høj belastning suppleret med en tilstrækkeligt energitæt og proteinrig (>1,5 g/kg/dag) kost. Dette kræver ressourcer til sparring og en vis form for supervision af borgerne, men hvis der kan findes en løsning på dette, vil forebyggelsespotentialet være stort.

6.5. Hvad skal træningen indeholde?

Styrketræning for ældre og svækkede personer skal i princippet foretages på samme måde, som for raske yngre personer, men med en mildere start og progression, hvor der tages hensyn til eventuelle sygdomme og smerter, så det undgås at deltagerne falder fra eller har svært ved at træne på den rigtige måde. De eksisterende generelle vejledninger fra de amerikanske sundheds- og træningsfaglige organisationer ACSM²²² og NSCA¹⁹¹ (se bilag II og III) kan bruges som et udgangspunkt for styrketræning. Men der kan dog også være stor effekt af mindre omfattende træningsinterventioner. Hvis man fokuserer på de muskler, som er vigtigst for funktionsevnen – benmusklerne – kan man opnå stor effekt ved blot at træne to øvelser: Benpres og knæekstension.

Ordliste og forkortelser

Appendicular Lean Mass (ALM): Mængden af muskelvæv i arme og ben. Det er en vigtig faktor for fysisk funktion og mobilitet, især hos ældre mennesker.

Bioelektrisk impedansmåling (BIA): En metode til at måle kropssammensætning ved at sende en svag elektrisk strøm gennem kroppen og måle modstanden.

Berg's Balance Scale (BBS): En test, der bruges til at vurdere en persons balance. BBS består af en række opgaver, der testes på en skala fra 0 til 4. En højere score indikerer bedre balance.

C-reaktivt protein (CRP): CRP er en risikomarkør for en række tilstande og stiger fx ved infektioner eller inflammation i kroppen.

Dual X-ray Absorptiometry (DXA, undertiden DEXA): En medicinsk billedannelsesmetode, der bruger røntgenstråler til at måle knogletæthed og kropssammensætning. DXA er en af de mest nøjagtige metoder til at måle kropssammensætning, især for at måle knogletæthed.

Essentielle aminosyrer: Aminosyrer, som vi ikke selv kan danne og derfor har behov for at få tilført udefra. De 9 essentielle aminosyrer er histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptofan, og valin. Derudover er nogle af de øvre aminosyrer betinget essentielle, hvor behovet i særlige situationer kan overstige kroppens kapacitet til selv at lave dem.

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP): En gruppe af eksperter, der har udviklet konsensusbaserede definitioner og diagnostiske kriterier for sarkopeni. EWGSOP-kriterierne omfatter en kombination af muskelmasse, muskelfunktion og styrke og har vist sig at være nyttige i vurderingen af muskelfunktion og risikoen for fald og nedsat mobilitet hos ældre mennesker.

Force: Den kraft en muskel kan generere. Maksimal muskelstyrke og kraft kan måles ved hjælp af forskellige metoder, navnlig isometrisk/statisk styrkemåling, hvor kraften måles under betingelser, hvor den ydre modstand ikke flytter sig (og musklerne derfor ikke ændrer længde) og isokinetisk, hvor bevægelsen sker med konstant hastighed.

Homeostatic Model Assessment (HOMA) og Matsuda index: er værktøjer lavet til at måle insulinfølsomhed og evnen til at fjerne glukose fra blodbanen; parametre, der er vigtige at kende i forhold til udviklingen af diabetes, samt i fysiologisk forskning til at karakterisere metabolisk kapacitet.

Human growth hormone (hGH): Et hormon, der spiller en rolle i vækst og regenerering af celler og væv. hGH er blevet undersøgt i forskellige sammenhænge, herunder i relation til muskeltilpasning og præstation.

IL-6: Et cytokin, der spiller en rolle i inflammation og immunrespons. IL-6 er også kendt for at være involveret i muskeltilpasninger efter træning.

Insulin-like growth factor-1 (IGF1): Et hormon, der er involveret i vækst og regenerering af celler og væv, og som er påvirket af hGH. IGF1 er blevet undersøgt i forskellige sammenhænge, herunder i relation til muskeltilpasning og præstation.

Lean body mass (LBM) og Fat-free mass (FFM): LBM er mængden af kropsvæv, der ikke er fedtvæv, såsom muskler, knogler og organer. LBM inkluderer såkaldt essentielt fedt, f.eks. fedt i hjernen og cellemembraner, mens (FFM) ikke indeholder essentielt fedt. Der er typisk 2-3 % forskel i mænd og 5-12% forskel i kvinder. LBM er et hyppigt brugt mål for kropssammensætning og kan måles ved hjælp af forskellige metoder, f.eks. DXA, BIA og hydrostatisk vejning.

Master atleter

Ældre idrætsudøvere, som konkurrerer mod deres egne aldersklasser. Man bliver typisk master atlet, når man er over 35 år, men det kan variere fra sportsgren til sportsgren.

Motorenheder: En motorisk enhed – eller motorenhed - er en gruppe muskelfibre, der styres af samme nervefibre og derfor aktiveres synkront. Motorenheder findes med forskellige profiler, rangerende fra små motorenheder med få muskelfibre, der overvejende indeholder langsomme type I muskelfibre, til store, der rummer mange muskelfibre og overvejende indeholder hurtige type II muskelfibre. Under bevægelse aktiveres motorenheder i et hierarki, hvor de små, langsomme motorenheder aktiveres lettest, og altså ved lave belastninger, mens det kræver gradvist større belastninger at aktivere gradvist større motorenheder

Maksimal håndgrebsstyrke (HGS): Den maksimale kraft, som en person kan generere ved at klemme en håndgreb. HGS er en enkel og pålidelig måde at måle muskelstyrke på. HGS bruges ofte som surrogatmål for hele kroppens styrke og korrelerer med faldrisiko og andre markører for muskelfunktion.

Muskelfibertyper: Der er to hovedtyper af muskelfibre: type I, som er langsomme muskelfibre, og type II, som er hurtige muskelfibre. Type I er mere udholdende og har en højere kapacitet for aerobt arbejde, mens type II er mere kraftfuld og hurtigere, med en højere kapacitet for anaerobt arbejde og mindre kapacitet for langvarigt aerobt arbejde.

Power: En måling af, hvor hurtigt en muskel kan generere kraft over tid. Power kan måles ved hjælp af forskellige tests og metoder, herunder vertikale hop, sprint og forskellige styrketræningsøvelser.

Rate of Force Development (RFD): En måling af, hvor hurtigt en muskel kan udvikle kraft. RFD kan betragtes som en måling af musklens evne til at generere kraft hurtigt, og er blevet brugt til at evaluere muskelfunktion og præstation i forskellige idrætsgrene.

Rejse-sætte-sig (RSS): En test, der måler, hvor hurtigt en person kan rejse sig fra en stol og sætte sig ned igen. RSS er en simpel test, der både er relevant for dagligdags funktion, kan udføres i hjemmet og korrelerer med mange andre mål for muskelfunktion, -styrke og -masse.

Repetitions maksimum ("X)-RM): Den maksimale vægt en person kan løfte i en bestemt øvelse i X antal gentagelser. 1RM er således angivelse af den største vægt, man kan løfte i en enkelt gentagelse i en given øvelse. RM bliver brugt til at foreskrive belastninger i træningsprogrammer og som markør for træningsresultater og muskeltilpasning under styrketræning.

Short Physical Performance Battery (SPPB): En test, der måler forskellige aspekter af fysisk funktion, herunder RSS, balancetest og gangtest. SPPB er blevet brugt i forskellige undersøgelser til at evaluere fysisk funktion og risikoen for fald og nedsat mobilitet.

Sit-to-stand test (STS): En test, der måler, hvor hurtigt en person kan rejse sig fra en stol. STS er en simpel og pålidelig måde at måle fysisk funktion på, og er blevet brugt i forskellige undersøgelser til at evaluere risikoen for fald og nedsat mobilitet.

Timed-up-and-go (TUG): En test, der måler, hvor hurtigt en person kan rejse sig fra en stol, gå en kort afstand og vende tilbage til stolen. TUG er en simpel og pålidelig måde at måle fysisk funktion på og er blevet brugt i forskellige undersøgelser til at evaluere risikoen for fald og nedsat mobilitet.

TNFalfa: Et cytokin, der spiller en rolle i inflammation og immunrespons. TNFalfa er også kendt for at påvirke muskelstyrke og -funktion og er blevet undersøgt i forskellige sammenhænge, herunder i relation til alders- og sygdomsrelateret muskeltab.

Referencer

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S - 991S.
3. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-763.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423.
5. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, 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(4):249-256.
6. Bruyère O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Locquet M. The health economics burden of sarcopenia: a systematic review. *Maturitas*. 2019;119:61-69.
7. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-514.
8. Hansen N, Kristensen MT, Vinther A. Sarkopeni – opsporing og behandling. *Fysioterapeuten*. 2022(6):7.
9. Voelker SN, Michalopoulos N, Maier AB, Reijnierse EM. Reliability and Concurrent Validity of the SARC-F and Its Modified Versions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(9):1864-1876.e16.
10. Vinther A, Gade J, Quick-Frederiksen A, et al. Danish version of "Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, and Falls" (SARC-F, 0-10 points). In: *Dansk Selskab for Fysioterapi I Gerontologi Og Geriatri Fagligt årsmøde Okt 2021*. ; 2021:9.
11. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99.
12. Van Ancum JM, Alcazar J, Meskers CGM, Nielsen BR, Suetta C, Maier AB. Impact of using the updated EWGSOP2 definition in diagnosing sarcopenia: A clinical perspective. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104125.
13. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics." *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-159.
14. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia-a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(1):1-3.
15. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.

16. Melgaard D, Rasmussen HH, Holst M. *Underernæring: Opsporing, behandling og opfølgning af borgere og patienter i ernæringsrisiko: Vejledning til kommune, sygehus og almen praksis*. SST; 2022. Accessed February 13, 2023. <https://vbn.aau.dk/en/publications/underern%C3%A6ring-opsporing-behandling-og-opf%C3%B8lgning-af-borgere-og-pa>
17. Paulussen KJM, McKenna CF, Beals JW, Wilund KR, Salvador AF, Burd NA. Anabolic Resistance of Muscle Protein Turnover Comes in Various Shapes and Sizes. *Front Nutr*. 2021;8:615849.
18. Kristensen MT, Jakobsen TL, Nielsen JW, Jørgensen LM, Nienhuis RJ, Jønsson LR. Cumulated Ambulation Score to evaluate mobility is feasible in geriatric patients and in patients with hip fracture. *Dan Med J*. 2012;59(7):A4464.
19. Kristensen MT, Dall CH, Aadahl M, Suetta C. Systematic assessment of physical function in adult patients across diagnoses. *Ugeskr Læger*. 2022;184(43). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36331169>
20. Kristensen MT, Dall CH, Aadahl M, Suetta C. Funktionstest - CAS - RSS - HGS. doi:10.13140/RG.2.2.22556.36485
21. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;20(1):49-64.
22. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Published online January 19, 2018. doi:10.1002/jcsm.12268
23. Suetta C, Haddock B, Alcazar J, et al. The Copenhagen Sarcopenia Study: lean mass, strength, power, and physical function in a Danish cohort aged 20-93 years. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(6):1316-1329.
24. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260.
25. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(4):363-372.
26. Clark P, Denova-Gutiérrez E, Ambrosi R, Szulc P, Rivas-Ruiz R, Salmerón J. Reference Values of Total Lean Mass, Appendicular Lean Mass, and Fat Mass Measured with Dual-Energy X-ray Absorptiometry in a Healthy Mexican Population. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(5):462-471.
27. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81-88.
28. Abe T, Loenneke JP, Thiebaut RS, Fukunaga T. Age-related site-specific muscle wasting of upper and lower extremities and trunk in Japanese men and women. *Age*. 2014;36(2):813-821.
29. Candow DG, Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(2):148-156.
30. Miyatani M, Kanehisa H, Azuma K, Kuno S, Fukunaga T. Site-related Differences in Muscle Loss with Aging. *International Journal of Sport and Health Science*. 2003;1(1):34-40.

31. Osawa Y, Studenski SA, Ferrucci L. Knee extension rate of torque development and peak torque: associations with lower extremity function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):530-539.
32. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. *Age Ageing*. 1994;23(5):371-377.
33. Vandervoort AA, McComas AJ. Contractile changes in opposing muscles of the human ankle joint with aging. *J Appl Physiol*. 1986;61(1):361-367.
34. Kemmler W, von Stengel S, Schoene D, Kohl M. Changes of Maximum Leg Strength Indices During Adulthood a Cross-Sectional Study With Non-athletic Men Aged 19-91. *Front Physiol*. 2018;9:1524.
35. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr. *J Appl Physiol*. 1997;83(5):1581-1587.
36. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113637.
37. Bohannon RW, Bear-Lehman J, Desrosiers J, Massy-Westropp N, Mathiowetz V. Average grip strength: a meta-analysis of data obtained with a Jamar dynamometer from individuals 75 years or more of age. *J Geriatr Phys Ther*. 2007;30(1):28-30.
38. Frederiksen H, Hjelmborg J, Mortensen J, McGue M, Vaupel JW, Christensen K. Age trajectories of grip strength: cross-sectional and longitudinal data among 8,342 Danes aged 46 to 102. *Ann Epidemiol*. 2006;16(7):554-562.
39. Alcazar J, Aagaard P, Haddock B, et al. Age- and Sex-Specific Changes in Lower-Limb Muscle Power Throughout the Lifespan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(7):1369-1378.
40. Alcazar J, Alegre LM, Van Roie E, et al. Relative sit-to-stand power: aging trajectories, functionally relevant cut-off points, and normative data in a large European cohort. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(4):921-932.
41. Ferrucci L, Guralnik JM, Buchner D, et al. Departures from linearity in the relationship between measures of muscular strength and physical performance of the lower extremities: the Women's Health and Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(5):M275-M285.
42. Berg K, Wood-Dauphine S, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can*. 1989;41(6):304-311.
43. Downs S, Marquez J, Chiarelli P. Normative scores on the Berg Balance Scale decline after age 70 years in healthy community-dwelling people: a systematic review. *J Physiother*. 2014;60(2):85-89.
44. Kristensen MT, Nielsen AØ, Topp UM, et al. Number of test trials needed for performance stability and interrater reliability of the one leg stand test in patients with a major non-traumatic lower limb amputation. *Gait Posture*. 2014;39(1):424-429.
45. Morioka S, Fukumoto T, Hiyamizu M, Matsuo A, Takebayashi H, Miyamoto K. Changes in the equilibrium of standing on one leg at various life stages. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:516283.
46. Oomen NMCW, van Dieën JH. Effects of age on force steadiness: A literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:312-321.

47. Hughes MA, Myers BS, Schenkman ML. The role of strength in rising from a chair in the functionally impaired elderly. *J Biomech.* 1996;29(12):1509-1513.
48. Mehmet H, Yang AWH, Robinson SR. What is the optimal chair stand test protocol for older adults? A systematic review. *Disabil Rehabil.* 2020;42(20):2828-2835.
49. Izquierdo M, Aguado X, Gonzalez R, López JL, Häkkinen K. Maximal and explosive force production capacity and balance performance in men of different ages. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999;79(3):260-267.
50. Elam C, Hvid LG, Christensen U, et al. Effects of age on muscle power, postural control and functional capacity after short-term immobilization and retraining. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2022;22(4):486-497.
51. Hansen AW, Beyer N, Flensburg-Madsen T, Grønbæk M, Helge JW. Muscle strength and physical activity are associated with self-rated health in an adult Danish population. *Prev Med.* 2013;57(6):792-798.
52. Lein DH Jr, Alotaibi M, Almutairi M, Singh H. Normative Reference Values and Validity for the 30-Second Chair-Stand Test in Healthy Young Adults. *Int J Sports Phys Ther.* 2022;17(5):907-914.
53. Tveter AT, Dagfinrud H, Moseng T, Holm I. Health-related physical fitness measures: reference values and reference equations for use in clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(7):1366-1373.
54. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-148.
55. Kristensen MT, Bloch ML, Jønsson LR, Jakobsen TL. Interrater reliability of the standardized Timed Up and Go Test when used in hospitalized and community-dwelling older individuals. *Physiother Res Int.* 2019;24(2):e1769.
56. Martinez BP, Gomes IB, Oliveira CS de, et al. Accuracy of the Timed Up and Go test for predicting sarcopenia in elderly hospitalized patients. *Clinics.* 2015;70(5):369-372.
57. Filippin LI, Miraglia F, Teixeira VN de O, Boniatti MM. Timed Up and Go test as a sarcopenia screening tool in home-dwelling elderly persons. *Rev bras geriatr gerontol.* 2017;20(4):556-561.
58. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2014;14:14.
59. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther.* 2006;29(2):64-68.
60. Svinøy OE, Hilde G, Bergland A, Strand BH. Timed Up and Go: Reference Values for Community-Dwelling Older Adults with and without Arthritis and Non-Communicable Diseases: The Tromsø Study. *Clin Interv Aging.* 2021;16:335-343.
61. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy.* 2006;92(1):11-15.
62. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older People: Results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1675-1680.

63. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58.
64. Cawthon PM, Patel SM, Kritchevsky SB, et al. What Cut-Point in Gait Speed Best Discriminates Community-Dwelling Older Adults With Mobility Complaints From Those Without? A Pooled Analysis From the Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(10):e321-e327.
65. Stanaway FF, Gnjidic D, Blyth FM, et al. How fast does the Grim Reaper walk? Receiver operating characteristics curve analysis in healthy men aged 70 and over. *BMJ*. 2011;343:d7679.
66. Andersen CW, Kristensen MT. Danish version of 10 meter walking test - manual and score sheet. ResearchGate. Published December 2019. Accessed April 4, 2023. https://www.researchgate.net/profile/Morten-Kristensen/publication/338095579_Danish_version_of_10_meter_walking_test_manual_and_score_sheetpdf/data/5dfdbc9792851c83648ddd3b/Danish-version-of-10-meter-walking-test-manual-and-score-sheet.pdf
67. Bohannon RW, Wang YC. Four-Meter Gait Speed: Normative Values and Reliability Determined for Adults Participating in the NIH Toolbox Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(3):509-513.
68. Dommershuijsen LJ, Ragunathan J, Ruiters R, et al. Gait speed reference values in community-dwelling older adults - Cross-sectional analysis from the Rotterdam Study. *Exp Gerontol*. 2022;158:111646.
69. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci*. 1992;82(3):321-327.
70. Simpkins C, Yang F. Muscle power is more important than strength in preventing falls in community-dwelling older adults. *J Biomech*. 2022;134:111018.
71. Maden-Wilkinson TM, McPhee JS, Jones DA, Degens H. Age-Related Loss of Muscle Mass, Strength, and Power and Their Association With Mobility in Recreationally-Active Older Adults in the United Kingdom. *J Aging Phys Act*. 2015;23(3):352-360.
72. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Goldstein R, Frontera WR, Leveille SG. Are changes in leg power responsible for clinically meaningful improvements in mobility in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(12):2363-2368.
73. Cuoco A, Callahan DM, Sayers S, Frontera WR, Bean J, Fielding RA. Impact of muscle power and force on gait speed in disabled older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(11):1200-1206.
74. Mayson DJ, Kiely DK, LaRose SI, Bean JF. Leg strength or velocity of movement: which is more influential on the balance of mobility limited elders? *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(12):969-976.
75. Han L, Yang F. Strength or power, which is more important to prevent slip-related falls? *Hum Mov Sci*. 2015;44:192-200.
76. Jakobsen MD, Sundstrup E, Krstrup P, Aagaard P. The effect of recreational soccer training and running on postural balance in untrained men. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(3):521-530.
77. Palmer TB, Hawkey MJ, Thiele RM, et al. The influence of athletic status on maximal and rapid isometric torque characteristics and postural balance performance in Division I female soccer athletes and non-athlete controls. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;35(4):314-322.

78. Piirainen JM, Cronin NJ, Avela J, Linnamo V. Effects of plyometric and pneumatic explosive strength training on neuromuscular function and dynamic balance control in 60-70-year old males. *J Electromyogr Kinesiol.* 2014;24(2):246-252.
79. Pijnappels M, Bobbert MF, van Dieën JH. How early reactions in the support limb contribute to balance recovery after tripping. *J Biomech.* 2005;38(3):627-634.
80. Pijnappels M, Reeves ND, Maganaris CN, van Dieën JH. Tripping without falling; lower limb strength, a limitation for balance recovery and a target for training in the elderly. *J Electromyogr Kinesiol.* 2008;18(2):188-196.
81. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:835-845.
82. Stenholm S, Tiainen K, Rantanen T, et al. Long-term determinants of muscle strength decline: prospective evidence from the 22-year mini-Finland follow-up survey. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):77-85.
83. Akune T, Muraki S, Oka H, et al. Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):1081-1088.
84. Nishiguchi S, Yamada M, Kajiwara Y, et al. Effect of physical activity at midlife on skeletal muscle mass in old age in community-dwelling older women: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics.* 2014;5(1):18-22.
85. Yang L, Smith L, Hamer M. Gender-specific risk factors for incident sarcopenia: 8-year follow-up of the English longitudinal study of ageing. *J Epidemiol Community Health.* 2019;73(1):86-88.
86. Leino-Arjas P, Solovieva S, Riihimäki H, Kirjonen J, Telama R. Leisure time physical activity and strenuousness of work as predictors of physical functioning: a 28 year follow up of a cohort of industrial employees. *Occup Environ Med.* 2004;61(12):1032-1038.
87. Møller A, Reventlow S, Hansen ÅM, et al. Does physical exposure throughout working life influence chair-rise performance in midlife? A retrospective cohort study of associations between work and physical function in Denmark. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009873.
88. Mckendry J, Breen L, Shad BJ, Greig CA. Muscle morphology and performance in master athletes: A systematic review and meta-analyses. *Ageing Res Rev.* 2018;45:62-82.
89. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, Phassouliotis C, Lim WK, Maier AB. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2020;131:110801.
90. Veronese N, Pizzol D, Demurtas J, et al. Association between sarcopenia and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(5):685-696.
91. Cho YJ, Cho MH, Han B, Park M, Bak S, Park M. The Association between the Ratio of Energy Intake to Basal Metabolic Rate and Physical Activity to Sarcopenia: Using the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (2008-2011). *Korean J Fam Med.* 2020;41(3):167-174.
92. Gao Q, Hu K, Yan C, et al. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(12). doi:10.3390/nu13124291
93. Bai T, Fang F, Li F, Ren Y, Hu J, Cao J. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):279.

94. Du Y, Oh C, No J. Associations between Sarcopenia and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(3):175-185.
95. Wathanavasin W, Banjongjit A, Avihingsanon Y, et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Cardiovascular Events and Mortality Among Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(19). doi:10.3390/nu14194077
96. Shu X, Lin T, Wang H, et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):145-158.
97. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Is sarcopenia associated with depression? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Age Ageing*. 2017;46(5):738-746.
98. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154). doi:10.1183/16000617.0049-2019
99. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1164.e7-e1164.e15.
100. Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW, Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39(9):2695-2701.
101. Li Z, Tong X, Ma Y, Bao T, Yue J. Prevalence of depression in patients with sarcopenia and correlation between the two diseases: systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):128-144.
102. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Association between Sarcopenia and Renal Function in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1365189.
103. Ribeiro HS, Neri SGR, Oliveira JS, Bennett PN, Viana JL, Lima RM. Association between sarcopenia and clinical outcomes in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(5):1131-1140.
104. Santana Gomes T, Espirito Santo Silva D do, Xavier Junior GF, de Farias Costa PR, Gusmão Sena MHL, Barreto Medeiros JM. Sarcopenia and Mortality in Patients With Chronic Non-dialytic Renal Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr*. 2022;32(2):135-143.
105. Benz E, Wijnant SRA, Trajanoska K, et al. Sarcopenia, systemic immune-inflammation index and all-cause mortality in middle-aged and older people with COPD and asthma: a population-based study. *ERJ Open Res*. 2022;8(1). doi:10.1183/23120541.00628-2021
106. Kalyani RR, Metter EJ, Ramachandran R, Chia CW, Saudek CD, Ferrucci L. Glucose and insulin measurements from the oral glucose tolerance test and relationship to muscle mass. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(1):74-81.
107. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-15.
108. Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):214.
109. Szulc P, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):496-503.

110. Moctezuma-Velázquez C, Low G, Mourtzakis M, et al. Association between Low Testosterone Levels and Sarcopenia in Cirrhosis: A Cross-sectional Study. *Ann Hepatol.* 2018;17(4):615-623.
111. Coelho-Junior HJ, Calvani R, Azzolino D, et al. Protein Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14). doi:10.3390/ijerph19148718
112. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):150-155.
113. Kim J, Lee Y, Kye S, Chung YS, Kim KM. Association of vegetables and fruits consumption with sarcopenia in older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age Ageing.* 2015;44(1):96-102.
114. Pourmotabbed A, Ghaedi E, Babaei A, et al. Sleep duration and sarcopenia risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1267-1278.
115. Rubio-Arias JÁ, Rodríguez-Fernández R, Andreu L, Martínez-Aranda LM, Martínez-Rodríguez A, Ramos-Campo DJ. Effect of Sleep Quality on the Prevalence of Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2019;8(12). doi:10.3390/jcm8122156
116. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(4):438-446.
117. Swan L, Warters A, O'Sullivan M. Socioeconomic Inequality and Risk of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1119-1129.
118. Steffl M, Bohannon RW, Petr M, Kohlikova E, Holmerova I. Relation between cigarette smoking and sarcopenia: meta-analysis. *Physiol Res.* 2015;64(3):419-426.
119. Hong SH, Bae YJ. Association between Alcohol Consumption and the Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(16). doi:10.3390/nu14163266
120. Steffl M, Bohannon RW, Petr M, Kohlikova E, Holmerova I. Alcohol consumption as a risk factor for sarcopenia - a meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2016;16:99.
121. Zhang X, Wang C, Dou Q, Zhang W, Yang Y, Xie X. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among older nursing home residents: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(11):e021252.
122. Xu J, Wan CS, Ktoris K, Reijnierse EM, Maier AB. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology.* 2022;68(4):361-376.
123. Liu P, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;103:16-22.
124. Kristensen MT, Hulsbæk S, Faber LL, Kronborg L. Knee Extension Strength Measures Indicating Probable Sarcopenia Is Associated with Health-Related Outcomes and a Strong Predictor of 1-Year Mortality in Patients Following Hip Fracture Surgery. *Geriatrics.* 2021;6(1). doi:10.3390/geriatrics6010008
125. Wong RMY, Wong H, Zhang N, et al. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. *Osteoporos Int.* 2019;30(3):541-553.

126. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500.
127. Michikawa T, Nishiwaki Y, Takebayashi T, Toyama Y. One-leg standing test for elderly populations. *J Orthop Sci*. 2009;14(5):675-685.
128. Araujo CG, de Souza E Silva CG, Laukkanen JA, et al. Successful 10-second one-legged stance performance predicts survival in middle-aged and older individuals. *Br J Sports Med*. 2022;56(17):975-980.
129. Aagaard P, Magnusson PS, Larsson B, Kjaer M, Krstrup P. Mechanical muscle function, morphology, and fiber type in lifelong trained elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1989-1996.
130. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*. 2005;433(7027):760-764.
131. Carlson ME, Suetta C, Conboy MJ, et al. Molecular aging and rejuvenation of human muscle stem cells. *EMBO Mol Med*. 2009;1(8-9):381-391.
132. Carlson ME, Conboy MJ, Hsu M, et al. Relative roles of TGF-beta1 and Wnt in the systemic regulation and aging of satellite cell responses. *Aging Cell*. 2009;8(6):676-689.
133. Gopinath SD, Rando TA. Stem cell review series: aging of the skeletal muscle stem cell niche. *Aging Cell*. 2008;7(4):590-598.
134. Chen W, Datzkiw D, Rudnicki MA. Satellite cells in ageing: use it or lose it. *Open Biol*. 2020;10(5):200048.
135. Andersen JL. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13(1):40-47.
136. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):17-25.
137. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol*. 2013;48(5):492-498.
138. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HHCM, van Loon LJC. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E151-E157.
139. Jorgenson KW, Hornberger TA. The Overlooked Role of Fiber Length in Mechanical Load-Induced Growth of Skeletal Muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(4):258-259.
140. Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve*. 1983;6(8):588-595.
141. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci*. 1988;84(2-3):275-294.
142. Lexell J, Downham D, Sjöström M. Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. Fibre type arrangement in m. vastus lateralis from three groups of healthy men between 15 and 83 years. *J Neurol Sci*. 1986;72(2-3):211-222.

143. Sato T, Akatsuka H, Kito K, Tokoro Y, Tauchi H, Kato K. Age changes in size and number of muscle fibers in human minor pectoral muscle. *Mech Ageing Dev.* 1984;28(1):99-109.
144. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.* 2000;88(4):1321-1326.
145. McPhee JS, Cameron J, Maden-Wilkinson T, et al. The Contributions of Fiber Atrophy, Fiber Loss, In Situ Specific Force, and Voluntary Activation to Weakness in Sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(10):1287-1294.
146. Soendenbroe C, Andersen JL, Mackey AL. Muscle-nerve communication and the molecular assessment of human skeletal muscle denervation with aging. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;321(2):C317-C329.
147. Tomlinson BE, Irving D. The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life. *J Neurol Sci.* 1977;34(2):213-219.
148. Campbell MJ, McComas AJ, Petito F. Physiological changes in ageing muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973;36(2):174-182.
149. Piasecki M, Ireland A, Jones DA, McPhee JS. Age-dependent motor unit remodelling in human limb muscles. *Biogerontology.* 2016;17(3):485-496.
150. Piasecki M, Ireland A, Piasecki J, et al. Failure to expand the motor unit size to compensate for declining motor unit numbers distinguishes sarcopenic from non-sarcopenic older men. *J Physiol.* 2018;596(9):1627-1637.
151. Mikkelsen UR, Agergaard J, Couppé C, et al. Skeletal muscle morphology and regulatory signalling in endurance-trained and sedentary individuals: The influence of ageing. *Exp Gerontol.* 2017;93:54-67.
152. Agle CC, Rowlerson AM, Velloso CP, Lazarus NR, Harridge SDR. Human skeletal muscle fibroblasts, but not myogenic cells, readily undergo adipogenic differentiation. *J Cell Sci.* 2013;126(Pt 24):5610-5625.
153. Theret M, Rossi FMV, Contreras O. Evolving Roles of Muscle-Resident Fibro-Adipogenic Progenitors in Health, Regeneration, Neuromuscular Disorders, and Aging. *Front Physiol.* 2021;12:673404.
154. Csapo R, Malis V, Sinha U, Du J, Sinha S. Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength - an MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:209.
155. Nunes EA, Colenso-Semple L, McKellar SR, et al. Systematic review and meta-analysis of protein intake to support muscle mass and function in healthy adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(2):795-810.
156. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med.* 2018;52(6):376-384.
157. Loenneke JP, Loprinzi PD, Murphy CH, Phillips SM. Per meal dose and frequency of protein consumption is associated with lean mass and muscle performance. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1506-1511.
158. Mitchell WK, Phillips BE, Hill I, et al. Human skeletal muscle is refractory to the anabolic effects of leucine during the postprandial muscle-full period in older men. *Clin Sci.* 2017;131(21):2643-2653.

159. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, et al. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):57-62.
160. Shin HE, Walston JD, Kim M, Won CW. Sex-Specific Differences in the Effect of Free Testosterone on Sarcopenia Components in Older Adults. *Front Endocrinol* . 2021;12:695614.
161. Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, et al. Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):242-252.
162. Mcleod JC, Stokes T, Phillips SM. Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease. *Front Physiol*. 2019;10:645.
163. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med*. 2000;30(4):249-268.
164. Guizelini PC, de Aguiar RA, Denadai BS, Caputo F, Greco CC. Effect of resistance training on muscle strength and rate of force development in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2018;102:51-58.
165. Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing*. 2018;37(3):169-183.
166. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):249-258.
167. Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):553.e1-e553.e16.
168. Lu L, Mao L, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y, Chen N. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):708.
169. Ferreira LF, Scariot EL, da Rosa LHT. The effect of different exercise programs on sarcopenia criteria in older people: A systematic review of systematic reviews with meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;105:104868.
170. Zhang Y, Zou L, Chen ST, et al. Effects and Moderators of Exercise on Sarcopenic Components in Sarcopenic Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8:649748.
171. Chen N, He X, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y. Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2021;18(1):23.
172. Bao W, Sun Y, Zhang T, et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2020;11(4):863-873.
173. Harridge SD, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. *Muscle Nerve*. 1999;22(7):831-839.
174. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(3):CD002759.

175. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RAM, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(3):332-339.
176. Karlsen A, Soendenbroe C, Malmgaard-Clausen NM, et al. Preserved capacity for satellite cell proliferation, regeneration, and hypertrophy in the skeletal muscle of healthy elderly men. *FASEB J*. 2020;34(5):6418-6436.
177. el Hadouchi M, Kiers H, de Vries R, Veenhof C, van Dieën J. Effectiveness of power training compared to strength training in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2022;19(1):1-15.
178. Tschopp M, Sattelmayer MK, Hilfiker R. Is power training or conventional resistance training better for function in elderly persons? A meta-analysis. *Age Ageing*. 2011;40(5):549-556.
179. Balachandran AT, Steele J, Angielczyk D, et al. Comparison of Power Training vs Traditional Strength Training on Physical Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2211623.
180. da Rosa Orssatto LB, de la Rocha Freitas C, Shield AJ, Silveira Pinto R, Trajano GS. Effects of resistance training concentric velocity on older adults' functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Exp Gerontol*. 2019;127:110731.
181. Orssatto LBR, Bezerra ES, Shield AJ, Trajano GS. Is power training effective to produce muscle hypertrophy in older adults? A systematic review and meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(9):1031-1040.
182. Labata-Lezaun N, González-Rueda V, Llorca-Almuzara L, et al. Effectiveness of multicomponent training on physical performance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;104:104838.
183. Borges-Machado F, Silva N, Farinatti P, Poton R, Ribeiro Ó, Carvalho J. Effectiveness of Multicomponent Exercise Interventions in Older Adults With Dementia: A Meta-Analysis. *Gerontologist*. 2021;61(8):e449-e462.
184. Pinheiro ÉP, Cavalheiro do Espírito Santo R, Peterson Dos Santos L, et al. Multicomponent or Resistance Training for Nursing Home Residents: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(12):1926.e1-e1926.e10.
185. Lemos ECWM, Guadagnin EC, Mota CB. Influence of strength training and multicomponent training on the functionality of older adults: systematic review and meta-analysis. *Rev bras cineantropom desempenho hum*. 2020;22. doi:10.1590/1980-0037.2020v22e6070
186. Huang CY, Mayer PK, Wu MY, Liu DH, Wu PC, Yen HR. The effect of Tai Chi in elderly individuals with sarcopenia and frailty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101747.
187. Wu S, Ning HT, Xiao SM, et al. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2020;17:14.
188. Mañas A, Gómez-Redondo P, Valenzuela PL, Morales JS, Lucía A, Ara I. Unsupervised home-based resistance training for community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2021;69:101368.
189. Lacroix A, Hortobágyi T, Beurskens R, Granacher U. Effects of Supervised vs. Unsupervised Training Programs on Balance and Muscle Strength in Older Adults: A Systematic Review

- and Meta-Analysis. *Sports Med*. Published online June 1, 2017. doi:10.1007/s40279-017-0747-6
190. Bredahl TVG, Gårn A, Kristensen T, et al. *Resultatopsamling Af Motion På Recept I Danmark*. SST; 2010. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2010/Publ2010/CFF/Mpr/Resultatopsamling-af-Motion-p%C3%A5-Recept-i-Danmark.ashx>
191. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2019;33(8):2019-2052.
192. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Med Sci Sports Exercise*. 2009;41(7):1510.
193. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age Ageing*. 2022;51(2). doi:10.1093/ageing/afac003
194. Steib S, Schoene D, Pfeifer K. Dose-response relationship of resistance training in older adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(5):902-914.
195. Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015;45(12):1693-1720.
196. Wu PY, Huang KS, Chen KM, Chou CP, Tu YK. Exercise, Nutrition, and Combined Exercise and Nutrition in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Maturitas*. 2021;145:38-48.
197. Negm AM, Lee J, Hamidian R, Jones CA, Khadaroo RG. Management of Sarcopenia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(5):707-714.
198. Hou L, Lei Y, Li X, et al. Effect of Protein Supplementation Combined with Resistance Training on Muscle Mass, Strength and Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(5):451-458.
199. Finger D, Goltz FR, Umpierre D, Meyer E, Rosa LHT, Schneider CD. Effects of protein supplementation in older adults undergoing resistance training: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(2):245-255.
200. Yang JM, Luo Y, Zhang JH, et al. Effects of WB-EMS and protein supplementation on body composition, physical function, metabolism and inflammatory biomarkers in middle-aged and elderly patients with sarcopenic obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2022;166:111886.
201. Xu ZR, Tan ZJ, Zhang Q, Gui QF, Yang YM. Clinical effectiveness of protein and amino acid supplementation on building muscle mass in elderly people: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e109141.
202. Labata-Lezaun N, Llorca-Almuzara L, López-de-Celis C, et al. Effectiveness of Protein Supplementation Combined with Resistance Training on Muscle Strength and Physical Performance in Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9). doi:10.3390/nu12092607
203. Forbes SC, Candow DG, Ostojic SM, Roberts MD, Chilibeck PD. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients*. 2021;13(6). doi:10.3390/nu13061912

204. Dos Santos EEP, de Araújo RC, Candow DG, et al. Efficacy of Creatine Supplementation Combined with Resistance Training on Muscle Strength and Muscle Mass in Older Females: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(11). doi:10.3390/nu13113757
205. Chilibeck PD, Kaviani M, Candow DG, Zello GA. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2017;8:213-226.
206. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults- a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(6):1194-1203.
207. *Ernæringsindsatser for den ældre medicinske patient*. SST Accessed February 13, 2023. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/oplaeg-om-ernaeringsindsatser-for-den-aeldre-medicinske-patient>
208. Cheng H, Kong J, Underwood C, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. *Br J Nutr*. 2018;119(5):527-542.
209. Tu DY, Kao FM, Tsai ST, Tung TH. Sarcopenia among the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6). doi:10.3390/healthcare9060650
210. Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(4):437-446.
211. Lee SY, Lee HJ, Lim JY. Effects of leucine-rich protein supplements in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;102:104758.
212. Gkekas NK, Anagnostis P, Paraschou V, et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021;145:56-63.
213. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5108-5117.
214. Rennie MJ. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? *Br J Sports Med*. 2003;37(2):100-105.
215. Lambert CP. Should the FDA's criteria for the clinical efficacy of cachexia drugs be changed? Is Ostarine safe and effective? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(3):531-532.
216. Parahiba SM, Ribeiro ÉCT, Corrêa C, Bieger P, Perry IS, Souza GC. Effect of testosterone supplementation on sarcopenic components in middle-aged and elderly men: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;142:111106.
217. Correa C, Bieger P, Perry IS, Souza GC. Testosterone Supplementation on Sarcopenia Components in Chronic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2022;28(7):586-594.
218. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, Petrovic M, Sarcopenia Guidelines Development group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging*. 2018;35(8):719-734.

219. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):E1172-E1181.
220. Fonseca GWPD, Dworatzek E, Ebner N, Von Haehling S. Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(8):881-891.
221. Nielsen TL, Vissing J, Krag TO. Anti Myostatin Treatment in Health and Disease: The Story of Great Expectations and Limited Success. *Cells*. 2021;10(3). doi:10.3390/cells10030533
222. Chodzko-Zajko W, of Sports Medicine AC, Others. *ACSM's Exercise for Older Adults*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Bilag A

Oversigt over metastudier på effekten af træningsinterventioner i raske og sarkopeniske populationer

De udvalgte meta-analyser, viser effekter af styrketræning relativt til kontroller. Med mindre andet er nævnt, er resultater angivet som Standardized Mean Differences efterfulgt af 95% konfidensintervaller.

Meta-analyse referenc e	Populationer og antal studier	Outcome	Resultat er	Kommentar
Guizelini et al, 2018 ⁶⁶	10 studier i personer over 60 år	Styrke (Force)	+18,4% Force [13.69, 23.30]	Hverken alder, styrketræningstype (eksplosivt eller tungt), frekvens eller studievarighed slog ud som betydende variable
		RFD	+23,68% RFD [14.41, 35.52]	
Vlietstra et al, 2018 ⁶⁵	6 studier, 480 raske ældre (over 60 år) med sarkopeni	Håndgrebsstyrke	+0.22 [-2.36, 2.80]	
		Knæ-ekstensjons-styrke	+0.14 [0.03, 0.26]	
		Ganghastighed	+0.11 [-0.01, 0.24]	
		TUG	-1.67 [2.43, -0.91]	minus er forbedring
		LBM	+0.59 [-0.19, 1.37]	
		ALM	+0.45 [0.03, 0.87]	
		Muskelmasse i	+0.35	

		benene	[0.02, 0.68]	
		Kropsfedt	-1.25 [-9.19, 6.69]	minus er forbedring
Peterson et al, 2011 ²⁶⁶	49 studier i 1328 ældre over 50 år, 10-52 uger, 2-3 sessioner per uge	LBM	+1.1 kg [0.9, 1.2]	positivt dosis-responsforhold
Liu og Latham, 2009 (Cochran e review) ²²⁴	121 studier med 6700 forsøgsdeltagere	Ganghastighed	+0.08 m/s [0.04, 0.12]	
		Timed up and go	-0.94 [-1.49, -0.38]	
		Kraft/styrke	+0.84 [0.67, 1.00]	
		Smerte (i patienter med osteoartrose)	-0.30 [0.48, -0.13]	
Bao et al, 2020 ²²²	22 studier med 1041 deltagere, 81% kvinder og med en gennemsnitlig alder på 60-86 år	Muskelmasse i arme og ben (ALM)	+0.15 [-0.05, 0.36]	
		ALM/højde ²	+0.21 [-0.05, 0.48]	
		HGS	+0.57 [0.42, 0.73]	
		Sætte sig-rejse sig	-0.56 [-0.85, -0.28]	minus er forbedring
		Ganghastighed	+0.44 [0.26, 0.61]	
		TUG	-0.97 [-1.22, -0.72]	minus er forbedring
		Muskelmasse	+0.27	

Chen et al, 2021 ²²¹	14 studier med 561 raske ældre. Gennemsnitsalder fra 65,8 til 82,8 år		[-0.02, 0.56]	
		Muskelmasse i benene	+0.12 [-0.25, 0.50]	
		Muskelmasse i arme og ben (ALM)	+0.25 [-0.27, -0.78]	
		Fedtmasse	-0.53 [-0.81, -0.25]	
		Håndgrebsstyrke	+0.81 [0.35, 1.27]	
		Knæstrækker styrke	+1.26 [0.72, 1.80]	
		Ganghastighed	+1.28 [0.36, 2.19]	
		Timed up and go	-0.93 [-1.30, -0.56]	
Zhang et al, 2021 ²²²	17 studier 985 deltagere med sarkopeni, diagnosticeret efter EWGSOP. Asia working group for sarcopenia eller andet kriterie. Gennemsnitsalder fra 67.6-86 år.	Håndgrebsstyrke	+0.30 [0.15-0.45]	
		Knæekstensjonsstyrke	+0.32 [0.15-0.50]	
		Rejse-sætte sig test	+0.56 [0.30, 0.81]	
		Timed up and go	+0.74 [0.48, 1.00]	
		Ganghastighed	+0.59 [0.35, 0.82]	
		Muskelmasse-index	0.37 [0.15, 0.58]	

		Muskelmasse i arme og ben (ALM)	0.31 [0.13, 0.49]	
		Lean Bodymass (LBM)	0.20 [-0.07, 0.48]	
		Kropsfedt	0.24 [-0.04, 0.53]	
		Fedtfri masse	0.36 [-0.10, 0.82]	

Udvalgte meta-analyser, der viser effekter af styrketræning relativt til kontroller. Med mindre andet er nævnt, er resultater angivet som Standardized Mean Differences efterfulgt af 95% konfidensintervaller.

Bilag B

National Strength and Conditioning Association (NSCA) standpunkt om styrketræning af ældre

Generelle anbefalinger for styrketræning for raske ældre		
Programvariabel	Anbefaling	Detaljer
Sæt	1–3 sæt pr. øvelse pr. muskelgruppe	1 sæt for begyndere og skrøbelige ældre voksne, med gradvis progression mod 2–3 pr. øvelse.
Gentagelser	6–12 eller 10–15	Udfør 6–12 gentagelser for muskelstyrke for sunde, ældre voksne. Udfør 10–15 gentagelser med en lavere relativ modstand for begyndere.
Intensitet	70–85% af 1RM	Begynd med en modstand, der kan tolereres, og udvikl til 70–85% af 1RM ved hjælp af periodisering. Lettere belastninger anbefales til begyndere eller skrøbelige individer med specielle forhold som hjerte-kar-sygdomme, osteoporose eller gigtsygdomme. Øvelser skal udføres med en kombination af belastning og gentagelser, så den trænende ikke træner til total udmattelse for at reducere ledstress.
Øvelsesvalg	8–10 forskellige øvelser	Prioriter store muskelgrupper gennem flerledsøvelser (f.eks. brystpres, skulderpres, benpres, squatvarianter, dødløftvarianter, lat pulldown) over isolationsøvelser/enkeltledsøvelser.
Modalitet	Fri vægt eller maskine-baserede øvelser	Begyndere, skrøbelige ældre voksne eller dem med funktionelle begrænsninger kan drage fordel af maskinbaseret modstandstræning (vægtmaskiner eller pneumatiske modstandsenheder), træning med modstandsbånd og isometrisk træning på grund af lavere stabilitetskrav. Ældre voksne med højt funktionsniveau kan drage ekstra fordel af frivægtstræning (f.eks. vægtstænger, håndvægte, kettlebells og medicinbolde).
Frekvens	2–3 dage om ugen, pr. muskelgruppe	Det bør tilstræbes at træne de enkelte muskelgrupper 2 til 3 gange om ugen på ikke hinanden følgende dage.
Kraft-/eksplosiv træning	40–60% af 1RM	Inkluder gerne eksplosive øvelser, hvor øvelserne udføres med høj hastighed under den koncentrerede fase ved moderate intensiteter (dvs. 40–60% af 1RM) for at fremme muskelkraft, styrke, størrelse og funktionelle opgaver.
Funktionelle bevægelser	Øvelser for at efterligne opgaver i dagligdagen	Sunde, højt fungerende ældre voksne kan drage særlig fordel af at supplere træningen med mere komplekse, dynamiske øvelser med bevægelse i flere dimensioner (f.eks. små forhindringsbaner eller hoppeøvelser).

Belastningstræningsprogrammer bør inkludere variation i intensitet og øvrige programvariabler. Styrkeøvelser bør udføres før udholdenhedstræning under træningssessioner med begge for at optimere styrkegevinster.

Bilag C

American College of Sports Medicine (ACSM) / American Heart Association (AHA)

standpunktsartikel om træning af ældre

<p>TABEL 1. Sammendrag af ACSM/AHA's anbefalinger til fysisk aktivitet for ældre voksne</p>
<p>ACSM/AHA's anbefalinger til fysisk aktivitet er generelt i overensstemmelse med "2008 DHHS Physical Activity Guidelines for Americans", som også anbefaler 150 minutter/uge af fysisk aktivitet for sundhedsfordele. DHHS's vejledning bemærker dog, at yderligere fordele opstår, når mængden af fysisk aktivitet øges gennem højere intensitet, hyppigere frekvens og/eller længere varighed. DHHS's vejledninger for fysisk aktivitet understreger, at hvis ældre voksne ikke kan udføre 150 min af moderat intensitet aerob aktivitet/uge på grund af kroniske tilstande, bør de være så fysisk aktive, som deres evner og tilstande tillader. (DHHS: Department of Health and Human Services)</p>
<p>Udholdenhedstræning for ældre voksne:</p>
<p>Frekvens: For aktiviteter med moderat intensitet, bør der akkumuleres mindst 30 eller op til 60 min/dag (mere for større gevinst) i perioder på mindst 10 min hver for samlet at nå 150-300 min/uge, og mindst 20-30 min/dag eller mere af aktiviteter med høj intensitet for samlet at nå 75-150 min/uge, en ækvivalent kombination af moderat og intens aktivitet. Intensitet: På en skala fra 0 til 10 for niveau af fysisk anstrengelse, 5 til 6 for moderat intensitet og 7 til 8 for høj intensitet. Varighed: For aktiviteter med moderat intensitet, akkumuler mindst 30 min/dag i perioder på mindst 10 min hver eller mindst 20 min/dag af kontinuerlig aktivitet for aktiviteter med høj intensitet. Type: Enhver træningsform, der ikke pålægger overdreven ortopædisk stress (high impact aktiviteter som løb skal indføres langsomt); gåture er den mest almindelige type aktivitet. Vandøvelser og træning på cykelergometer kan være fordelagtige for dem med begrænset tolerance for vægtbærende aktivitet.</p>
<p>Modstandstræning for ældre voksne:</p>
<p>Frekvens: Mindst 2 dage pr. uge. Intensitet: Mellem moderat (5-6) og intens (7-8) intensitet på en skala fra 0 til 10. Type: Progressiv vægttræningsprogram eller vægtbærende kropsvægtsovelser (8-10 øvelser, der involverer de største muskelgrupper med 8-12 gentagelser hver), trappegang, og andre styrkende aktiviteter, der bruger de store muskelgrupper.</p>
<p>Fleksibilitetstræning for ældre voksne:</p>
<p>Frekvens: Mindst 2 dage pr. uge. Intensitet: Moderat (5-6) intensitet på en skala fra 0 til 10. Type: Enhver aktivitet, der opretholder eller øger fleksibiliteten ved hjælp af vedvarende stræk for hver større muskelgruppe og statiske frem for ballistiske bevægelser.</p>
<p>Balanceøvelser for personer med faldtendens eller individer med mobilitetsproblemer:</p>

ACSM/AHA retningslinjer anbefaler i øjeblikket balanceøvelser for individer, der ofte falder, eller for individer med mobilitetsproblemer. På grund af mangel på tilstrækkelig forskningsevidens er der i øjeblikket ingen specifikke anbefalinger vedrørende specifik frekvens, intensitet eller type balanceøvelser for ældre voksne. Men ACSMs retningslinjer for ordination af fysisk træning anbefaler at bruge aktiviteter, der inkluderer følgende: 1) gradvist vanskeligere stillinger, der gradvist reducerer støttebasen (f.eks. tobenet stående, semitandem stående (fødderne forskudt frem og tilbage), tandem stående (fødderne på linje), etbenet stående), 2) dynamiske bevægelser, der forstyrrer tyngdepunktet (f.eks. tandemgang, cirkelvendinger), 3) belastning af posturale muskelgrupper (f.eks. hælstand, tåstand), eller 4) reduktion af sensorisk input (f.eks. stående med lukkede øjne).

ACSM/AHA retningslinjerne anbefaler følgende særlige forbehold, når der foreskrives motion og fysisk aktivitet for ældre voksne. Intensiteten og varigheden af den fysiske aktivitet bør være lav i begyndelsen for ældre voksne, der er i meget dårlig fysisk form, funktionelt begrænsede eller har kroniske tilstande, der påvirker deres evne til at udføre fysiske opgaver. Progressionen af aktiviteter skal være individuel og tilpasset til tolerance og præference; en konservativ tilgang kan være nødvendig for de mest svækkede og fysisk begrænsede ældre voksne. Muskelforstærkende aktiviteter og/eller balancetræning kan med fordel ligge før aerob træning blandt meget svage individer. Ældre voksne bør overgå de anbefalede minimumsmængder af fysisk aktivitet, hvis de ønsker at forbedre deres form. Hvis kroniske tilstande forhindrer aktivitet på den anbefalede mindste mængde, bør ældre voksne udføre fysiske aktiviteter så meget de kan tåle, for at undgå at være stillesiddende.

Sundhed for alle ♥ + ●