

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.918>

<https://orcid.org/0000-0002-9257-7055>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Justina Kilaite

Senyvo amžiaus žmonių genomo ir fenomo biožymenų, susijusių su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu, paieška ir analizė

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2026

Disertacija rengta 2021–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinikoje.

Mokslinė vadovė – doc. dr. Valentina Ginevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Mokslinė konsultantė – doc. dr. Asta Mastavičiūtė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Dovilė Karčiauskaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001);

dr. Dalia Malkova (Glazgo universitetas, Jungtinė Karalystė, gamtos mokslai, chemija, N 003);

dr. Violeta Mikštienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001);

doc. dr. Lina Vencevičienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2026 m. balandžio 17 d. 12 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Medicinos mokslų centro Amfiteatro auditorijoje. Adresas: Žaliųjų Ežerų g. 2, Vilnius, Lietuva, tel. + 370 523 98 700; el. paštas: mf@mf.vu.lt.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.918>
<https://orcid.org/0000-0002-9257-7055>

VILNIUS UNIVERSITY

Justina Kilaite

Search and Analysis of Genomic and Phenotypic Biomarkers Associated with Sarcopenia and Frailty in Older Adults

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2026

The dissertation was prepared between 2021 and 2025 in the Clinic of Internal Diseases and Family Medicine, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University.

Academic Supervisor – Assoc. Prof. Dr. Valentina Ginevičienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

Academic Consultant – Assoc. Prof. Dr. Asta Mastavičiūtė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

This Doctoral Dissertation will be Defended in a Public/Closed Meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Algirdas Utkus (Vilnius University, Lithuania; Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001)

Members:

Prof. Dr. Dovilė Karčiauskaitė (Vilnius University, Lithuania; Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001);

Dr. Dalia Malkova (University of Glasgow, United Kingdom, Natural Sciences, Chemistry, N 003);

Dr. Violeta Mikštienė (Vilnius University, Lithuania; Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001);

Assoc. Prof. Dr. Lina Vencevičienė (Vilnius University, Lithuania; Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 on the 17th of April 2026 in in the Conference Room D1-16.1 of The Medical Science Centre of Vilnius University Faculty of Medicine. Address: Žaliųjų Ežerų St. 2, Vilnius, Lithuania
Tel. +37052398700; e-mail: mf@mf.vu.lt.

The text of this dissertation can be accessed at the Library of Vilnius University.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS.....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	14
1.1. Sarkopenija	14
1.1.1. Sarkopenijos apibrėžimas, diagnostika ir paplitimas.....	14
1.1.2. Sarkopenijos klinikinė reikšmė.....	16
1.1.3. Sarkopenijos fenotipo savybės.....	17
1.2. Senatvinis išsekimo sindromas	18
1.2.1. Senatvinio išsekimo sindromo apibrėžimas, diagnostika ir paplitimas.....	18
1.2.2. Senatvinio išsekimo sindromo klinikinė svarba.....	20
1.2.3. Senatvinio išsekimo sindromo fenotipo bruožai.....	21
1.3. Bendri sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo požymiai ir jų vertinimas	21
1.4. Senėjimo biologinių mechanizmų ryšys su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu.....	22
1.5. Ląsteliniai, molekuliniai ir genetiniai mechanizmai sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezėje.....	23
1.6. Aplinkos veiksnių poveikis sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui	34
2. DARBO METODOLOGIJA	37
2.1. Tiriamieji asmenys.....	37
2.2. Tiriamųjų suskirstymas į grupes	38
2.3. Tyrimo metodai.....	40
2.3.1. Anketinė apklausa.....	40
2.3.2. Antropometriniai matavimai ir fizinės funkcijos vertinimas.....	41
2.3.3. Kūno sudėties analizė	42
2.3.4. Bibliometrinė analizė.....	42

2.3.5. Kraujo mėginių molekulinė ir genetinė analizė	43
2.4. Statistinė analizė	45
3. REZULTATAI	47
3.1. Bibliometrinės analizės rezultatai	47
3.2. Tiriamųjų grupių bendrųjų savybių palyginimo rezultatai	54
3.3. Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipo duomenų analizės rezultatai	59
3.4. Plataus masto viso genomo asociacijos tyrimo rezultatai	62
3.5. Santykinio telomerų ilgio tyrimo rezultatai	68
4. REZULTATŲ APTARIMAS	74
5. IŠVADOS	87
6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	88
LITERATŪROS SĄRAŠAS	89
PRIEDAI	113
SANTRAUKA (SUMMARY)	132
PADĖKA	172
GYVENIMO APRAŠYMAS	173
AUTORIAUS PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	174

SANTRUMPOS

ALS	–	autofagijos–lizosomų sistema
AWGS	–	Azijos sarkopenijos darbo grupė, angl. <i>Asian Working Group for Sarcopenia</i>
CRB	–	C reaktyvusis baltymas
DNR	–	deoksiribonukleino rūgštis
DXA	–	dvisrautė radioabsorbcimetrija
EWGSOP2	–	Europos senų žmonių sarkopenijos darbo grupės diagnostiniai kriterijai, angl. <i>The European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FNIH	–	Nacionalinių sveikatos institutų fondo sarkopenijos projektas, angl. <i>The Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project</i>
GDS	–	geriatrinė depresijos skalė
GWAS	–	plataus masto viso genomo asociacijos analizės tyrimas, angl. <i>Genome-wide association study</i>
HSP70	–	šiluminio šoko baltymas 70, angl. <i>Heat Shock Protein 70</i>
HSP72	–	šiluminio šoko baltymas 72, angl. <i>Heat Shock Protein 72</i>
IGF1	–	į insuliną panašus augimo faktorius 1
IKVA	–	instrumentinė kasdienės veiklos anketa
IL	–	interleukinas
IWGS	–	Tarptautinė sarkopenijos darbo grupė, angl. <i>The International Working Group on Sarcopenia</i>
KMI	–	kūno masės indeksas
KVA	–	kasdienės veiklos anketa
MIP-1α	–	makrofagų uždegiminis baltymas-1 alfa
MIP-1β	–	makrofagų uždegiminis baltymas-1 beta

MNA	– trumpasis mitybos būklės vertinimas
MPO	– mieloperoksidazės
PDGF-BB	– trombocitų kilmės augimo faktorius BB, angl. <i>Platelet-Derived Growth Factor BB</i>
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
RL-PGR	– realaus laiko polimerazės grandininė reakcija
ROS	– reaktyvios deguonies formos, angl. <i>Reactive oxygen species</i>
SAFAS	– senyvų asmenų fizinio aktyvumo skalė
SDOC	– Sarkopenijos apibrėžimo ir pasekmių konsorciumas, angl. <i>Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium</i>
SIS	– senatvinis išsekimo sindromas
SRMI	– skersaruožių raumenų masės indeksas
STI	– santykinis telomerų ilgis
TLS	– raktažodžių bendras ryšio stiprumas, angl. <i>Total Link Strength</i>
TNF-α	– tumoro nekrozės faktorius alfa
TNF-β	– tumoro nekrozės faktorius beta
TPBT	– trumpasis protinės būklės tyrimas
UPS	– ubikvitino–proteosomos sistema
VNP	– vieno nukleotido polimorfizmas

IVADAS

Senstančios visuomenės kontekste išryškėja vis nauji iššūkiai, susiję su socioekonominiais pokyčiais, medicinos pažanga ir sveikatos apsaugos sistemos permainomis. Didžioji dalis pacientų, besikreipiančių į asmens sveikatos priežiūros įstaigas, yra vyresnio amžiaus (60 ir daugiau metų), jiems būdingas ne tik didelis lėtinių ligų skaičius, bet ir specifinės sveikatos būklės, pasireiškiančios tik senyvo amžiaus žmonėms – vadinamieji geriatriniai sindromai. Šie sindromai pasižymi daugiaveiksne etiologija, kompleksiskumu ir turi didelę neigiamą įtaką gyvenimo kokybei. Iš pagrindinių geriatrinų sindromų išskiriami sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas, kurie vis dažniau sulaukia dėmesio klinikinėje praktikoje ir moksliniuose tyrimuose kaip svarbūs senėjimo procesų aspektai.

Sarkopenija yra apibrėžiama kaip progresuojantis generalizuotas skersaruožių raumenų sutrikimas [1]. Šis sindromas pasižymi sumažėjusia raumenų jėga ir mase, o sunkiais atvejais ir sumažėjusia fizine funkcija. O senatvinio išsekimo sindromo apibrėžimas yra sudėtingesnis – tai kliniškai atpažįstama būklė, būdinga senyvo amžiaus žmonėms, kuriems yra padidėjęs pažeidžiamumas dėl su amžiumi susijusio fiziologinių ir funkcinių rezervų sumažėjimo daugelyje organizmo sistemų, todėl gebėjimas įveikti kasdienius ar ūmius stresorius yra pažeistas [2]. Nors sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromas yra atskiros klinikinės būklės, jos glaudžiai susijusios patofiziologiškai ir dažnai pasireiškia kartu. Šie sindromai yra susiję su daugybe neigiamų klinikinių išeičių ir prastesne gyvenimo kokybe. Siekiant tiksliau prognozuoti šių būklių eigą, taikyti efektyvias prevencijos priemones, tobulinti diagnostikos, gydymo ir profilaktikos metodus, būtina tirti molekulinis procesus, lemiančius šių sindromų patogenezę.

Abiejų šių būklių – sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo – patogenezė yra kompleksinė ir kol kas nėra iki galo žinoma kaip genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika nulemia jų išsivystymą. Yra įrodymų, kad mažas fizinis aktyvumas, lėtinės ligos ir mitybos nepakankamumas turi įtakos sarkopenijos atsiradimui, tačiau kaip šie veiksniai ląsteliniu ar molekulinio lygiu skatina raumenų jėgos ir masės mažėjimą, nėra aišku [3, 4]. Taip pat mokslinėje literatūroje nėra pakankamai tyrimų, atskleidžiančių, kokius biožymenis reikėtų vertinti sarkopenijos progresavimui stebėti. 2023 metais Europos osteoporozės, osteoartrito ir skeleto raumenų ligų klinikinių bei ekonominių aspektų draugija (angl. *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*, ESCEO) paskelbė rekomendacijas, kokius biožymenis reikėtų vertinti atliekant farmakologinius tyrimus sarkopenijos srityje [5]. Šiose

rekomendacijose siūloma vertinti šiuos biožymenis, apibūdinančius skeleto ir raumenų sistemos būklę: miostatiną ir folistatiną, smegenų neurotrofinį faktorių, N-terminalinį III tipo prokolageną ir serumo kreatinino ir cistatino C santykį. Be to, rekomenduojama tirti šiuos priežastinius žymenis: į insuliną panašų augimo faktorių 1, dehidroepiandrosterono sulfatą, kortizolį, C reaktyvųjį baltymą, interleukiną-6 ir tumoro nekrozės faktorių alfa [5]. Visgi pabrėžiama, kad sarkopenijos biožymenų srityje vis dar trūksta pakankamai mokslinių įrodymų, todėl minėtos rekomendacijos gali keistis, atsiradus naujų tyrimų.

Senatvinio išsekimo sindromo atveju sąveika tarp aplinkos veiksnių ir molekulinų mechanizmų yra dar sudėtingesnė nei sergant sarkopenija, nes patologiniai pokyčiai apima ne vieną, o daugelį organizmo sistemų. Fried ir bendraautorai 2021 metais publikuotoje apžvalgoje apibūdino senatvinį išsekimo sindromą kaip kritinę sudėtingos ir dinamiškos biologinės sistemos disreguliaciją [6]. Šią sudėtingą ir dinamišką sistemą sudaro trys pagrindinės posistemės: 1) skeleto ir raumenų, 2) metabolinė 3) atsako į stresą, kurios tarpusavyje sąveikauja. Manoma, kad tokie veiksniai kaip mitochondrijų disfunkcija, ląstelinis senėjimas ir pakitusi tarpląstelinė signalizacija prisideda prie šios sistemos disreguliacijos [6]. Pagrindinės senatvinio išsekimo sindromo gydymo ir prevencijos priemonės yra išsamus geriatrinis tyrimas ir farmakologinės intervencijos. Išsamaus geriatrinio tyrimo metu identifikuojami individualūs funkciniai, klinikiniai ir psichosocialiniai sutrikimai, būdingi konkrečiam senyvo amžiaus asmeniui, ir taikomos daugiakomponentės intervencijos jiems koreguoti, tačiau šių intervencijų efektyvumas nevienodas [7,8]. O farmakologinės priemonės yra sutelktos į uždegiminio proceso mažinimą ir anabolinių hormonų pusiausvyros korekciją. Vis dėlto šiuo metu nėra pakankamai įrodymų, patvirtinančių farmakologinių intervencijų veiksmingumą gydant senatvinį išsekimo sindromą. Efektyvumas pastebėtas tik pavienių komponentų, tokių kaip silpnumas ar kūno masės mažėjimas, atvejais [9]. Tai rodo, kad intervencijos, nukreiptos tik į atskirus sindromo komponentus ar vienos sistemos deficitą, gali būti nepakankamos, nes senatvinio išsekimo sindromas yra kompleksinė patologija, pažeidžianti kelias organizmo sistemas. Ateityje perspektyviu sprendimu galėtų tapti personalizuota medicina, leidžianti koreguoti konkrečius sutrikimus, nustatytus individualiai kiekvienam pacientui.

Šiuo metu taikomi plataus masto viso genomo asociacijos analizės (angl. *Genome-wide association studies*, GWAS) tyrimai, kurių metu visame genome tiriama daugybė genetinių variantų – vieno nukleotido polimorfizmų (VNP), siekiant identifikuoti tuos variantus, kurie statistiškai susiję su

konkrečiu požymiu ar liga [10]. Remiantis Jungtinės Karalystės biobanko duomenimis, nustatyta, kad su sarkopenijos fenotipiniais požymiais (raumenų jėga, raumenų masė, fizinė funkcija) yra susiję 78 VNP [11]. Su senatviniu išsekimo sindromu siejamų VNP skaičius varijuoja: viename tyrime jų rasta 14, o kitame 37 [12, 13]. GWAS tyrimų, kuriuose būtų vertinama sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas kartu, vis dar nėra daug. Be to, GWAS tyrimuose trūksta integracijos su kitais duomenų šaltiniais, tokiais kaip epigenomikos, proteomikos ar transkriptomikos, o tai apriboja galimybes susieti genetinius pokyčius su biologiniais ir funkciniais procesais [14]. Išsamesni genetiniai sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo tyrimai bei jų rezultatų integracija su kitais kompleksiniais biologiniais duomenimis suteiktų naujų įžvalgų apie šių patologijų vystymosi ir progresavimo mechanizmus.

Šiuolaikinių tyrimų duomenimis, telomerų trumpėjimas siejamas su senėjimo procesu, nes ląstelei dalijantis telomeros palaipsniui trumpėja ir, kai pasiekia kritinį sutrumpėjimo lygį, ląstelės dalijimasis sustabdomas ir inicijuojama apoptozė [15]. Telomerų trumpėjimas taip pat siejamas su įvairiomis ligomis, tokiomis kaip 2 tipo cukrinis diabetas, Alzheimerio liga, onkologinės ligos ir kardiovaskulinės ligos [15]. Telomerų trumpėjimo ryšys su sarkopenija dar nėra patvirtintas, o keliuose skerspjūvio tipo tyrimuose nenustatyta statistiškai reikšmingos sąsajos tarp telomerų ilgio ir sarkopenijos [16–18]. Vis dėlto kituose tyrimuose toks ryšys buvo identifikuotas [19, 20]. Ryšys tarp telomerų ilgio ir senatvinio išsekimo sindromo taip pat išlieka kontroversiškas: nors kai kurie skerspjūvio tipo tyrimai rodo sąsają su sutrumpėjusiu telomerų ilgiu, sisteminės apžvalgos su metaanalize šio ryšio nepatvirtino [21–24]. Šiuo metu nėra daug tyrimų, kuriuose telomerų ilgis būtų vertinamas atsižvelgiant į sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipus, todėl būtina atlikti daugiau išsamių tyrimų, siekiant patikimai įvertinti galimą jų tarpusavio ryšį.

Apibendrinant – sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas pasižymi sudėtinga, kompleksiška patofiziologija, kuriai būdingi tarpusavyje iš dalies sutampantys klinikiniai požymiai. Šiuolaikiniai GWAS tyrimai identifikavo genetinius variantus, susijusius su tam tikrais fenotipo požymiais, tačiau išsamių tyrimų, nagrinėjančių bendrus šių sindromų aspektus, vis dar trūksta. Nors telomerų trumpėjimas siejamas su senėjimu ir įvairiomis lėtinėmis ligomis, ryšys su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu išlieka prieštaringas. Taigi, siekiant geriau suprasti šių sindromų biologinius mechanizmus, būtini tolesni tyrimai. Be to, kompleksinė genomo profilių, telomerų ilgio ir klinikinių fenotipų sąsajos analizė tarp vyresnio amžiaus pacientų, sergančių sarkopenija ir (ar) senatviniu išsekimo sindromu, iki šiol

nebuvo atlikta. Tokia analizė gali padėti identifikuoti naujus molekulinis žymenis, kuriuos būtų galima pritaikyti ankstyvai sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo diagnostikai bei prognozei.

Darbo naujumas ir praktinė reikšmė

Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra vieni pagrindinių geriatrinių sindromų, reikšmingai prisidedančių prie senyvo amžiaus asmenų sergamumo, funkcinių gebėjimų praradimo ir mirtingumo. Nepaisant šių būklių paplitimo ir klinikinės svarbos, jų patogenezė iki šiol nėra iki galo išaiškinta. Šiame moksliniame darbe buvo analizuojami senyvo amžiaus asmenų fenotipo, genomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir (ar) senatviniam išsekimo sindromui. Tai pirmasis mokslinis darbas Lietuvoje, kuriame taikomos didelio našumo naujos kartos genomo analizės technologijos, siekiant išsamiai ištirti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezę. Tyrimo originalumą lemia taikomų metodų naujumas ir kompleksinis požiūris analizuojant geriatrinius sindromus ir jų sąveiką, įtraukus asmenis, kuriems būdinga tiek sarkopenija, tiek senatvinis išsekimo sindromas. Šiuo metu pasaulinėje mokslinėje literatūroje egzistuoja tik pavienės publikacijos, kuriose nagrinėjami genomo pokyčiai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui. Todėl šis darbas ne tik papildo esamą žinių lauką, bet ir turi didelę praktinę vertę – gauti rezultatai gali prisidėti prie geresnio šių sindromų biologinių pagrindų supratimo, ankstyvos diagnostikos ir individualizuoto gydymo strategijų kūrimo. Be to, šie rezultatai leistų sumažinti medicininių ir ekonominių išteklių poreikį bei pagerintų vyresnio amžiaus asmenų gyvenimo kokybę.

Darbo tikslas

Ištirti ir įvertinti fenotipo požymius ir genomo ypatumus, būdingus sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui, senyvo amžiaus asmenų populiacijoje.

Darbo uždaviniai

1. Pasitelkus bibliometrinę analizę, nustatyti pasaulines mokslinių tyrimų tendencijas ir aktualijas bei apibendrinti naujausius duomenis apie molekulinis mechanizmus ir biožymenis, susijusius su sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromu.
2. Ištirti ir apibūdinti 65 metų ir vyresnių asmenų fenotipo ypatumus esant sarkopenijai ir (ar) senatviniam išsekimo sindromui.

3. Atlikti plataus masto genomo asociacijos analizę ir identifikuoti genetinius variantus, siejamus su sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo požymiais.
4. Nustatyti leukocitų santykinio telomerų ilgio pokyčius tiriamų asmenų grupėje, atsižvelgiant į sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo požymius.

Ginamieji teiginiai

1. Mokslinėje literatūroje sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezė dažniausiai siejama su sisteminio uždegimo procesais.
2. Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas pasižymi specifiniais fenotipo požymiais, susijusiais su pablogėjusia psichofiziologine ir gyvenimo kokybės būkle.
3. Sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui yra būdingos specifinės genomo sritys, siejamos su šių sindromų fenotipu.
4. Esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui, telomerų ilgis yra reikšmingai trumpesnis nei esant fiziologiniam senėjimui.

Disertantės asmeninis indėlis

Disertantė aktyviai dalyvavo visose tyrimo stadijose: nuo tyrimo planavimo, tiriamųjų atrankos ir įtraukimo proceso iki anketinės apklausos sudarymo ir vykdymo. Ji atliko tiriamųjų fiziologinį testavimą, antropometrinius matavimus, paėmė kraujo mėginius genetiniams tyrimams, taip pat vykdė surinktų fenotipinių duomenų apdorojimą ir statistinę analizę. Darbas atliktas dalyvaujant Lietuvos mokslo tarybos finansuojamame mokslininkų grupių projekte „Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimui“ (GEPITEL, Nr. S-MIP-22-36).

Genominė DNR buvo išskirta iš veninio kraujo ėminių, o viso genomo asociacijos analizę ir telomerų ilgio tyrimus atliko Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto GEPITEL projekto vykdytojų komanda. Disertantė iš dalies dalyvavo pagrindinių molekulinų tyrimų procese: prisidėjo prie DNR išskyrimo iš periferinio kraujo leukocitų, DNR mėginių paruošimo tolesniems tyrimams ir santykinio telomerų ilgio nustatymo, taikant kiekybinę realaus laiko polimerazės grandininę reakciją. Ji taip pat išsamiai išnagrinėjo ir įsisavino plataus masto viso genomo genotipavimo tyrimo protokolą, stebėjo jo vykdymo eigą ir prisidėjo prie gautų molekulinų duomenų statistinės analizės bei interpretacijos. Taigi disertantės indėlis buvo reikšmingas tiek praktinėje, tiek analitinėje tyrimo dalyje.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Senyvo amžiaus asmenų skaičius pasaulyje, kartu ir Lietuvoje, nuolat didėja. Prognozuojama, kad šios tendencijos išliks ir ateityje [25]. Senstant visuomenei, kyla naujų ekonominių, socialinių ir medicininių problemų. Viena svarbiausių medicininių problemų – tai, kad senyvo amžiaus žmonės susiduria ne tik su ūminėmis ir lėtinėmis ligomis, bet ir su specifinėmis būklėmis, būdingomis senyvame amžiuje, – geriatriniais sindromais [26]. Prie jų priskiriamos ir tokios būklės kaip griuvimai, mitybos nepakankamumas, delyras, sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas. Pastarieji du sindromai yra ypač svarbūs, nes daro įtaką ne tik fizinei sveikatai, bet ir gyvenimo kokybei.

1.1. Sarkopenija

Sarkopenija – tai su amžiumi susijęs raumenų masės, jėgos ir funkcijos mažėjimas, turintis reikšmingų pasekmių vyresnio amžiaus asmenų fizinei sveikatai, savarankiškumui ir gyvenimo kokybei [27]. Ši būklė dažniausiai pasireiškia vyresniems nei 60 metų asmenims, o jos paplitimas didėja su amžiumi. Sarkopenija laikoma svarbia geriatrijos ir visuomenės sveikatos problema, nes yra susijusi su padidėjusia griuvimų, lūžių, hospitalizacijų ir mirštamumo rizika.

1.1.1. Sarkopenijos apibrėžimas, diagnostika ir paplitimas

Sarkopenija yra apibūdinama kaip progresuojantis generalizuotas raumenų funkcijos ir masės praradimas [27]. Pirmą kartą sarkopenijos terminas pavartotas XX amžiaus pabaigoje, kai I. Rosenberg norėjo apibūdinti su amžiumi susijusį liesosios kūno masės sumažėjimą [28]. Šiuo metu pasaulyje yra naudojami keli skirtingi operatyviniai apibrėžimai (1 lentelė).

Kaip matyti iš 1 lentelėje pateiktų duomenų, pagal apibrėžimus sarkopenijos diagnostika skiriasi ne tik tam tikrų kriterijų vertėmis, pavyzdžiui, eisenos greičio ar raumenų jėgos, bet ir pačios sarkopenijos diagnostikai naudojamais kriterijais. Šiuo metu sarkopenijai nustatyti dažniausiai naudojamos 2018 metais atnaujintos Europos senų žmonių sarkopenijos darbo grupės rekomendacijos (angl. *The European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP2). Pagal šias rekomendacijas sarkopenija diagnozuojama, kai nustatoma sumažėjusi raumenų jėga ir masė, o sumažėjusi fizinė funkcija nulemia sunkią sarkopeniją [1]. Tačiau Azijos sarkopenijos darbo grupė (angl. *Asian Working Group for Sarcopenia*, AWGS) sarkopenijos diagnostikai siūlo naudoti sumažėjusią raumenų masę ir sumažėjusios raumenų jėgos arba sumažėjusios fizinės funkcijos rodiklius [29].

1 lentelė. Sarkopenijos operatyvinių apibrėžimų palyginimas

Darbo grupė	Metai	Trumpinys	Raumenų jėga	Raumenų masė	Fizinė funkcija	Sarkopenijos diagnozė kriterijai
Europos senų žmonių sarkopenijos darbo grupė [1]	2018	EWGSOP2	Vyrų < 27 kg, moterų < 16 kg	SRMI: vyrų < 7,0 kg/m ² , moterų < 6,0 kg/m ²	Eisenos greitis ≤ 0,8 m/s	Raumenų jėga ir raumenų masė
Azijos sarkopenijos darbo grupė [29]	2019	AWGS	Vyrų < 28 kg, moterų < 18 kg	SRMI: vyrų < 7,0 kg/m ² , moterų < 5,4 kg/m ²	Eisenos greitis < 1 m/s	Raumenų jėga ir raumenų masė arba fizinė funkcija
Sarkopenijos apibrėžimo ir pasekmių konsorciumas [30]	2020	SDOC	Vyrų < 35,5 kg, moterų < 20 kg	Nevertina	Eisenos greitis < 0,8 m/s	Raumenų jėga ir fizinė funkcija
Nacionalinių sveikatos institutų fondo sarkopenijos projektas [31]	2014	FNIH	Vyrų < 26 kg, moterų < 16 kg	Galūnių skersaruožių raumenų masė, pakoreguota pagal KMI: vyrų < 0,789, moterų < 0,512	Nevertina	Raumenų jėga ir raumenų masė
Tarptautinė sarkopenijos darbo grupė [32]	2011	IWGS	Nevertina	SRMI: vyrų < 7,23 kg/m ² , moterų < 5,67 kg/m ²	Eisenos greitis < 1 m/s	Raumenų jėga ir fizinė funkcija

SRMI – skersaruožių raumenų masės indeksas; KMI – kūno masės indeksas; EWGSOP2 – Europos senų žmonių sarkopenijos darbo grupės 2018 metų sarkopenijos diagnostikos kriterijai; AWGS – Azijos sarkopenijos darbo grupė; SDOC – sarkopenijos apibrėžimo ir pasekmių konsorciumas; FNIH – Nacionalinių sveikatos institutų fondo sarkopenijos projektas; IWGS – Tarptautinė sarkopenijos darbo grupė.

Sarkopenijos apibrėžimo ir pasekmių konsorciumas (angl. *Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium*, SDOC) rekomenduoja sarkopenijos diagnostikai naudoti sumažėjusią raumenų jėgą ir sumažėjusią fizinę funkciją [30]. Kadangi yra nemažai skirtumų tarp sarkopenijos diagnostikos kriterijų, 2019 metais buvo sukurta GLIS iniciatyva (angl. *Global Leadership Initiative in Sarcopenia*). Šios iniciatyvos tikslas – paskelbti vieną konceptualų sarkopenijos apibrėžimą, kuris būtų pagrindas bendriems diagnostikos kriterijams. 2024 metais GLIS paskelbė, kad taikant Delfi metodą buvo apklausti 107 sarkopenijos srities ekspertai. Jų nuomone, sarkopenijos diagnostiniai komponentai turėtų būti raumenų masė, raumenų jėga ir raumenims specifinė jėga (jėga, priklausanti nuo raumens dydžio) [33]. O sumažėjusi fizinė funkcija vertinta kaip viena iš sarkopenijos pasekmių [33]. Taigi visos šios pastangos pasiekti tarptautinį susitarimą sarkopenijos apibrėžimo srityje rodo, kad sarkopenijos diagnostikos problema išlieka aktuali ir būdai ją išspręsti padėtų suvienodinti diagnostikos standartus.

Sarkopenijos operatyvinių apibrėžimų gausa sukelia sunkumų vertinant šios būklės paplitimą. Atsižvelgiant į skirtingus kriterijus, tas pats asmuo pagal vieną operatyvinį apibrėžimą gali būti vertinamas kaip turintis sarkopeniją, o pagal kitą – kaip neturintis. Dėl to nėra tiksliai aišku, koks galėtų būti sarkopenijos paplitimas pasaulyje. Petermann-Rocha ir bendraautorai 2022 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje iš 151 skerspjūvio ir kohortinių tyrimų apskaičiavo, kad bendras sarkopenijos paplitimas svyravo tarp 10 ir 27 proc. [34]. Atsižvelgiant į kiekvieną apibrėžimą atskirai sarkopenijos paplitimas buvo toks: 10 proc. pagal EWGSOP2 kriterijus, 18 proc. pagal AWGS, 11 proc. pagal IWGS ir 10 proc. pagal FNIH [34]. Be to, Ethgen ir bendraautorai 2017 metais publikuotame straipsnyje apskaičiavo, kad sarkopenijos atvejų skaičius Europoje nuo 10 869 527 milijonų 2016 metais galėtų padidėti iki 18 735 173 milijonų 2045 metais [35]. Toks ženklus atvejų skaičiaus padidėjimas rodo, kad sarkopenijos sukeltos pasekmės bus dar dažnesnės senstančioje visuomenėje.

1.1.2. Sarkopenijos klinikinė reikšmė

Sarkopenija yra susijusi su įvairiomis neigiamomis pasekmėmis. Kadangi jai būdinga sumažėjusi raumenų jėga, viena dažniausių klinikinių sarkopenijos pasekmių yra griuvimai ir su jais susiję kaulų lūžiai. Yeung ir bendraautorai 2019 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad sarkopenija padidina griuvimų riziką 1,6 karto, o

lūžių 1,8 karto [36]. Taip pat buvo nustatytas ryšys tarp sarkopenijos ir pažintinių funkcijų. Yang ir bendraautoriai 2023 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje iš 13 tyrimų nustatė, kad esant sarkopenijai lengvo kognityvinio sutrikimo rizika padidėja 1,46 karto [37]. Be to, nustatytas ryšys tarp sarkopenijos ir demencijos. Amini ir bendraautoriai 2024 metais nustatė, kad sarkopenija padidina bet kokios demencijos riziką 1,68 karto, o esant Alzheimerio ligos demencijai ši rizika dar didesnė – 2,97 karto [38]. Sarkopenija taip pat siejama su dažnesnėmis hospitalizacijomis. Zhang ir bendraautoriai 2018 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad senyvo amžiaus asmenims, kuriems nustatyta sarkopenija, tikimybė būti hospitalizuotiems yra 1,57 karto didesnė nei senyvo amžiaus žmonėms, kuriems sarkopenija nedidino [39]. Literatūros duomenimis, sarkopenija siejama ir su įvairiomis komplikacijomis po chirurginių procedūrų. Simonsen su bendraautoriais 2018 metais nustatė, kad sarkopenija yra susijusi su dažnesnėmis pooperacinėmis komplikacijomis ir didesniu jų sunkumu pacientams, sergantiems virškinimo trakto navikais [40]. Dažnesnis komplikacijų skaičius sarkopeniją turintiems asmenims aptiktas ir po planinių pilvo ertmės operacijų [41]. Tačiau didesnė komplikacijų rizika esant sarkopenijai nustatyta ne tik pilvo ertmės operacijų metu, bet ir atliekant kardiologines intervencijas. Po perkaterinių aortos vožtuvo implantacijos procedūrų buvo ilgesnė hospitalizacijos trukmė ir funkcinės būklės pablogėjimas [42]. Taip pat yra nemažai įrodymų, kad sarkopenija susijusi ir su blogesniais prognostiniais rodikliais (pvz., išgyvenamumu, išgyvenamumu be ligos, išgyvenamumu be ligos atkryčio) esant onkologinėms ligoms [43]. Be visų šių komplikacijų, svarbu pabrėžti ir tai, kad sarkopenija yra susijusi su padidėjusia rizika mirti. Xu ir bendraautoriai 2021 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, į kurią buvo įtrauktos 56 publikacijos, nustatė, kad esant sarkopenijai rizika mirti padidėja 2 kartus, ir tai nepriklauso nuo naudoto sarkopenijos apibrėžimo ir tirtos populiacijos [44]. Visos šios sarkopenijos sukeltos pasekmės pabrėžia ankstyvos diagnostikos ir tikslingo gydymo būtinybę.

1.1.3. Sarkopenijos fenotipo savybės

Pagal įvairius šiuo metu mokslinėje literatūroje pateiktus sarkopenijos diagnostikos kriterijus galime matyti, kad sarkopenijos fenotipui yra būdingi šie požymiai: sumažėjusi raumenų jėga, sumažėjusi raumenų masė ir sutrikusi fizinė funkcija (dažniausiai vertinama sumažėjusiu eisenos greičiu). Reikėtų paminėti, kad šiuo metu Europos sarkopenijos diagnostiniuose

kriterijuose prioritetas yra teikiamas sumažėjusios raumenų masės įvertinimui [1]. Taip yra todėl, jog pastebėta, kad žmogui senstant raumenų jėga pradeda mažėti anksčiau nei raumenų masė [45]. Tačiau nereikėtų galvoti, kad tik liesi ar pastebimai sumažėjusią raumenų masę turintys senyvo amžiaus asmenys gali turėti sarkopeniją. Šiuo metu žmonėms, kuriems nustatyta ne tik sumažėjusi raumenų jėga ir masė, bet ir padidėjęs riebalų masės kiekis (absoliutus ar santykinis), yra diagnozuojamas sarkopeninis nutukimas [46]. Sarkopeninio nutukimo atveju yra pastebimas raumenų jėgos ir masės sumažėjimas, o riebalų masė padidėja. Taip pat sarkopenija gali būti kartu su osteopenija ar osteoporoze. Tokiu atveju, kai kartu nustatoma sarkopenija ir sumažėjęs kaulų mineralų tankis, senyvam asmeniui yra diagnozuojama osteosarkopenija [47]. Be to, gali būti ir kad visos šios trys būklės (sarkopenija, osteopenija / osteoporozė ir nutukimas) nustatomos kartu. Kai nustatoma sarkopenija, sumažėjęs kaulų mineralų tankis ir padidėjusi riebalų masė, yra diagnozuojamas osteosarkopeninis nutukimas. Kaip matyti, sarkopenija gali būti susijusi tiek su padidėjusia riebalų mase, tiek su sumažėjusiu kaulų mineralų tankiu.

1.2. Senatvinis išsekimo sindromas

Senatvinis išsekimo sindromas laikomas didele visuomenės sveikatos problema, ypač senėjančiose visuomenėse. Tai kompleksinis geriatrinis sindromas, apibūdinamas sumažėjusiu fiziologiniu rezervu, silpnumu, energijos stoka ir padidėjusiu pažeidžiamumu stresoriams. Ši būklė glaudžiai susijusi su sarkopenija, depresija, pažintinių funkcijų sutrikimais ir padidėjusia mirštamumo rizika. Pagrindiniai senatvinio išsekimo sindromo požymiai apima sumažėjusią raumenų jėgą, lėtą ėjimo greitį, kūno masės netekimą, nuovargį ir sumažėjusį fizinį aktyvumą. Ankstyva diagnostika, tarpdisciplininis vertinimas ir kompleksinis intervencijų taikymas gali labai pagerinti vyresnio amžiaus žmonių, kuriems yra senatvinis išsekimo sindromas, gyvenimo kokybę ir sumažinti sveikatos priežiūros sistemos našta.

1.2.1. Senatvinio išsekimo sindromo apibrėžimas, diagnostika ir paplitimas

Pasaulio sveikatos organizacija konceptualiai senatvinį išsekimo sindromą (angl. *frailty*) apibrėžia kaip kliniškai atpažįstamą būklę, būdingą senyvo amžiaus žmonėms, kuriems yra padidėjęs pažeidžiamumas [2]. Ši būklė atsiranda dėl su amžiumi susijusio fiziologinių ir funkcinių rezervų

sumažėjimo daugelyje organizmo sistemų, todėl gebėjimas įveikti kasdienius ar ūmius stresorius yra pažeistas [2].

Kaip ir sarkopenijos atveju, šiuo metu mokslinėje ir klinikinėje praktikoje yra naudojama daugybė senatvinio išsekimo sindromo apibrėžimų ir vertinimo būdų, bet vieno bendro sutarimo kol kas nėra. Yra išskiriami du pagrindiniai senatvinio išsekimo modeliai: išsekimo fenotipas ir išsekimo indeksas. Šie du modeliai yra pagrindas senatvinio išsekimo sindromo diagnostikai. Išsekimo fenotipas ir standartizuoti kriterijai, kuriais galima jį diagnozuoti, aprašyti 2001 metais Fried ir bendraautorius [48]. Šiame tęstiniame tyrime naudoti 5317 senyvo amžiaus žmonių, dalyvavusių Kardiovaskulinės sveikatos tyrime, duomenys (angl. *Cardiovascular Health Study*) [48]. Pasirinkti senatvinio išsekimo sindromo kriterijai: nevalingas kūno masės mažėjimas, silpnumas, nuovargis, eisenos lėtumas ir mažas fizinis aktyvumas, buvo susiję su padidėjusia hospitalizacijos, griuvimų ir mirtingumo rizika [48]. Kad būtų diagnozuotas senatvinis išsekimo sindromas pagal išsekimo fenotipą, senyvas asmuo turi tenkinti 3 ar daugiau iš paminėtų 5 kriterijų, taip pat išskirta tarpinė būklė – išsekimo požymių turėjimas (kai tinka 1 ar 2 kriterijai, angl. *pre-frailty*) [48]. Jei netinka nė vienas kriterijus laikoma, kad žmogus neturi senatvinio išsekimo sindromo.

Tais pačiais metais taip pat buvo paskelbtas išsekimo indeksas [49]. Išsekimo indeksas buvo sukurtas kaip dalis tęstinio Kanados sveikatos ir senėjimo tyrimo (angl. *Canadian Study of Health and Aging*), kuriame dalyvavo 2913 senyvo amžiaus tiriamųjų. Šio tyrimo metu buvo renkama informacija apie 92 kintamuosius (pvz., cukrinis diabetas, miego sutrikimai, sunkumai atliekant kasdienes veiklas ir pan.). Buvo vertinama, kiek iš šių kintamųjų turėjo tiriamasis, ir pagal tai apskaičiuotas išsekimo indeksas (pvz., $30/92 = 0,32$). Vėlesnių tyrimų duomenimis, išsekimo indeksas, didesnis nei 0,25, yra susijęs su blogesniu išgyvenamumu [50].

Kaip matyti, išsekimo fenotipas ir išsekimo indeksas yra vertinami gana skirtingais metodais. Išsekimo fenotipas remiasi iš anksto nustatytais kriterijais, kurie gali būti gana paprastai įvertinti, nereikia detalesnio ištirimo ar nuoseklaus anamnezės surinkimo [51]. O išsekimo indekso vertinimas yra gana ilgas ir reikalaujantis nemažai informacijos, todėl gali prireikti kelių vizitų visai informacijai surinkti. Tačiau įvertinus išsekimo indeksą laikui bėgant galima pakankamai informatyviai stebėti žmogaus funkcinės būklės regresą ar progresą ir vertinti taikomų intervencijų efektyvumą [51]. Atlikta keletas tyrimų, kuriuose bandyta palyginti šiuos du modelius. Kim su bendraautoriais 2022 publikuotoje sisteminėje apžvalgoje vertino abiejų modelių gebėjimą įvertinti riziką mirti [52]. Apžvalgos metu nustatyta, kad tiek išsekimo fenotipas, tiek išsekimo indeksas pasižymėjo

vidutiniu, tačiau panašiu gebėjimu prognozuoti riziką mirti [52]. Stuck ir bendraautorai stebėjimo kohortiniame tyrime vertino trijų senatvinio išsekimo sindromo vertinimo metodų (du iš jų buvo išsekimo fenotipas ir išsekimo indeksas) gebėjimą prognozuoti trumpalaikes komplikacijas po stacionarinės reabilitacijos [53]. Šiame tyrime dalyvavo 207 senyvo amžiaus asmenys, buvo nustatyta, kad ir išsekimo fenotipas, ir išsekimo indeksas panašiai gebėjo prognozuoti trumpalaikes išeitis, bet vertinant pakartotinės hospitalizacijos tikimybę išsekimo fenotipas buvo tikslesnis [53]. Šie tyrimai parodo, kad kol kas nėra aišku, kuris senatvinio išsekimo sindromo vertinimo modelis yra pranašesnis.

Senatvinio išsekimo sindromo paplitimas varijuoja, nes priklauso nuo taikyto vertinimo metodo ir populiacijos. O’Caoimh su bendraautoriais 2021 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad senatvinio išsekimo sindromo paplitimas, vertinant pagal išsekimo fenotipą, buvo 12 proc., o pagal išsekimo indeksą – 24 proc. [54]. Tiek pagal išsekimo fenotipą, tiek pagal išsekimo indeksą senatvinio išsekimo sindromas dažniau buvo nustatomas moterims (atitinkamai 15 proc. ir 29 proc.) nei vyrams (atitinkamai 11 proc. ir 20 proc.) [54]. Be to, nustatyta, kad senatvinio išsekimo sindromo paplitimas didėja su amžiumi: 60–69 metų amžiaus grupėje senatvinio išsekimo sindromo paplitimas buvo 16 proc. pagal išsekimo fenotipą ir 23 proc. pagal išsekimo indeksą, o 80–89 metų grupėje – atitinkamai 31 proc. ir 32 proc. [54]. Tarp hospitalizuotų senyvo amžiaus asmenų senatvinio išsekimo sindromo paplitimas buvo dar didesnis. Doody su bendraautoriais 2022 metais publikuotoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad senatvinio išsekimo sindromo paplitimas tarp hospitalizuotų senyvo amžiaus pacientų buvo 47,4 proc. [55]. Tyrimų duomenys rodo, kad senatvinis išsekimo sindromas yra dažnas tarp vyresnio amžiaus asmenų, o jo paplitimas didėja su amžiumi.

1.2.2. Senatvinio išsekimo sindromo klinikinė svarba

Literatūros duomenimis, senatvinis išsekimo sindromas siejamas su daugybe neigiamų klinikinių išiečių. Tarp hospitalizuotų senyvo amžiaus pacientų šis sindromas yra susijęs su padidėjusia rizika mirti, ilgesne hospitalizacijos trukme ir dažnesniu išrašymu ne į namus [56–58]. Taip pat perspektyviajame kohortiniame Nacionaliniame sveikatos ir senėjimo tendencijų tyrime (angl. *National Health and Aging Trends Study*) nustatyta, kad senatvinis išsekimo sindromas yra susijęs su padidėjusia ūmaus miokardo infarkto, insulto, koronarinių arterijų ligos ir periferinių kraujagyslių ligos rizika [59]. Be to, senatvinis išsekimo sindromas yra susijęs su neigiamomis klinikinėmis išeitimis po operacijų. Tjeertes su

bendraautoriais 2020 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad po ne kardiologinių operacijų, esant senatviniam išsekimo sindromui, 3,7 karto padidėja 30 dienų mirtingumo, 2,3 karto 30 dienų komplikacijų, 3,4 karto vienerių metų mirtingumo ir 2,3 karto institucionalizacijos rizika [60]. Gracie su bendraautoriais taip pat nustatė, kad, esant senatviniam išsekimo sindromui, 2,14 karto padidėja pooperacinio delyro rizika [61]. Dauguma šių neigiamų klinikinių išeičių buvo ir įvairios srities onkologinėmis ligomis (plaučių, skrandžio, storosios žarnos) sergantiems žmonėms [62–64]. Visi šie tyrimai atskleidžia, kad senatvinis išsekimo sindromas yra glaudžiai susijęs su daugybe tarp senyvo amžiaus žmonių paplitusių ligų ir turi didelę įtaką priimant klinikinius sprendimus.

1.2.3. Senatvinio išsekimo sindromo fenotipo bruožai

Senatvinio išsekimo sindromo fenotipui būdingi penki pagrindiniai komponentai: nevalingas kūno masės mažėjimas, silpnumas, nuovargis, eisenos lėtumas ir sumažėjęs fizinis aktyvumas. Fried ir bendraautorių publikuotame tyrime nustatyta, kad dažniausiai pasitaikantys buvo silpnumas ir eisenos lėtumas, tada ėjo sumažėjęs fizinis aktyvumas, nuovargis ir galiausiai nevalingas kūno masės mažėjimas [48]. Tęstinio Airijos senėjimo tyrimo (angl. *The Irish Longitudinal Study on Ageing*) rezultatai parodė, kad tyrimo pradžioje tiriamiesiems dažniausiai buvo būdingi šie komponentai (nuo dažniausio iki rečiausio): sumažėjęs fizinis aktyvumas, eisenos lėtumas, silpnumas, nuovargis ir nevalingas kūno masės mažėjimas [65]. Per aštuonerius tyrimo metus nustatyta, kad tiriamiesiems, tyrimo pradžioje neturėjusiems tam tikro komponento, buvo tokia tikimybė jį įgyti: 17 proc. – sumažėjusį fizinį aktyvumą, 11 proc. eisenos lėtumą, 9 proc. silpnumą, 7 proc. nevalingą kūno masės mažėjimą ir 6 proc. nuovargį [65]. Stebina tai, kad abiejuose tyrimuose eisenos lėtumas buvo vienas iš dažniausių išsekimo sindromo komponentų.

1.3. Bendri sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo požymiai ir jų vertinimas

Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra glaudžiai susijusios būklės. Sarkopenijos diagnostikoje vertinama raumenų jėga, o sunkumo laipsniui nustatyti – fizinė funkcija. Rekomenduojama raumenų jėgą vertinti rankos raumenų jėga (plaštakų suspaudimo jėga), nes šis metodas yra paprastas, ekonomiškai ir lengvai taikomas kasdienėje klinikinėje praktikoje, palyginti su kitais raumenų jėgos vertinimo būdais. Be to, rankos raumenų jėga koreliuoja su bendru raumenų pajėgumu, atspindi raumenų jėgą kitose

kūno srityse ir yra susijusi su neigiamomis klinikinėmis išeitimis, tokiomis kaip padidėjęs mirtingumas [66, 67]. Fizinės funkcijos vertinimui rekomenduojama keletas testų, tačiau vienas paprasčiausių yra eisenos greičio vertinimas. Eisenos greitis, kaip ir rankos raumenų jėga, yra reikšmingas prognostinis rodiklis, susijęs su neigiamomis klinikinėmis išeitimis, įskaitant padidėjusį mirtingumą [68]. Tiek raumenų jėga, tiek fizinė funkcija yra svarbios vertinant senatvinį išsekimo sindromą. Šiuo atveju irgi rekomenduojama vertinti rankos raumenų jėgą ir eisenos greitį, kurie padeda nustatyti fizinio pajėgumo lygį. Šių komponentų sąsaja rodo, kad sarkopenija yra neatsiejama senatvinio išsekimo sindromo dalis. Vienos universitetinės ligoninės Vokietijoje tyrimo duomenimis, 19 proc. hospitalizuotų 70 metų ir vyresnių pacientų turėjo tiek sarkopeniją, tiek senatvinį išsekimo sindromą [69]. Remiantis tęstinio kohortinio Toledo sveiko senėjimo tyrimo (angl. *Toledo Study of Healthy Aging*) duomenimis, nustatyta, kad po vidutinės 3 metų stebėsenos sarkopeniją turintiems asmenims buvo reikšmingai didesnė tikimybė pereiti iš sveikos būklės į būklę, kai yra išsekimo sindromo požymių, o vėliau – į senatvinio išsekimo sindromą, arba iš būklės, kai yra išsekimo sindromo požymių, tiesiogiai į senatvinį išsekimo sindromą [70]. Korėjoje atliktame skerspjūvio tyrime, kuriame vertinta galūnių raumenų masės ir rankų raumenų jėgos įtaka senatviniam išsekimo sindromui, nustatyta, kad galūnių raumenų masė neturėjo tiesioginės įtakos šio sindromo išsivystymui, bet nustatytas statistiškai reikšmingas tarpininkaujantis rankų raumenų jėgos poveikis galūnių raumenų masės ir senatvinio išsekimo sindromo ryšiui [71]. Taigi, nors sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra dvi skirtingos patologinės būklės, galima matyti, kad jas sieja bendri komponentai – sumažėjusi raumenų jėga ir fizinė funkcija.

Apibendrinant – sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra dažnos senyvo amžiaus asmenų būklės. Nors šių sindromų diagnostika yra įvairialypė, nepaisant taikomų diagnostikos kriterijų skirtumų, abi šios būklės siejamos su padidėjusia neigiamų klinikinių išeikių rizika.

1.4. Senėjimo biologinių mechanizmų ryšys su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu

Šiuo metu sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezė nėra iki galo išaiškinta. Tyrimai rodo, kad šių būklių atsiradimui įtakos turi genetiniai (pvz., genomo variacija, epigenetiniai pokyčiai, telomerų trumpėjimas, mitochondrijų DNR pažeidimai) ir aplinkos veiksniai (pvz., psichosocialiniai veiksniai, fizinio aktyvumo stoka, nepakankama mityba,

lėtinės ligos ir kt.), kurie veikia abeji, taip pat kartu su didėjant amžiui vykstančiais biologiniais pokyčiais. Šių veiksmų sąveika lemia ne tik sarkopenijos ar išsekimo sindromo atsiradimą, bet ir jų progresavimą.

Šios būklės glaudžiai susijusios su senėjimo procesais, kurie pasižymi kompleksiniais biologiniais, molekuliniais ir fiziologiniais pokyčiais. Senėjimo procesas susijęs su vadinamaisiais kertiniais senėjimo bruožais (angl. *Hallmarks of ageing*), kuriems yra būdingi keli esminiai kriterijai: 1) jų pasireiškimas yra priklausomas nuo laiko ir koreliuoja su senėjimo progresija; 2) jų eksperimentinis patvirtinimas leidžia identifikuoti specifinius molekulinius ar ląstelinius pokyčius; 3) intervencijos, nukreiptos į konkretų bruožą, gali sulėtinti, sustabdyti ar netgi atkurti tam tikrus senėjimo aspektus [72]. Pagal šiuos kriterijus šiuo metu yra išskiriami 12 pagrindinių molekulinų ir ląstelių senėjimo bruožų: genomo nestabilumas, telomerų trumpėjimas, epigenetiniai pokyčiai, baltymų homeostazės nykimas, mitochondrijų disfunkcija, lėtinis uždegimas, disbiozė, pakitę tarpląsteliniai ryšiai, kamieninių ląstelių išsekimas, ląstelinis senėjimas, sutrikusi makroautofagija ir nereguliuojamas maistinių medžiagų jutimas [72]. Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra glaudžiai susiję su intensyvesniu kertinių senėjimo bruožų pasireiškimu ir atspindi sisteminius, progresuojančius biologinius pokyčius, vykstančius senstant organizmui.

1.5. Ląsteliniai, molekuliniai ir genetiniai mechanizmai sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezėje

Genetiniai veiksniai vaidina svarbų vaidmenį tiek išsivystant sarkopenijai, tiek senatviniam išsekimo sindromui, nes jie lemia individualų jautrumą raumenų nykimui, energijos apykaitos pokyčiams ir senėjimo procesams. Tokie veiksniai dažnai iš dalies sutampa, ypač kalbant apie telomerų trumpėjimą, mitochondrijų funkcijos sutrikimus ir epigenetinius pokyčius. Be to, genetinis polinkis į lėtinius uždegiminius procesus gali skatinti sisteminį silpnumą ir sumažinti organizmo atsparumą stresoriams, prisidedamas prie abiejų sindromų progresavimo. Genetinių mechanizmų identifikavimas ir supratimas yra svarbus ne tik patogenezei, bet ir ankstyvai diagnostikai, rizikos vertinimui bei individualizuotų prevencijos ir intervencijos strategijų kūrimui.

Genomo pokyčiai daro esminę įtaką raumenų funkcijai, energijos apykaitai ir organizmo atsparumui stresui. Jie glaudžiai susiję su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogeneze, todėl jų išsamus tyrimas yra būtinas siekiant geriau suprasti šių būklių etiologiją ir kurti veiksmingas intervencijas, galinčias sulėtinti tų būklių pasireiškimą ir senėjimo procesus.

Genomo nestabilumas yra vienas iš pagrindinių senėjimo biologinių požymių. Senstant organizmui, DNR pažeidimų kiekis didėja, o DNR taisymo mechanizmų efektyvumas mažėja. Šie pokyčiai lemia ląstelinį senėjimą (angl. *cellular senescence*), kuris mažina raumenų regeneracinį potencialą ir prisideda prie raumenų masės bei jėgos mažėjimo – pagrindinių sarkopenijos požymių.

Vieno nukleotido polimorfizmai (VNP) yra vieni iš dažniausiai pasitaikančių genetinių variantų žmogaus genome [73]. Jie gali turėti įtakos genų raiškai, baltymų funkcijai ir biologiniams procesams, susijusiems su senėjimu. Šiuos genetinius variantus galima nustatyti taikant plataus masto viso genomo asociacijos tyrimus (GWAS), kurie leidžia nustatyti ryšius tarp genetinių žymenų ir fenotipinių požymių. Kai kurie tyrimai parodė, kad tam tikri VNP yra susiję su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. Khanal ir bendraautorai 2021 metais publikuotame skerspjūvio tipo tyrime nustatė, kad trys VNP (rs1815739, rs1801131, rs1537516) buvo statistiškai reikšmingai susiję su sarkopenija tarp senyvo amžiaus moterų, kurioms buvo diagnozuotas nutukimas arba sarkopeninis nutukimas [74]. Taip pat nustatyti VNP, susiję su atskirais sarkopenijos fenotipo komponentais. Tikkanen su bendraautoriais 2018 metais paskelbtame tyrime, remdamiesi Jungtinės Karalystės biobanko duomenimis (n = 223 315), identifikavo 64 VNP, susijusius su rankos raumenų jėga, – vienu iš pagrindinių sarkopenijos komponentų [75]. Metaanalizės duomenimis, nustatyti penki VNP, susiję su liesąja kūno mase, kuri yra svarbus raumenų masės rodiklis [76]. Be to, atlikta keletas tyrimų, siekiant nustatyti VNP sąsajas su senatviniu išsekimo sindromu. Atkins su bendraautoriais 2021 metais publikuotame tyrime identifikavo 14 VNP, susijusių su senatviniu išsekimo sindromu [77]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad genetiniai veiksniai gali turėti įtakos sindromo išsivystymui, ypač senyvo amžiaus populiacijoje. Nepaisant šių reikšmingų atradimų, iki šiol nėra atlikta GWAS, kuriose būtų sistemingai ieškoma VNP, vienu metu susijusių tiek su sarkopenija, tiek su senatviniu išsekimo sindromu. Tokie tyrimai galėtų atskleisti bendrus genetinius mechanizmus ir padėti identifikuoti potencialius biologinius taikinius prevencijai ar gydymui.

Apibendrinta informacija apie sarkopenijai ir senatviam išsekimo sindromui reikšmingas genomo vietas, genus, jų VNP ir susijusius signalinius kelius pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Su sarkopenija, jos komponentais ir senatviniu išsekimo sindromu siejami vieno nukleotido polimorfizmai, genai ir jų signaliniai keliai

	Genetinė sritis	VNP	Signalinis kelias	Signalinio kelio veikimo mechanizmas	Literatūros šaltinis
Sarkopenija	<i>ACTN3</i>	rs1815739	Kalcineurino	Dalyvauja raumenų augime ir raumenų skaidulų tipo perjungime	[78]
			PI3K / Akt / mTOR	Dalyvauja reguliuojant baltymų apykaitą ir raumenų masę	
			MAPK	Kontroliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę	
	<i>MTHFR</i>	rs1801131 rs1537516	Reguliuoja folatų ir homocisteino metabolizmą	Katalizuoja 5,10-metilentetrahidrofolato virsmą 5-metiltetrahidrofolatu	[80]
Rankos raumenų jėga	<i>FTO</i>	rs1421085	mTOR-PGC-1 α	Reguliuoja raumenų vystymąsi ir diferenciaciją	[81]
Galūnių lūšioji masė	<i>IRS1</i>	rs2943656	PI3K / AKT / mTOR	Dalyvauja reguliuojant baltymų apykaitą ir raumenų masę	[82]
			MAPK	Kontroliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę	
			NF- κ B	Skatina citokinų produkciją ir sekreciją	
	<i>VCAN</i>	rs2287926	PI3K / Akt	Skatina fibrozės atsiradimą raumenyse	[84]
	<i>ADAMTSL3</i>	rs4842924	TGF- β	Reguliuoja citokino TGF- β , kuris skatina fibrozę, aktyvumą	[85]
Senatvinis išsekimo sindromas	[<i>HLA-DQB1</i>]...[<i>HLA-DQA2</i>]	rs9275160			[86]
			TCR	Reguliuoja T ląstelių susidarymą	
			APP	Dalyvauja susidarant igitam ir igitam imunitetui	
	<i>HLA-DQA2</i>				https://geneglobe.qiagen.com/us/knowledge/gene/ENSG00000223793
	<i>REEP4</i>	rs56299474	MAPK	Kontroliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę	[87]

Genetinė sritis	VNP	Signalinis kelias	Signalinio kelio veikimo mechanizmas	Literatūros šaltinis
<i>HTT</i>	rs82334	MAPK	Kontroliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir apoptozę. <i>HTT</i> genas siejamas su Huntingtono liga	[88]
<i>SVT14</i>	rs12739243		Gliomose skatina ląstelių dauginimąsi ir kolonijų susidarymą, slopina apoptozę	[89]
<i>LRPPRC</i>	rs4952693	PGC-1 α	Dalyvauja reguliuojant mitochondrijų koduojamų genų raišką ir palaikant bendrą mitochondrijų funkciją	[90]
		JAK2 / STAT3	Skatina ląstelių proliferaciją	
		PI3K / AKT / mTOR	Dalyvauja reguliuojant baltymų apykaitą ir raumenų masę	
<i>lncRNA (SEMA3F-AS1)</i>	rs2071207	VEGF	Reguliuoja vaskulogenezę, angiogenezę ir limfogenezę	[91]
<i>ANK3</i>	rs4146140	Wnt	Reguliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir išgyvenamumą	[92]
<i>NCAM1</i>	rs10891490	Src / AKT / mTOR	Dalyvauja reguliuojant baltymų apykaitą ir raumenų masę	[93]
<i>EXD1</i>	rs3959554	piRNR	Slopina transpozonus, taip išsaugodamas genomo vientisumą	[94]
<i>LEO1</i>	rs17612102	Wnt	Reguliuoja ląstelių proliferaciją, diferenciaciją ir išgyvenamumą	[95]

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas; PI3K/Akt/mTOR – fosfoinozitido 3-kinazė / proteino kinazė B / rapamicino mechaninis taikiny; MAPK – mitogenų aktyvuojamos baltymų kinazės; mTOR-PGC-1 α – rapamicino mechaninis taikiny – peroksisomų proliferatoriaus aktyvuoto gama receptoriaus koaktyvatorius 1 alfa; NF- κ B – branduolio veiksnys kapa B; PI3K/Akt – fosfoinozitido 3-kinazė/ proteino kinazė B; TGF- β – transformuojantis augimo faktorius beta; TCR – T ląstelių receptorių; APP – antigeno pristatymas ir apdorojimas; Wnt – *Wingless* baltymo / integrinės-1 kelias; PGC-1 α – peroksisomų proliferatoriaus aktyvuoto gama receptoriaus koaktyvatorius 1 alfa; JAK2/STAT3 – Janus kinazė 2 / signalo transduktorius ir aktyvatorius transkripcijos 3 faktorius; VEGF – kraujagyslių endotelio augimo veiksnys; Src/AKT/mTOR – Ser kinazė / proteino kinazė B / rapamicino mechaninis taikiny; TOR – rapamicino mechaninis taikiny; piRNR – su PIWI baltymu surišta maža RNR.

Senėjimo procesui būdingi epigenetiniai pokyčiai, apimantys DNR metilinimo pokyčius, histonų modifikacijas, chromatino struktūros pertvarkymą ir sutrikusią nekoduojančios RNR funkciją [72]. Iš šių mechanizmų daugiausia dėmesio skiriama DNR metilinimui, kuris reguliuoja genų raišką priklausomai nuo metilo grupių tankio CpG (citozino-fosfato-guanino) srityse [96]. Plataus masto epigenomo (DNR metilinimo) metaanalizės tyrime nustatyta, kad su raumenų atrofija susiję genai (*HDAC4*, *HDAC5*, *FBXO32*, *TRIM63*, *MYOG*) senstant yra hipometilinti [97]. Šiame tyrime taip pat pastebėta, kad beveik visi genai, koduojantys miozino grandinę, buvo hipometilinti, bet genų raiškos pokyčių nenustatyta [97]. Hertfordšyro sarkopenijos tyrime (angl. *Hertfordshire Sarcopenia Study*), kuriame analizuoti senyvo amžiaus vyrų raumenų biopsijų DNR metilinimo pokyčiai, identifikuotos 176 su sarkopenija susijusios CpG sritys [98]. Pagrindiniai du skirtingai metilinti CpG buvo rasti tarpgeriniame pirmos chromosomos regione (cg17974166, cg01647314) [98]. Be to, šiame tyrime galūnių liesoji masė koreliavo su 71 skirtingai metilinta CpG sritimi (pagrindinė cg22350027 *PLCL2* gene), rankos raumenų jėga – su 49 CpG, o eisenos greitis – su 23 CpG sritimis. Pagrindinės CpG sritys, susijusios su raumenų jėga ir eisenos greičiu, buvo identifikuotos atitinkamai 17 ir 1 chromosomose [98]. DNR metilinimo pagrindu galima vertinti ir biologinį senėjimą, kuris atspindi organų sistemų funkcinį susidėvėjimą ir ne visada sutampa su chronologiniu amžiumi. Skirtumas tarp chronologinio ir biologinio amžiaus yra vadinamas epigenetiniu amžiaus pagreitėjimu [99]. Biologiniam amžiui apskaičiuoti sukurti vadinamieji epigenetiniai laikrodžiai, paremti DNR metilinimo informacija. Yra išskiriamos dvi šių laikrodžių kartos: pirmoji – Horvath ir Hannum, antroji – PhenoAge, GrimAge, GrimAge2 [99]. ESTHER kohortos tyrime buvo nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp senatvinio išsekimo sindromo ir trijų epigenetinių laikrodžių modelių: PhenoAge, GrimAge ir MRscore [100]. Keli kohortiniai skerspjūvio tipo tyrimai taip pat patvirtino ryšį tarp senatvinio išsekimo sindromo ir epigenetinio amžiaus pagreitėjimo [101, 102]. Šie duomenys rodo, kad epigenetiniai mechanizmai, ypač DNR metilinimas, gali turėti didelę įtaką sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezei ir būti naudingi kaip biologiniai žymenys šių būklių prognozei.

Šiuo metu telomerų trumpėjimas tapo vienu pagrindinių mokslinių tyrimų objektų, siejamų su senėjimo mechanizmais. Chromosomų galuose esančios telomerose yra sudarytos iš baltymų nekoduojančių tandeminių DNR sekos pasikartojimų [103]. Telomerų (kartu su šelteriniais baltymais) pagrindinė

funkcija yra apsaugoti chromosomų galuose esančią genetinę informaciją. Šis apsauginis mechanizmas yra pagrįstas telomerų ilgio palaikymu, tačiau ląstelei dalijantis telomeros palaipsniui trumpėja [104]. Ląstelei pasidalijus maksimalų kartų skaičių, telomeros kritiškai sutrumpėja ir ląstelės dalijimasis sustabdomas [105]. Telomerų trumpėjimas laikomas vienu iš pagrindinių senėjimo proceso biologinių žymenų ir yra siejamas su įvairiomis lėtinėmis, su amžiumi susijusiomis ligomis, tokiomis kaip Alzheimerio liga, lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir aterosklerozė [106, 107]. Šiuo metu nėra aiškių ir neginčytinų įrodymų, kad telomerų trumpėjimas yra siejamas su sarkopenija ar senatviniu išsekimo sindromu. Keli skerspjūvio tipo tyrimai, kuriuose buvo analizuojamas ryšys tarp telomerų ilgio ir sarkopenijos, nenustatė statistiškai reikšmingos sąsajos [16–18]. Tačiau kituose tyrimuose ryšys tarp sarkopenijos ir sutrumpėjusio telomerų ilgio buvo nustatytas [19, 20]. Be to, dvipusės Mendelio randomizacijos būdu atlikto tyrimo metu nustatyta, kad ilgesnis telomerų ilgis koreliuoja su didesne rankų suspaudimo jėga ir spartesniu eisenos greičiu [108]. Kalbant apie senatvinį išsekimo sindromą, buvo paskelbtos kelios sisteminės apžvalgos sumeta analizėmis, kuriose analizuotas telomerų ilgio ryšys su šiuo sindromu, tačiau sąsaja tarp telomerų ilgio ir senatvinio išsekimo sindromo nebuvo patvirtinta [24, 109]. Tik viename perspektyviajame stebėjimo tyrime, kuriame dalyvavo 444 vyresnio amžiaus asmenys (iš jų 80-iai pasireiškė sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas), buvo nustatyta, kad telomerų ilgis statistiškai reikšmingai trumpesnis dalyvių, kuriems nustatytos abi minėtos būklės, palyginti su tais dalyviais, kuriems jos nenustatytos [19]. Taigi telomerų dinamika išlieka svarbi tyrimų kryptis, galinti atskleisti esminius senėjimo mechanizmus ir jų sąsajas su raumenų funkcijos praradimu, organizmo silpnėjimu bei geriatrinių sindromų išsivystymu.

Su amžiumi susijęs genomo nestabilumas yra siejamas su padidėjusiu genetinių pakitimų dažniu dukterinėse ląstelėse [110]. Tokie pakitimai gali apimti genų mutacijas, chromosomų struktūros pokyčius (translokacijos, delecijos, inversijos), įvairaus pobūdžio DNR pažaidas [111]. Vienu iš genomo nestabilumo požymių laikomas padidėjęs neląstelinės, laisvai cirkuliuojančios DNR (angl. *cell-free DNA*) kiekis organizmo skysčiuose (ypač kraujyje), kuris gali atspindėti ląstelių pažeidimus ir aktyvius patologinius procesus. Literatūros duomenys rodo, kad sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo požymiai yra susiję su laisvai cirkuliuojančia neląsteline DNR. Skerspjūvio tyrime, kuriame dalyvavo 173 senyvo amžiaus asmenys, iš jų 39 buvo diagnozuota sarkopenija, nustatyta, kad vidutinė

laisvai cirkuliuojančios neląstelinės DNR koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė sarkopenijos grupėje [112]. Šiame tyrime taip pat nustatyta neigiama koreliacija tarp eisenos greičio ir laisvai cirkuliuojančios neląstelinės DNR kiekio [112]. Fan su bendraautorais 2022 metais paskelbtame skerspjūvio tyrime nustatė, kad laisvai cirkuliuojančios neląstelinės mitochondrijų DNR (angl. *cell-free mitochondrial DNA*) koreliuoja su padidėjusia sarkopenijos rizika [113]. Jylhävä su bendraautorais skerspjūvio tipo tyrime nustatė, kad tiek bendras laisvai cirkuliuojančios neląstelinės DNR kiekis, tiek nemetilinta neląstelinė DNR, tiek mitochondrijų kilmės neląstelinė DNR buvo statistiškai reikšmingai susiję su senatviniu išsekimo sindromu [114]. Be to, mokslinėje literatūroje vis dažniau atkreipiamas dėmesys į galimą ryšį tarp senatvinio išsekimo sindromo ir mikrobranduolių – tai membrana apgaubti DNR fragmentai, susidarantys dėl chromosomų pažeidimų ar netinkamo jų pasiskirstymo mitozės metu. Vieno skerspjūvio tipo tyrimo duomenimis, padidėjęs mikrobranduolių dažnis periferiniuose kraujo limfocituose buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis asmenims, kuriems diagnozuotas senatvinis išsekimo sindromas [115]. Tačiau kitas tyrimas ryšio tarp mikrobranduolių dažnio ir senatvinio išsekimo sindromo nenustatė [116]. Visgi galima manyti, kad mikrobranduolių dažnis gali būti potencialus biožymuo, atspindintis ląstelinį senėjimą ir genomo nestabilumą, būdingą šiam sindromui.

Kitas molekulinis mechanizmas – proteostazės arba baltymų homeostazės nykimas – taip pat siejamas su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. Baltymų homeostazės sutrikimų atsiranda dėl sumažėjusios baltymų sintezės arba dėl padidėjusios baltymų degradacijos. Kadangi raumeninis audinys daugiausia sudarytas iš baltymų, jų struktūros ir kokybės pokyčiai gali stipriai paveikti raumenų fiziologiją, masę ir funkciją [117]. Vienas iš pagrindinių baltymų sintezės reguliavimo mechanizmų yra mTOR (angl. *mammalian target of rapamycin*) signalinis kelias. O kelios sistemos yra susijusios su baltymų katabolizmu: ubikvitino–proteosomos sistema (angl. *ubiquitin-proteasomal system*, UPS) ir autofagijos–lizosomos sistema (angl. *autophagy-lysosomal system*, ALS) [118, 119]. Esant sarkopenijai mTOR aktyvumas mažėja, o UPS ir ALS reguliacija yra sutrikdoma, taip skatinamas raumenų funkcijos ir masės mažėjimas [118, 119]. Esant senatvinio išsekimo sindromui taip pat pastebimi baltymų homeostazės pokyčiai. Aas ir bendraatoriai skerspjūvio tipo tyrimo metu nustatė, kad statistiškai reikšmingai didesnė šiluminio šoko baltymo 70 (angl. *heat shock protein 70*, Hsp70) koncentracija buvo nustatyta senyviams ir senatvinį išsekimo sindromą turintiems asmenims [120]. Be to, šiame tyrime

nustatyta, kad didesnis antikūno LC3-I kiekis buvo rastas pacientams, kuriems nustatytas senatvinis išsekimo sindromas [120]. Remiantis tarptautinio projekto BIOSPHERE (angl. *Biomarkers Associated with Sarcopenia and Physical Frailty in Elderly Persons*), skirto vyresnio amžiaus asmenų, turinčių sarkopeniją ir senatvinį išsekimo sindromą, biologinių žymenų analizei, duomenimis nustatyta, kad statistiškai reikšmingai didesnė šiluminio šoko baltymo 72 (angl. *heat shock protein 72*, Hsp72) koncentracija kraujo serume buvo neigiamai susijusi su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu [121]. Šie rezultatai rodo, kad baltymų homeostazės sutrikimai gali būti svarbus biologinis ryšys tarp senėjimo procesų ir raumenų funkcijos nykimo.

Senstant mitochondrijų funkcija blogėja dėl daugybės tarpusavyje susijusių mechanizmų, tokių kaip mitochondrinės DNR (mtDNR) mutacijų kaupimasis ir sutrikusi proteostazė. Šie pokyčiai lemia kvėpavimo grandinės kompleksų disfunkciją ir sumažėjusią organelių apykaitą. Dėl to mažėja mitochondrijų indėlis į ląstelės bioenergetiką, didėja reaktyvių deguonies formų (angl. *Reactive oxygen species*, ROS) gamyba ir gali įvykti atsitiktinis mitochondrijų membranų pralaidumo padidėjimas, kuris gali sukelti uždegimą ir ląstelės mirtį [72]. Baltimorės išilginiame senėjimo tyrime (angl. *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, BLSA) nustatyta, kad mitochondrijų kvėpavimas statistiškai reikšmingai koreliuoja su raumenų jėga [122]. Taip pat nustatyta, kad *PPARGC1 α* (angl. *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha*) geno, reguliuojančio mitochondrijų oksidacinį metabolizmą griaučių raumenyse, koduojamų PGC-1 α baltymų kiekis statistiškai reikšmingai teigiamai koreliavo su eisenos greičiu senyvo amžiaus asmenų grupėje [123]. Be to, tarptautinio daugiacentrių mokslinių tyrimų projekto (angl. *Multi-Ethnic Molecular determinants of Sarcopenia*, MEMOSA) metu atliktoje signalinių kelių praturtinimo analizėje nustatyta, kad sarkopenijos pažeistame raumenyje buvo transkripcijos tinklų mažesnė raiška, kurie reguliuojami ERR α branduolinio receptoriaus (*ESRRA*) ir PGC-1 α transkripcijos koaktyvatoriaus (*PPARGC1 α*) [124]. Taip pat, vertinant mitochondrijų disfunkcijos įtaką senatviniam išsekimo sindromui, nustatyta, kad augimo diferenciacijos faktoriaus 15 (angl. *Growth differentiation factor 15*, GDF15) koncentracijos padidėjimas yra susijęs su šiuo sindromu ir išsekimo sindromo sukeltomis lėtinėmis ligomis [125, 126]. Be to, esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui buvo nustatytas ir sumažėjęs adozin trifosfato (ATP) kiekis, rodantis, kad sutrikusi ląstelinė energijos apykaita [127].

Lėtinis uždegimas ir su juo susiję žymenys irgi yra glaudžiai susiję su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. Šio uždegiminio proceso įtaka minėtų būklių atsiradimui yra viena labiausiai tyrinėjamų sričių [128]. Picca su bendraautoriais 2022 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatė, kad interleukinas 6 (IL-6) buvo susijęs su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu asmenims iki 75 metų [129]. Taip pat didesnis IL-6 kiekis nustatytas senyvo amžiaus asmenims, kuriems yra išsekimo sindromas. Toje pačioje apžvalgoje taip pat nurodyta, kad padidėjęs tumoro nekrozės faktoriaus alfa (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF α) kiekis koreliuoja su senatviniu išsekimo sindromu ir sarkopenija [129]. Papildomai Mendelio randomizacijos būdu atlikto tyrimo metu nustatyta, kad genetinis polinkis į padidėjusį IL-10, IL-12 ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) kiekį yra susijęs su didesne sumažėjusios raumenų jėgos rizika, o padidėjęs makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (angl. *macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) kiekis buvo susijęs su sumažėjusia galūnių raumenų jėga [130]. Be to, šio tyrimo duomenimis, padidėję TNF β ir interferono gama indukuoto miokino kiekiai koreliuoja su senatvinio išsekimo sindromo rizika [130].

Pastaruoju metu vis daugiau mokslinių tyrimų vertina žarnyno mikrobiotos įtaką senėjimui ir įvairioms lėtinėms ligoms, tokioms kaip Alzheimerio ligai. Yra įrodymų, kad žarnyno mikrobiota yra susijusi tiek su sarkopenija, tiek su senatviniu išsekimo sindromu. Wang su bendraautoriais 2025 metais publikuotoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo rasta, kad esant sarkopenijai sumažėja žarnyno mikrobiotos įvairovė [131]. Be to, sarkopenijos grupėje dažniau aptiktos tam tikros bakterijų gentys, tokios kaip proteobakterijos, *Escherichia* ir *Shigella* [131]. O štai Rashidah su bendraautoriais 2022 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje nustatė, kad esant senatviniam išsekimo sindromui irgi yra pastebima sumažėjusi žarnyno mikrobiotos įvairovė ir daugiausia dominuoja tokios bakterijų gentys kaip *Ruminococcus*, *Lactobacillus* ir *Dialister* [132].

Tarpląstelinė sąveika (tarpląstelinė komunikacija) yra esminis biologinis mechanizmas, užtikrinantis koordinuotą įvairių organizmo sistemų veiklą. Esant sarkopenijai, sutrinka įvairūs tarpląsteliniai ryšiai, tokie kaip autokrininiai ir endokrininiai signaliniai keliai [133]. Yra atlikta tyrimų, kurių metu vertinta, kokią įtaką sarkopenijos atsiradimui gali turėti pagumburio, hipofizės ir antinksčių ašies disfunkcija, lytinių hormonų skatinami signaliniai keliai, parathormono ir vitamino D, miostatino, triptofano, irisino, cirkuliuojančių C terminalinių agrino fragmentų (angl. C-

terminal Agrin fragment, CAF), ekstraląstelinio matrikso komponentų koncentracijos [133]. Deja, šiuo metu nėra pakankamai tvirtų įrodymų, leidžiančių teigti, kad kuris nors iš šių veiksnių turėtų lemiamą poveikį sarkopenijos vystymuisi [133]. Duomenų apie tarpląstelinės komunikacijos pokyčius senatvinio išsekimo sindromo metu taip pat yra ribotai. Visgi nustatyta, kad esant šiam sindromui pasikeičia egzosomų (užląstelių pūslelių, angl. *Extracellular vesicles, EVs*), kaip tarpląstelinės komunikacijos mediatorių, raiška. Pansarasa ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, senatvinio išsekimo sindromo metu padidėja didelių egzosomų, Toll tipo 2 ir 4 receptorių, TNF receptorių (TNFRec5/CD 40 ir TNFREc1B/CD120B), taip pat į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 receptorių (IGF-1R, angl. *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor*, dar žinomas kaip CD221) ir IL-6 receptorių (IL-6R) raiška [134]. Šie molekuliniai pokyčiai gali prisidėti ir prie ląstelių senėjimo proceso, nes IL-6 ir TNF yra glaudžiai susiję su lėtinio uždegimo procesu, kuris laikomas vienu iš pagrindinių senėjimo patofiziologinių komponentų.

Kamieninių ląstelių kiekis ir potencialas mažėja organizmui senstant, o jų funkcinis išsekimas ypač ryškus sergant sarkopenija. Raumenų satelitinės ląstelės esant traumai ar anabolinams pokyčiams pradeda diferencijuotis į funkcionuojančius miocitus [135]. Tačiau su amžiumi šis procesas labai sulėtėja. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad augimo diferenciacijos faktoriaus 11 (angl. *Growth Differentiation Factor, GDF11*), *PPARGC1*, *Sirt1*, *Pax7* ir *Pax3*, *MyoD* ir *MyoG*, *CD34* genų raiškos padidėjimas ir Notch signalinio kelio aktyvacija skatina satelitinių ląstelių funkcinį aktyvumą ir proliferaciją [136]. O tokių genų kaip *GDF8*, *p16INK4a*, *Mrf4* raiška ir Wnt signalinio kelio aktyvacija slopina ar pakeičia satelitinių ląstelių funkciją, trikdydami raumenų regeneracijos procesus [136]. Kamieninių ląstelių išsekimas taip pat siejamas su senatvinio išsekimo sindromu. Naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad mezenchiminių kamieninių ląstelių terapija gali turėti potencialios naudos gydant šį sindromą. Antros fazės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad alogeninė mezenchiminių kamieninių ląstelių transplantacija pagerino fizinę funkciją pacientams, kuriems yra senatvinis išsekimo sindromas [137]. Vis dėlto būtini papildomi tyrimai, siekiant patvirtinti šios terapijos efektyvumą ir saugumą.

Ląstelinis senėjimas ne tik yra susijęs su ląstelės mirtimi, bet ir pasižymi morfologiniais ir metaboliniais pokyčiais, tokiais kaip chromatinio struktūros pakitimai, sekretomo sudėties pokyčiai ir tumorų supresijos mechanizmų aktyvacija [138]. Nors ląstelinio senėjimo priežastys nėra visiškai aiškios,

manoma, kad tam įtakos gali turėti telomerų trumpėjimas, DNR pažaidos ir reaktyvios deguonies junginių rūšys [138]. Vienas iš svarbiausių ląstelinio senėjimo bruožų yra su senėjimu susijęs sekrecinis fenotipas (angl. *Senescence-associated secretory phenotype*, SASP), kurį sudaro įvairūs chemokinais, citokinais, augimo faktoriais, matricą remodeliuojantys baltymai ir kitos bioaktyvios molekulės [139]. LIFE (angl. *Lifestyle Interventions For Elders*) tyrimo metu buvo vertinta 27 baltymų, susijusių su SASP, įtaka senyvo amžiaus asmenų fizinei funkcijai. Šio tyrimo metu nustatyta, kad aktyvinas A, ICAM1, VEGFA, MMP7 ir eotaksinas (angl. *Eotaxin*, dažnai žymimas kaip CCL11) buvo susiję su prastesniais fizinės funkcijos rezultatais, vertintais trumpuoju fizinių funkcijų testų rinkiniu [140]. Analizuojant raumenų jėgą, moterų grupėje mažesnė plaštakos jėga buvo siejama su PARC, ADAMTS13 ir RANTES baltymų koncentracija, o vyrų grupėje – su MMP2, SOST ir MCP1 [140]. BIOSPHERE tyrimas parodė, kad su SASP susijusių baltymų TIMP-1 ir ICAM-1 didesnė koncentracija buvo susijusi su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu [141].

Vertinant sutrikusio maistinių medžiagų jutimo įtaką sarkopenijos atsiradimui nustatyta, kad pasikeičia IGF1 kiekis, vyksta pokyčiai mTOR signaliniame kelyje, taip pat pasikeičia adipokinių disbalansas [133]. Gielen ir bendraautoriai tęstiniame tyrime nustatė, kad sumažėjęs IGF1 kiekis kraujo serume siejamas su sumažėjusiu senyvo amžiaus vyrų eisenos greičiu [142]. Kelių skerspjuvio tipo tyrimų duomenimis, sumažėję IGF1 ir jį surišančio baltymo IGFBP3 kiekiai yra susiję su sarkopenija ir sumažėjusia rankos raumenų jėga [143, 144]. Be to, MEMOSA tyrimo metu nustatyta, jog mTOR signalinis kelias yra slopinamas esant sarkopenijai [124]. Zhang ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad *FTO* genas (angl. *Fat mass and obesity-associated gene*), kuris yra siejamas su nutukimu ir liesąja mase, turi rs9939609 ir rs9936385 polimorfizmus, siejamus su apatinių galūnių griaučių raumenų jėga ir sarkopenija tarp senyvo amžiaus Tibeto moterų [145]. Vertinant adipokinių įtaką sarkopenijos atsiradimui, tęstiniame Hertfordšyro kohortos tyrime nustatyta, kad mažesnis adiponektino / leptino santykis buvo susijęs su padidėjusia sarkopenijos rizika [146]. Senatvinio išsekimo sindromo atveju taip pat nustatyta, kad IGF1 kiekis yra sumažėjęs [147]. Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo metu, esant sutrikusiam maistinių medžiagų jutimui, papildomai aptinkama ir baltymų – sirtuinų (dalyvauja anabolinių ir katabolinių procesų reguliavime) funkcijos pokyčių, kurie gali prisidėti prie šių būklių progresavimo [148]. Be to, esant senatviniui išsekimui nustatyti sumažėję SIRT1 ir SIRT3 baltymų kiekiai. Yra įrodymų, kad fizinio aktyvumo metu (ypač atliekant jėgos ir

pasipriešinimo pratimus) padidėja SIRT1 baltymo kiekis, dėl to atsiranda raumenų hipertrofija [149]. Šis mechanizmas gali paaiškinti, kodėl fizinis aktyvumas laikomas esmine priemone sarkopenijos prevencijai ir gydymui.

1.6. Aplinkos veiksnių poveikis sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui

Įtakos sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo išsivystymui turi ne tik genetiniai, bet ir aplinkos veiksniai. Gao su bendraautoriais 2025 metais vertino aplinkos veiksnių poveikį sarkopenijos atsiradimui ir paskelbė sisteminę literatūros apžvalgą su metaanalize, apimančia 23 išilginius tyrimus. Šios analizės metu nustatyta, kad mažesnis KMI, ilgesnė nei 8 valandos miego trukmė ir tam tikri sveikatos sutrikimai (pažintinių funkcijų pablogėjimas, osteoporozė, diabetas, buvęs galvos smegenų infarktas, depresija, lėtinis skausmas) buvo susiję su padidėjusia sarkopenijos rizika [150]. Be to, 2021 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatyta, kad tokie veiksniai kaip mitybos nepakankamumas, fizinio aktyvumo stoka ir rūkymas irgi yra sarkopenijos rizikos veiksniai [151]. Taip pat nustatyta, kad socialinė izoliacija gali būti vienas iš nepriklausomų sarkopenijos rizikos faktorių [152]. Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama ir žarnyno mikrobiotos pokyčiams. Tyrimai rodo, kad mikrobiotos įvairovės sumažėjimas ir tam tikrų bakterijų, tokių kaip *Enterobacteriaceae* ir *Bacteroides fluxus*, padaugėjimas yra susiję su padidėjusia sarkopenijos rizika [153].

Kaip ir sarkopenijos atveju, senatvinio išsekimo sindromo atsiradimui įtakos turi įvairūs panašaus pobūdžio aplinkos veiksniai, tokie kaip fizinio aktyvumo stoka, nepakankama mityba, socialinė izoliacija, vienišumas ir kt. Šie veiksniai gali reikšmingai paveikti fiziologinį rezervą, psichologinę būklę ir sumažinti organizmo atsparumą stresoriams, taip prisidedami prie sindromo progresavimo. Tačiau senatvinio išsekimo sindromo atveju sąveika tarp aplinkos veiksnių ir molekulinį mechanizmų yra dar sudėtingesnė nei sarkopenijos metu, nes patologiniai pokyčiai apima ne vieną, o daugelį organizmo sistemų. Boucham su bendraautoriais 2024 metais publikuotoje skėtinėje apžvalgoje (angl. *umbrella review*), apimančioje 44 sisteminės apžvalgas, nustatyta, kad tokie veiksniai kaip vienišumas, metabolinis sindromas, poliligitumas, lėtinis skausmas, miego sutrikimai, šlapimo nelaikymas ir kvėpavimo sistemos sutrikimai yra reikšmingai susiję su padidėjusia senatvinio išsekimo sindromo rizika [154]. Be to, Wang ir bendraautorių 2022 metais paskelbtoje publikacijoje, apimančioje ir sisteminę apžvalgą bei metaanalizę, į kurią buvo įtraukti 36 retrospektyvieji

tyrimai, nustatyta, kad mažas KMI, polifarmacija, mažas fizinis aktyvumas, rūkymas, alkoholio vartojimas, mitybos nepakankamumas ir mažas vitamino D kiekis organizme yra susiję su padidėjusia išsekimo sindromo rizika [155].

Tyrimai rodo, kad yra bendrų vidinių ir išorinių sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo veiksnių, kaip antai mažas KMI, lėtinis skausmas, mitybos nepakankamumas, fizinio aktyvumo stoka, rūkymas, kurie prisideda prie šių geriatrinių sindromų vystymosi. Kadangi šie veiksniai yra modifikuojami, jų terapinė korekcija galėtų būti veiksminga strategija, siekiant sumažinti abiejų būklių riziką ir paplitimą vyresnio amžiaus žmonių populiacijoje.

Galima teigti, kad tiek sarkopenijos, tiek senatvinio išsekimo sindromo patogenezėje svarbi genetinių ir aplinkos veiksnių tarpusavio sąveika. Tyrimai rodo, kad tam tikri genai ir jų variantai yra susiję su prastesne raumenų funkcija bei didesne sėslaus gyvenimo būdo tikimybe [156]. Fizinio aktyvumo stoka skatina oksidacinį stresą, kuris prisideda prie šių geriatrinių būklių išsivystymo. Pastebėta, kad rūkymas turi neigiamą įtaką epigenetiniams pokyčiams – skatina DNR metilinimą, histonų, kurie sutrikdo raumenų homeostazę, modifikacijas, skatiną lėtinį uždegimą ir didina miostatino raišką [156]. Alkoholio vartojimas trikdo IGF-1 ir mTOR signalinius kelius, taip slopindamas baltymų sintezę [156]. Išilginiame tyrime, kuriame dalyvavo 2496 dvyniai iš dviejų Švedijos kohortų, nustatyta, kad apie 75 gyvenimo metus išsivystant senatvinio išsekimo sindromui reikšmingą vaidmenį, be aplinkos veiksnių, atlieka ir paveldimumas – paveldimo komponento įtaka siekė 42 proc. tarp vyrų, 55 proc. tarp moterų [157]. Nustatyta, kad moterų grupėje su amžiumi genetinė variacija turėjo dvigubai didesnę įtaką sindromo atsiradimui, o vyrų grupėje ji išliko gana stabili. Tyrimai rodo, kad po 75 metų amžiaus individualūs aplinkos veiksniai turi didesnę įtaką senatvinio išsekimo sindromo atsiradimui nei genetinė variacija. Įvertinta ir tai, kad epigenetiniai pokyčiai senyvame amžiuje gali būti viena iš priežasčių, kodėl net tarp monozygotinių dvynių gali skirtis senatvinio išsekimo sindromo sudėtingumas [157].

Taigi, sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromas glaudžiai susiję su esminiais senėjimo biologiniais mechanizmais, tokiais kaip genomo nestabilumas, epigenetiniai pokyčiai, mitochondrijų disfunkcija, sutrikęs maistinių medžiagų jutimas, kamieninių ląstelių išsekimas, ląstelinis senėjimas, disbiozė, pakitusi tarpląstelinė signalizacija, lėtinis sisteminis uždegimas, baltymų sintezės sutrikimai. Šių procesų raiška, kartu su aplinkos veiksnių įtaka, sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo metu

yra kur kas intensyvesnė nei fiziologinio senėjimo kontekste, o tai lemia spartesnę raumenų funkcijos praradimą ir bendrą organizmo silpnėjimą.

Apibendrinant – nors atlikta nemažai mokslinių tyrimų, sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezė vis dar nėra iki galo suprata, ypač kalbant apie genetinių ir aplinkos veiksnių tarpusavio sąveiką, lemiančią šių būklių išsivystymą. Pabrėžiama, kad biožymenų srityje vis dar trūksta pakankamų mokslinių įrodymų, o tai apsunkina ankstyvą diagnostiką ir tikslingų intervencijų taikymą. Siekiant giliau suprasti šių sindromų biologinius mechanizmus, trūksta tolesnių kompleksinių tyrimų, galinčių apimti genomo profilius, telomerų ilgį ir klinikinius fenotipus. Tokia analizė padėtų identifikuoti naujus molekulinis žymenis, kuriuos būtų galima pritaikyti ankstyvai diagnostikai ir ligos prognozei. Atsižvelgiant į šiuos trūkumus, šio disertacinio darbo metu buvo taikytos naujos kartos genomo analizės technologijos, siekiant kompleksiškai ištirti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo biologinius mechanizmus. Gauti rezultatai gali prisidėti prie ankstyvos diagnostikos tobulinimo bei individualizuotų gydymo strategijų, orientuotų į sveiko senėjimo skatinimą ir funkcinės būklės išsaugojimą vyresniame amžiuje, kūrimo.

2. DARBO METODOLOGIJA

Rašant disertaciją tiriamasis darbas buvo vykdytas 2021–2025 m. laikotarpiu, dalyvaujant Lietuvos mokslo tarybos finansuojamame mokslininkų grupių projekte „Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimui“ (GEPITEL, Nr. S-MIP-22-36) pagal Vilniaus regioninę bioetikos leidimą Nr. 2022/6-1448-918 (leidimo išdavimo data 2022-06-14).

Šis skerspjūvio tipo biomedicininis tyrimas buvo atliktas trijose institucijose:

- VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninėje, kur buvo vykdoma anketinė apklausa, atlikti antropometriniai matavimai, fizinių funkcijų vertinimas, kraujo mėginių paėmimas (pirmas vizitas);
- Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje (VU MF BMI ŽMGK), kur buvo išskirta tiriamųjų asmenų DNR, nustatytas santykinis telomerų ilgis, atlikti plataus masto viso genomo tyrimai;
- VšĮ Nacionaliniame osteoporozės centre, kur buvo atlikta kūno sudėties analizė (antras vizitas).

Pirmiausia tiriamieji buvo kviečiami atvykti į VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninę anketinei apklausai, antropometriniais matavimams, fizinių funkcijų vertinimui ir kraujo mėginio paėmimui. Vėliau tiriamieji kūno sudėties analizei buvo registruojami antram vizitui į VšĮ Nacionalinį osteoporozės centrą. Antras vizitas buvo suplanuotas praėjus 1–2 savaitėms po pirmojo vizito.

2.1. Tiriamieji asmenys

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta asmenims, besikreipiantiems į VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninę. Kvietimai dalyvauti tyrime taip pat buvo išsiųsti tokioms senyvo amžiaus asmenų organizacijoms: Trečiojo amžiaus universitetas, „Bočiai“, Lietuvos pagyvenusių žmonių asociacija. Tiriamieji buvo supažindinti su tyrimo tikslu, eiga, procedūromis, galima rizika. Prieš dalyvavimą tyrime tiriamieji buvo išsamiai supažindinti su tyrimo tikslu, eiga, procedūromis ir galimomis rizikomis. Visi dalyviai pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- amžius ≥ 65 metai;
- savanoriškas ir sąmoningas informuoto tiriamojo sutikimas dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- vidutinio ar sunkaus laipsnio pažintinių funkcijų sutrikimas (mažiau nei 21 balas iš 30 atliekant trumpąjį protinės būklės tyrimą);
- ūmi liga, karščiavimas;
- atramos ir judėjimo sistemos ir nervų ligos, sutrikdančios judėjimo funkcijas;
- bet kurios lokalizacijos vėžinės ligos;
- vaistų, veikiančių raumeninio ir riebalinio audinių apykaitą, vartojimas.

Imties dydžio įvertinimas

Tyrimo imties dydis buvo apskaičiuotas naudojant statistinę programą „G Power 3.1.9.7“ (Kylio universitetas, Vokietija).

Remiantis ankstesnių mokslinių tyrimų duomenimis (pvz., santykinio telomerų ilgio skirtumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui), nustatyta, kad efektas svyruoja nuo 0,4 iki 0,8. Atsižvelgiant į reikalavimus, kad statistinė tyrimo galia būtų 95 proc., o pirmos rūšies klaidos tikimybė (α) – 0,05, apskaičiuota, kad tyrimo imties dydis turėtų būti 182 tiriamieji.

2.2. Tiriamųjų suskirstymas į grupes

Tiriamieji, atsižvelgiant į tai, ar jiems buvo diagnozuota sarkopenija ir (ar) senatvinio išsekimo sindromas, buvo suskirstyti į šias grupes:

1. Kontrolinė grupė – tiriamieji, neturintys nei sarkopenijos, nei senatvinio išsekimo sindromo.
2. Atvejo grupė suskirstyta į pogrupius:
 - sarkopenijos pogrupis – tiriamieji, kuriems diagnozuota sarkopenija;
 - senatvinio išsekimo sindromo pogrupis – tiriamieji, kuriems yra senatvinio išsekimo sindromas;
 - kombinuotas pogrupis (grupė, kuriems yra abu sindromai) – tiriamieji, turintys ir sarkopeniją, ir senatvinį išsekimo sindromą.

Sarkopenijai diagnozuoti buvo taikyti atnaujinti Europos senyvo amžiaus žmonių sarkopenijos darbo grupės (EWGSOP2) diagnostiniai kriterijai [1]. Remiantis šiais kriterijais, sarkopenijos diagnozei nustatyti būtini du pagrindiniai požymiai: sumažėjusi raumenų jėga ir sumažėjusi raumenų masė. Sunkios sarkopenijos atveju papildomai nustatomas trečias

požymis – sumažėjusi fizinė funkcija. Raumenų jėga laikoma sumažėjusia, jei rankos raumenų jėga, išmatuota dinamometru, < 27 kg vyrams ir < 16 kg moterims. Raumenų masė laikoma sumažėjusia, jei vyrų skersaruožių raumenų masės indeksas (SRMI) $< 7,0$ kg/m², o moterų SRMI $< 5,5$ kg/m². SRMI buvo apskaičiuotas tiriamojo galūnių skersaruožių raumenų masę padalinus iš tiriamojo ūgio kvadratu. Fizinė funkcija laikoma sumažėjusia, jei 4 metrų eisenos greitis buvo $< 0,8$ m/s.

Senatvinis išsekimo sindromas diagnozuotas remiantis Friedo fenotipo modeliu [48]. Vertinti 5 komponentai: nevalingas kūno masės mažėjimas, nuovargis, silpnumas, eisenos lėtumas, mažas fizinis aktyvumas. Nevalingas kūno masės mažėjimas nustatytas tiriamajam pateikus klausimą „Ar per pastaruosius 12 mėnesių Jūsų kūno masė savaime sumažėjo daugiau nei 4,5 kg?“. Teigiamas atsakymas į šį klausimą įvertintas 1 balu. Nuovargis vertintas pagal du teiginius iš Epidemiologinių depresijos tyrimų centro skalės (angl. CES-D, *Center for Epidemiological Studies Depression scale*): „Kaip dažnai per praėjusią savaitę Jūs taip jautėtės? – Viskas, ką dariau, reikalavo didelių pastangų. – Man buvo sunku pradėti ką nors dirbti ar veikti.“ Jei tiriamasis į bent vieną teiginį atsakė „dalį laiko“ (3–4 dienas) arba „daugumą laiko“ (5–7 dienas), skiriamas 1 balas (CES-D klausimynas yra laisvo naudojimo, lietuviška versija prieinama internete: <https://cesd-r.com/wp-content/uploads/2019/03/CESD-R-Lithuanian.pdf>). Silpnumas buvo vertintas dinamometru, matuojant dominuojančios rankos raumenų jėgą. Apskaičiuotas trijų bandymų vidurkis. Silpnumas nustatytas, jei rankos jėga buvo mažiausiame kvartilyje pagal tiriamojo lytį ir kūno masės indeksą – skiriamas 1 balas. Eisenos lėtumas vertintas 4 metrų eisenos greičio testu. Testas atliekamas tris kartus, apskaičiuojant bandymų vidurkį. Ėjimo greitis vertintas atsižvelgiant į tiriamojo lytį ir ūgį. Jei eisenos greitis buvo lėtesnis nei nustatyta pagal normatyvus – skirtas 1 balas. Fizinis aktyvumas vertintas naudojant Senyvų asmenų fizinio aktyvumo skalės (SAFAS) klausimyną. Mažas fizinis aktyvumas nustatytas, jei vyrų surinktas balų skaičius buvo < 64 , o moterų – < 52 . Tokiu atveju skiriamas 1 balas. Jei sudėjus visų Friedo fenotipo 5 komponentų balus gauta suma buvo lygi 0, laikyta, kad tiriamasis neturi senatvinio išsekimo sindromo; jei surinkti 1–2 balai, laikyta, kad tiriamasis turi senatvinio išsekimo sindromo požymių, o jei buvo surinkti 3 ar daugiau balų – diagnozuotas senatvinis išsekimo sindromas.

Tiriamieji buvo priskirti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupei (kombinuotam pogrupiui), jei atitiko anksčiau paminėtus abiejų būklių diagnostinius kriterijus.

2.3. Tyrimo metodai

Tiriamieji buvo apklausti, užpildant anketą, kurioje rinkti demografiniai ir socialiniai duomenys, informacija apie vartojamus medikamentus, ligų anamnezę, mitybos būklės vertinimą, fizinį aktyvumą, savarankiškumą ir psichoemocinę būklę. Tyrimo metu atlikti antropometriniai matavimai (ūgis, kūno masė), fizinės funkcijos vertinimas (dinamometrija, trumpasis fizinės funkcijos testo rinkinys, eisenos greitis) ir kūno sudėties analizė (liesoji masė, riebalų masė, kaulų mineralų kiekis). Tiriamiesiems taip pat paimti veninio kraujo mėginiai DNR išskyrimui ir tolesniems genomo ir telomerų ilgio tyrimams.

2.3.1. Anketinė apklausa

Anketinės apklausos metu buvo surinkti tiriamųjų demografiniai ir socialiniai duomenys (2 priedas). Pažintinių funkcijų įvertinimas atliktas taikant lietuviškąją trumpojo protinės būklės tyrimo versiją (lietuviška versija prieinama internete: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.392555/asr>) [158, 159]. Taip pat rinkta informacija apie įprastai ar reguliariai vartojamus medikamentus ir maisto papildus: vartojimo pradžios datą, vienkartinę vartojamą dozę, paros dozę, vartojimo būdą ir dažnį. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžimą, penkių ar daugiau medikamentų vartojimas kartu vertintas kaip polifarmacija. Be to, rinkta informacija apie tiriamiesiems diagnozuotas lėtines ligas ir kada jos diagnozuotos, pagal PSO apibrėžimą poliligtumas nustatytas, jei tiriamajam diagnozuotos dvi ar daugiau lėtinių ligų. Taip pat rinkta informacija apie atliktas chirurgines procedūras ir jų atlikimo datą. Tiriamųjų buvo prašoma nurodyti, kiek kartų per pastaruosius 12 mėnesių jie buvo griuvę. Iš moterų papildomai surinkta informacija apie menopauzę. Tiriamųjų taip pat buvo prašoma pateikti informaciją apie gyvenimo būdo veiksnius, tokius kaip rūkymas (skaičiuotas surūkomų cigarečių skaičius per parą), alkoholio vartojimas (skaičiuoti suvartojami standartiniai alkoholio vienetai per savaitę) ir narkotinių medžiagų vartojimas. Mitybos būklei vertinti taikyta lietuviškoji trumposios mitybos būklės vertinimo anketa (anketa yra laisvo naudojimo, lietuviška versija prieinama internete: https://www.mna-elderly.com/sites/default/files/2024-10/Self-MNA_AU1.0_lit-LT_nonMapi.pdf) [160]. Mitybos būklė laikyta normalia, jei tiriamasis surinko ≥ 12 balų, mitybos nepakankamumo rizika nustatyta surinkus 8–11 balų, o mitybos nepakankamumas – jei surinkta ≤ 7 balai. Tiriamųjų savarankiškumas vertintas naudojant kasdienės veiklos ir instrumentinės kasdienės veiklos anketas (šias anketas švietimo ir mokslo

tikslams galima naudoti be licencijos, nurodant nuorodą į originalų šaltinį) [161, 162]. Emocinė būklė įvertinta taikant Geriatrinę depresijos skalę (skalę mokslo tikslams galima naudoti be licencijos, nurodant originalų šaltinį, lietuviška versija prieinama internete: http://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2014/06/1999_1_1_Instrumentuot%C4%97.pdf) [163, 164]. Penki arba daugiau balų buvo laikomi depresiškumo požymiu.

Fizinio aktyvumo lygis įvertintas pagal Senyvų asmenų fizinio aktyvumo skalę (SAFAS) [165], kuri atspindi paskutinių 7 dienų fizinio aktyvumo lygį (skalę mokslo tikslams galima naudoti be licencijos, nurodant originalų šaltinį). Skalė yra sudaryta iš 10 klausimų, kurie vertina namų ruošos, laisvalaikio ir su darbu susijusios veiklos fizinio aktyvumo lygį. Klausimai turi skirtingus įverčius, kurie, vadovaujantis metodine informacija, buvo konvertuoti į balus. Bendra surinktų balų suma atspindi tiriamojo fizinio aktyvumo lygį – kuo didesnis balų skaičius, tuo aukštesnis fizinio aktyvumo lygis.

2.3.2. Antropometriniai matavimai ir fizinės funkcijos vertinimas

Antropometriniai matavimai buvo atlikti naudojant tuos pačius instrumentus visiems tiriamiesiems. Ūgis matuotas stadiometru (*Harpender Stadiometer*, „Holtain limited“, Jungtinė Karalystė), kurį sudaro vertikali liniuotė, pritvirtinta prie sienos, ir judama horizontali galvos atrama, kuri nuleidžiama iki tiriamojo galvos viršaus. Tiriamieji stovėjo nugarą, sėdmenimis ir kulnais atsirėmę į sieną, suglaustomis pėdomis (be avalynės). Vertinta, kad galva yra horizontalioje padėtyje, kai ausies išorinės landos viršutinė briauna ir akies apatinio voko kraštą jungianti menama linija horizontali.

Kūno masė matuota elektroninėmis medicininėmis svarstyklėmis („Radwag“, Lenkija). Matavimo metu tiriamieji buvo tik su apatiniais drabužiais ir be avalynės. Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal formulę: $KMI = \text{kūno masė (kg)} / \text{ūgis}^2 (\text{m}^2)$.

Rankos raumenų jėgos matavimas atliktas naudojant hidraulinį dinamometrą (JAMAR, „Patterson Medical“, Jungtinė Karalystė), vadovaujantis *Southampton* protokolu [166]. Tiriamasis buvo prašomas spausti dinamometrą maksimalia jėga ne trumpiau kaip 2 sekundes. Matavimai atlikti abiem rankomis pakaitomis, po tris kartus kiekvienai rankai. Kiekvieno bandymo rezultatas buvo suapvalintas iki artimiausio kilogramo. Statistinei analizei naudotas didžiausias rezultatas iš visų šešių bandymų.

Fizinei funkcijai vertinti taikytas trumpasis fizinių funkcijų testų rinkinys, sudarytas iš trijų dalių: pusiausvyros testo, eisenos greičio testo ir atsistojimo nuo kėdės testo.

- Pusiausvyros testą sudaro trys padėtys, kuriose vertinamas tiriamojo gebėjimas išlaikyti pusiausvyrą: stovėjimas suglaustomis pėdomis, pusiau tandeminė padėtis ir tandeminė padėtis. Kiekviena padėtis vertinama balais (nuo 0 iki 4) atsižvelgiant į tai, kiek laiko tiriamasis išbūna padėtyje. Maksimali balų suma – 4.
- Eisenos greitis vertinamas atliekant 4 metrų ėjimo testą. Matavimas atliekamas tris kartus, o analizei naudojamas greičiausias rezultatas. Greitis apskaičiuojamas padalijus atstumą (4 metrai) iš laiko (sekundėmis). Maksimali balų suma – 4.
- Atsistojimo nuo kėdės testas atliekamas prašant tiriamojo atsisėsti į kėdę, sukryžiuoti rankas ant krūtinės ir penkis kartus atsisėsti bei atsistoti. Maksimali balų suma – 4.

Visų trijų testų balai sudedami, vertinant bendrą fizinės funkcijos rezultatą. Jei surenkami ≤ 8 balai, fizinė funkcija laikoma sumažėjusia.

2.3.3. Kūno sudėties analizė

Tiriamųjų kūno sudėtis buvo vertinta dvisrautės radioabsorbcimetrijos (angl. *Dual X-ray absorptiometry*, DXA) metodu, taikant iDXA matuoklį („GE Lunar“, JAV). Tyrimo metu tiriamojo prašoma atsigulti ant įrenginio stalo, prieš tai nusivilkus viršutinius drabužius ir nusiavus avalynę. Procedūros trukmė 5–7 min. Tyrimo atlikimo metu gauta apšvita – mažiau nei 3 μ G. Tyrimo metu skenuojamas visas tiriamojo kūnas. Skenavimo metu gauti duomenys apdoroti programine įranga „enCore“ (versija 2004). Analizės metu gaunami duomenys apie kūno sudėtinės dalis: bendrą kūno masę, liesąją masę, riebalų masę, riebalų procentinę dalį. Taip pat pateikiami duomenys atskirai rankoms, kojoms ir liemens sričiai. Kūno sudėties komponentų (liesosios masės, riebalų masės) matavimo rezultatai išreikšti absoliučiais dydžiais (kg) arba procentine išraiška (proc.). Tyrimas atliktas Nacionaliniame osteoporozės centre.

Visi naudoti instrumentai buvo naudojami ir kalibruoti pagal gamintojo instrukcijas.

2.3.4. Bibliometrinė analizė

Šiame darbe, pasitelkus vizualizacijos technologiją *VOSviewer* (angl. *visualization of similarities*, 1.6.19 versija), buvo atlikta bibliometrinė analizė, skirta apibendrinti pasaulines mokslinių tyrimų tendencijas ir įvertinti jų aktualumą sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezės kontekste. Remiantis išsamiais bibliometrinės analizės rodikliais (pvz., publikacijų autoriai, institucijos, žurnalai, pateikti

moksliniai rezultatai) atliktas kiekybinis ir kokybinis šios mokslo srities tyrimų vertinimas.

Analizė atlikta trimis etapais:

- *Duomenų surinkimas.* Į literatūros paiešką įtraukti straipsniai (anglų kalba) apie sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo biožymenis ir molekulinis mechanizmus, kurie buvo publikuoti nuo 1997 iki 2023 metų. Publikacijų ieškota „Web of Science“ (angl. *Science Citation Index Expanded*, WoS), „Scopus“ ir „PubMed“ duomenų bazėse. Taikyta tokia straipsnių paieškos strategija: TITLE-ABS-KEY = ((*physical frailty OR sarcopenia*) AND (*biomarkers*) AND (*molecular mechanism*)). Duomenys išsaugoti .csv arba .txt formatu ir importuoti į bibliometrinės analizės įrankį *VOSviewer*.
- *Duomenų apdorojimas ir analizė.* Atrinktos publikacijos ir duomenys buvo stratifikuoti (suskirstyti) ir sistemingai įvertinti, naudojant „Microsoft Office Excel 2016“ (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Tyrimų skaičius buvo analizuojamas pagal tyrimų sritį, autorius, organizacijas, šalį, žurnalą ir publikacijos metus. Vėliau apskaičiuota kiekvienos kategorijos procentinė dalis nuo bendro straipsnių skaičiaus. Naudojant *VOSviewer*, apdoroti publikacijų metaduomenys, sukurti bibliometriniai tinklai ir klasteriai, atvaizduojantys reikšminių žodžių sąsajas. Vertintas raktažodžių bendro ryšio stiprumo (TLS, angl. *Total Link Strength*) parametras, leidžiantis identifikuoti dažniausiai vartojamus raktažodžius ir dominuojančias temas.
- *Rezultatų interpretacija.* Įvertinti autorių ir institucijų bendradarbiavimo tinklai, citavimo ryšiai, raktažodžių klasteriai. Nustatytos vyraujančios tyrimų kryptys sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezės kontekste.

2.3.5. Kraujo mėginių molekulinė ir genetinė analizė

Plataus masto genomo ir telomerų ilgio tyrimams atlikti buvo paimti veninio kraujo mėginiai. Kraujas buvo paimtas iš alkūninės venos su uždarnos sistemos vakuumine kraujo paėmimo sistema ir sterilia vienkartinė adata su adapteriu, tiesiai į vakuuminius mėgintuvėlius su antikoagulantu EDTA (etilendiamintetraacetatu) (*Beckton-Dickinson*, JAV). Ant mėgintuvėlio buvo užrašomas tiriamojo numeris, mėginio paėmimo data, laikas. Kraujo ėminiai buvo laikomi ir transportuojami vertikaliajoje padėtyje, ne žemesnėje kaip +4 °C ir ne aukštesnėje kaip kambario temperatūroje, vengiant tiesioginių saulės spindulių. Ėminiai į VU MF BMI ŽMGK molekulinės genetikos laboratoriją

buvo pristatomi ne vėliau kaip per 6 val. po paėmimo. Nesant galimybės, ėminiai buvo laikomi +4 °C temperatūroje iki vienos paros. Genetiniai tyrimai atlikti VU MF BMI ŽMGK laboratorijoje vadovaujantis anksčiau aprašyta metodika [167]. Tyrimai apėmė DNR išskyrimą, plataus masto genotipavimą ir santykinio telomerų ilgio nustatymą.

Tiriamųjų DNR (n = 204) buvo išskirta iš veninio kraujo leukocitų naudojantis „PureLink™ Genomic DNA Mini Kit“ („Thermo Fisher Scientific“, JAV) rinkiniu, vadovaujantis gamintojo nurodytu protokolu. DNR koncentracija ir kokybė vertinta „NanoDrop® ND-1000“ spektrofotometru (3 priedas).

DNR mėginių (n = 192) plataus masto genotipavimas atliktas pagal vieno nukleotido polimorfizmo žymenis naudojant lustus *Infinium Global Screening Array-24 v3.0 Kit (Illumina)*. Pirminių duomenų kokybės kontrolė (duomenų normalizavimas, klasterizacija ir genotipų klasifikavimas) ir pirminė analizė atlikta naudojant „GenomeStudio 2.0“ programinę įrangą (4 priedas). Genomo sekų kopijų skaičius ir mozaicizmas nebuvo vertinti.

Tiriamųjų asmenų (n = 197) periferinio kraujo leukocitų santykinio telomerų ilgio (STI) matavimas atliktas taikant kiekybinę realaus laiko polimerazės grandininę reakciją (RL-PGR, 5 priedas) – tai didelio našumo metodas, nereikalaujantis didelių DNR kiekių ir yra patogus didelių imčių epidemiologiniuose tyrimuose. STI nustatymo metodologija pagrįsta Joglekar ir kitų mokslininkų aprašyta RL-PGR metodika [168], kuri buvo optimizuota VU MF BMI ŽMGK laboratorijoje. Tyrime STI buvo vertinamas remiantis amplifikuojamos telomeros ir vienos kopijos geno (žmogaus β-globino, *HBB*) analize, atliekant du pakartojimus. Kaip referentinė-kontrolinė DNR tyrime buvo naudojamas trijų su tyrimu nesusijusių sveikų asmenų DNR mišinys.

RL-PGR tyrimo esmė

Fluorescencinis dažas „SYBR® Green I“ nespecifiškai jungiasi prie dvigrandės DNR. Po kiekvieno RL-PGR ciklo, remiantis didėjančiu fluorescencijos lygiu, nustatomas susidariusio produkto kiekis. Kai fluorescencijos intensyvumas 10 kartų viršija foninį lygį ir pasiekiamas slenkstinis lygis, fiksuojama Ct (angl. *cycle threshold*) vertė, kuri vėliau naudojama STI apskaičiavimui. Siekiant RL-PGR optimizacijos ir kokybiško STI vertinimo, buvo nustatytas telomerų ir *HBB* geno amplifikacijos efektyvumas (E), apskaičiuotas pagal standartinės kreivės nuolydį (angl. *slope*). Šis rodiklis priklauso nuo pasirinktos detekcijos sistemos ir naudojamų pradmenų struktūros, leidžiančios įvertinti galimas mėginių paruošimo klaidas. Reakcijos efektyvumas apskaičiuotas pagal formulę: $E \% = (E - 1) \times 100 \%$. Optimizuotos RL-PGR reakcijos STI vertinimui pasižymėjo 90–110 % efektyvumu ir aukštu standartinės kreivės

determinacijos koeficientu ($R^2 > 0,98$), rodančiu didelį duomenų patikimumą (5 priedas).

2.4. Statistinė analizė

Fenotipinių duomenų normalumas buvo tiriamas naudojant Shapiro ir Wilko testą. Duomenys nebuvo normaliai pasiskirstę, todėl statistinėje analizėje buvo naudojami neparametriniai testai. Tolydieji duomenys buvo pateikti medianomis ir 25–75 procentilėmis. Nominalieji duomenys buvo pateikti dažniais (skaičius, procentinė dalis). Skirtumai tarp tolydžiųjų duomenų grupių vienfaktorinėje analizėje buvo analizuojami naudojant Kruskalo ir Walliso testą, o tarp nominaliųjų duomenų taikant chi kvadrato (angl. *Chi-squared*) testą. Dispersinė analizė ANCOVA buvo taikyta santykinio telomerų ilgio vidurkio skirtumų tarp kontrolinės ir sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupių palyginimui. Koreliacijai tarp dviejų tolydžiųjų kintamųjų nustatyti taikytas Spearmano koreliacijos koeficientas. Koreliacija vertinta kaip labai silpna, jei r mažiau negu 0,2; silpna – jei r reikšmės pateko į intervalą 0,2–0,39; vidutinė – jei r kito tarp 0,4 ir 0,69; stipri – jei r priklausė intervalui 0,7–0,79; labai stipri – jei r buvo daugiau kaip 0,8. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, jeigu paklaidos tikimybės p reikšmė buvo mažesnė negu 0,05 ($p < 0,05$). Logistinė regresija taikyta siekiant nustatyti, kokią įtaką telomerų ilgis turi sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo atsiradimo rizikai. Statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics Windows“ programinės įrangos 30 versiją (IBM, JAV).

Genotipuotų duomenų pirminė analizė ir kokybės kontrolė atlikta „GenomeStudio 2.0“ programine įranga, kurioje yra sukuriama failai (.ped ir .map formatu) tolesnei analizei.

Plataus masto genomo asociacijai nustatyti naudotos plink v.1.07 programinio įrankio komandos --assoc ir --linear. Komandos --assoc (chi kvadrato testas) buvo naudojamos atvejo-kontrolės asociacijų analizėje (binariniais fenotipais). Regresinė analizė --linear komanda buvo taikyta asociacijų su kiekybiniais fenotipais, t. y. kai fenotipas išreiškiamas kaip skaitinė reikšmė (pvz., ūgis, svoris, raumenų jėga ir kt.), analizei. Asociacija genomo mastu laikyta statistiškai reikšminga, jei p reikšmė $< 5 \times 10^{-8}$ ir galbūt statistiškai reikšminga, jei p reikšmė $< 1 \times 10^{-5}$.

Santykinio telomerų ilgio apskaičiavimas atliktas naudojantis „MS Excel“ programa. Pagal dviejų pakartojimų rezultatus kiekvienam DNR mėginiui ir referentinei DNR apskaičiuota vidutinė C_t reikšmė ($C_{t_{vid}}$) ir standartinis nuokrypis. Viso tyrimo metu išlaikyta tokia pati slenkstinio lygio vertė – 0,2. Kiekvieno tiriamojo telomeroms ir referentiniam *HBB* genui pagal formulę apskaičiuojama ΔC_t :

$$\Delta Ct = Ct_{vid.}(refrentinėsDNR) - Ct_{vid.}(mėginio).$$

Apskaičiuotas santykinis telomerų ilgis (STI):

$$STL = \Delta \Delta Ct = \frac{E(telomerų)^{\Delta Ct(telomerų)}}{E(HBB)^{\Delta Ct(HBB)}}.$$

Kiekvienam mėginiui ir referentinei DNR pagal formulę apskaičiuotas ΔCt :

$\Delta Ct = Ct_{vid.}(HBB) - Ct_{vid.}(telomerų)$. Apskaičiuotas santykinis telomerų ilgis (STI): $STL = \Delta \Delta Ct = \Delta Ct(mėginio) - \Delta Ct(referentinės DNR)$.

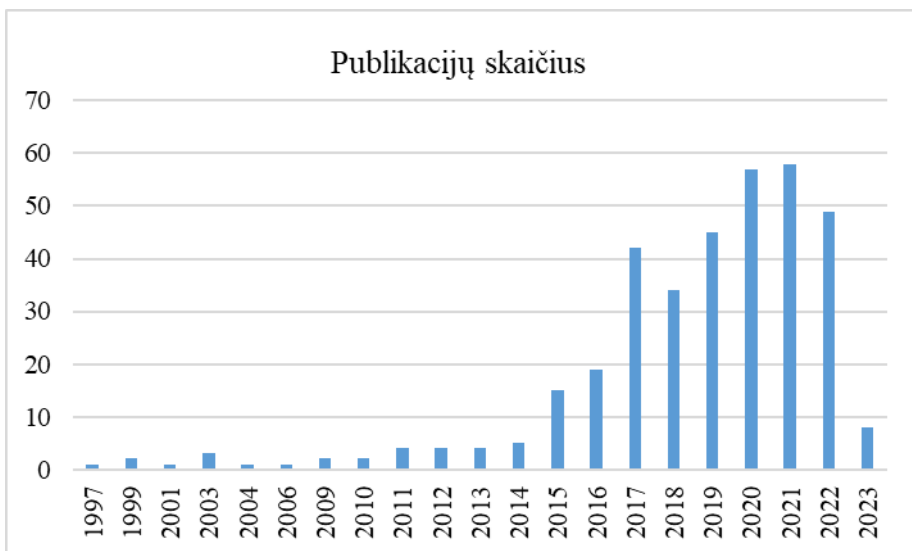
3. REZULTATAI

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti genomo ir fenomo ypatumus, būdingus sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui senyvo amžiaus asmenų populiacijoje. Pirmiausia, pasitelkus bibliometrinę analizę, buvo apžvelgti naujausi mokslinių tyrimų duomenys apie molekulinis mechanizmus ir biožymenis, susijusius su šiomis būklėmis. Darbo metu buvo sistemingai surinkti ir išanalizuoti tiriamųjų fenotipo duomenys, atlikta plataus masto viso genomo asociacijos analizė (GWAS) ir telomerų ilgio tyrimas, siekiant identifikuoti genetinius veiksnis, susijusius su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipiniais požymiais.

3.1. Bibliometrinės analizės rezultatai

Taikant bibliometrinės analizės įrankį *VOSviewer* ir remiantis nustatytais analizės rodikliais, buvo atlikta pasaulio mokslinių publikacijų analizė, siekiant nustatyti tyrimų tendencijas, aktualumą ir reikšmę sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezės kontekste.

Paieška „Web of Science“ (*WoS*) duomenų bazėje pagal raktažodžius „frailty“ ir „sarcopenia“ pateikė 359 publikacijas, paskelbtas laikotarpiu nuo 1997 metų (pirmoji publikacija) iki 2023 metų gegužės mėn. Reikšmingas ir nuoseklus publikacijų skaičiaus didėjimas prasidėjo 2015 metais (1 pav.) ir apėmė 15 skirtingų *WoS* indeksuojamų žurnalų. Daugiausia straipsnių paskelbė žurnalas „*Aging Clinical and Experimental Research*“ (21 publikacija), „*Experimental Gerontology*“ (16 publikacijų), „*Nutrients*“ (13 publikacijų) ir „*Journal of Nutrition, Health & Aging*“ (11 publikacijų). Analizėje publikacijas, kilmės šalis ir tyrimų institucijos buvo nustatytos pagal pirmąjį straipsnio autorių. Aktyviausiai publikavo mokslininkai iš Jungtinių Amerikos Valstijų (82 publikacijos), Italijos (80 publikacijų) ir Japonijos (45 publikacijos).



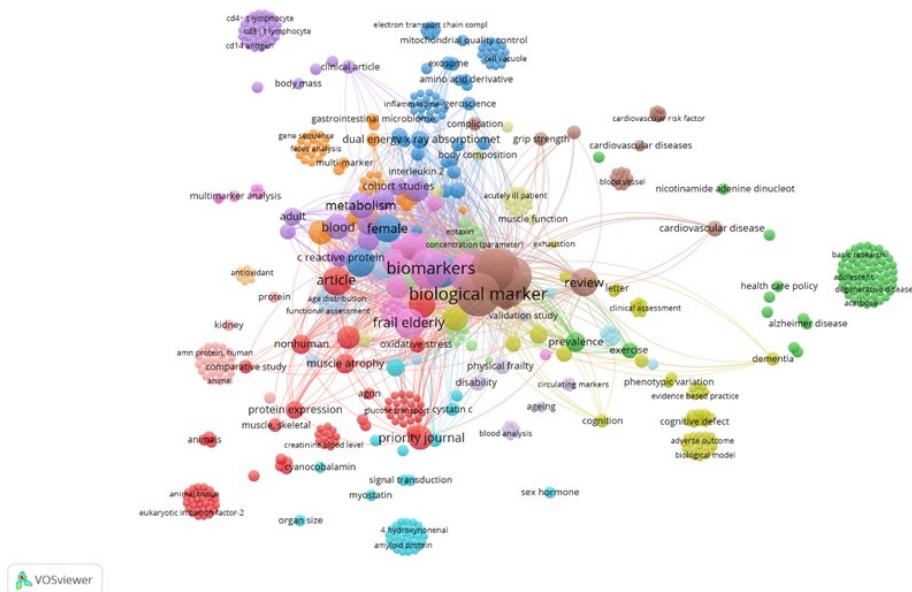
1 pav. Publikacijų sarkopenijos ir išsekimo sindromo tematika daugėjimo tendencijos (*WoS* duomenų bazė, žiūrėta 2023 m. gegužės mėn.).

Kadangi pagrindinė bibliometrinės analizės tematika buvo sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezė, t. y. biožymenų ir molekulinų mechanizmų identifikavimas, atliktas papildomas publikacijų filtravimas pagal raktažodį „biomarkers“. Tai sumažino analizuojamų straipsnių skaičių iki 44. Papildoma užklausa pagal raktažodį „molecular mechanism“ *WoS* duomenų bazėje pateikė tik 4 publikacijas. Tokia pati analizė buvo atlikta ir *PubMed* bei *Scopus* duomenų bazėse, apimant 25 metų laikotarpį (1997–2023 m.). Dažniausiai cituojami straipsniai *PubMed* ir *Scopus* duomenų bazėse sutapo su dažniausiai cituojamomis *WoS* publikacijomis. Esminių skirtumų tarp pagrindinių tyrimų temų ar autorių nenustatyta, tačiau publikacijų skaičius skyrėsi: *WoS* duomenų bazėje pagal raktažodžius „biomarkers“ ir „molecular mechanisms“ rasti tik 4 straipsniai, *Scopus* pateikė 38, o *PubMed* – 35 straipsnius. Dėl šios priežasties raktažodžių, terminų ir jų prasminių ryšių analizei buvo pasirinkti *Scopus* duomenų bazės rezultatai. Analizės tikslas buvo nustatyti glaudžius ryšius tarp biožymenų raktažodžių ir kontekstų, su kuriais jie reikšmingai susiję pagal nagrinėjamą temą.

I kartu pasitaikančių reikšminių žodžių sąsajų analizę iš viso buvo įtraukta 640 raktažodžių (reikšminių terminų), kurie buvo suskirstyti į 5 pagrindinius semantinius klasterius pagal sarkopeniją ir išsekimo sindromo tematiką: 1) metabolizmas ir lėtinės ligos (įskaitant demenciją, širdies ir kraujagyslių ligas bei kitas su medžiagų apykaita susijusias patologijas); 2)

biologinis modelis ir senėjimas (apimant ląstelių senėjimą, mikrobiomo pokyčius); 3) skeleto raumenys ir jų atrofija; 4) kūno sudėtis (įskaitant kūno masę, raumenų masę, riebalų masę, kaulų mineralinį tankį); 5) uždegimas, signalų transdukcija ir baltymų raiška (apimant miokinus, tokius kaip interleukinai, miostatinas ir kt.).

Bibliometrinis raktinių žodžių tinklas grafiškai pavaizduotas naudojant *VOSviewer* programą (2 pav.). Klasterių apskritimų ir žymėjimų (raidžių) dydis atspindi elementų svorį – kuo reikšmingesnis terminas, tuo didesnis jo vizualinis atvaizdas. Atstumai tarp atskirų elementų rodo jų tarpusavio ryšių stiprumą (kuo trumpesnis atstumas tarp dviejų mazgų, tuo dažniau šie raktažodžiai pasitaiko kartu). Interaktyvi vizualizacija leidžia išskirti potinklius ir analizuoti semantinius klasterius detaliau.

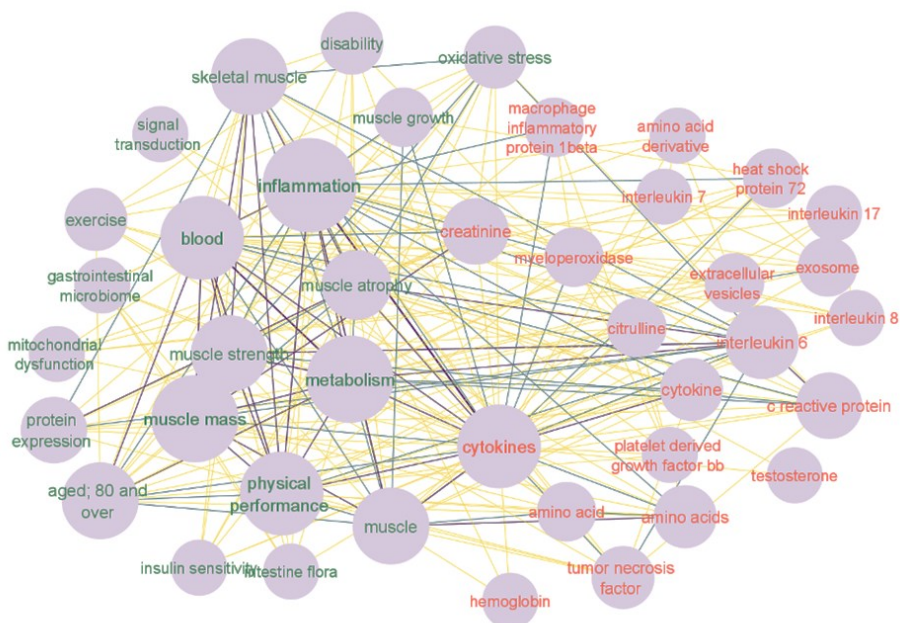


2 pav. Bibliometrinis reikšminių žodžių tinklas, grafiškai atvaizduotas naudojant *VOSviewer* programą. Sudaryta pagal *Scopus* duomenų bazės informaciją (2023 m. gegužės mėn). Klasterių apskritimų dydis parodo elementų reikšmingumą (didesnis apskritimas rodo didesnę reikšmingumą). Atstumai tarp atskirų apskritimų atspindi jų tarpusavio ryšių stiprumą (kuo trumpesnis atstumas tarp dviejų apskritimų, tuo dažniau šie raktažodžiai pasitaiko kartu).

Taigi klasteriai ir juos sudarantys raktiniai žodžiai suformavo temines grupes, apibrėžiančias tyrimų sritis. Šios sritys priklauso nuo raktažodžių pasikartojimo dažnumo ir bendro ryšio stiprumo, vertinamo pagal TLS parametą.

Įdomu, kad keli semantinių klasterių grupės raktažodžiai buvo susieti su „*proteomika*“ bei įvairiais genetiniais terminais, tokiais kaip „*genas*“, „*genų raiška*“, „*genų seka*“, „*genetinis polimorfizmas*“, „*viso genomo asociacijų tyrimas*“, ir buvo siejami su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipu. Šie raktažodžiai pasirodė tik keliuose naujausiuose straipsniuose, publikuotuose 2017–2023 metų laikotarpiu.

Darbo metu į analizę buvo įtraukti tik tie raktiniai žodžiai, kurie straipsniuose pasirodė kartu bent du kartus. Siekiant ištirti biožymenų raktažodžių ryšius su kitais terminais, buvo taikyta tinklų analizė. Raktinių žodžių ryšių tinklas buvo sudarytas naudojant „Cytoscape v.3.9“ programą. Tinklo raktažodžiai buvo rankiniu būdu klasifikuoti kaip „*biovienetai*“ (angl. *bioentity*) ir „*procesai*“ (angl. *process*). Biovieneto žymė buvo suteikta terminams, reprezentuojantiems biologines molekules, tokiems kaip „*kreatininas*“, „*aminorūgštys*“, „*citokinai*“, „*citulinas*“, „*interleukinas*“ ir kt. (1 klasteris) (3 pav.). Fiziologinio proceso žymė buvo priskirta terminams „*uždegimas*“, „*metabolizmas*“, „*negalia*“, „*oksidacinis stresas*“ ir kitiems, atspindintiems organizmo funkcijas ir procesus, kuriems gali turėti įtakos biovienetai (2 klasteris). Tolesnei analizei buvo atrinkti 45 pagrindiniai terminai, kurie vizualizuoti kaip mazgai 3 paveiksle.



3 pav. Bibliometrinis tinklas, sudarytas iš dviejų klasterių: raudonasis klasteris (raudonai paryškintas šriftas apskritimuose) žymi biožymenis, o žaliasis klasteris (žaliai paryškintas šriftas apskritimuose) – fiziologinius procesus. Mazgų dydis yra proporcingas raktažodžio pasirodymo dažnumui, o jungiančių linijų intensyvumas atspindi raktažodžių porų pasitaikymo kartu dažnį.

Kontekstai, kuriuose pasirodo pavieniai biovienetų ir procesų raktažodžiai, buvo sudaryti iš tiesiogiai su konkrečiu raktažodžiu (klasterio mazgu) susijusių kaimyninių terminų. Trys dažniausiai pasikartojantys terminai buvo „uždegimas“ („*inflammation*“), „metabolizmas“ („*metabolism*“) ir „citokinai“ („*cytokines*“). Biovienetas „citokinai“ buvo susietas su visais kitais raktažodžių mazgais (3 pav.). Kiti teminiai raktažodžiai formavo specifiskesnius ryšius. Pavyzdžiui, raktažodis „kreatininas“ („*creatinine*“) buvo susijęs su „uždegimu“, „griaučių raumenimis“, „raumenų jėga“, „raumenų mase“, „oksidaciniu stresu“ ir „metabolizmu“. Raktažodis „šiluminio šoko baltymas 72“ („*heat shock protein 72*“) buvo susijęs su „raumenų atrofija“, „raumenų augimu“, „uždegimu“, „metabolizmu“. Įdomu, kad raktažodžiai „virškinimo trakto mikrobiomas“ („*gastrointestinal microbiome*“) ir „žarnyno flora“ („*intestine flora*“) buvo susiję su „raumenų mase“, „metabolizmu“, „fizinio pajėgumu“, „uždegimu“, „senėjimu“ ir tik su vienu biovienetu – „citokinais“.

Kartu pasitaikančių raktažodžių (terminų ir jų prasminių ryšių) analizė suteikė vertingos informacijos apie sarkopenijos ir išsekimo sindromo molekulinis mechanizmus ir biožymenis, kurie aptariami mokslinėje literatūroje. Kadangi analizuojamų raktažodžių skaičius nebuvo didelis, visi ryšiai buvo išsamiai ištirti. Jie pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Teminiai biožymenys ir procesai, susiję su sarkopenijos ir išsekimo sindromo patogenezė.

Biožymuo (klasterio biovienetas)	Ryšio stiprumas, TLS	Žymenys ir fiziologiniai procesai, siejami su biožymeniu	Literatūros šaltiniai
Citokinai	470	IL-6, miostatinas, mitochondrijų disfunkcija, proteomika, baltymų raiška, baltymų degradacija, skeleto raumenys, fizinis pajėgumas, raumenų masė, raumenų jėga, raumenų atrofija, uždegimas, oksidacinis stresas, metabolizmas, jautrumas insulinui, negalia, patofiziologija	[169–183]
Interleukinas 6	356	Citokinai, CRB, kreatininas, TNF, proteomika, baltymų raiška, baltymų degradacija, uždegimas, oksidacinis stresas, metabolizmas, jautrumas insulinui, fizinis pajėgumas, skeleto raumenys, raumenų atrofija, raumenų jėga, plaštakos jėga, raumenų masė, kūno sudėtis, patofiziologija, senėjimas	[154, 155, 162, 163, 165, 168, 169]
C reaktyvusis baltymas	259	TNF, IL-6, citokinai, uždegimas, metabolizmas, proteomika, baltymų raiška, baltymų degradacija, oksidacinis stresas, fizinis pajėgumas, skeleto raumenys, raumenų jėga, raumenų atrofija	[155, 162, 165, 168, 170]
Kreatininas	249	Citokinai, skeleto raumenys, raumenų masė, raumenų jėga, uždegimas, oksidacinis stresas, metabolizmas, 80 metų ir vyresni asmenys, patofiziologija	[154, 157, 160, 163, 171–173]
Tumoro nekrozės faktorius	203	CRB, cistatinas C, uždegimas, raumenų atrofija, fizinis pajėgumas, raumenų jėga, labai senyvi žmonės	[155, 160, 163, 165, 168, 169, 174]
Aminorūgštys	185	Citokinai, citrulinas, asparto rūgštis, asparaginas, metabolizmas, uždegimas, raumenų masė, fizinis pajėgumas, labai senyvi, 80 metų ir vyresni asmenys	[154, 155, 159, 169, 173, 175, 176]
Citrulinas	150	Citokinai, mieloperoksidazė, HSP72, metabolizmas, uždegimas, raumenų jėga, raumenų masė, fizinis pajėgumas, metabolomika, labai senyvi žmonės	[154, 164, 176]

Biožymuo (klasterio biovienetas)	Ryšio stiprumas, TLS	Žymenys ir fiziologiniai procesai, siejami su biožymeniu	Literatūros šaltiniai
Mieloperoksidazė (MPO)	148	Citokinai, IL-17, HSP72, MIP-1 α , PDGF-BB, citrulinas, uždegimas, fizinis pajėgumas, 80 metų ir vyresni asmenys	[154, 164, 170]
Šilumos šoko baltymas 72	139	Mieloperoksidazė, raumenų atrofija, raumenų augimas, uždegimas, metabolizmas, patofiziologija, 80 metų ir vyresni asmenys	[154, 164, 176]
Makrofagų uždegiminis baltymas-1 beta	134	Citokinai, PDGF-BB, uždegimas, labai senyvi, 80 metų ir vyresni asmenys	[158, 159, 164, 165, 170]
Interleukinas 17	114	Citokinai, IL-8, mieloperoksidazė, fizinis pajėgumas, uždegimas, senėjimas	[154, 170]
Interleukinas 7	112	Citokinai, mitochondrijų disfunkcija, metabolomika, uždegimas, ekstraląstelinės pūslelės, senėjimas	[154, 158]
Hemoglobinas	99	Citokinai, MIP-1 α , metabolomika, raumenys, uždegimas	[155, 157, 160, 169]
PDGF-BB	85	Citokinai, mieloperoksidazė, MIP-1 α , uždegimas, senėjimas	[164, 170]

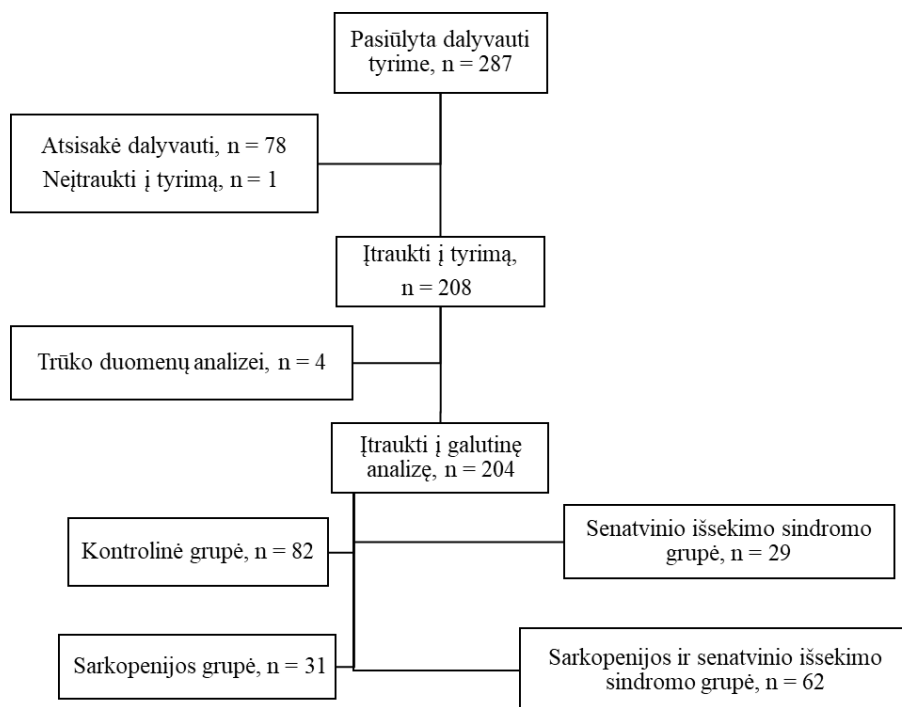
TLS – bendras raktažodžių ryšio stiprumas (angl. *Total Link Strength*); IL – interleukinas; CRB – C reaktyvusis baltymas; TNF – tumoro nekrozės faktorius; HSP72 – šiluminio šoko baltymas 72 (angl. *Heat Shock Protein 72*); MIP-1 α – makrofagų uždegiminis baltymas-1 alfa (angl. *Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha*); PDGF-BB – trombocitų kilmės augimo faktorius BB (angl. *Platelet-Derived Growth Factor BB*).

Dažniausiai literatūroje minimi biožymenys, siejami su uždegiminiais procesais, oksidaciniu stresu, medžiagų apykaitos pokyčiais, raumenų mase ir funkcija, fiziniu aktyvumu bei pajėgumu, taip pat su senėjimo biologiniais mechanizmais. Šie aspektai atspindi kompleksinį sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patofiziologinį pagrindą ir gali būti reikšmingi tolesnių tyrimų kontekste.

Apibendrinant galima teigti, kad pastaraisiais metais mokslinis susidomėjimas sarkopenijos ir išsekimo sindromo patogenezės tematika didėjo eksponentiškai. Laikui bėgant vis daugiau dėmesio buvo skiriama uždegiminiams procesams, ir tikėtina, kad būsimi tyrimai koncentruosis į miokinus – citokinus ir mažos molekulinės masės baltymus, kuriuos sintetina ir išskiria griaučių raumenys. Be to, proteomikos duomenys ir genetiniai veiksniai yra glaudžiai susiję su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipu bei šių būklių patogeneze.

3.2. Tiriamųjų grupių bendrųjų savybių palyginimo rezultatai

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta 287 senyvo amžiaus asmenims, iš kurių 78 atsisakė dalyvauti. Vienas tiriamasis neatitiko įtraukimo kriterijų (buvo jaunesnis nei 65 metų). Dėl duomenų trūkumo apie sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo diagnozę į galutinę duomenų analizę nebuvo įtraukti 4 tiriamieji (4 pav.). Iš viso į galutinę duomenų analizę įtraukti 204 tiriamieji, iš jų 43 (21,1 proc.) vyrai ir 161 (78,9 proc.) moteris.



4 pav. Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą ir pasiskirstymo pagal grupes schema.

Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 83 metai (77–87 metų intervale), jausias dalyvis – 65 metų, o vyriausias – 98 metų. Vyrų amžiaus mediana – 82 (74–86) metai, o moterų – 83 (78–87) metai. Iš viso į kontrolinę grupę (neturėjusių nei sarkopenijos, nei senatvinio išsekimo sindromo) buvo įtraukti 82 asmenys: 17 (20,73 proc.) vyrų ir 65 (79,27 proc.) moterų. Sarkopenija pagal EWGSOP2 kriterijus buvo nustatyta 93 tiriamiesiems: 25 (26,88 proc.) vyrams ir 68 (73,12 proc.) moterims. Senatvinis išsekimo sindromas, vertintas pagal Friedo kriterijus, nustatytas 91 tiriamajam: 23 (25,27 proc.) vyrams ir 68 (74,73 proc.) moterims. Abu sindromai (tiek sarkopenija, tiek senatvinis išsekimo sindromas) buvo

nustatyti 62 tiriamiesiems: 22 (35,48 proc.) vyrams ir 40 (64,52 proc.) moterims. Kadangi šie tiriamieji buvo įtraukti į kombinuotą grupę, tik sarkopenijos grupėje liko 31 tiriamasis, o tik senatvinio išsekimo sindromo grupėje – 29 tiriamieji.

Informacija apie tiriamųjų sociodemografinius duomenis pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Sociodemografinė tiriamųjų informacija.

Sociodemografiniai rodikliai	Visi tiriamieji (n = 204)	Kontrolinė grupė (n = 82)	Sarkopenijos grupė (n = 31)	Senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 29)	Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 62)	p vertė
Moteriškoji lytis (proc.)	161 (78,9)	65 (79,3)	28 (90,3)	28 (96,6)	40 (64,5)	0,001
Gyvena mieste (proc.)	172 (84,3)	71 (86,6)	24 (77,4)	23 (79,3)	54 (87,1)	0,504
Gyvenamasis būstas:						
Butas (proc.)	156 (76,5)	63 (76,8)	22 (71)	22 (75,9)	49 (79)	0,859
Namas (proc.)	48 (23,5)	19 (23,2)	9 (29)	7 (24,1)	13 (21)	
Su kuo gyvena:						
Vienas (-a) (proc.)	92 (45,1)	41 (50)	10 (32,3)	15 (51,7)	26 (41,9)	0,066
Su sutuoktiniu (-e) / partneriu (-e) (proc.)	51 (25)	26 (31,7)	7 (22,6)	4 (13,8)	14 (22,6)	
Su sūnumi / dukteria (proc.)	14 (6,9)	3 (3,7)	5 (16,1)	0	6 (9,7)	
Su sūnaus / dukters šeima (proc.)	47 (23,1)	12 (14,6)	9 (29)	10 (34,4)	16 (25,8)	
Šeiminė padėtis:						
Vedęs / ištekėjusi / turi partnerį (-ę) (proc.)	49 (24)	26 (31,7)	7 (22,6)	4 (13,8)	12 (19,4)	0,004
Išsiskyręs (-usi) (proc.)	7 (3,4)	7 (8,5)	0	0	0	
Nevedęs / netekėjusi (proc.)	3 (1,5)	0	2 (6,5)	0	1 (1,6)	
Našlys (-ė) (proc.)	145 (71,1)	49 (59,8)	22 (71)	25 (86,2)	49 (79)	
Išsilavinimas:						
Pradinis (proc.)	1 (0,5)	1 (1,2)	0	0	0	0,472
Pagrindinis (proc.)	4 (2)	2 (2,4)	8 (25,8)	1 (3,4)	1 (1,6)	
Vidurinis (proc.)	41 (20,1)	10 (12,2)	6 (19,4)	6 (20,7)	17 (27,4)	
Specialusis vidurinis (proc.)	27 (13,2)	10 (12,2)	4 (12,9)	5 (17,2)	6 (9,7)	
Aukštesnysis (proc.)	46 (22,5)	18 (22)	0	8 (27,6)	16 (25,8)	
Aukštasis neuniversitetinis (proc.)	23 (11,3)	8 (9,8)	6 (19,4)	3 (10,3)	6 (9,7)	
Aukštasis universitetinis (proc.)	62 (30,4)	33 (40,2)	7 (22,6)	6 (20,7)	16 (25,8)	
Darbo padėtis:						
Dirbantis (-i) visą darbo dieną (proc.)	4 (2)	4 (4,9)	0	0	0	0,03
Dirbantis (-i) ne	5 (2,5)	5 (6,1)	0	0	0	

Sociodemografiniai rodikliai	Visi tiriamieji (n = 204)	Kontrolinė grupė (n = 82)	Sarkopenijos grupė (n = 31)	Senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 29)	Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 62)	p vertė
visą darbo dieną (proc.)						0,011
Pensininkas (-ė) (proc.)	195 (95,6)	73 (89)	31 (100)	29 (100)	62 (100)	
Mėnesio pajamų mediana, Eur	700 (631,5–800)	700 (600–800)	800 (700–900)	700 (607,5–700)	800 (630–900)	

p vertė – lyginant kontrolinę, sarkopenijos, senatvinio išsekimo sindromo ir sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupes. Mėnesio pajamų medianų palyginimui taikytas Kruskalo ir Walliso testas, o kitų kintamųjų palyginimui taikytas chi kvadrato testas.

Lyginant sociodemografinius duomenis tarp tiriamųjų grupių, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta šiose kategorijose: gyvenamoji vieta, gyvenimo kartu aplinkybės ir išsilavinimas. Tarp grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi moterų skaičius – sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse moterų buvo gerokai daugiau nei vyrų. Analizuojant šeiminių sudėtį nustatyta, kad visi išsiskyrę tiriamieji buvo kontrolinėje grupėje. Be to, šioje grupėje buvo daugiau nevedusių ar netekėjusių asmenų, o našlių skaičius buvo didesnis sergančiųjų grupėse. Vertinant darbo padėtį, pastebėta, kad dirbančių tiriamųjų buvo tik kontrolinėje grupėje, o visose sergančiųjų grupėse visi tiriamieji buvo išėję į pensiją. Didesnės mėnesio pajamos buvo sarkopenijos bei sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse, palyginti su kitomis grupėmis.

Analizuojant gyvenimo būdo veiksnus, nustatyta, kad 163 (79,9 proc.) tiriamieji nurodė niekada nerūkę, 35 (17,2 proc.) – rūkė anksčiau, o 6 (2,9 proc.) tiriamieji nurodė, kad rūko ir dabar. Vertinant alkoholio vartojimą, dauguma tiriamųjų (n = 159, 77,9 proc.) nurodė, kad nevartoja alkoholio, o 45 (22,1 proc.) – kad vartoja. Tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingų skirtumų pagal rūkymo ar alkoholio vartojimo įpročius nenustatyta.

Bendroji tiriamųjų klinikinių charakteristikų ir antropometrinių rodiklių informacija pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. Tiriamų asmenų antropometriniai ir klinikiniai duomenys.

Klinikinė charakteristika	Visti tiriamieji (n = 204)	Kontrolinė grupė (n = 82)	Sarkopenijos grupė (n = 31)	Senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 29)	Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 62)	p vertė
Amžius, metai	83 (77–87)	79 (72,75–84,25)	83 (80–88)	84 (78–88,5)	86 (82–89,25)	< 0,001
Ūgis, cm	167 (163–172)	167,75 (164–172,25)	166 (162–169)	163,5 (161,5–168)	169 (163,5–176,72)	0,005
Kūno masė, kg	67,3 (59,7–78,5)	73,3 (64,07–82)	61,3 (57,8–69,3)	67,3 (60,5–85,8)	61,4 (53,8–77,1)	< 0,001
KMI, kg/m ²	24 (21,59–26,97)	25,24 (23,96–27,6)	22,02 (21,3–23,56)	24,64 (22,71–31,37)	21,55 (19,73–24,71)	< 0,001
Ligos, skaičius	7 (4–9)	4 (3–6,25)	7 (5–9)	8 (6–9,5)	8 (6–10)	< 0,001
Chirurginės procedūros, skaičius	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (0–1)	1 (0–2)	0,426
Medikamentai, skaičius	6 (4–8)	5 (–7)	7 (5–10)	8 (5,5–10)	6 (3,75–8)	< 0,001
Polifarmacija (%)	113 (55,4)	37 (45,1)	22 (71)	22 (75,9)	32 (51,6)	0,008
Griuvimai, skaičius	1 (1–2)	0 (0–1)	1 (0–1)	2 (1–3)	2 (1–3)	< 0,001
MNA, balai	11 (9–14)	14 (12–14)	11 (10–13)	9 (8–11,5)	8 (7–10)	< 0,001
Psichoemocinė būklė						
TBPT, balai	27 (24–29)	28 (27–30)	25 (24–29)	25 (23–27,5)	25 (23–26)	< 0,001
GDS, balai	3 (0–5)	1,5 (0–3)	4 (0–6)	4 (2–6)	4 (0–6)	< 0,001
Savarankiškumas						
KVA, balai	6 (4–6)	6 (4–6)	6 (4–6)	5 (3–6)	3 (1–4,25)	< 0,001
IKVA, balai	5 (2–8)	8 (7–8)	5 (3–7)	3 (2–5)	2 (1–2,25)	< 0,001

KMI – kūno masės indeksas; MNA – trumpasis mitybos būklės vertinimas; TPBT – trumpasis protinės būklės tyrimas; GDS – geriatrinė depresijos skalė; KVA – kasdienės veiklos anketa; IKVA – instrumentinė kasdienės veiklos anketa. p vertė – lyginant kontrolinę, sarkopenijos, senatvinio išsekimo sindromo bei sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupes. Polifarmacijos palyginimui taikytas chi kvadrato testas, o kitų kintamųjų medianų palyginimui taikytas Kruskalo ir Walliso testas.

Lyginant tiriamųjų grupes, nustatyta, kad kontrolinėje grupėje tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai jaunesni, jų kūno masė buvo didesnė negu tiriamųjų, patekusių į sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupes (4 lentelė). Be to, kontrolinės grupės tiriamųjų KMI atitiko antsvorio kategoriją. Kontrolinės grupės tiriamieji turėjo mažiau diagnozuotų ligų ir vartojo mažiau medikamentų negu sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupių tiriamieji. Polifarmacijos paplitimas kontrolinėje grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis negu sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupėse. Be to, senatvinio išsekimo sindromo bei sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse griuvimų dažnis buvo didesnis nei kontrolinėje grupėje. Analizuojant mitybos būklę, nustatyta, kad tik kontrolinės grupės tiriamieji pagal trumpojo mitybos būklės vertinimo metu surinktų balų skaičių pateko į normalios mitybos kategoriją. Kitų grupių tiriamieji pagal surinktų balų skaičių pateko į mitybos nepakankamumo rizikos arba mitybos nepakankamumo grupes. Iš visų tiriamųjų 90 (44,1 proc.) pateko į mitybos nepakankamumo rizikos grupę, o 24 (11,8 proc.) – į mitybos nepakankamumo grupę. Nors tarp grupių skyrėsi pažintinių funkcijų lygis, kontrolinėje grupėje jis buvo aukštesnis nei kitose grupėse, tačiau visose grupėse trumpojo protinės būklės tyrimo balai buvo normos ribose. Depresiško požiūrio požymiai buvo labiau išreikšti sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupėse, palyginti su kontroline grupe, bet nė vienoje grupėje geriatrinės depresijos skalės balų mediana nesiekė ribinės 5 balų sumos, kai galima įtarti depresiją. Savarankiškumo lygis tarp grupių irgi skyrėsi. Labiau nepriklausomi ar savarankiškesni buvo kontrolinės ir sarkopenijos grupių tiriamieji, o senatvinio išsekimo sindromo grupėje ir kombinuotoje grupėje tiriamųjų savarankiškumas buvo mažesnis. Ypač ženklus nepriklausomumo sumažėjimas aptiktas kombinuotoje sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėje.

Taigi kontrolinės grupės tiriamieji (kuriems nebuvo nei sarkopenijos, nei senatvinio išsekimo sindromo) turėjo mažiau diagnozuotų ligų ir vartojo mažiau vaistų. Griuvimų bei depresiško požiūrio dažniau pasitaikė sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupėse. Savarankiškumo lygis taip pat skyrėsi tarp grupių – kontrolinės ir sarkopenijos grupių tiriamieji pasižymėjo didesniu savarankiškumu, o ryškiausias savarankiškumo sumažėjimas buvo aptiktas kombinuotoje grupėje, kurioje tiriamieji turėjo ir sarkopeniją, ir senatvinį išsekimo sindromą.

3.3. Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipo duomenų analizės rezultatai

Siekdami nustatyti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipo bruožus, išskyrėme šių būklių vertinimo komponentus ir palyginome jų pasiskirstymą tarp visų tiriamųjų grupių. 6 lentelėje pateikti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipinių rodiklių palyginimo rezultatai tarp tiriamųjų grupių.

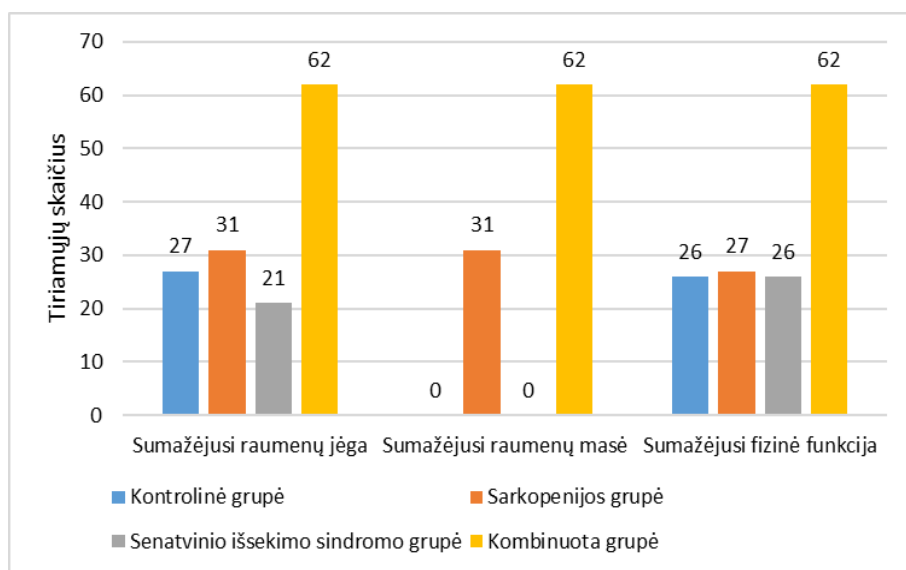
6 lentelė. Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipinių rodiklių palyginimo rezultatai.

Tirti rodikliai	Visi tiriamieji (n = 204)	Kontrolinė grupė (n = 82)	Sarkopenijos grupė (n = 31)	Senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 29)	Sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 62)	p vertė
Sarkopenijos rodikliai						
Rankos raumenų jėga, kg	14 (12–23,5)	21 (14–29,25)	14 (12–14)	14 (12–16)	12 (9,5–18,5)	< 0,001
Liesoji masė, kg	39,01 (32,96–43,31)	41,95 (39,57–46,22)	34,73 (32,21–38,72)	38,98 (34,07–45,26)	34,72 (30,2–39,64)	< 0,001
Galūnių skersaruožių raumenų masė, kg	18,09 (15,31–21,63)	20,97 (18,68–22,93)	14,75 (14,31–15,63)	17,44 (15,9–20,54)	15,51 (14,5–19,53)	< 0,001
Skersaruožių raumenų masės indeksas, kg/m ²	6,4 (5,47–7,43)	7,41 (6,85–8,24)	5,44 (5,37–5,47)	5,98 (5,89–7,79)	5,47 (5,42–6,28)	< 0,001
Eisenos greitis, m/s	0,68 (0,53–0,84)	0,85 (0,75–0,95)	0,78 (0,76–0,79)	0,63 (0,48–0,68)	0,52 (0,48–0,59)	< 0,001
TFFT, balai	8,5 (6–10)	10 (9–12)	10 (9–10)	6 (4–8)	6 (4–7)	< 0,001
Senatvinio išsekimo sindromo rodikliai						
Nevalingas kūno masės mažėjimas (%)	23 (11,3)	5 (6,1)	9 (29,03)	10 (34,5)	8 (12,9)	< 0,001
Nuovargis (%)	60 (29,4)	7 (8,5)	8 (25,8)	26 (89,7)	27 (43,5)	< 0,001
Rankos raumenų jėga, kg	14 (11,3–22)	20 (14–28)	14 (12–14)	13,33 (11,34–15,38)	12 (8,5–17,66)	< 0,001
Eisenos greitis, m/s	0,68 (0,63–0,82)	0,83 (0,71–0,95)	0,77 (0,76–0,79)	0,61 (0,47–0,68)	0,52 (0,47–0,59)	< 0,001
SAFAS, balai	35 (27–76)	76 (51–105)	35 (30–59)	25 (21–42)	27 (25–30)	< 0,001

TFFT – trumpasis fizinių funkcijų testų rinkinys; SAFAS – senyvų asmenų fizinio aktyvumo skalė. p vertė gauta lyginant kontrolinę, sarkopenijos, senatvinio išsekimo sindromo ir sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupes. Visų komponentų medianų palyginimui taikytas Kruskalo ir Walliso testas, išskyrus nevalingo kūno masės mažėjimo ir nuovargio komponentus, kurių palyginimui taikytas chi kvadrato testas.

Šeštoje lentelėje pateikti duomenys rodo, kad tarp kontrolinės grupės ir sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi sarkopenijos vertinimo rodiklių (rankų raumenų jėgos, skersaruožių raumenų masės indekso ir eisenos greičio) medianos. Nustatytas ir kitų raumenų masę atspindinčių rodiklių, tokių kaip liesoji kūno masė ir galūnių skersaruožių raumenų masė, reikšmingas sumažėjimas ne tik sarkopenijos, bet ir senatvinio išsekimo sindromo grupėje. Fizinė funkcija buvo vertinta ne tik eisenos greičiu, bet ir trumpuoju fizinių funkcijų testų rinkiniu, kurio rodikliai taip pat buvo mažesni senatvinio išsekimo sindromo ir kombinuotoje (sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo) grupėje. Be to, išryškėjo statistiškai reikšmingi senatvinio išsekimo sindromo vertinimo komponentų skirtumai tarp grupių: kontrolinėje grupėje visų penkių komponentų rodikliai buvo geresni nei sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo grupėse.

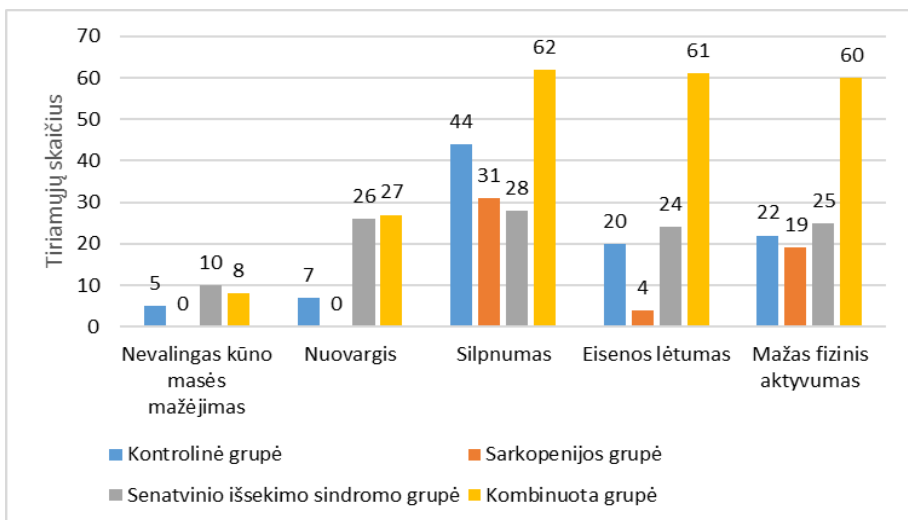
Sarkopenijos fenotipinių rodiklių (raumenų jėga, raumenų masė ir fizinė funkcija) pasiskirstymas tarp tiriamųjų pateiktas 5 paveiksle.



5 pav. Sarkopenijos fenotipinių rodiklių pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių.

Iš 5 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad dažniausiai tiriamiesiems buvo nustatyta sumažėjusi raumenų jėga (69,1 proc. visų tyrimo dalyvių). Sumažėjusi fizinė funkcija nustatyta šiek tiek daugiau nei pusei tiriamųjų (54,4 proc.), o sumažėjusi raumenų masė – kiek mažiau nei pusei (45,6 proc.).

Senatvinio išsekimo sindromo fenotipo vertinimo komponentų pasiskirstymas tarp tiriamųjų pateiktas 6 paveiksle.



6 pav. Senatvinio išsekimo sindromo fenotipo vertinimo komponentų pasiskirstymas tarp tiriamųjų grupių.

Dažniausias senatvinio išsekimo sindromo fenotipo komponentas buvo silpnumas (80,9 proc. visų tyrimo dalyvių). Daugiau nei pusei tiriamųjų nustatytas eisenos lėtumas (53,4 proc.) ir mažas fizinis aktyvumas (61,8 proc.). Kiek mažiau nei trečdaliui tiriamųjų (29,4 proc.) pasireiškė nuovargis, o tik nedidelei daliai tiriamųjų (11,3 proc.) buvo būdingas nevalingas kūno masės mažėjimas.

Vertinant sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipinių rodiklių komponentų sutapimą, 109 žmonėms iš visų tiriamųjų nustatytas sumažėjęs eisenos greitis – tai atitinka sarkopenijos fizinės funkcijos komponentą ir senatvinio išsekimo sindromo eisenos lėtumo požymį. Be to, 141 tiriamajam nustatyta sumažėjusi raumenų jėga, kuri laikoma senatvinio išsekimo sindromo silpnumo komponentu.

Apibendrinus fenotipo duomenų analizės rezultatus, galima teigti, kad tarp kontrolinės grupės ir sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupių buvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų. Raumenų masę atspindintys rodikliai (liesoji kūno masė, galūnių raumenų masė) buvo sumažėję ne tik sarkopenijos, bet ir senatvinio išsekimo sindromo grupėje. Fizinė funkcija, vertinta trumpuoju fizinių funkcijų testų rinkiniu, buvo prasčiausia senatvinio išsekimo sindromo ir kombinuotoje (sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo) grupėse. Dažniausiai nustatytas sarkopenijos fenotipo komponentas buvo sumažėjusi raumenų jėga, o sumažėjusi fizinė funkcija nustatyta kiek daugiau nei pusei tiriamųjų. Tarp senatvinio išsekimo sindromo fenotipo komponentų dažniausiai pasitaikė silpnumas, eisenos lėtumas ir mažas fizinis aktyvumas. Be to, buvo matomas tam tikrų sarkopenijos ir senatvinio išsekimo

sindromo komponentų sutapimas – sumažėjęs eisenos greitis ir sumažėjusi raumenų jėga buvo būdingi abiem būklėms.

3.4. Plataus masto viso genomo asociacijos tyrimo rezultatai

Plataus masto viso genomo asociacijos tyrimo (GWAS) analizė atlikta 192 tiriamiesiems (42 vyrams ir 152 moterims). Dalis mėginių iš analizės buvo pašalinti, nes neatitiko kokybės kontrolės reikalavimų. Kontrolinę grupę sudarė 135 tiriamieji (25 vyrai ir 110 moterų), o sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėje buvo 57 tiriamieji (17 vyrų ir 40 moterų).

Pradiniam darbo etape buvo atlikta GWAS analizė – lyginti kombinuotos ir kontrolinės grupės tiriamųjų genomo duomenys. Nė viename kombinuotos ir kontrolinės grupių palyginime nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų viso genomo mastu vieno nukleotido polimorfizmo (VNP) asociacijų (apibrėžiamų kaip $p < 5 \times 10^{-8}$). Vis dėlto identifikuota dešimt VNP, galbūt susijusių su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo pasireiškimu (7 lentelė).

7 lentelė. GWAS asociacijos analizės rezultatai.

Chromosoma	VNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH	FDR_BY
10	rs1469808	1,04E-05	1,27E-05	1	1	0,8377	0,8377	0,7811	1
19	rs10404976	1,64E-05	1,97E-05	1	1	0,9422	0,9422	0,7811	1
10	rs34714034	1,65E-05	1,99E-05	1	1	0,9434	0,9434	0,7811	1
1	rs10900325	2,73E-05	3,25E-05	1	1	0,9913	0,9913	0,7811	1
21	rs7279061	3,00E-05	3,58E-05	1	1	0,9946	0,9946	0,7811	1
5	rs17076915	3,70E-05	4,39E-05	1	1	0,9984	0,9984	0,7811	1
3	rs783511	3,74E-05	4,44E-05	1	1	0,9985	0,9985	0,7811	1
4	rs4862562	3,79E-05	4,50E-05	1	1	0,9986	0,9986	0,7811	1
3	rs6769702	4,24E-05	5,02E-05	1	1	0,9994	0,9994	0,7811	1
2	rs10208260	6,64E-05	7,80E-05	1	1	1	1	0,7811	1

GC – genominės kontrolės koreguota reikšmingumo vertė; BONF – Bonferroni koreguota reikšmingumo vertė; HOLM – Holmo pakopinio mažinimo koreguota reikšmingumo vertė; SIDAK_SS – Sidako vieno žingsnio pakoreguota reikšmingumo vertė; SIDAK_SD – Sidako pakopinio mažinimo pakoreguota reikšmingumo vertė; FDR_BH – Benjamini ir Hochberg pakopinė FDR kontrolė; FDR_BY – Benjamini ir Yekutieli pakopinė FDR kontrolė.

Tolesnės GWAS analizės, atliktos naudojant genomo duomenis, buvo skirtos ištirti VNP sąsajas su specifiniais fenotipiniais požymiais (raumenų jėga, raumenų mase ir eisenos greičiu), susijusiais su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. GWAS analizės rezultatai (VNP sąsajos su pagrindiniais minėtais fenotipais) pateikti 8 lentelėje.

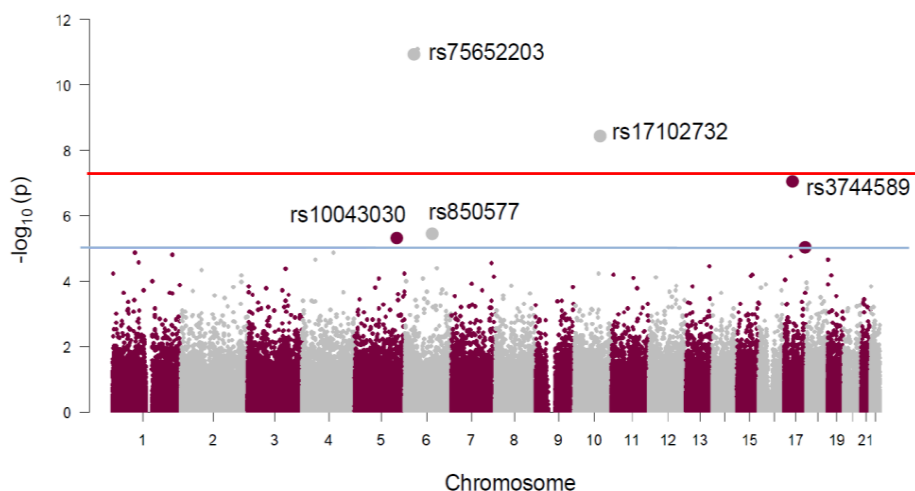
8 lentelė. GWAS analizės rezultatai: VNP sąsajos su pagrindiniais fenotipiniais rodikliais.

CHR	VNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH	FDR_BY
VNP SĄSAJA SU RAUMENŲ JĖGA									
6	rs75652203**	8,13E-12	5,41E-11	1,42E-06	1,42E-06	6,52E-06	6,52E-06	6,52E-06	8,24E-05
17	rs8066532*	9,00E-07	1,12E-06	0,1567	0,1567	0,1451	0,1451	0,06404	0,8097
10	rs17102732**	3,37E-09	1,37E-07	5,87E-05	5,87E-05	1,74E-05	1,74E-05	6,40E-05	8,09E-05
4	rs1485585*	2,72E-06	3,46E-06	0,4734	0,4734	0,3771	0,3771	0,08536	1
17	rs3744389*	2,83E-06	3,33E-06	0,493	0,493	0,3892	0,3892	0,08536	1
2	rs11126024*	2,94E-06	3,60E-06	0,5122	0,5122	0,4008	0,4008	0,08536	1
21	rs2850114*	5,33E-06	6,46E-06	0,9283	0,9283	0,6048	0,6048	0,1183	1
18	rs12970663*	5,44E-06	6,58E-06	0,9464	0,9464	0,6119	0,6119	0,1183	1
7	rs117683238*	6,40E-06	7,73E-06	1	1	0,6719	0,6719	0,1229	1
6	rs2326676*	7,06E-06	8,51E-06	1	1	0,7074	0,7074	0,1229	1
VNP SĄSAJA SU RAUMENŲ MASE									
4	rs11731003*	4,26E-06	4,93E-06	0,7416	0,7416	0,5236	0,5236	0,2583	1
2	rs59939477*	4,46E-06	5,15E-06	0,7754	0,7754	0,5395	0,5395	0,2583	1
8	rs4876847*	5,51E-06	6,36E-06	0,9599	0,9599	0,6171	0,6171	0,2583	1
6	rs2473666*	6,06E-06	6,98E-06	1	1	0,6515	0,6515	0,2583	1
3	rs4456805*	7,56E-06	8,69E-06	1	1	0,7316	0,7316	0,2583	1
4	rs4695338	1,01E-05	1,16E-05	1	1	0,8281	0,8281	0,2583	1
16	rs34460715	1,04E-05	1,19E-05	1	1	0,836	0,836	0,2583	1
5	rs11741262	2,23E-05	2,53E-05	1	1	0,9794	0,9794	0,4645	1
2	rs181133	2,40E-05	2,72E-05	1	1	0,9847	0,9847	0,4645	1
6	rs6927621	6,76E-05	7,20E-05	1	1	1	1	0,7969	1
VNP SĄSAJA SU EISENOS GREIČIU									
3	rs60001950*	3,10E-06	3,37E-06	0,5395	0,5395	0,4169	0,4169	0,3155	1
2	rs935630*	5,48E-06	5,94E-06	0,9547	0,9547	0,6151	0,6151	0,3155	1
5	rs56879175*	7,19E-06	7,78E-06	1	1	0,714	0,714	0,3155	1
1	rs10903128*	7,25E-06	7,84E-06	1	1	0,7169	0,7169	0,3155	1

CHR	VNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH	FDR_BY
8	rs71530220	1,37E-05	1,47E-05	1	1	0,9073	0,9073	0,4757	1
16	rs6498643	2,21E-05	2,37E-05	1	1	0,9785	0,9785	0,6402	1
1	rs12034358	3,28E-05	3,51E-05	1	1	0,9967	0,9967	0,7969	1
4	rs11933661	4,25E-05	4,54E-05	1	1	0,9994	0,9994	0,7969	1
2	rs12694884	6,10E-05	6,50E-05	1	1	1	1	0,7969	1
6	rs6927621	6,76E-05	7,20E-05	1	1	1	1	0,7969	1

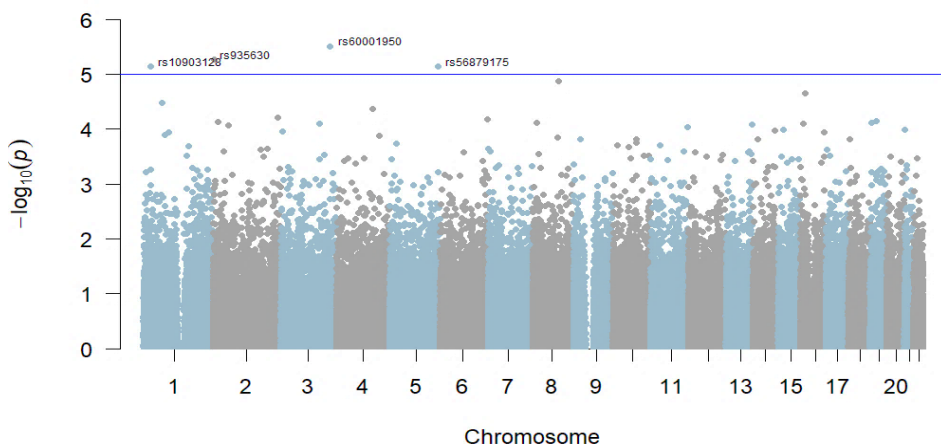
CHR – chromosoma; VNP – vieno nukleotido polimorfizmas; GC – genomines kontrolės koreguota reikšmingumo vertė; BONF – Bonferroni koreguota reikšmingumo vertė; HOLM – Holmo pakopinio mažinimo koreguota reikšmingumo vertė; SIDAK_SS – Sidako vieno žingsnio pakoreguota reikšmingumo vertė; SIDAK_SD – Sidako pakopinio mažinimo pakoreguota reikšmingumo vertė; FDR_BH – Benjamini ir Hochberg pakopinė FDR kontrolė; FDR_BY – Benjamini ir Yekutieli pakopinė FDR kontrolė. * galbūt susiję VNP ($p < 1 \times 10^{-5}$); ** reikšminga VNP sąsaja su fenotipu ($p < 5 \times 10^{-8}$).

Analizuojant VNP sąsają su tiriamųjų rankos raumenų jėga, nustatyti du statistiškai reikšmingi VNP reguliacinėse srityse: rs75652203, esantis netoli *CLIC5* geno ($p = 8,13 \times 10^{-12}$, Bonferoni pataisyta $p = 1,42 \times 10^{-6}$; permutacijos pagrindu apskaičiuota $p = 0,0004$), ir rs17102732 šalia *GHITM* geno ($p = 3,37 \times 10^{-9}$; Bonferoni pataisyta $p = 0,000587$; permutacijos pagrindu apskaičiuota $p = 0,0194$). Be šių variantų, dar aštuoni VNP parodė galimą sąsają su raumenų jėga (7 lentelė, 7 pav.).



7 pav. VNP sąsaja su rankos raumenų jėga, pavaizduota Manhattano grafiku. Virš raudonos linijos esantys VNP (rs75652203 ir rs17102732) yra statistiškai reikšmingai susiję su rankos raumenų jėga.

Vertinant VNP sąsają su raumenų mase ir eisenos greičiu, reikšmingai susijusių VNP nebuvo nustatyta (7 lentelė). Vis dėlto buvo matyti, kad 5 VNP (rs11731003, rs59939477, rs4876847, rs2473666, rs4456805) galėjo būti susiję su raumenų mase, o 4 VNP (rs60001950, rs935630, rs56879175, rs10903128) galėjo būti susiję su eisenos greičiu. Tačiau nė vienas iš šių VNP ryšių po permutacijos testo nepasiekė statistinio reikšmingumo. VNP sąsajos su eisenos greičiu pateiktos 8 paveiksle.



8 pav. VNP sąsaja su eisenos greičiu, pavaizduota Manhattano grafiku. Virš mėlynos linijos pažymėti VNP galėjo būti susiję su eisenos greičiu.

Baigiamojoje darbo dalyje buvo atlikta replikacinė analizė, remiantis naujausia literatūra, kurioje aprašyti 307 reikšmingi VNP, siejami su sarkopenija [192]. Mūsų tyrime nustatyta dvylikos VNP (iš 307 VNP) statistiškai reikšminga sąsaja su pagrindiniu sarkopenijos fenotipiniu rodikliu – skersaruožių raumenų masės indeksu (SRMI). VNP, susijusių su SRMI, replikacijos analizės rezultatai pateikti 9 lentelėje. Mūsų tyrime visi šie VNP turėjo statistiškai reikšmingą sąsają su SRMI ($p < 0,05$): *BOK* rs76993203, *VAMP5* rs1374370, *TMEM18* rs12714414, *SFMBT1* rs36033494, *BANK1* rs13136118, *TET2* rs2647239, *FOXO3* rs9384679, *L3MBTL3* rs13209574, *ZFAT* rs13267329, *CEP57* rs35793328, *PCGF2* rs1985352 ir *MC4R* rs66922415 (žr. 9 lentelę). Tačiau tik vienas iš šių VNP – *TMEM18* rs12714414 – išliko statistiškai reikšmingas po Bonferroni korekcijos ($p \leq 0,00016$; $0,05 / \text{iš } 307 \text{ VNP, susijusių su sarkopenija}$).

9 lentelė. Replikacijos analizės rezultatai: su sarkopenija susijusių VNP sąsaja su skeleto raumenų masės indeksu.

Genas arba artimiausias genas	VNP	Alelio pakaita	Apsauginis alelis	β_1 (SRMI)	p/ value (SRMI)	β_2 sarkopenija	p2 value sarkopenija
<i>BOK</i>	rs76993203	G/A	G	0,935	0,0466	-0,0104	$1,15 \times 10^{-9}$
<i>ILAMP5</i>	rs1374370	G/A	A	2,036	0,0014	-0,0112	$1,97 \times 10^{-9}$
<i>TMEM18</i>	rs12714414	T/C	T	2,783	0,000031*	-0,0187	$1,46 \times 10^{-17}$
<i>SFMBT1</i>	rs36033494	C/T	C	1,182	0,0407	-0,0129	$1,50 \times 10^{-13}$
<i>BANK1</i>	rs13136118	G/A	G	1,296	0,0352	-0,0127	$2,25 \times 10^{-9}$
<i>TET2</i>	rs2647239	A/G	A	0,912	0,0385	-0,0146	$1,18 \times 10^{-18}$
<i>FOXO3</i>	rs9384679	C/T	C	1,540	0,0104	-0,0110	$1,90 \times 10^{-10}$
<i>L3MBTL3</i>	rs13209574	G/T	G	1,431	0,0450	-0,0204	$1,40 \times 10^{-12}$
<i>ZFAT</i>	rs13267329	G/A	A	1,646	0,0082	-0,0200	$4,27 \times 10^{-17}$
<i>CEP57</i>	rs35793328	G/T	T	1,259	0,0134	-0,0100	$4,48 \times 10^{-8}$
<i>PCGF2</i>	rs1985352	G/A	A	1,615	0,0248	-0,0164	$1,29 \times 10^{-17}$
<i>MC4R</i>	rs66922415	A/G	G	1,299	0,0291	-0,0286	$5,99 \times 10^{-58}$

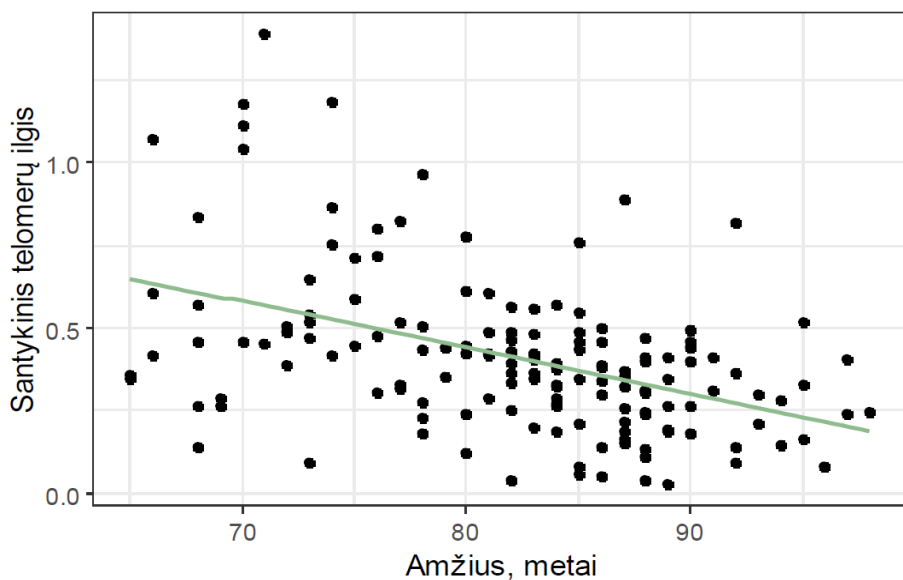
* $p_1 < 0,00016$; statistiškai reikšminga VNP (vieno nukleotido polimorfizmo) sąsaja su raumenų masės indeksu (RMI) po Bonferroni korekcijos. Apsauginis alelis – alelis, susijęs su mažesne sarkopenijos rizika ir su didesniu SRMI pagal Yang ir kt. [192]. β_1 – apsauginio alelio poveikio dydis. β_2 – poveikio dydis (santykije su apsauginiu aleliu), apie kurį pranešė Yang ir kt. [192]. p2 – p reikšmė sarkopenijos rizikai pagal [192].

Apibendrinus atlikto GWAS tyrimo rezultatus, galima teigti, kad GWAS analizės metu identifikuota dešimt VNP, galbūt susijusių su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo pasireiškimu. Genotipo–fenotipo GWAS parodė, kad su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo fenotipu yra siejami du VNP (rs75652203 ir rs17102732), esantys reguliacinėje genomo srityje. Šie polimorfizmai buvo statistiškai reikšmingai susiję su rankos raumenų jėga. Be to, dar aštuoni VNP buvo galbūt susiję su šiuo fenotipu. Reikšmingų VNP, susijusių su kitais fenotipiniais rodikliais, nenustatyta. Tačiau svarbus šio tyrimo atradimas – dvylika VNP, statistiškai reikšmingai siejamų su sarkopenijos fenotipu (skersaruožių raumenų masės indeksu), buvo pakartotinai patvirtinti atlikto tyrimo metu Lietuvos populiacijoje.

3.5. Santykinio telomerų ilgio tyrimo rezultatai

Telomerų ilgio tyrimas atliktas 197 tiriamiesiems (43 vyrams ir 153 moterims). Kontrolinėje grupėje buvo 75 tiriamieji (17 vyrų ir 58 moterys), o 121 tiriamasis (26 vyrai ir 95 moterys) pateko į sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupę.

Santykinio telomerų ilgio (STI) vidurkis visoje senyvo amžiaus tiriamųjų grupėje buvo $0,41 \pm 0,24$. Tarp lyčių statistiškai reikšmingo STI skirtumų nenustatyta. Tačiau nustatyta statistiškai reikšminga neigiama koreliacija tarp tiriamųjų amžiaus ir STI ($r = -0,45$, $p < 0,001$) (9 pav.). Taip pat ši neigiama amžiaus koreliacija buvo reikšminga tiek vyrų, tiek moterų grupėse. Šis rezultatas rodo, kad amžius ir lytis gali būti reikšmingi STI skirtumų tarp grupių modifikatoriai, todėl juos būtina įtraukti kaip kovariantes atliekant telomerų ilgio analizę. Dėl to buvo atlikta papildoma statistinė korekcija.



9 pav. Koreliacija tarp amžiaus ir santykinio telomerų ilgio visoje tiriamųjų grupėje.

Vertinant STI vidurkių skirtumus tarp grupių, nustatyta, kad STI buvo statistiškai reikšmingai mažesnis sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais ($p = 0,004$). Tačiau, atlikus korekciją pagal tiriamųjų lytį ir amžių, STI skirtumas nebuvo aptiktas ($p = 0,126$) (10 lentelė).

10 lentelė. Santykinio telomerų ilgio skirtumai tarp kontrolinės ir sarkopenijos grupių.

Lyginamos grupės	Santykinio telomerų ilgio vidurkis			
	Nekoreguotas (95 % PI)	p reikšmė	Koreguotas (95 % PI)*	p reikšmė
Kontrolinė (n = 75)	0,469 (0,398–0,539)	0,004	0,434 (0,368–0,5)	0,126
Sarkopenijos grupė (n = 93)	0,347 (0,304–0,391)		0,368 (0,311–0,425)	

PI – pasikliautinieji intervalai. * vidurkis, koreguotas pagal tiriamųjų amžių ir lytį, p reikšmė gauta ANCOVA testu.

Siekiant įvertinti STI, amžiaus, lyties ir šių kintamųjų sąveikos poveikį sarkopenijos pasireiškimui, buvo pritaikytas logistinės regresijos modelis (10 lentelė).

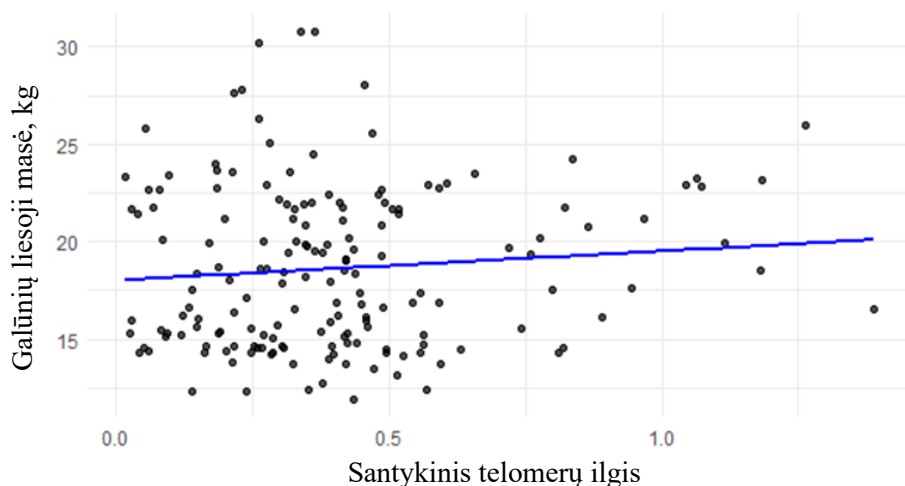
11 lentelė. Santykinio telomerų ilgio, amžiaus ir lyties įtaka sarkopenijai.

Sarkopenija				
	Koeficiento įvertis	Standartinė paklaida	Z įvertis	p reikšmė
STI	2,403	7,897	0,304	0,761
Amžius	0,129	0,046	2,797	0,005 *
Lytis	-0,159	0,745	-0,214	0,831
STI: amžius	-0,038	0,098	-0,386	0,699
STI: lytis	-0,697	1,521	-0,459	0,646

STI – santykinis telomerų ilgis; * $p < 0,01$.

Remiantis 11 lentelėje pateiktais duomenimis, nustatyta, kad tik tiriamųjų amžius buvo statistiškai reikšmingai susijęs su sarkopenijos atsiradimo tikimybe. Nei STI, nei lytis, nei STI sąveika su lytimi ar amžiumi neturėjo reikšmingos įtakos rizikai, kad prasidės sarkopenija.

Analizuojant STI ryšį su sarkopenijos fenotipo komponentais, nustatyta, kad tik galūnių liesoji masė buvo statistiškai reikšmingai susijusi su STI ($p < 0,001$) (10 pav.). Reikšmingo ryšio tarp STI ir kitų sarkopenijos fenotipinių rodiklių – raumenų jėgos bei eisenos greičio – nenustatyta.



10 pav. Santykinio telomerų ilgio koreliacija su galūnių liesąja mase.

Taip pat buvo įvertintas STI vidurkio skirtumas tarp kontrolinės ir senatvinio išsekimo sindromo grupių. Nustatyta, kad STI reikšmingai sumažėjęs asmenims, turintiems senatvinio išsekimo sindromą ($p < 0,001$). Atlikus papildomą statistinę korekciją pagal tiriamųjų lytį ir amžių, STI skirtumas tarp grupių išliko statistiškai reikšmingas (12 lentelė).

12 lentelė. Santykinio telomerų ilgio skirtumai tarp kontrolinės ir senatvinio išsekimo sindromo grupių.

Lyginamos grupės	Santykinio telomerų ilgio vidurkis			
	Nekoreguotas (95 % PI)	p reikšmė	Koreguotas (95 % PI)*	p reikšmė
Kontrolinė grupė (n = 75)	0,469 (0,398–0,539)	< 0,001	0,446 (0,384–0,509)	0,005
Senatvinio išsekimo sindromo grupė (n = 90)	0,308 (0,274–0,342)		0,33 (0,275–0,385)	

PI – pasikliautiniai intervalai. * vidurkis koreguotas pagal tiriamųjų amžių ir lytį, p reikšmė gauta taikant ANCOVA testą.

Siekiant įvertinti STI, amžiaus, lyties ir šių kintamųjų sąveikos poveikį senatvinio išsekimo sindromo pasireiškimui, buvo pritaikytas logistinės regresijos modelis (13 lentelė).

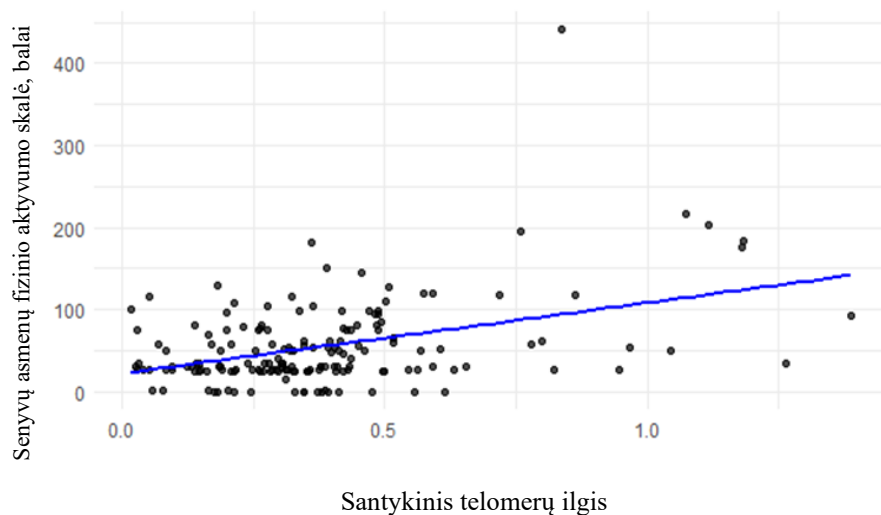
13 lentelė. Santykinio telomerų ilgio, amžiaus ir lyties įtaka senatviniam išsekimo sindromui.

Senatvinis išsekimo sindromas				
	Koeficiento įvertis	Standartinė paklaida	Z įvertis	p reikšmė
STI	5,665	10,344	0,548	0,584
Amžius	0,144	0,052	2,782	0,005 *
Lytis	0,172	0,827	0,208	0,835
STI: amžius	–0,087	0,127	–0,682	0,496
STI: lytis	–1,883	1,838	–1,024	0,306

STI – santykinis telomerų ilgis; * p < 0,01.

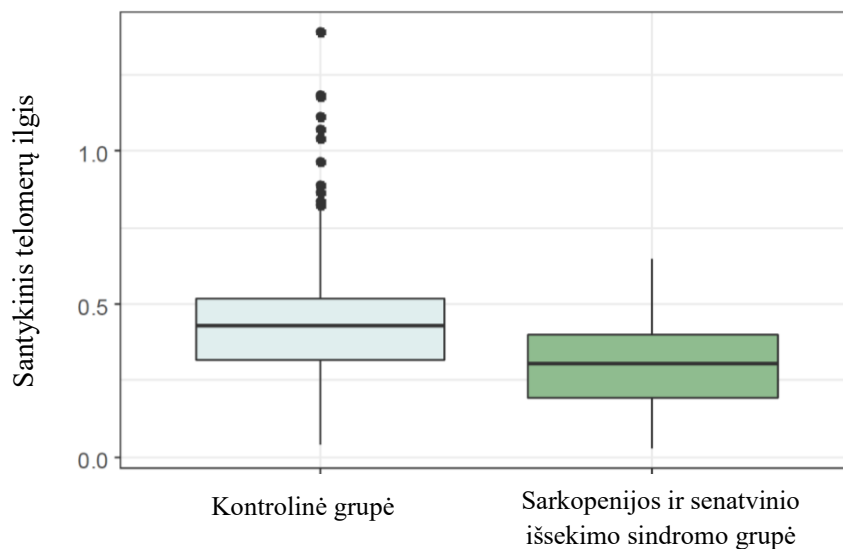
Kaip matyti iš 12 lentelėje pateiktų duomenų, tik tiriamųjų amžius buvo statistiškai reikšmingai susijęs su senatvinio išsekimo sindromo atsiradimo tikimybe. Kiti vertinti rodikliai neturėjo didesnės įtakos rizikai, kad pasireikš šis sindromas.

Vertinant STI poveikį atskiriems senatvinio išsekimo sindromo fenotipo komponentams, nustatyta, kad STI nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su nuovargiu, kūno masės mažėjimu, eisenos lėtumu ir silpnumu. Tačiau nustatyta statistiškai reikšminga teigiama koreliacija tarp STI ir fizinio aktyvumo lygio pagal senyvų asmenų fizinio aktyvumo skalę (SAFAS) (p < 0,05) (11 pav.).



11 pav. Santykinio telomerų ilgio koreliacija su fiziniu aktyvumu.

STI kombinuotoje grupėje, kuriai priklausė asmenys, turintys tiek sarkopenijos, tiek senatvinio išsekimo sindromo požymių, buvo statistiškai reikšmingai mažesnis, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais ($0,30 \pm 0,15$, palyginti su $0,48 \pm 0,26$; $p < 0,001$) (12 pav.).



12 pav. Santykinio telomerų ilgio palyginimas tarp kontrolinės grupės ir sarkopenijos bei senatvinio išsekimo sindromo grupės.

Vis dėlto, atlikus STI korekciją pagal tiriamųjų lytį ir amžių, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kontrolinės grupės ir kombinuotos (sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo) grupės nenustatyta (14 lentelė).

14 lentelė. Santykinio telomerų ilgio palyginimas tarp kontrolinės ir kombinuotos grupės (kai yra sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromas).

Lyginamos grupės	Santykinio telomerų ilgio vidurkis			
	Nekoreguotas (95 % PI)	p reikšmė	Koreguotas (95 % PI)*	p reikšmė
Kontrolinė grupė (n = 75)	0,469 (0,398–0,539)	0,002	0,435 (0,373–0,497)	0,051
Kombinuota grupė (n = 62)	0,345 (0,31–0,38)		0,36 (0,311–0,41)	

PI – pasikliautiniai intervalai. * vidurkis, koreguotas pagal tiriamųjų amžių ir lytį, p reikšmė gauta ANCOVA testu.

Nors tyrimo metu nenustatyta, kad STI būtų nepriklausomas sarkopenijos ar senatvinio išsekimo sindromo prognozavimo veiksnys, pastebėta reikšminga sąveika tarp STI ir kai kurių fenotipinių rodiklių. Nustatyta, kad ilgesnės telomeros (t. y. didesnis STI) buvo susijusios su didesniais fizinio aktyvumo balais pagal SAFAS skalę ($\beta = 461,0$; 95 % PI [202,2–719,9]; $p < 0,001$), nors šis ryšys silpnėjo didėjant amžiui. Ši sąsaja buvo ryškesnė tarp vyresnio amžiaus tiriamųjų, turinčių senatvinio išsekimo sindromą ($\beta = 582,9$; 95 % PI [265,4–903,4]; $p = 0,0004$), palyginti su tiriamaisiais, kuriems nustatyta sarkopenija ($\beta = 446,7$; 95 % PI [168,4–724,9]; $p = 0,002$). Be to, asmenys, turintys senatvinio išsekimo sindromą ir ilgesnes telomeras, buvo linkę vartoti mažiau vaistų ($\beta = -2,89$; 95 % PI [–5,18 iki –0,61]; $p = 0,01$).

Reikšmingo ryšio tarp STI ir kitų fenotipinių rodiklių – nuovargio, eisenos greičio, rankų jėgos, kūno masės mažėjimo ar skersaruožių raumenu masės indekso – nenustatyta.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra kompleksiniai geriatriniai sindromai, pasižymintys sudėtinga patofiziologija ir tarpusavyje iš dalies sutampančiais klinikiniais požymiais. Šiuolaikiniai tyrimai vis dažniau nukreipiami į senėjimo procesų ir genomo analizę, siekiant identifikuoti genetinius žymenis, susijusius su specifiniais fenotipo požymiais. Vis dėlto išsamių tyrimų, nagrinėjančių šių geriatrinių sindromų molekulinis aspektus, vis dar trūksta. Siekiant geriau suprasti sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo biologinius mechanizmus bei patogenezę, būtini šiuolaikiniai išsamūs tyrimai, galintys padėti identifikuoti molekulinis žymenis, tinkamus ankstyvai diagnostikai ir prognozei. Ypač aktuali tampa kompleksinė analizė, apimanti genomo profilius, telomerų ilgį ir klinikinius fenotipus, tačiau tokie tyrimai tarp vyresnio amžiaus pacientų, sergančių sarkopenija ir (ar) senatviniu išsekimo sindromu, iki šiol nebuvo atlikti. Todėl šio darbo pagrindinis tikslas buvo ištirti ir įvertinti fenotipo požymius bei genomo ypatumus, būdingus sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui. Tai buvo vienas iš pirmųjų tokio pobūdžio tyrimų Lietuvoje, vykdytas įgyvendinant GEPITEL projektą, ir, kiek žinoma, pirmasis tokio pobūdžio tyrimas, atliktas Rytų Europos populiacijoje.

Darbo pradžioje buvo atlikta išsami mokslinės literatūros bibliometrinė analizė, siekiant įvertinti mokslinių tyrimų tendencijas, susijusias su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogeneze, t. y. identifikuoti dažniausiai literatūroje aptariamus biožymenis ir išsiaiškinti šių būklių molekulinis mechanizmus, remiantis publikacijomis, paskelbtomis 1997–2023 metų laikotarpiu. Atsižvelgiant į tai, kad sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromas siejami su padidėjusia neigiamų sveikatos pasekmių rizika, jų molekuliniai mechanizmai ir biožymenys tapo intensyviai tiriama ir sparčiai augančia mokslinių tyrimų sritimi. Biožymenų analizė leidžia atskleisti pagrindinius patofiziologinius procesus, lemiančius sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo progresavimą. Bibliometrinės analizės rezultatai parodė, kad imunosenescencija ir lėtinis mažo intensyvumo uždegimas yra pagrindiniai su amžiumi susiję procesai, prisidedantys prie pagreitinėjusio senėjimo ir geriatrinių sindromų išsivystymo [181, 183]. Imunosenescencijai būdingi padidėję uždegiminių citokinų (IL-1, IL-6, TNF α) ir CRB kiekiai, ypač vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. Nustatyta, kad IL-6 koncentracija koreliuoja su šių būklių sunkumu [183, 187]. Tyrimai rodo, jog padidėję IL-6, TNF α ir CRB kiekiai yra susiję su mažesne raumenų jėga

ir mase, taip pat su priešklinikinėmis senatvinio išsekimo sindromo stadijomis [182]. Imuninės sistemos ir senėjimo sąveika yra sudėtinga, tačiau uždegiminiai rodikliai laikomi reikšmingais sarkopenijos ir išsekimo sindromo rizikos veiksniais. Literatūroje nurodoma, kad sumažėję Hsp72, PDGF-BB, MIP-1 β ir MPO kiekiai serume gali būti reikšmingi imunosenescencijos biožymenys esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui [179]. Mažas MIP-1 β kiekis rodo makrofagų poliarizacijos sutrikimą, svarbų raumenų regeneracijos procesui. Sumažėjęs MPO aktyvumas siejamas su mikroelementų, ypač geležies, trūkumu. PDGF-BB dalyvauja skeleto raumenų regeneracijoje, skatindamas satelitinių ląstelių ir mioblastų proliferaciją, todėl dėl jo sumažėjimo gali sutrikti regeneracinis potencialas. Hsp72, kaip citoprotekcinis baltymas, yra svarbus raumenų masės ir funkcijos palaikymui, o jo sumažėjimas atspindi hormoninių signalų disbalansą, mažą raumenų masę ir funkciją vyresnio amžiaus pacientams, kuriems yra sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas [179]. Be to, tarp potencialių biožymenų identifikuoti metabolitai (asparto rūgštis, asparaginas ir citrulinas), kurie parodo raumenų ir tarporganinių procesų sutrikimus, susijusius su energijos apykaita, anaboliniais keliais ir mikroelementų homeostaze [179]. Be to, literatūroje nurodoma, kad molekuliniai ir ląsteliniai šių sindromų mechanizmai apima įvairių signalizacijos kelių sąveiką, pavyzdžiui, raumenų nykimas prasideda dėl disbalanso tarp baltymų sintezės (IGF-1, PI3K-Akt kelias) ir proteolizės (ubikvitino–proteosomos kelias), susijusios su autofagijos–lizosomų aktyvumu [185]. Naujausi tyrimai rodo, kad miokinių (citokinių ir mažos molekulinės masės baltymų, išskiriamų skeleto raumenų ląstelių) disfunkcija gali prisidėti prie sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo progresavimo [170]. Miokiniai veikia endokrininiu, parakrininiu ir autokrininiu būdu, reguliuodami raumenų funkciją o jų pokyčiai gali būti susiję su raumenų jėgos praradimo išsivystymu bei fizinio pajėgumo sumažėjimu. Įdomu, kad griaučių raumenyse miokinių sintezė ir raiška indukuojamos tiek anabolinėmis, tiek katabolinėmis sąlygomis, turint sisteminį ir lokalų poveikį. Iš svarbiausių miokinių minimi IL-6, IGF-1, miostatinas, irizinas, dekorinas, kurie dalyvauja reguliuojant insulino jautrumą ir palaikant raumenų masę. IL-6, kaip miokinas, yra plačiai tiriamas dėl savo uždegimą skatinančių savybių ir reikšmingo ryšio su sumažėjusia raumenų mase, raumenų silpnumu bei sarkopenijos išsivystymu. Esant sarkopenijai pažeistame raumenyje būna padidėjusi miostatino signalizacija, inicijuojanti progresuojančią atrofiją. Miostatinas ir IL-15 siejami su raumenų silpnumu ir nykimu, o IGF-1 – su fizinės funkcijos

sutrikimais. Taigi pastaraisiais metais mokslininkai dėmesį vis labiau koncentruoja į uždegiminių procesų ir miokinių tyrimus. Nors identifiukuota daugybė biožymenų, nė vienas iš jų kol kas nėra įtrauktas į sarkopenijos ar senatvinio išsekimo sindromo diagnostikos ar stebėsenos protokolus. Kadangi biožymenų pokyčiai gali pasireikšti dar prieš klinikinių simptomų išryškėjimą, jų taikymas gali atverti galimybes laiku imtis prevencinių ar korekcinų intervencijų. Tikėtina, kad ateityje kelių genetinių ir molekulinų žymenų deriniai bus būtini tikslesnei šių sindromų prognozei ir taikomų intervencijų efektyvumo vertinimui. Šiuo metu atliktų mokslinių tyrimų duomenimis, yra daugiausia įrodymų, kad tokie biožymenys kaip IL-6, TNF α , CRP, IGF-1 turi ryšį su sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu. Kol nėra patvirtintų gairių dėl šių biožymenų įtraukimo į sarkopenijos ar senatvinio išsekimo sindromo diagnostiką, jų tyrimai galėtų būti atliekami kaip papildomi greta šiuo metu taikomo klinikinio ištirimo. Atsiradus daugiau įrodymų apie šių biožymenų jautrumą, specifiskumą, ryšį su klinikinių požymių atsiradimu ir jų prognostinę vertę, šiuos biožymenis būtų galima taikyti senyvo amžiaus asmenims, kuriems nustatyta padidėjusi sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo rizika.

Pirminėje ir esminėje šio darbo stadijoje buvo atlikta išsami senyvo amžiaus tiriamųjų (kontrolinės grupės ir asmenų, turinčių sarkopeniją ir (ar) senatvinio išsekimo sindromą) fenotipinių duomenų analizė, apimanti sociodemografinius, klinikinius, antropometrinius ir fizinės funkcijos rodiklius. Tyrimo rezultatai parodė, kad tiriamieji, priklausantys sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupei, turėjo daugiau diagnozuotų ligų ir vartojo didesnę kiekį medikamentų, palyginti su kontrolinės grupės dalyviais. Literatūros duomenimis, poliligitumas yra glaudžiai susijęs su senatviniu išsekimo sindromu [193], o skerspjūvio tipo tyrime, kuriame dalyvavo 14 585 senyvo amžiaus asmenys, buvo nustatyta, kad poliligitumas būdingas ir sarkopenijai [194]. Manoma, kad poliligitumo, sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo dalinis sutapimas ar jų pasireiškimas kartu gali būti nulemti bendrų patogenezės mechanizmų. Mokslinėje literatūroje pateikiama įrodymų, kad oksidacinis stresas ir telomerų trumpėjimas yra vieni pagrindinių biologinių procesų, prisidedančių prie šių geriatrinių sindromų išsivystymo ir progresavimo [195]. Analizuojant tiriamųjų fenotipo duomenis, šio tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad daugiau nei pusė tiriamųjų, priklausančių sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupei, vartojo penkis ar daugiau medikamentų, o polifarmacijos paplitimas atskirose grupėse buvo dar didesnis. Kim ir bendraautorii 2024 metais paskelbtoje skėtinėje apžvalgoje

ir metaanalizėje nurodoma, kad globaliai 59 proc. senyvų asmenų, turinčių senatvinio išsekimo sindromą, pasižymi polifarmacija, o Europoje šis rodiklis siekia net 68 proc. [196]. Literatūros duomenimis, sarkopenija taip pat yra susijusi su padidėjusia polifarmacijos rizika ir didesniu vartojamų vaistų skaičiumi. Prokopidis su bendraautoriais 2023 metais nustatė, kad sarkopenijos buvimas 1,65 karto padidina polifarmacijos riziką [197]. Vis dėlto mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad polifarmacijos sąsajos su sarkopenija ir (ar) senatvinio išsekimo sindromu nėra iki galo aiškios. Manoma, kad tam reikšmingą įtaką daro poliligtumas, kuris tiesiogiai koreliuoja su padidėjusiu vartojamų medikamentų skaičiumi.

Šio darbo tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad daugiau nei 40 proc. tiriamųjų pasižymėjo mitybos nepakankamumo rizika, o beveik 12 proc. buvo nustatytas aiškus mitybos nepakankamumas. Didžiausias mitybos nepakankamumo rizikos ir mitybos nepakankamumo paplitimas fiksuotas tiriamųjų, kuriems yra sarkopeniją ir (ar) senatvinio išsekimo sindromas, grupėse. Remiantis Leij-Halfwerk ir bendraautorių 2019 metais publikuotos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenimis, mitybos nepakankamumo paplitimas tarp bendruomenėje gyvenančių senyvo amžiaus europiečių siekia apie 8–10 proc., o tarp hospitalizuotų asmenų šis rodiklis yra kur kas didesnis ir gali siekti net 30 proc. [198]. Šie duomenys yra panašūs į mūsų tyrimo metu nustatyto mitybos nepakankamumo paplitimo, ypač tarp asmenų, turinčių sarkopeniją ir senatvinį išsekimo sindromą, duomenis. Mitybos nepakankamumas, sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas senyvo amžiaus asmenims dažnai pasireiškia kartu ir iš dalies sutampa. Ligthart-Melis ir bendraautorių 2020 metais paskelbtoje metaanalizėje, kurioje analizuotas šių būklių paplitimas tarp hospitalizuotų senyvo amžiaus pacientų, nustatyta, kad daugiau nei 40 proc. tiriamųjų turėjo bent vieną iš šių sindromų kartu su mitybos nepakankamumu [199]. Manoma, kad mitybos nepakankamumas gali prisidėti prie sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo išsivystymo, ypač dėl nepakankamo energijos ir baltymų kiekio maiste bei lėtinio uždegiminio proceso [200, 201]. Be to, šie veiksniai gali skatinti raumenų masės mažėjimą, funkcinių gebėjimų silpnėjimą ir bendrą organizmo atsparumo sumažėjimą, o tai lemia didesnę šių sindromų riziką senyvo amžiaus populiacijoje.

Šio darbo metu taip pat nustatyta, kad tiriamieji, priklausantys sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo grupėms, pasižymėjo prastesne psichoemocine būkle. Nors pažintinių funkcijų ir depresinių simptomų vertinimo rezultatai iš esmės atitiko normos ribas, palyginti su kontrolinės grupės tiriamųjų rodikliais, šie parametrai buvo reikšmingai

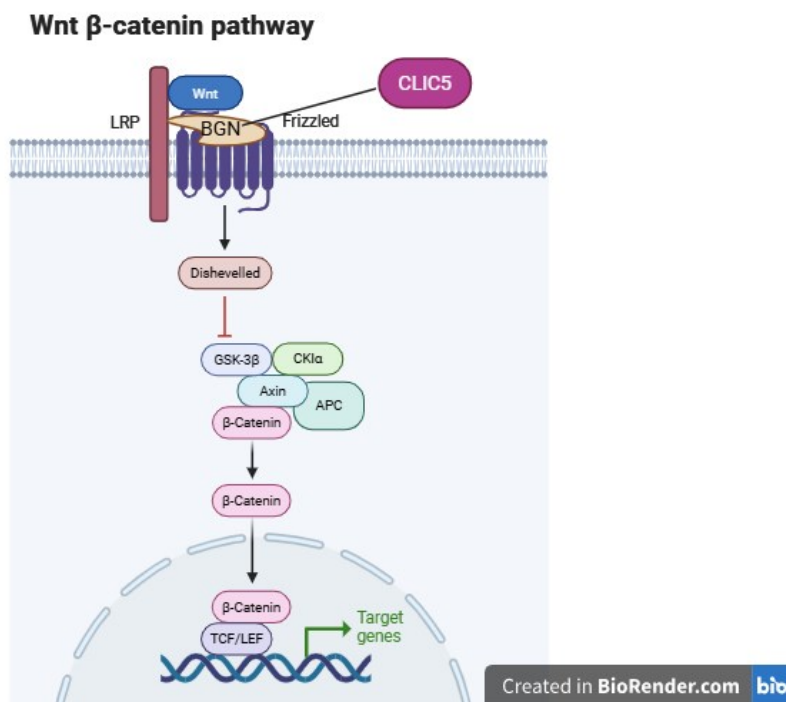
prastesni. Gauti rezultatai iš dalies atitinka ankstesnių tyrimų duomenis. Daugelyje mokslinėje literatūroje publikuotų tyrimų nustatytas ryšys tarp depresijos ar depresinių simptomų ir sarkopenijos bei senatvinio išsekimo sindromo [202, 203]. Taip pat pateikiama vis daugiau įrodymų, kad pažintinių funkcijų pablogėjimas yra susijęs su šiomis būklėmis [204, 205]. Nors tikslūs mechanizmai, paaiškinantys depresinių simptomų ir pažintinių funkcijų sutrikimų sąsajas su sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromu, dar nėra iki galo išaiškinti, manoma, kad šių būklių išsivystymui įtakos gali turėti tokie veiksniai kaip vienišumas, socialinė izoliacija, sumažėjęs fizinis aktyvumas ir mitybos nepakankamumas. Be to, bendri patogenezės mechanizmai, kaip antai lėtinis sisteminis uždegimas, mitochondrijų disfunkcija ir oksidacinis stresas, gali būti reikšmingi tiek psichoemocinės būklės, tiek raumenų funkcijos blogėjimo kontekste [206].

Atlikę šį tyrimą nustatėme, kad senatvinio išsekimo sindromo ir kombinuotos grupės tiriamieji patyrė daugiau griuvimų nei kontrolinės ar sarkopenijos grupės tiriamieji. Anksčiau publikuotų sisteminių apžvalgų su metaanalize rezultatai irgi rodė, kad sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas yra susiję su padidėjusia griuvimų rizika [207, 208]. Manoma, kad padidėjusi griuvimų rizika tarp turinčiųjų sarkopeniją ir senatvinį išsekimo sindromą yra susijusi su raumenų jėgos sumažėjimu, sulėtėjusia psichomotorine reakcija ir neuromuskuline disfunkcija [209, 210].

Šio darbo metu taip pat paaiškėjo, kad sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo buvimas yra susijęs su sumažėjusiu tiriamųjų savarankiškumu. Asmenims, kuriems buvo diagnozuotos šios būklės, dažniau reikėjo pagalbos atliekant kasdienes veiklas, tokias kaip apsirengimas, maitinimasis, judėjimas ar asmens higienos procedūros. Gauti rezultatai atitinka anksčiau publikuotų tyrimų, kuriuose irgi nustatytas ryšys tarp sumažėjusio savarankiškumo ir sarkopenijos ar senatvinio išsekimo sindromo, duomenis [211, 212]. Manoma, kad kasdinių veiklų apribojimui reikšmingą įtaką daro sumažėjusi raumenų jėga, lėtesnis eisenos greitis, padidėjęs nuovargis ir bendras fizinės funkcijos silpnėjimas. Šie veiksniai ne tik apsunkina kasdienę veiklą, bet ir didina priklausomybę nuo kitų asmenų, prastina gyvenimo kokybę bei didina socialinės izoliacijos ir psichoemocinių sutrikimų riziką senyvo amžiaus populiacijoje.

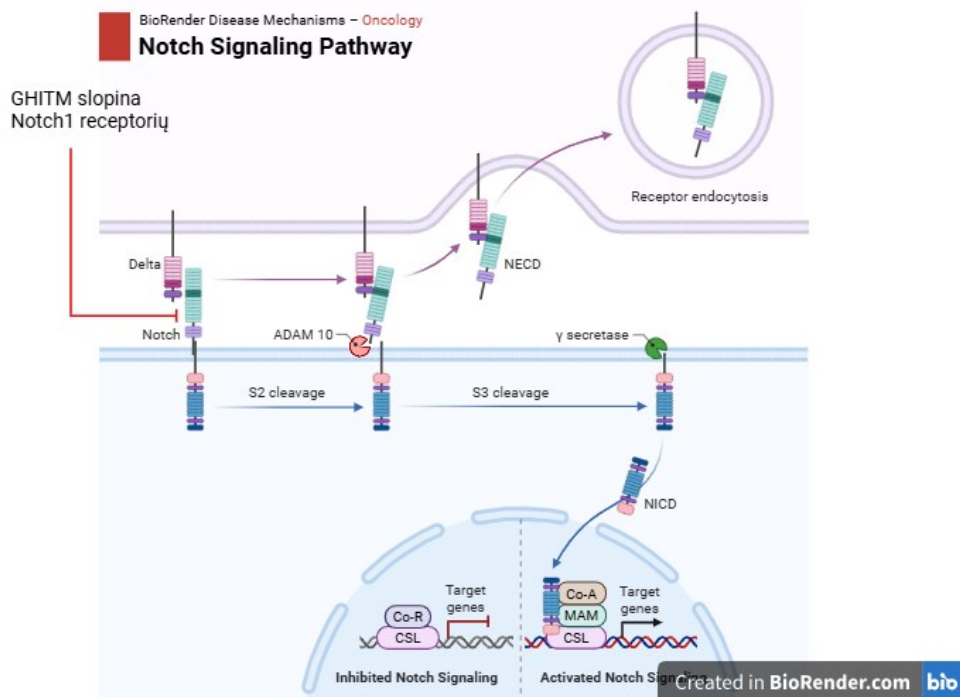
Tolesniame darbo etape buvo atliktas plataus masto viso genomo asociacijos tyrimas (GWAS), kurio metu identifikuoti du vieno nukleotido polimorfizmai (VNP rs75652203 ir rs17102732) statistiškai reikšmingai susiję su raumenų jėga esant sarkopenijai ir (ar) išsekimo sindromui. Šie genetiniai variantai nėra aprašyti mokslinėje literatūroje, o viešos prieigos duomenų bazėse (pvz., NCBI dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>,

HGVD (<https://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>) trūksta informacijos apie jų klinikinę reikšmę. Galima prielaida, kad šie VNP išsidėsto reguliacinėse geno srityse, esančiose šalia genų, dalyvaujančių ląstelių signalizacijoje, miogenezėje ar raumenų regeneracijos procesuose. Vienas iš nustatytų polimorfizmų (rs75652203) yra šalia *CLIC5* (chlorido intraląstelinio 5 kanalo) geno, kuris koduoja baltymą, dalyvaujantį specializuotų ląstelių chloridų pernašoje, citoskeleto reguliavime ir svarbus inkstų podocitų struktūros ir sensorinių ląstelių vientisumui palaikyti (klausai ir pusiausvyrai). Tyrimai su pelėmis parodė, kad raumenų ląstelėse *CLIC5* jungiasi prie proteoglikano biglikano (BGN) ir sustiprina Wnt ligando signalizaciją, stiprindamas β -katenino aktyvaciją. Tokiu būdu *CLIC5* netiesiogiai aktyvina kanoninį Wnt/ β -katenino signalizacijos kelią, kuris yra esminis raumenų kamieninių ląstelių aktyvacijai, miogenezės procesams ir raumenų audinio regeneracijai (13 pav.) [213].



13 pav. Wnt signalinis kelias, kuris reguliuoja ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją. *CLIC5*, prisijungęs prie proteoglikano biglikano (BGN), skatina Wnt signalinio kelio aktyvaciją. LRP – su lipoproteinų receptoriais susijęs baltymas; BGN – proteoglikanas biglikanas; GSK-3 β – glikogeno sintezės kinazė 3 beta; CK1 α – kazeino kinazė 1 alfa; Axin – ašies slopinimo baltymas; APC – adenomatozinė polipozė *coli*; TCF – T ląstelių faktorius; LEF – limfocitų stipriklis 1.

Be *GHITM* geno, taip pat nustatytas kitas su sumažėjusia raumenų jėga susijęs VNP – rs17102732. *GHITM* yra augimo hormono indukuojamas transmembraninis baltymas, dalyvaujantis Notch signaliniame kelyje, kuris reguliuoja daugelio audinių ir organų homeostazę. Inkstų karcinomos atveju nustatyta, kad *GHITM* slopina Notch1 receptorių, taip inhibuodamas vėžinių ląstelių vystymąsi (14 pav.) [214].



14 pav. Notch signalinis kelias, susijęs su vėžinių ląstelių vystymusi ir jų proliferacijos reguliavimu. *GHITM* slopina Notch 1 receptorių, taip mažindamas šio kelio aktyvumą ir slopindamas tumorigenezę. ADAM 10 – dezintegrino ir metaloproteinazės domeną turintis baltymas 10; NECD – Notch užląstelinis domenai; NICD – Notch intraląstelinis domenai; Co-R – koreceptorius; CSL – CBF1/RBPJκ/Su(H)/Lag-1 transkripcijos faktorius; Co-A – koaktyvatorius; MAM – pagrindiniai baltymai.

Vis dėlto šių nustatytų variantų (rs75652203 ir rs17102732) biologiniams poveikiui patvirtinti būtini papildomi funkciniai tyrimai. Be to, šio tyrimo metu nustatyti dar aštuoni VNP, kurie gali būti susiję su raumenų jėga, tačiau jų statistinis reikšmingumas nepasiekė patikimumo ribos. GWAS tyrimas atskleidė dešimt VNP, galbūt susijusių su sarkopenija ir senatvinio išsekimo sindromu, tačiau nė vienas iš jų statistiškai reikšmingai nesisiejo su konkrečiu fenotipu. Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad tam tikri genetiniai variantai gali turėti įtakos raumenų funkcijai, tačiau jų ryšys su

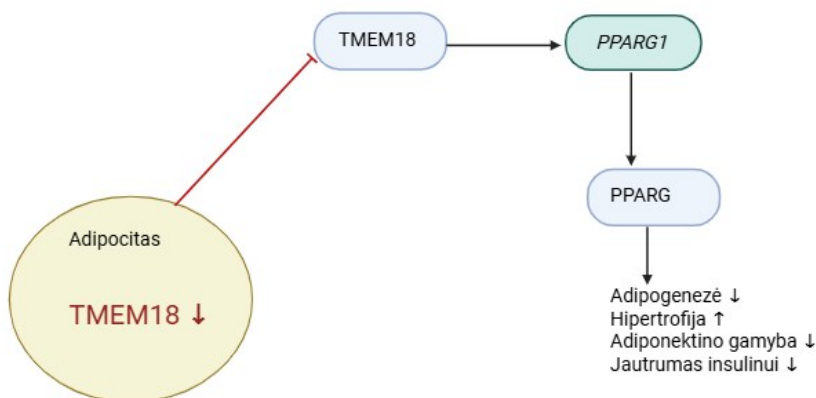
kompleksiniais geriatriniais sindromais išlieka neaiškus ir reikalauja tolesnių tyrimų.

Remiantis literatūros duomenimis, anksčiau atliktuose GWAS tyrimuose buvo identifikuotos statistiškai reikšmingos genomo sritys, susijusios tik su senatviniu išsekimo sindromu. Ye ir bendraautorių 2023 metais atliktame tyrime, remiantis Jungtinės Karalystės (JK biobanko) duomenimis ($n = 386\,565$), identifikuoti 37 genomo variantai, susiję su šiuo sindromu [215]. Atkins ir kolegų 2021 metais publikuotame darbe, kuriame buvo tirtos dvi europiečių kohortos (JK biobanko dalyviai, $n = 164\,610$ ir švedų „TwinGene“ tyrimo dalyviai, $n = 10\,616$), nustatyta 14 genomo sričių, susijusių su senatviniu išsekimo sindromu [77]. Skirtumai tarp mūsų ir minėtų tyrimų rezultatų gali būti paaiškinami metodologiniais aspektais, imties dydžiu ir tiriamųjų populiacijos specifiškumu. Įtakos galėjo turėti ir skirtingi diagnostiniai kriterijai, amžiaus ribos, fenotipo apibrėžimai ir genetinės įvairovės aspektai. Pavyzdžiui, mūsų tyrime senatviniu išsekimo sindromas buvo diagnozuotas remiantis išsekimo fenotipo modeliu (pagal Friedo kriterijus), o Atkins ir kt. tyrime taikytas išsekimo indeksas. Be to, minėtame tyrime dalyvavo ir vidutinio amžiaus tiriamieji (nuo 40 metų), o mūsų tiriamųjų populiaciją sudarė asmenys, vyresni nei 65 metų. Šie metodologiniai ir demografiniai skirtumai galėjo turėti įtakos gautų rezultatų variabilumui tarp tyrimų.

Panašūs metodologiniai skirtumai išryškėja ir sarkopenijos tyrimuose. Pavyzdžiui, Jones ir bendraautorių 2021 metų publikacijoje, kurioje analizuoti 22 tyrimų duomenys ($n = 254\,894$), buvo identifikuota 15 genomo sričių, reikšmingai susijusių su sarkopenija [216]. Tačiau minėtame tyrime į analizę įtraukti jaunesni asmenys (nuo 60 metų), be to, sarkopenija diagnozuota pagal ankstesnius Europos senų žmonių sarkopenijos darbo grupės kriterijus (EWGSOP), o mūsų tyrime taikyti naujesni EWGSOP2 kriterijai. Semenova ir bendraautorių 2023 metų tyrime, remiantis JK biobanko duomenimis, nustatyti 78 VNP (iš 73 genomo sričių), susiję su sarkopenija [11]. Tačiau minėtame tyrime taip pat dalyvavo jaunesnio amžiaus (nuo 40 metų) tiriamieji, o sarkopenijos diagnostikos kriterijai nebuvo aiškiai apibrėžti.

Vienas iš svarbiausių šio tyrimo atradimų – dvylika VNP, kurie, remiantis naujausia literatūra [192], buvo identifikuoti kaip reikšmingai susiję su sarkopenija, o šio tyrimo metu buvo pakartotinai patvirtinti kaip statistiškai reikšmingai susiję su sarkopenijos fenotipu – skersaruožių raumenų masės indeksu. Tai sustiprina šių genetinių žymenų patikimumą ir aktualumą sarkopenijos patogenezės kontekste. Tarp identifikuotų VNP

buvo *BOK* geno variantas (rs76993203), kuris svarbus mitochondrijų membranos pralaidumo reguliavime, ląstelių apoptozėje ir gali būti susijęs su raumenų ląstelių homeostazės pažeidimais; *VAMP5* (rs1374370) – dalyvauja miogenezeje ir raumenų ląstelių membranų sujungimo procesuose, svarbus raumenų regeneracijoje, o griaučių ir širdies raumenyse skatina gliukozės patekimą į ląsteles per gliukozės transporterį 4. *TMEM18* (rs12714414) buvo vienintelis statistiškai reikšmingas VNP, susijęs su skersaruožių raumenų masės indeksu. Šis genas susijęs su energijos apykaita ir gali turėti įtakos raumenų masės reguliavimui per metabolinius kelius, nes tiesiogiai dalyvauja aktyvuojant *PPARG1* geną, kuris yra svarbus adipogenezei. Literatūros duomenimis, vaikų populiacijos tyrime, kuriame vertintas *TMEM18* poveikis adipogenezei, nustatyta, kad vaikų, kurie yra nutukę, adipocituose *TMEM18* raiška yra slopinama [217]. Tai lemia ir *PPARG1* slopinimą, o jo sumažėjusi aktyvacija siejama su metaboliniu sindromu, gliukozės ir lipidų metabolizmo sutrikimais (15 pav.).



Created in BioRender.com bio

15 pav. TMEM18 slopinimo mechanizmas ir jo pasekmės adipocitų funkcijai bei metaboliniams procesams. TMEM18 slopinimas lemia *PPARG1* raiškos sumažėjimą ir skatina (per PPARG) rezistentiškumo insulinui didėjimą, adiponektino gamybos slopinimą, adipogenezės mažėjimą ir adipocitų hipertrofijos padidėjimą.

Tarp kitų identifikuotų VNP buvo: *SFMBT1* (rs36033494), kuris dalyvauja reguliuojant chromatiną ir gali veikti raumenų diferenciacijos procesus, nes palaiko nediferencijuotą miogeninių ląstelių pirmtakių būklę; *BANK1* (rs13136118) – B ląstelių signalizacijos modulatorius, susijęs su autoimuniniais procesais, netiesiogiai gali paveikti sisteminį uždegimą veikdamas tokių citokinų kaip IL-6, TNFα ir IL-1

gamybą; *TET2* (rs2647239) – dalyvauja DNR demetilavimo procese ir gali lemti ląstelių senėjimo ir regeneracijos procesus per JAK/STAT (Janus kinazės / signalo per transdukciją ir transkripciją) signalinį kelią, o *JAK1* padidėjusi raiška yra susijusi su senatviniu išsekimo sindromu [218]; *FOXO3* (rs9384679) – susijęs su oksidaciniu atsparumu ir ląstelių ciklo kontrole, reguliuodamas insulino / IGF-1 signalinį kelią, be to, šis genas yra siejamas su ilgaamžiškumu [219]; *L3MBTL3* (rs13209574) – dalyvauja reguliuojant genų raišką bei adipocitų diferenciacijoje, todėl gali turėti įtakos insulino rezistentiškumui [220]; *ZFAT* (rs13267329) – svarbus imuninei sistemai ir hematopoezei, dalyvauja FoxO1 baltymo reguliacijoje, o šis baltymas dalyvauja insulino / IGF-1 signaliniame kelyje [221]; *CEP57* (rs35793328, rs571413) – dalyvauja ląstelių dalijimosi procesuose, susijęs su sumažėjusia raumenų jėga (moterų) [222]; *MC4R* (rs66922415) – melanokortino receptorius, reguliuojantis apetitą, energijos balansą, insulino rezistentiškumą bei gliukozės patekimą į miocitus [223]; *PCGF2* (rs1985352) – dalyvauja genų raiškoje, ląstelių diferenciacijoje ir yra susijęs su miogeneze per JAK/STAT signalinį kelią, kuriame dalyvauja tokie citokinai kaip IL-6, IL-15 [224].

Šio darbo eksperimentinėje dalyje taip pat buvo atliktas tiriamų asmenų santykinio telomerų ilgio (STI) vertinimas. Gauti rezultatai parodė, kad trumpesnis telomerų ilgis statistiškai reikšmingai koreliavo su didesniu tiriamųjų amžiumi, o tai atitinka esamas mokslines žinias, jog telomerų trumpėjimas yra vienas iš pagrindinių biologinių senėjimo procesų [72]. Mūsų tyrimo rezultatai patvirtina plačiai pripažintą mokslininkų nuomonę, jog telomerų ilgis trumpėja su amžiumi. Pavyzdžiui, Ye ir bendraautorius 2023 metais paskelbtoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatyta, kad absoliutus telomerų ilgis siejamas su chronologiniu amžiumi [225]. Mūsų tyrimo metu taip pat atlikta kontrolinės grupės ir tiriamųjų, sergančių sarkopenija ir (arba) senatviniu išsekimo sindromu, STI analizė. Tyrimo rezultatai parodė, kad STI sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei kontrolinėje grupėje. Tačiau, koregavus STI pagal amžių ir lytį, reikšmingas skirtumas išliko tik tarp kontrolinės ir senatvinio išsekimo sindromo grupių. Salinas-Rodriguez su bendraautoriais atliktame skerspjūvio tipo SAGE-Mexico tyrime nustatyta, kad mažesnis STI yra susijęs su didesne sarkopenijos tikimybe ir dažniu [226]. Tačiau į minėtą tyrimą buvo įtraukti tiriamieji nuo 50 metų, o DNR išskyrimas buvo atliktas ne iš kraujo leukocitų, o iš seilių mėginio. Taigi yra metodologinių ir demografinių skirtumų tarp mūsų atlikto tyrimo ir

literatūroje aprašyto, o tai gali turėti įtakos rezultatų interpretacijai ir jų palyginamumui.

Vertinant atskirų sarkopenijos fenotipo komponentų ryšį su STI, nustatyta, kad ilgesnis telomerų ilgis yra susijęs su didesne galūnių raumenų mase ir aukštesniu fizinio aktyvumo lygiu. Meyer su bendraautoriais 2016 metais publikuotame skerspjuvio tipo BASE-II (angl. *Berlin Aging Study II*) tyrime taip pat buvo nustatyta reikšminga sąsaja tarp galūnių raumenų masės ir STI [227]. Mūsų tyrimo rezultatai neatskleidė statistiškai reikšmingos sąsajos tarp STI ir rankos raumenų jėgos ar eisenos greičio. Tai rodo, jog mūsų tiriamųjų STI gali būti labiau susijęs su raumenų mase nei su funkciniais gebėjimais. Vis dėlto Wang ir bendraautorių 2024 metais Mendelio randomizacijos būdu atliktoje studijoje nustatyta, kad telomerų ilgis yra susijęs tiek su raumenų mase, tiek su raumenų jėga [228]. Pažymėtina, kad minėtame tyrime dalyvavo tiriamieji nuo 50 metų, o vyrai sudarė beveik pusę visos tyrimo imties. Tikėtina, kad telomerų ilgis nėra vienintelis veiksnys, susijęs su sarkopenijos patogeneze. Taivane atliktame atsitiktinių imčių klinikiniame tyrime buvo nustatyta, kad telomerinių pasikartojimų turinčios RNR (angl. *TERRA*), moduluojančios telomerų trumpėjimą, raiška buvo sumažėjusi vyresnio amžiaus asmenims, sergantiems sarkopenija [229]. Nors minėto tyrimo imtis buvo nedidelė ($n = 72$), taikytos intervencijos (12 savaitių fiziniai pratimai ir maisto papildų vartojimas) sarkopenijos grupėje ($n = 36$) reikšmingai padidino *TERRA* raišką, kuri beveik pasiekė kontrolinės grupės *TERRA* raiškos lygį [229].

Mūsų tyrimo rezultatai, atskleidę statistiškai reikšmingą sąsają tarp mažesnio STI ir senatvinio išsekimo sindromo, patvirtina Bountziouka ir bendraautorių (2022) analizės išvadas, kuriose, remiantis JK biobanko duomenimis, taip pat nustatyta, kad STI yra mažesnis asmenų, sergančių senatviniu išsekimo sindromu [230]. Visgi 2018 ir 2019 metais paskelbtose sisteminėse apžvalgose su metaanalize nebuvo nustatyta reikšmingo ryšio tarp telomerų ilgio ir senatvinio išsekimo sindromo, o telomerų ilgis nebuvo pripažintas patikimu biožymeniu [24, 231]. Tačiau šiose apžvalgose naudoti skerspjuvio tipo tyrimų duomenys, todėl reikalingi tęstiniai tyrimai, siekiant patikimiau įvertinti telomerų ilgio ir senatvinio išsekimo sindromo sąsajas. Kadangi tiek sarkopenijos, tiek senatvinio išsekimo sindromo patogenezė yra daugiaveiksnė, vien telomerų ilgis negali paaiškinti visų organizme vykstančių pokyčių. Tikėtina, kad kiti veiksniai, tokie kaip oksidacinis stresas ar mitochondrijų disfunkcija, taip pat prisideda prie sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo išsivystymo [232, 233].

Reikėtų atkreipti dėmesį į šio tyrimo ribotumus. Pirma, tik penktadalio tiriamųjų buvo vyrai, o sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo grupėse moterų dalis viršijo 90 proc., tai galėjo turėti įtakos rezultatų interpretacijai. Antra, nors imties dydis buvo pakankamas, didesnė imtis

galėjo padidinti plataus masto viso genomo asociacijos tyrimo statistinį reikšmingumą. Mūsų tyrime dalis nustatytų VNP galėjo būti susiję su fenotipu, tad tikėtina, kad didesnė imtis galėtų turėti įtakos šių asociacijų patvirtinimui. Trečia, šis tyrimas buvo vienmomentis skerspjūvio dizaino, todėl asociacijų priežastingumas turėtų būti atidžiai vertinamas. Rezultatų patikimumui vertinti tikslinga būtų juos patikrinti didesnės imties kohortose. Ketvirta, nors apskaičiuota tyrimo imtis buvo 182 tiriamieji, į tyrimą įtraukta tiek tiek daugiau dalyvių ($n = 204$), atsižvelgiant į galimą atsisakymą dalyvauti tyrime ar neišsamiai surinktus duomenis. Atliekant plataus masto DNR mėginių genotipavimą, dalis jų buvo pašalinti, nes neatitiko kokybės kontrolės reikalavimų, todėl į GWAS analizę įtraukti 192 tiriamųjų mėginiai, o telomerų ilgis apskaičiuotas 197 mėginiams.

Būsimi plataus masto viso genomo ir epigenomo asociacijų tyrimai, apimantys didesnes sarkopenija ir senatviniu išsekimo sindromu sergančių asmenų kohortas, gali suteikti reikšmingų įžvalgų apie šių kompleksinių geriatrinių sindromų molekulinis mechanizmus. Tokie tyrimai leistų identifikuoti statistiškai patikimus ryšius tarp genetinių ir epigenetinių žymenų bei specifinių fenotipų, taip pat atskleisti grupėms būdingus biologinius skirtumus. Šios žinios galėtų prisidėti prie tikslesnių diagnostikos priemonių kūrimo ir individualizuotų intervencijų taikymo, gerinant prevencijos ir gydymo strategijas vyresnio amžiaus populiacijose.

Apibendrinant disertacijos tyrimo rezultatus galima teigti, kad šiame darbe pirmą kartą Lietuvoje kompleksiskai įvertinti fenotipiniai, genetiniai ir biologiniai mechanizmai, susiję su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo patogenezė. Tyrimas apėmė išsamų fenotipinių rodiklių palyginimą tarp tiriamųjų grupių, plataus masto viso genomo asociacijos analizę ir telomerų ilgio vertinimą. Remiantis bibliometrine analize, nustatyta, kad pastaraisiais metais mokslininkų dėmesys vis labiau krypta į uždegiminių procesų ir miokinių vaidmens tyrimus, siekiant suprasti šių sindromų molekulinis pagrindus. Fenotipinių duomenų analizė parodė, kad šių geriatrinių sindromų fenotipas glaudžiai susijęs su sumažėjusiu fiziniu aktyvumu, lėtesniu eisenos greičiu ir silpnesne raumenų jėga, taip pat su prastesne psichoemocine būseną, ribotu savarankiškumu atliekant kasdienes veiklas, padidėjusia griuvimų rizika, mitybos nepakankamumu, poliligitumu ir polifarmacija. Šie duomenys patvirtina, kad minėtos būklės yra kompleksinės ir reikalauja daugiakomponentės diagnostikos bei intervencijų. Be to, nustatyta, kad telomerų ilgis statistiškai reikšmingai koreliuoja su raumenų mase ir senatvinio išsekimo sindromu, o tai patvirtina hipotezę, jog telomerų trumpėjimas gali būti vienas iš senėjimo biologinių mechanizmų, prisidedančių prie raumenų funkcijos praradimo ir geriatrinių sindromų,

tokių kaip sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas, išsivystymo. Vykdamas plataus masto viso genomo asociacijos analizę, identifikuoti genetiniai variantai (rs75652203 ir rs17102732) buvo statistiškai reikšmingai susiję su raumenų jėga. Be to, dvylika papildomų vieno nukleotido polimorfizmų, anksčiau aprašytų literatūroje kaip susijusių su sarkopenija, šiame tyrime buvo pakartotinai patvirtinti kaip reikšmingai susiję su sarkopenijos fenotipu (skersaruožių raumenų masės indeksu). Šie rezultatai ne tik sustiprina žinomų biožymenų patikimumą, bet ir atveria galimybes naujiems genetiniams taikiniams, kurie galėtų būti panaudoti ankstyvai diagnostikai, rizikos vertinimui ir individualizuotoms intervencijoms. Svarbu pažymėti, kad šis tyrimas yra vienas pirmųjų tokio masto genominių tyrimų, atliktų Rytų Europos kontekste, kur iki šiol trūko sisteminių duomenų apie sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo genetinius pagrindus. Gauti rezultatai sudaro tvirtą pagrindą tolesniems ilgalaikiams ir funkcinio pobūdžio tyrimams, siekiant išsamiau suprasti šių sindromų etiologiją ir kurti veiksmingas prevencines bei gydymo strategijas vyresnio amžiaus populiacijoms.

5. IŠVADOS

1. Bibliometrinės analizės duomenimis, pastaraisiais metais sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo molekuliniai mechanizmai bei biožymenys tapo sparčiai augančia mokslinių tyrimų sritimi, kurioje vis daugiau dėmesio skiriama uždegiminiams procesams ir miokinių vaidmeniui šių būklių patogenezėje.
2. Sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo fenotipas 65 metų ir vyresnių asmenų grupėje pasižymi prastesne psichoemocine būseną, ribotu savarankiškumu atliekant kasdienes veiklas, mitybos nepakankamumu, poliligtumu ir polifarmacija bei padidėjusia griuvimų rizika.
3. Plataus masto viso genomo asociacijos analizės metu identifikuoti genetiniai variantai rs75652203 ir rs17102732 statistiškai reikšmingai siejami su sarkopenijos ir senatvinio išsekimo sindromo požymiu – sumažėjusia raumenų jėga, o dvylika vieno nukleotido polimorfizmų, kurie turi įtakos raumenų fiziologijai, metabolizmui, lėtiniam uždegimui, ląstelių senėjimui, – su sarkopenijos fenotipu, vertinamu pagal skeleto raumenų masės indeksą.
4. Santykinis telomerų ilgis mažėja su amžiumi ir esant senatvinio išsekimo sindromo požymiams, o ilgesnės telomeros siejamos su aukštesniu fizinio aktyvumo lygiu bei didesne raumenų mase, tačiau vien tik telomerų ilgis nėra patikimas sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo vertinimo metodas.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo vertinimui rekomenduojama taikyti adaptuotas ir validuotas atrankos priemones. Įtariant šias būkles vyresnio amžiaus žmonėms, būtina atlikti išsamų geriatrinį tyrimą, siekiant nustatyti galimus koreguojamus rizikos veiksnius, tokius kaip mitybos nepakankamumas, pažintinių funkcijų sutrikimai, depresija, polifarmacija, sumažėjęs savarankiškumas ir fizinis aktyvumas.
2. Šiuo metu nėra nė vieno patvirtinto biožymens, kuris galėtų būti taikomas kasdienėje klinikinėje praktikoje sarkopenijos ir (ar) senatvinio išsekimo sindromo diagnostikai. Todėl šių būklių diagnostikai toliau rekomenduojama remtis fenotipiniais požymiais: sumažėjusia raumenų jėga ir mase, sumažėjusia fizine funkcija ir aktyvumu, nuovargiu, sunkumais atliekant kasdienes veiklas ir padidėjusia griuvimų rizika.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019; 48: 16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
2. WHO Clinical Consortium on Healthy Ageing. Report of consortium meeting 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2017 WHO/FWC/ALC/.2. Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272437/WHO-FWC-ALC-17.2-eng.pdf>
3. Aslam MA, Ma EB, Huh JY. Pathophysiology of sarcopenia: Genetic factors and their interplay with environmental factors. *Metabolism*. 2023; 149: 155711. doi:10.1016/j.metabol.2023.155711
4. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 48: 156. doi:10.3892/ijmm.2021.4989
5. Ladang A, Beaudart C, Reginster J-Y, Al-Daghri N, Bruyère O, Burlet N, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia: Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcified Tissue International*. 2023; 112: 197–217. doi:10.1007/s00223-022-01054-z
6. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging*. 2021; 1: 36–46. doi:10.1038/s43587-020-00017-z
7. Li C-M, Chen C-Y, Li C-Y, Wang W-D, Wu S-C. The effectiveness of a comprehensive geriatric assessment intervention program for frailty in community-dwelling older people: a randomized, controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2010; 50: S39–S42. doi:10.1016/S0167-4943(10)70011-X
8. Mazya AL, Garvin P, Ekdahl AW. Outpatient comprehensive geriatric assessment: effects on frailty and mortality in old people with multimorbidity and high health care utilization. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019; 31: 519–525. doi:10.1007/s40520-018-1004-z

9. Pazan F, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, Cruz-Jentoft AJ, Denkinger M, et al. Current evidence on the impact of medication optimization or pharmacological interventions on frailty or aspects of frailty: a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 77: 1–12. doi:10.1007/s00228-020-02951-8
10. Uffelman E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021; 1: 59. doi:10.1038/s43586-021-00056-9
11. Semenova EA, Pranckevičienė E, Bondareva EA, Gabdrakhmanova LJ, Ahmetov II. Identification and Characterization of Genomic Predictors of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Using UK Biobank Data. *Nutrients*. 2023; 15. doi:10.3390/nu15030758
12. Atkins JL, Jylhävä J, Pedersen NL, Magnusson PK, Lu Y, Wang Y, et al. A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing. *Aging Cell*. 2021; 20: e13459. doi:10.1111/acer.13459
13. Ye Y, Noche RB, Szejko N, Both CP, Acosta JN, Leasure AC, et al. A genome-wide association study of frailty identifies significant genetic correlation with neuropsychiatric, cardiovascular, and inflammation pathways. *GeroScience*. 2023; 45: 2511–2523. doi:10.1007/s11357-023-00771-z
14. Liu J-C, Dong S-S, Shen H, Yang D-Y, Chen B-B, Ma X-Y, et al. Multi-omics research in sarcopenia: Current progress and future prospects. *Ageing Research Reviews*. 2022; 76: 101576. doi:10.1016/j.arr.2022.101576
15. Gruber H-J, Semeraro MD, Renner W, Herrmann M. Telomeres and Age-Related Diseases. *Biomedicine*. 2021; 9. doi:10.3390/biomedicine9101335
16. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, Rippberger P, Lopez-Jimenez F, Bartels S. SARCOPENIA, TELOMERE LENGTH AND MORTALITY: NHANES 1999–2002. *Innovation in Aging*. 2017; 1: 204–204. doi:10.1093/geroni/igx004.773
17. Marzetti E, Lorenzi M, Antocicco M, Bonassi S, Celi M, Mastropaolo S, et al. Shorter Telomeres in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Older Persons with Sarcopenia: Results from an Exploratory Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014; 6. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2014.00233>
18. Woo J, Yu R, Tang N, Leung J. Telomere length is associated with decline in grip strength in older persons aged 65 years and over. *AGE*. 2014; 36: 9711. doi:10.1007/s11357-014-9711-7
19. Bernabeu-Wittel M, Gómez-Díaz R, González-Molina Á, Vidal-Serrano S, Díez-Manglano J, Salgado F, et al. Oxidative Stress,

- Telomere Shortening, and Apoptosis Associated to Sarcopenia and Frailty in Patients with Multimorbidity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9. doi:10.3390/jcm9082669
20. Salinas-Rodriguez A, Manrique-Espinoza B, Rivera-Almaraz A, Sánchez-López JM, Rosas-Vargas H. Telomere Length is Associated with the Prevalence, Persistence, and Incidence of Sarcopenia. *Archives of Medical Research*. 2024; 55: 103007. doi:10.1016/j.arcmed.2024.103007
 21. Bountziouka V, Nelson CP, Codd V, Wang Q, Musicha C, Allara E, et al. Association of shorter leucocyte telomere length with risk of frailty. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 1741–1751. doi:10.1002/jcsm.12971
 22. Haapanen MJ, Perälä M-M, Salonen MK, Guzzardi MA, Iozzo P, Kajantie E, et al. Telomere Length and Frailty: The Helsinki Birth Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018; 19: 658–662. doi:10.1016/j.jamda.2018.05.011
 23. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, da Silva Reis MC, Santos VS, Tanajura DM, Martins-Filho PRS. Telomere length and frailty in older adults – A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019; 54: 100914. doi:10.1016/j.arr.2019.100914
 24. Zhou J, Wang J, Shen Y, Yang Y, Huang P, Chen S, et al. The association between telomere length and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2018; 106: 16–20. doi:10.1016/j.exger.2018.02.030
 25. Department of Economic and Social Affairs. WORLD SOCIAL REPORT 2023: LEAVING NO ONE BEHIND IN AN AGEING WORLD. United Nations; 2023. Available: <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world>
 26. Olde Rikkert, MGM, Rigaud, A-S, van Hoeyweghen, RJ, de Graaf, J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med*. 2003; 61: 83–87.
 27. Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age and Ageing*. 2022; 51: afac220. doi:10.1093/ageing/afac220
 28. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*. 1997; 127: 990S-991S. doi:10.1093/jn/127.5.990S
 29. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020; 21: 300-307.e2. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012

30. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020; 68: 1410–1418. doi:10.1111/jgs.16372
31. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014; 69: 547–558. doi:10.1093/gerona/glu010
32. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011; 12: 249–256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003
33. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age and Ageing*. 2024; 53: afae052. doi:10.1093/ageing/afae052
34. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 86–99. doi:10.1002/jcsm.12783
35. Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O, Reginster JY. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcified Tissue International*. 2017; 100: 229–234. doi:10.1007/s00223-016-0220-9
36. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019; 10: 485–500. doi:10.1002/jcsm.12411
37. Yang Y, Xiao M, Leng L, Jiang S, Feng L, Pan G, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and correlation of mild cognitive impairment in sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2023; 14: 45–56. doi:10.1002/jcsm.13143
38. Amini N, Ibn Hach M, Lapauw L, Dupont J, Vercauteren L, Verschueren S, et al. Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease and other forms of dementia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2024; 15: 1240–1253. doi:10.1002/jcsm.13485
39. Zhang X, Zhang W, Wang C, Tao W, Dou Q, Yang Y. Sarcopenia as a predictor of hospitalization among older people: a systematic

- review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2018; 18: 188. doi:10.1186/s12877-018-0878-0
40. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and Postoperative Complication Risk in Gastrointestinal Surgical Oncology: A Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2018; 268. Available: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2018/07000/sarcopenia_and_postoperative_complication_risk_in.12.aspx
41. Park B, Bhat S, Xia W, Barazanchi AWH, Frampton C, Hill AG, et al. Consensus-defined sarcopenia predicts adverse outcomes after elective abdominal surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2023; 7: zrad065. doi:10.1093/bjsopen/zrad065
42. Bertschi D, Kiss CM, Schoenenberger AW, Stuck AE, Kressig RW. Sarcopenia in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review of the Literature. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2021; 25: 64–70. doi:10.1007/s12603-020-1448-7
43. Xia L, Zhao R, Wan Q, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Medicine*. 2020; 9: 7964–7978. doi:10.1002/cam4.3428
44. Xu J, Wan CS, Ktoris K, Reijnierse EM, Maier AB. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*. 2021; 68: 361–376. doi:10.1159/000517099
45. Ferrucci L, de Cabo R, Knuth ND, Studenski S. Of Greek Heroes, Wiggling Worms, Mighty Mice, and Old Body Builders. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2012; 67A: 13–16. doi:10.1093/gerona/glr046
46. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2022; 41: 990–1000. doi:10.1016/j.clnu.2021.11.014
47. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporosis International*. 2017; 28: 2781–2790. doi:10.1007/s00198-017-4151-8
48. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001; 56: M146–M157. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
49. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *The Scientific World Journal*. 2001; 1: 321027. doi:10.1100/tsw.2001.58

50. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A Comparison of Two Approaches to Measuring Frailty in Elderly People. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2007; 62: 738–743. doi:10.1093/gerona/62.7.738
51. Cesari M, Gambassi G, Abellan van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age and Ageing*. 2014; 43: 10–12. doi:10.1093/ageing/aft160
52. Kim DJ, Massa MS, Potter CM, Clarke R, Bennett DA. Systematic review of the utility of the frailty index and frailty phenotype to predict all-cause mortality in older people. *Systematic Reviews*. 2022; 11: 187. doi:10.1186/s13643-022-02052-w
53. Stuck AK, Mangold JM, Wittwer R, Limacher A, Bischoff-Ferrari HA. Ability of 3 Frailty Measures to Predict Short-Term Outcomes in Older Patients Admitted for Post-Acute Inpatient Rehabilitation. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2022; 23: 880–884. doi:10.1016/j.jamda.2021.09.029
54. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age and Ageing*. 2021; 50: 96–104. doi:10.1093/ageing/afaa219
55. Doody P, Asamane EA, Aunger JA, Swales B, Lord JM, Greig CA, et al. The prevalence of frailty and pre-frailty among geriatric hospital inpatients and its association with economic prosperity and healthcare expenditure: A systematic review and meta-analysis of 467,779 geriatric hospital inpatients. *Ageing Research Reviews*. 2022; 80: 101666. doi:10.1016/j.arr.2022.101666
56. Boucher EL, Gan JM, Rothwell PM, Shepperd S, Pendlebury ST. Prevalence and outcomes of frailty in unplanned hospital admissions: a systematic review and meta-analysis of hospital-wide and general (internal) medicine cohorts. *eClinicalMedicine*. 2023; 59. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101947
57. Cunha AIL, Veronese N, de Melo Borges S, Ricci NA. Frailty as a predictor of adverse outcomes in hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019; 56: 100960. doi:10.1016/j.arr.2019.100960
58. Muscedere J, Bagshaw SM, Kho M, Mehta S, Cook DJ, Boyd JG, et al. Frailty, Outcomes, Recovery and Care Steps of Critically Ill Patients (FORECAST): a prospective, multi-centre, cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2024; 50: 1064–1074. doi:10.1007/s00134-024-07404-9
59. Damluji AA, Chung S-E, Xue Q-L, Hasan RK, Moscucci M, Forman DE, et al. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health

- and Aging Trends Study. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3856–3865. doi:10.1093/eurheartj/ehab468
60. Elke K.M Tjeertes JMK van F Francesco US Mattace-Raso, Anton GM Hoofwijk, Robert Jan Stolker, Sanne E Hoeks. Influence of Frailty on Outcome in Older Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging and disease*. 2020; 11: 1276–1290.
 61. Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang N-Y, Sieber FE. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2021; 133. Available: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2021/08000/the_association_of_preoperative_frailty_and.5.aspx
 62. Cai M, Gao Z, Liao J, Jiang Y, He Y. Frailty affects prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022; 12. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.1017183>
 63. Komici K, Bencivenga L, Navani N, D’Agnano V, Guerra G, Bianco A, et al. Frailty in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CHEST*. 2022; 162: 485–497. doi:10.1016/j.chest.2022.02.027
 64. Tang W-Z, Tan Z-K-K, Qiu L-Y, Chen J-Q, Jia K. Prevalence and unfavorable outcome of frailty in older adults with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2024; 32: 115. doi:10.1007/s00520-024-08306-8
 65. Romero-Ortuno R, Hartley P, Davis J, Knight SP, Rizzo R, Hernández B, et al. Transitions in frailty phenotype states and components over 8 years: Evidence from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2021; 95: 104401. doi:10.1016/j.archger.2021.104401
 66. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*. 2015; 386: 266–273. doi:10.1016/S0140-6736(14)62000-6
 67. Strandkvist V, Larsson A, Pauelsen M, Nyberg L, Vikman I, Lindberg A, et al. Hand grip strength is strongly associated with lower limb strength but only weakly with postural control in community-dwelling older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2021; 94: 104345. doi:10.1016/j.archger.2021.104345
 68. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011; 305: 50–58. doi:10.1001/jama.2010.1923

69. Gingrich A, Volkert D, Kiesswetter E, Thomanek M, Bach S, Sieber CC, et al. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatrics*. 2019; 19: 120. doi:10.1186/s12877-019-1115-1
70. Álvarez-Bustos A, Carnicero-Carreño JA, Davies B, Garcia-Garcia FJ, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañas L, et al. Role of sarcopenia in the frailty transitions in older adults: a population-based cohort study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 2352–2360. doi:10.1002/jcsm.13055
71. Choe Y-R, Jeong J-R, Kim Y-P. Grip strength mediates the relationship between muscle mass and frailty. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020; 11: 441–451. doi:10.1002/jcsm.12510
72. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023; 186: 243–278. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001
73. McEntyre J, Ostell J, editors. *The NCBI Handbook* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2002. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21106/>
74. Khanal P, Williams AG, He L, Stebbings GK, Onambele-Pearson GL, Thomis M, et al. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10. doi:10.3390/jcm10214933
75. Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, Shcherbina A, Waggott D, Ashley EA, et al. Biological Insights Into Muscular Strength: Genetic Findings in the UK Biobank. *Scientific Reports*. 2018; 8: 6451. doi:10.1038/s41598-018-24735-y
76. Zillikens MC, Demissie S, Hsu Y-H, Yerges-Armstrong LM, Chou W-C, Stolk L, et al. Large meta-analysis of genome-wide association studies identifies five loci for lean body mass. *Nature Communications*. 2017; 8: 80. doi:10.1038/s41467-017-00031-7
77. Atkins JL, Jylhävä J, Pedersen NL, Magnusson PK, Lu Y, Wang Y, et al. A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing. *Aging Cell*. 2021; 20: e13459. doi:10.1111/acer.13459
78. Seto JT, Quinlan KGR, Lek M, Zheng XF, Garton F, MacArthur DG, et al. ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. *J Clin Invest*. 2013; 123: 4255–4263. doi:10.1172/JCI67691
79. Roeszler KN, See M, Meehan LR, Lima G, Kolliari-Turner A, Alexander SE, et al. ACTN3 genotype influences androgen response in developing murine skeletal muscle. *Science Advances*. 11: eadw1059. doi:10.1126/sciadv.adw1059

80. Bhatia M, Thakur J, Suyal S, Oniel R, Chakraborty R, Pradhan S, et al. Allosteric inhibition of MTHFR prevents futile SAM cycling and maintains nucleotide pools in one-carbon metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2020; 295: 16037–16057. doi:10.1074/jbc.RA120.015129
81. Wang X, Huang N, Yang M, Wei D, Tai H, Han X, et al. FTO is required for myogenesis by positively regulating mTOR-PGC-1 α pathway-mediated mitochondria biogenesis. *Cell Death & Disease*. 2017; 8: e2702–e2702. doi:10.1038/cddis.2017.122
82. Martínez Báez A, Ayala G, Pedroza-Saavedra A, González-Sánchez HM, Chihu Amparan L. Phosphorylation Codes in IRS-1 and IRS-2 Are Associated with the Activation/Inhibition of Insulin Canonical Signaling Pathways. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024; 46: 634–649. doi:10.3390/cimb46010041
83. Wight TN, Kang I, Evanko SP, Harten IA, Chang MY, Pearce OMT, et al. Versican – A Critical Extracellular Matrix Regulator of Immunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020; Volume 11-2020. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00512>
84. McRae NL, Addinsall AB, Howlett KF, McNeill B, McCulloch DR, Stupka N. Genetic reduction of the extracellular matrix protein versican attenuates inflammatory cell infiltration and improves contractile function in dystrophic mdx diaphragm muscles. *Scientific Reports*. 2020; 10: 11080. doi:10.1038/s41598-020-67464-x
85. Rypdal KB, Apte SS, Lunde IG. Emerging roles for the ADAMTS-like family of matricellular proteins in cardiovascular disease through regulation of the extracellular microenvironment. *Molecular Biology Reports*. 2024; 51: 280. doi:10.1007/s11033-024-09255-5
86. Shah K, Al-Haidari A, Sun J, Kazi JU. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6: 412. doi:10.1038/s41392-021-00823-w
87. Luo S, Liu Z, Chang H, Cheng X, Qian R, Gao Y, et al. Potential value of expression of receptor accessory protein 4 for evaluating the prognosis of lower-grade glioma patients. *Aging (Albany NY)*. 2024; 16: 6188–6211. doi:https://doi.org/10.18632/aging.205695
88. Apostol BL, Illes K, Pallos J, Bodai L, Wu J, Strand A, et al. Mutant huntingtin alters MAPK signaling pathways in PC12 and striatal cells: ERK1/2 protects against mutant huntingtin-associated toxicity. *Human Molecular Genetics*. 2006; 15: 273–285. doi:10.1093/hmg/ddi443
89. Suo H, Xiao N, Wang K. Potential roles of synaptotagmin family members in cancers: Recent advances and prospects. *Frontiers in Medicine*. 2022; Volume 9-2022. Available:

<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.968081>

90. Ge Y, Janson V, Liu H. Comprehensive review on leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein (LRPPRC, PPR protein): A burgeoning target for cancer therapy. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024; 282: 136820. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.136820
91. Lee C, Kim M-J, Kumar A, Lee H-W, Yang Y, Kim Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025; 10: 170. doi:10.1038/s41392-025-02249-0
92. Qin K, Yu M, Fan J, Wang H, Zhao P, Zhao G, et al. Canonical and noncanonical Wnt signaling: Multilayered mediators, signaling mechanisms and major signaling crosstalk. *Genes & Diseases*. 2024; 11: 103–134. doi:10.1016/j.gendis.2023.01.030
93. Li J, Yang R, Yang H, Chen S, Wang L, Li M, et al. NCAM regulates the proliferation, apoptosis, autophagy, EMT, and migration of human melanoma cells via the Src/Akt/mTOR/cofilin signaling pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2020; 121: 1192–1204. doi:10.1002/jcb.29353
94. Olotu O, Dowling M, Homolka D, Wojtas MN, Tran P, Lehtiniemi T, et al. Intermitochondrial cement (IMC) harbors piRNA biogenesis machinery and exonuclease domain-containing proteins EXD1 and EXD2 in mouse spermatocytes. *Andrology*. 2023; 11: 710–723. doi:10.1111/andr.13361
95. Chong PSY, Zhou J, Chooi J-Y, Chan Z-L, Toh SHM, Tan TZ, et al. Non-canonical activation of β -catenin by PRL-3 phosphatase in acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2019; 38: 1508–1519. doi:10.1038/s41388-018-0526-3
96. Bibikova M, Barnes B, Tsan C, Ho V, Klotzle B, Le JM, et al. High density DNA methylation array with single CpG site resolution. *Genomics*. 2011; 98: 288–295. doi:10.1016/j.ygeno.2011.07.007
97. Voisin S, Jacques M, Landen S, Harvey NR, Haupt LM, Griffiths LR, et al. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021; 12: 1064–1078. doi:10.1002/jcsm.12741
98. Antoun E, Garratt ES, Taddei A, Burton MA, Barton SJ, Titcombe P, et al. Epigenome-wide association study of sarcopenia: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 240–253. doi:10.1002/jcsm.12876

99. Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Research Reviews*. 2022; 81: 101743. doi:10.1016/j.arr.2022.101743
100. Li X, Zhang Y, Gào X, Holleczeck B, Schöttker B, Brenner H. Comparative validation of three DNA methylation algorithms of ageing and a frailty index in relation to mortality: results from the ESTHER cohort study. *eBioMedicine*. 2021; 74. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103686
101. Breitling LP, Saum K-U, Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, Brenner H. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clinical Epigenetics*. 2016; 8: 21. doi:10.1186/s13148-016-0186-5
102. Gale CR, Marioni RE, Harris SE, Starr JM, Deary IJ. DNA methylation and the epigenetic clock in relation to physical frailty in older people: the Lothian Birth Cohort 1936. *Clinical Epigenetics*. 2018; 10: 101. doi:10.1186/s13148-018-0538-4
103. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015; 350: 1193–1198. doi:10.1126/science.aab3389
104. Zhu Y, Liu X, Ding X, Wang F, Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology*. 2019; 20: 1–16. doi:10.1007/s10522-018-9769-1
105. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *The FEBS Journal*. 2013; 280: 3180–3193. doi:10.1111/febs.12326
106. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, d’Adda di Fagagna F. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Cell Biology*. 2022; 24: 135–147. doi:10.1038/s41556-022-00842-x
107. Verma AK, Singh P, Al-Saeed FA, Ahmed AE, Kumar S, Kumar A, et al. Unravelling the role of telomere shortening with ageing and their potential association with diabetes, cancer, and related lifestyle factors. *Tissue and Cell*. 2022; 79: 101925. doi:10.1016/j.tice.2022.101925
108. Wang D, Li C, Zhang X, Li Y, He J, Guo X. Leukocyte telomere length and sarcopenia-related traits: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS ONE*. 2024; 19: e0296063. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296063
109. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, da Silva Reis MC, Santos VS, Tanajura DM, Martins-Filho PRS. Telomere length and frailty in older adults – A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019; 54: 100914. doi:10.1016/j.arr.2019.100914

110. Shen Z. Genomic instability and cancer: an introduction. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2011; 3: 1–3. doi:10.1093/jmcb/mjq057
111. Langie SAS, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A, et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. *Carcinogenesis*. 2015; 36: S61–S88. doi:10.1093/carcin/bgv031
112. Morawin B, Tylutka A, Bielewicz F, Zembron-Lacny A. Diagnostics of inflammaging in relation to sarcopenia. *Frontiers in Public Health*. 2023; 11. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1162385>
113. Fan Z, Yang J, Guo Y, Liu Y, Zhong X. Altered levels of circulating mitochondrial DNA in elderly people with sarcopenia: Association with mitochondrial impairment. *Experimental Gerontology*. 2022; 163: 111802. doi:10.1016/j.exger.2022.111802
114. Jylhävä J, Nevalainen T, Marttila S, Jylhä M, Hervonen A, Hurme M. Characterization of the role of distinct plasma cell-free DNA species in age-associated inflammation and frailty. *Aging Cell*. 2013; 12: 388–397. doi:10.1111/accel.12058
115. Sánchez-Flores M, Marcos-Pérez D, Lorenzo-López L, Maseda A, Millán-Calenti JC, Bonassi S, et al. Frailty Syndrome and Genomic Instability in Older Adults: Suitability of the Cytome Micronucleus Assay As a Diagnostic Tool. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018; 73: 864–872. doi:10.1093/gerona/glx258
116. Valdiglesias V, Bonassi S, Dell’Armi V, Settanni S, Celi M, Mastropaolo S, et al. Micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes and frailty status in elderly. A lack of association with clinical features. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2015; 780: 47–54. doi:10.1016/j.mrfmmm.2015.07.010
117. Tan KT, Ang S-TJ, Tsai S-Y. Sarcopenia: Tilting the Balance of Protein Homeostasis. *PROTEOMICS*. 2020; 20: 1800411. doi:10.1002/pmic.201800411
118. Fernando R, Drescher C, Nowotny K, Grune T, Castro JP. Impaired proteostasis during skeletal muscle aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019; 132: 58–66. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.037
119. Paez HG, Pitzer CR, Alway SE. Age-Related Dysfunction in Proteostasis and Cellular Quality Control in the Development of Sarcopenia. *Cells*. 2023; 12. doi:10.3390/cells12020249
120. Aas SN, Hamarsland H, Cumming KT, Rognlien SH, Aase OJ, Nordseth M, et al. The impact of age and frailty on skeletal muscle autophagy markers and specific strength: A cross-sectional

- comparison. *Experimental Gerontology*. 2019; 125: 110687. doi:10.1016/j.exger.2019.110687
121. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. Identification of biomarkers for physical frailty and sarcopenia through a new multi-marker approach: results from the BIOSPHERE study. *GeroScience*. 2021; 43: 727–740. doi:10.1007/s11357-020-00197-x
122. Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D’Agostino J, Moore ZA, Diaz-Ruiz A, Fabbri E, et al. Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Cell*. 2018; 17: e12725. doi:10.1111/acel.12725
123. Joseph A-M, Adhihetty PJ, Buford TW, Wohlgemuth SE, Lees HA, Nguyen LM-D, et al. The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low-functioning elderly individuals. *Aging Cell*. 2012; 11: 801–809. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00844.x
124. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, Sonntag T, Civiletto G, McFarlane C, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nature Communications*. 2019; 10: 5808. doi:10.1038/s41467-019-13694-1
125. Angioni D, Lu WH, Sourdret S, Macaron T, Takeda C, Guyonnet S, et al. Biomarkers of Age-Related Frailty and Frailty Related to Diseases: An Exploratory, Cross-Sectional Analysis from the MAPT Study. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2022; 26: 545–551. doi:10.1007/s12603-022-1793-9
126. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, Marrugat J, Sáez C, Alarcón M, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 149: 64–71. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.007
127. Buondonno I, Sassi F, Cattaneo F, D’Amelio P. Association between Immunosenescence, Mitochondrial Dysfunction and Frailty Syndrome in Older Adults. *Cells*. 2023; 12. doi:10.3390/cells12010044
128. Ginevičienė V, Pranckevičienė E, Kilaitė J, Mastavičiūtė A, Dadelienė R, Jamontaitė IE, et al. Bibliometric and scientometric analysis on biomarkers and molecular mechanisms for physical frailty and sarcopenia. *Frontiers in Medicine*. 2024;V olume 11-2024. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1326764>

129. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2022; 73: 101530. doi:10.1016/j.arr.2021.101530
130. Wang C, Wang J, Wan R, Kurihara H, Wang M. The causal association between circulating cytokines with the risk of frailty and sarcopenia under the perspective of geroscience. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1293146>
131. Wang G, Li Y, Liu H, Yu X. Gut microbiota in patients with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*. 2025; Volume 16-2025. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2025.1513253>
132. Rashidah NH, Lim SM, Neoh CF, Majeed ABA, Tan MP, Khor HM, et al. Differential gut microbiota and intestinal permeability between frail and healthy older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 2022; 82: 101744. doi:10.1016/j.arr.2022.101744
133. Nunes-Pinto M, Bandeira de Mello RG, Pinto MN, Moro C, Vellas B, Martinez LO, et al. Sarcopenia and the biological determinants of aging: A narrative review from a geroscience perspective. *Ageing Research Reviews*. 2025; 103: 102587. doi:10.1016/j.arr.2024.102587
134. Pansarasa O, Mimmi MC, Davin A, Giannini M, Guaita A, Cereda C. Inflammation and cell-to-cell communication, two related aspects in frailty. *Immunity & Ageing*. 2022; 19: 49. doi:10.1186/s12979-022-00306-8
135. Lawton A, Tripodi N, Feehan J. Running on empty: Exploring stem cell exhaustion in geriatric musculoskeletal disease. *Maturitas*. 2024; 188. doi:10.1016/j.maturitas.2024.108066
136. Fernández-Lázaro D, Garrosa E, Seco-Calvo J, Garrosa M. Potential Satellite Cell-Linked Biomarkers in Aging Skeletal Muscle Tissue: Proteomics and Proteogenomics to Monitor Sarcopenia. *Proteomes*. 2022; 10. doi:10.3390/proteomes10030029
137. Tompkins BA, DiFede DL, Khan A, Landin AM, Schulman IH, Pujol MV, et al. Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Aging Frailty: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017; 72: 1513–1522. doi:10.1093/gerona/glx137
138. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014; 509: 439–446. doi:10.1038/nature13193

139. Kirkland JL, Tchkonian T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017; 21: 21–28. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.013
140. Fielding RA, Atkinson EJ, Aversa Z, White TA, Heeren AA, Achenbach SJ, et al. Associations between biomarkers of cellular senescence and physical function in humans: observations from the lifestyle interventions for elders (LIFE) study. *GeroScience*. 2022; 44: 2757–2770. doi:10.1007/s11357-022-00685-2
141. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Marini F, Landi F, Marzetti E. Circulating Inflammatory, Mitochondrial Dysfunction, and Senescence-Related Markers in Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia: A BIOSPHERE Exploratory Study. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 14006. doi:https://doi.org/10.3390/ijms232214006
142. Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Wu FC, Laurent MR, et al. Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015; 6: 242–252.
143. Ferrari U, Schmidmaier R, Jung T, Reincke M, Martini S, Schoser B, et al. IGF-I/IGFBP3/ALS Deficiency in Sarcopenia: Low GHBP Suggests GH Resistance in a Subgroup of Geriatric Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106: 1698–1707. doi:10.1210/clinem/dgaa972
144. Jarmusch S, Baber L, Bidlingmaier M, Ferrari U, Hofmeister F, Hintze S, et al. Influence of IGF-I serum concentration on muscular regeneration capacity in patients with sarcopenia. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021; 22: 807. doi:10.1186/s12891-021-04699-3
145. Zhang X, Ye L, Li X, Chen Y, Jiang Y, Li W, et al. The association between sarcopenia susceptibility and polymorphisms of FTO, ACVR2B, and IRS1 in Tibetans. *Mol Genet Genomic Med*. 2021; e1747. doi:https://doi.org/10.1002/mgg3.1747
146. Westbury LD, Fuggle NR, Syddall HE, Duggal NA, Shaw SC, Maslin K, et al. Relationships Between Markers of Inflammation and Muscle Mass, Strength and Function: Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Calcified Tissue International*. 2018; 102: 287–295. doi:10.1007/s00223-017-0354-4
147. Palmer J, Viraj P, Zeeshan M, Kulvatunyong N, Hamidi M, Hanna K, et al. The acute inflammatory response after trauma is heightened by frailty: A prospective evaluation of inflammatory and endocrine system alterations in frailty. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019; 87: 54–60. doi:10.1097/TA.0000000000002229
148. Ji Z, Liu G-H, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *Journal of Genetics and Genomics*. 2022; 49: 287–298. doi:10.1016/j.jgg.2021.11.005

149. Radak Z, Suzuki K, Posa A, Petrovszky Z, Koltai E, Boldogh I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. *Redox Biology*. 2020; 35: 101467. doi:10.1016/j.redox.2020.101467
150. Gao Y, Huang Y, An R, Yang Y, Chen X, Wan Q. Risk factors for sarcopenia in community setting across the life course: A systematic review and a meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2025; 133: 105807. doi:10.1016/j.archger.2025.105807
151. Gao Q, Hu K, Yan C, Zhao B, Mei F, Chen F, et al. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021; 13. doi:10.3390/nu13124291
152. Yang J, Huang J, Yang X, Li S, Wu X, Ma X. The association of living alone and social isolation with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2023; 91: 102043. doi:10.1016/j.arr.2023.102043
153. Wang M, Ren F, Zhou Y, He Y, Du T, Tan Y. Age-related sarcopenia and altered gut microbiota: A systematic review. *Microbial Pathogenesis*. 2024; 195: 106850. doi:10.1016/j.micpath.2024.106850
154. Boucham M, Salhi A, El Hajji N, Gbenonsi GY, Belyamani L, Khalis M. Factors associated with frailty in older people: an umbrella review. *BMC Geriatrics*. 2024; 24: 737. doi:10.1186/s12877-024-05288-4
155. Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine*. 2022; 101. Available: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/08260/risk_factors_for_frailty_in_older_adults.76.aspx
156. Aslam MA, Ma EB, Huh JY. Pathophysiology of sarcopenia: Genetic factors and their interplay with environmental factors. *Metabolism*. 2023; 149: 155711. doi:10.1016/j.metabol.2023.155711
157. Mak JKL, Kuja-Halkola R, Bai G, Hassing LB, Pedersen NL, Hägg S, et al. Genetic and Environmental Influences on Longitudinal Frailty Trajectories From Adulthood into Old Age. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2023; 78: 333–341. doi:10.1093/gerona/glac197
158. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12: 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
159. Bunevičius R. Protinės būklės mini tyrimas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. 2000; 2: 13–16.
160. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form

- Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001; 56: M366–M372. doi:10.1093/gerona/56.6.M366
161. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL1. *The Gerontologist*. 1970; 10: 20–30. doi:10.1093/geront/10.1_Part_1.20
 162. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living1. *The Gerontologist*. 1969; 9: 179–186. doi:10.1093/geront/9.3_Part_1.179
 163. Sheikh JJ. Geriatric Depression Scale (GDS) AU - Yesavage, Jerome A. *Clinical Gerontologist*. 1986; 5: 165–173. doi:10.1300/J018v05n01_09
 164. Alseikienė Z. Geriatrinė depresijos skalė. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. 1999; 1: 35.
 165. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46: 153–162. doi:10.1016/0895-4356(93)90053-4
 166. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and Ageing*. 2011; 40: 423–429. doi:10.1093/ageing/afr051
 167. Ginevičienė V, Kilaitė J, Pranckevičienė E, Urnikytė A, Dadelienė R, Mastavičiūtė A, et al. Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui: metodinės rekomendacijos / Valentina Ginevičienė, Justina Kilaitė, Erinija Pranckevičienė, Alina Urnikytė, Rūta Dadelienė, Asta Mastavičiūtė, Ildus Ahmetov, Vidmantas Alekna. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2025.
 168. Joglekar MV, Satoor SN, Wong WKM, Cheng F, Ma RCW, Hardikar AA. An Optimised Step-by-Step Protocol for Measuring Relative Telomere Length. *Methods and Protocols*. 2020; 3. doi:10.3390/mps3020027
 169. Picca A, Calvani R, Cesari M, Landi F, Bernabei R, Coelho-Júnior HJ, et al. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21. doi:10.3390/ijms21165635
 170. Coelho-Junior HJ, Picca A, Calvani R, Uchida MC, Marzetti E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Experimental Gerontology*. 2019; 127: 110715. doi:10.1016/j.exger.2019.110715
 171. Picca A, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, Marini F, Landi F, Marzetti E. Circulating Inflammatory, Mitochondrial Dysfunction, and Senescence-Related Markers in Older Adults with Physical Frailty

- and Sarcopenia: A BIOSPHERE Exploratory Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23. doi:10.3390/ijms232214006
172. Picca A, Calvani R, Marzetti E. Multisystem derangements in frailty and sarcopenia: a source for biomarker discovery. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2022; 25. Available: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2022/05000/Multisystem_derangements_in_frailty_and.8.aspx
 173. Marzetti E, Guerra F, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, et al. Circulating Mitochondrial-Derived Vesicles, Inflammatory Biomarkers and Amino Acids in Older Adults With Physical Frailty and Sarcopenia: A Preliminary BIOSPHERE Multi-Marker Study Using Sequential and Orthogonalized Covariance Selection – Linear Discriminant Analysis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8. doi:<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564417>
 174. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Júnior HJ, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients*. 2020; 12. doi:10.3390/nu12010065
 175. Ng TP, Lu Y, Choo RWM, Tan CTY, Nyunt MSZ, Gao Q, et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. *Aging Cell*. 2018; 17: e12842. doi:10.1111/acer.12842
 176. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Cesari M, Pesce V, et al. The “BIOmarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pErsons” (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 56: 19–25. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.001
 177. Wallet MA, Buford TW, Joseph A-M, Sankuratri M, Leeuwenburgh C, Pahor M, et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. *BMC Immunology*. 2015; 16: 43. doi:10.1186/s12865-015-0106-z
 178. Fougère B, Vellas B, van Kan GA, Cesari M. Identification of biological markers for better characterization of older subjects with physical frailty and sarcopenia. 2015; 6: 103–110. doi:10.1515/tnsci-2015-0009
 179. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. Identification of biomarkers for physical frailty and sarcopenia through a new multi-marker approach: results from the BIOSPHERE study. *GeroScience*. 2021; 43: 727–740. doi:10.1007/s11357-020-00197-x
 180. Nguyen A, Malmstrom T, Niehoff M, Aziz A, Miller D, Morley J. Serum progranulin levels are associated with frailty in middle-aged

- individuals. PLoS ONE. 2020; 15: e0238877. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238877>
181. Vatic M, von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Experimental Gerontology*. 2020; 133: 110858. doi:[10.1016/j.exger.2020.110858](https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.110858)
182. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2020; 64: 101185. doi:[10.1016/j.arr.2020.101185](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185)
183. Rikke S Kamper, Martin Schultz, Sofie K Hansen, Helle Andersen, Anette Ekmann, Hanne Nygaard, et al. Biomarkers for length of hospital stay, changes in muscle mass, strength and physical function in older medical patients: protocol for the Copenhagen PROTECT study—a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020; 10: e042786. doi:[10.1136/bmjopen-2020-042786](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042786)
184. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2022; 73: 101530. doi:[10.1016/j.arr.2021.101530](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101530)
185. Marzetti E, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ, Gervasoni J, et al. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Exp Gerontol*. 2019; 122: 129–138. doi:[10.1016/j.exger.2019.04.019](https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.019)
186. McAdams-DeMarco M, Chu NM, Segev DL. Differences Between Cystatin C– and Creatinine-Based Estimated GFR—Early Evidence of a Clinical Marker for Frailty. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020; 76: 752–753. doi:[10.1053/j.ajkd.2020.07.010](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.07.010)
187. Pisano C, Polisano D, Balistreri CR, Altieri C, Nardi P, Bertoldo F, et al. Role of Cachexia and Fragility in the Patient Candidate for Cardiac Surgery. *Nutrients*. 2021; 13. doi:[10.3390/nu13020517](https://doi.org/10.3390/nu13020517)
188. Pannérec A, Migliavacca E, De Castro A, Michaud J, Karaz S, Goulet L, et al. Vitamin B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018; 9: 41–52. doi:[10.1002/jcsm.12260](https://doi.org/10.1002/jcsm.12260)
189. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015; 6: 278–286. doi:[10.1002/jcsm.12051](https://doi.org/10.1002/jcsm.12051)
190. Calvani R, Picca A, Landi F, Cesari M, Marzetti E. In reply to “Small, however significant differences in the definition of physical frailty and sarcopenia.” *European Journal of Internal Medicine*. 2019; 61: e10–e11. doi:[10.1016/j.ejim.2019.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.007)

191. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. A Distinct Pattern of Circulating Amino Acids Characterizes Older Persons with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients*. 2018; 10. doi:10.3390/nu10111691
192. Yang F, Zhang X, Dai W, Xu K, Mei Y, Liu T, et al. Multivariate genome-wide analysis of sarcopenia reveals genetic comorbidity with urological diseases. *Experimental Gerontology*. 2025; 206: 112783. doi:10.1016/j.exger.2025.112783
193. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019; 74: 659–666. doi:10.1093/gerona/gly110
194. Smith L, Shin JI, López Sánchez GF, Schuch F, Tully M, Barnett Y, et al. Physical Multimorbidity and Sarcopenia among Adults Aged ≥ 65 Years in Low- and Middle-Income Countries. *Gerontology*. 2022; 69: 406–415. doi:10.1159/000527341
195. Bernabeu-Wittel M, Gómez-Díaz R, González-Molina Á, Vidal-Serrano S, Díez-Manglano J, Salgado F, et al. Oxidative Stress, Telomere Shortening, and Apoptosis Associated to Sarcopenia and Frailty in Patients with Multimorbidity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9. doi:10.3390/jcm9082669
196. Kim S, Lee H, Park J, Kang J, Rahmati M, Rhee SY, et al. Global and regional prevalence of polypharmacy and related factors, 1997–2022: An umbrella review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2024; 124: 105465. doi:10.1016/j.archger.2024.105465
197. Prokopidis K, Giannos P, Reginster JY, Bruyere O, Petrovic M, Cherubini A, et al. Sarcopenia is associated with a greater risk of polypharmacy and number of medications: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2023; 14: 671–683. doi:10.1002/jcsm.13190
198. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, Borkent JW, Guaitoli PR, Pelgrim T, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019; 126: 80–89. doi:10.1016/j.maturitas.2019.05.006
199. Ligthart-Melis GC, Luiking YC, Kakourou A, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-)occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020; 21: 1216–1228. doi:10.1016/j.jamda.2020.03.006

200. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017; 29: 43–48. doi:10.1007/s40520-016-0709-0
201. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019; 31: 793–798. doi:10.1007/s40520-019-01170-1
202. 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. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 128–144. doi:10.1002/jcsm.12908
203. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2017; 36: 78–87. doi:10.1016/j.arr.2017.03.005
204. Gao Q, Hu K, Yan C, Zhao B, Mei F, Chen F, et al. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021; 13. doi:10.3390/nu13124291
205. Vahedi A, Eriksdotter M, Ihle-Hansen H, Wyller TB, Øksengård AR, Fure B. Cognitive impairment in people with physical frailty using the phenotype model: A systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2022; 37. doi:10.1002/gps.5822
206. Yiwen Xing XL Lina Ma. Exploring the Intricate Nexus of Sarcopenia and Cognitive Impairment. *Aging and disease*. 2024; 15: 2334–2344.
207. Yang Z-C, Lin H, Jiang G-H, Chu Y-H, Gao J-H, Tong Z-J, et al. Frailty Is a Risk Factor for Falls in the Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2023; 27: 487–495. doi:10.1007/s12603-023-1935-8
208. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019; 10: 485–500. doi:10.1002/jcsm.12411
209. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; Volume 10-2019. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00255>
210. Kilaitė J, Dadelienė R, Ginevičienė V, Pranckevičienė E, Mastavičiūtė A, Jamontaitė IE, et al. Psychomotor Speed and Fall

- Risk in Older Adults with Sarcopenia and Frailty: A Cross-Sectional Study. *Medicina*. 2025; 61. doi:10.3390/medicina61040706
211. Costenoble A, Knoop V, Vermeiren S, Vella RA, Debain A, Rossi G, et al. A Comprehensive Overview of Activities of Daily Living in Existing Frailty Instruments: A Systematic Literature Search. *The Gerontologist*. 2021; 61: e12–e22. doi:10.1093/geront/gnz147
 212. Yagi T, Inoue T, Ogawa M, Shimada Y, Heguri Y, Okada R, et al. Sarcopenia affects activities of daily living recovery and hospitalization costs in older adults in convalescent rehabilitation wards. *European Geriatric Medicine*. 2021; 12: 1237–1245. doi:10.1007/s41999-021-00552-x
 213. Zhang X, He L, Wang L, Wang Y, Yan E, Wan B, et al. CLIC5 promotes myoblast differentiation and skeletal muscle regeneration via the BGN-mediated canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Science Advances*. 10: eadq6795. doi:10.1126/sciadv.adq6795
 214. Huang S, Liu J, Hu J, Hou Y, Hu M, Zhang B, et al. GHITM regulates malignant phenotype and sensitivity to PD-1 blockade of renal cancer cells via Notch signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024; 28: e18290. doi:10.1111/jcmm.18290
 215. Ye Y, Noche RB, Szejko N, Both CP, Acosta JN, Leasure AC, et al. A genome-wide association study of frailty identifies significant genetic correlation with neuropsychiatric, cardiovascular, and inflammation pathways. *GeroScience*. 2023; 45: 2511–2523. doi:10.1007/s11357-023-00771-z
 216. Jones G, Trajanoska K, Santanasto AJ, Stringa N, Kuo C-L, Atkins JL, et al. Genome-wide meta-analysis of muscle weakness identifies 15 susceptibility loci in older men and women. *Nature Communications*. 2021; 12: 654. doi:10.1038/s41467-021-20918-w
 217. Landgraf K, Klötting N, Gericke M, Maixner N, Guin-Jurado E, Scholz M, et al. The Obesity-Susceptibility Gene TMEM18 Promotes Adipogenesis through Activation of PPARG. *Cell Reports*. 2020; 33: 108295. doi:10.1016/j.celrep.2020.108295
 218. Hu X, li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6: 402. doi:10.1038/s41392-021-00791-1
 219. Donlon TA, Morris BJ, Masaki KH, Chen R, Davy PMC, Kallianpur KJ, et al. FOXO3, a Resilience Gene: Impact on Lifespan, Healthspan, and Deathspan. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2022; 77: 1479–1484. doi:10.1093/gerona/glac132
 220. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nature Genetics*. 2017; 49: 17–26. doi:10.1038/ng.3714

221. Du S, Zheng H. Role of FoxO transcription factors in aging and age-related metabolic and neurodegenerative diseases. *Cell & Bioscience*. 2021; 11: 188. doi:10.1186/s13578-021-00700-7
222. Gautvik KM, Olstad OK, Raue U, Gautvik VT, Kvernevik KJ, Utheim TP, et al. Heavy-load exercise in older adults activates vasculogenesis and has a stronger impact on muscle gene expression than in young adults. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2022; 19: 23. doi:10.1186/s11556-022-00304-1
223. Enriori PJ, Chen W, Garcia-Rudaz MC, Grayson BE, Evans AE, Comstock SM, et al. α -Melanocyte stimulating hormone promotes muscle glucose uptake via melanocortin 5 receptors. *Molecular Metabolism*. 2016; 5: 807–822. doi:10.1016/j.molmet.2016.07.009
224. Moresi V, Adamo S, Berghella L. The JAK/STAT Pathway in Skeletal Muscle Pathophysiology. *Frontiers in Physiology*. 2019; Volume 10-2019. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00500>
225. Ye Q, Apsley AT, Etzel L, Hastings WJ, Kozlosky JT, Walker C, et al. Telomere length and chronological age across the human lifespan: A systematic review and meta-analysis of 414 study samples including 743,019 individuals. *Ageing Research Reviews*. 2023; 90: 102031. doi:10.1016/j.arr.2023.102031
226. Salinas-Rodriguez A, Manrique-Espinoza B, Rivera-Almaraz A, Sánchez-López JM, Rosas-Vargas H. Telomere Length is Associated with the Prevalence, Persistence, and Incidence of Sarcopenia. *Archives of Medical Research*. 2024; 55: 103007. doi:10.1016/j.arcmed.2024.103007
227. Meyer A, Salewsky B, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Demuth I. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II)12. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 103: 178–183. doi:10.3945/ajcn.115.116806
228. Wang Q, Gao Y, Song J, Taiwaikuli D, Ding H, Yang X, et al. DNA methylation-based telomere length is more strongly associated with cardiovascular disease and long-term mortality than quantitative polymerase chain reaction-based telomere length: evidence from the NHANES 1999–2002. *Clinical Epigenetics*. 2024; 16: 177. doi:10.1186/s13148-024-01795-8
229. Chang K-V, Chen Y-C, Wu W-T, Shen H-J, Huang K-C, Chu H-P, et al. Expression of Telomeric Repeat-Containing RNA Decreases in Sarcopenia and Increases after Exercise and Nutrition Intervention. *Nutrients*. 2020; 12. doi:10.3390/nu12123766
230. Bountziouka V, Nelson CP, Codd V, Wang Q, Musicha C, Allara E, et al. Association of shorter leucocyte telomere length with risk of

- frailty. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022; 13: 1741–1751. doi:10.1002/jcsm.12971
231. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, da Silva Reis MC, Santos VS, Tanajura DM, Martins-Filho PRS. Telomere length and frailty in older adults – A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019; 54: 100914. doi:10.1016/j.arr.2019.100914
232. Gonçalves RS dos SA, Maciel ÁCC, Rolland Y, Vellas B, de Souto Barreto P. Frailty biomarkers under the perspective of geroscience: A narrative review. *Ageing Research Reviews*. 2022; 81: 101737. doi:10.1016/j.arr.2022.101737
233. Granic A, Suetterlin K, Shavlakadze T, Grounds MD, Sayer AA. Hallmarks of ageing in human skeletal muscle and implications for understanding the pathophysiology of sarcopenia in women and men. *Clinical Science*. 2023; 137: 1721–1751. doi:10.1042/CS20230319

PRIEDAI

1 PRIEDAS. Lietuvos biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2022 06 14 Nr. 2022/6-1448-918

Tyrimo pavadinimas:

Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviam išsekimui

Protokolo Nr.: 1
Versija: 5
Data: 2022 06 20

Informuoto asmens sutikimo forma: 5
2022 06 20

Pagrindinis tyrėjas: **Vidmantas Alekna**

Ištaigos pavadinimas: VšĮ Nacionalinis osteoporozės centras
Adresas: A. Juozapavičiaus g. 3, Vilnius
VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninė
Kauno g. 7, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2026 09**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2022 m. birželio 14 d. sprendimu (protokolas Nr. 2022/6)

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešojoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mfvu.lt

2 PRIEDAS. Tiriamųjų pildyta anketa.

DEMSOC		

Apklauso data

MMMM				MEN		DD	

DEMOGRAFINIŲ IR SOCIALINIŲ DUOMENŲ ANKETA

1. Lytis: ☐ Vyras ☐ Moteris
2. Etninė grupė:
 - ☐ Europietis ☐ Azijietis ☐ Amerikietis
 - ☐ Juodaodis ☐ Lotynoamerikietis
3. Kokia Jūsų dabartinė gyvenamoji vieta?
 - ☐ Miestas ☐ Kaimas
4. Kiek metų gyvenate dabartinėje vietoje? _____ m.
5. Ar keitėsi Jūsų gyvenamoji vieta?
 - ☐ Taip ☐ Ne (pereikite prie 8 kl.)
6. Jei keitėsi, kur anksčiau gyvenote?
 - ☐ Persikėlė iš miesto į kaimą
 - ☐ Persikėlė iš kaimo į miestą
 - ☐ Persikėlė iš miesto į miestą
 - ☐ Persikėlė iš kaimo į kaimą
 - ☐ Kita (įrašyti): _____
7. Jei keitėsi, kiek metų gyvenote ankstesnėje vietoje? _____ metų
8. Šiuo metu gyvenate:
 - ☐ Bendruomenėje
 - ☐ Glaustoje bendruomenėje (globos namuose)
9. Kokia dabartinė Jūsų šeiminė padėtis?
 - ☐ Vedęs / ištekęs / turi partnerį (-ę)
 - ☐ Išsiskyręs (-usi)
 - ☐ Nevedęs / Netekęs
 - ☐ Našlys (-ė)
10. Jūsų gyvenamasis būstas:
 - ☐ Butas
 - ☐ Namas
 - ☐ Bendrabutis
 - ☐ Kita (įrašyti)
11. Su kuo gyvenate?
 - ☐ Vienas (-a)
 - ☐ Su sutuoktiniu (-e) / partneriu (-e)
 - ☐ Su sūnumi / dukra
 - ☐ Su sūnaus / dukros šeima
 - ☐ Su anūku /anūke
 - ☐ Su anūko /anūkės šeima
 - ☐ Su kitu asmeniu (įrašyti)
12. Koks Jūsų išsilavinimas?
 - ☐ Pradinis (1–4 klasės)
 - ☐ Pagrindinis (5–10 klasės)
 - ☐ Vidurinis (11–12 klasės, profesinė mokykla)
 - ☐ Specialusis vidurinis
 - ☐ Aukštesnysis (technikumas, aukštesnioji mokykla)
 - ☐ Aukštasis neuniversitetinis (kolegija)
 - ☐ Aukštasis universitetinis
13. Kokia šiuo metu Jūsų darbo padėtis?
 - ☐ Dirbantis (-i) visą darbo dieną
 - ☐ Dirbantis (-i) ne visą darbo dieną
 - ☐ Nurodykite kiek procentų visos darbo dienos: _____ proc.
 - ☐ Nedirbantis (-i)
 - ☐ Pensininkas (-ė) (pereikite prie 15 kl.)
14. Ar Jums buvo nustatytas darbingumo lygis?
 - ☐ Taip, _____ proc. ☐ Ne
15. Nurodykite, kurias pensijas gaunate:
 - ☐ Senatvės pensija
 - ☐ Išankstinė senatvės pensija
 - ☐ Kompensacija už ypatingas darbo sąlygas
 - ☐ Netekto darbingumo (invalidumo) pensija
 - ☐ Šalpos (socialinė) pensija, šalpos kompensacija
 - ☐ Našlių, našlaičių (maitintojo netekimo) pensija, šalpos našlaičių pensija
 - ☐ Nukentėjusių asmenų valstybinė pensija I ar II laipsnio valstybinė pensija
 - ☐ Mokslininkų valstybinė pensija
 - ☐ Pareigūnų ir karių valstybinė pensija
 - ☐ Teisėjų valstybinė pensija
 - ☐ Kitų šalių pensija
 - ☐ Negavau pensijų iš sąrašo
16. Ar gaunate finansinę paramą iš artimųjų?
 - ☐ Taip ☐ Ne
17. Kokios Jūsų vidutinės mėnesio pajamos? _____ Eur, jei nemurodo, pereikite prie 18 kl.
18. Kokiai kategorijai priskirate savo vidutinės mėnesio pajamas? (tik kai neatsako 17 kl.)

☐ Mažiau nei 400 Eur	☐ 601–650 Eur
☐ 400–450 Eur	☐ 651–700 Eur
☐ 451–500 Eur	☐ 701–750 Eur
☐ 501–550 Eur	☐ 751–800 Eur
☐ 551–600 Eur	☐ Daugiau nei 800 Eur

PASTABOS: _____

Tyrėjo vardas, pavardė ir parašas: _____

Įvedimo į duomenų bazę data

MMMM				MEN		DD	

Versija 3

_____ iš _____

Apklauses data

--	--	--	--	--	--	--

MMM MEN DD

VARTOJAMU MEDIKAMENTU ANKETA

1. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

2. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

3. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

4. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

5. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

6. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

7. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

8. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

9. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozē	Paros dozē	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mēnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mēnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

Versija 2

iš

--	--	--

VALS

10. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

11. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

12. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

13. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

14. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

15. Pavadinimas:

Indikacija:

Vienkart. dozė	Paros dozė	Vienetai	Kartai/ per ...	Vartojimo būdas	Pradėjo vartoti (metai/mėnuo/diena)	Vartoja šiuo metu	Baigė vartoti (metai/mėnuo/diena)
					/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

PASTABOS

--

Tyrėjo vardas, pavardė ir parašas: _____

Išvedimo į duomenų bazę data

MMMM				MEN		DD	

--	--	--

LIG

Apklauso data

--	--	--	--	--	--	--

MMMM MEN DD

LIGŲ ANAMNEZĖ

Diagnozuotos lėtinės ligos: ☐ Ne ☐ Taip
jei TAIP, nurodykite:

Pavadinimas	Diagnozės data	Liga tęsiasi	Pasveikimo data (metai/mėnuo/diena)
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /
	/ /	☐ Ne ☐ Taip	/ /

CHIRURGINĖ PROCEDŪRA	DATA	CHIRURGINĖ PROCEDŪRA	DATA

Griuvimai per paskutinius 12 mėnesių:

Nei vieno ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	≥ 5 ☐
------------------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	------------------------------

MENOPAUZĖ (tik moterims): natūrali ☐ chirurginė ☐ Paskutinių menstruacijų data: / /
metai/mėnuo/diena

GYVENIMO BŪDO VEIKSNIAI			
Rūkymas	Niekada nerūkė ☐	Rūkė ☐	Dabar rūko ☐
Alkoholis	Nevartoja ☐		Vartoja ☐
Narkotikai	Nevartoja ☐		Vartoja ☐

cigarečių per parą
vienetų per savaitę

PASTABOS

Tyrėjo vardas, pavardė ir parašas: _____

Įvedimo į duomenų bazę data

--	--	--	--	--	--	--

MMMM MEN DD

Versija 2

iš _____

--	--	--

ANTRO

Apklauso data

MMMM				MEN		DD	

ANTROPOMETRINIAI DUOMENYS

Pildo tyrėjas

1. Ūgis	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
2. Kūno masė	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> kg					.	
				.			
3. Kūno masės indeksas	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> kg/m ²					.	
				.			
4. Krūtinės ląstos apimtis	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
5. Krūtinės ląstos apimtis giliai įkvėpus	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
6. Krūtinės ląstos apimtis giliai iškvėpus	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
7. Krūtinės ląstos ekskursija	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
8. Juosmens apimtis	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
9. Klubų apimtis	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>.</td><td></td></tr></table> cm					.	
				.			
10. Sistolinis kraujo spaudimas	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg						
11. Diastolinis kraujo spaudimas	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg						
12. Širdies susitraukimų dažnis	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> k/min						
13. Gyvybinė plaučių talpa	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> l						

PASTABOS

--

Tyrėjo vardas, pavardė ir parašas: _____

Įvedimo į duomenų bazę data

MMMM				MEN		DD	

Versija 4

_____ iš _____

--	--	--

DINA

Apklauso data

MMMM				MEN		DD	

DINAMOMETRIJA

1. Dominuojanti ranka:

- ☐ Kairė
☐ Dešinė
☐ Abi

Ranka	I matavimas
2. Dešinė	_____ (kg)
3. Kairė	_____ (kg)
Ranka	II matavimas
4. Dešinė	_____ (kg)
5. Kairė	_____ (kg)
Ranka	III matavimas
6. Dešinė	_____ (kg)
7. Kairė	_____ (kg)
8. Didžiausias šešių matavimų rezultatas: _____ (kg)	

SOUTHAMPTON RANKOS RAUMENŲ JĖGOS NUSTATYMO JAMAR HIDRAULINIU DINAMOMETRU PROTOKOLAS

1. Tiriamąjį patogiai pasodinkite ant kėdės su kojomis, atlošu ir fiksuotais ranktūriais. Naudoti tą pačią kėdę kiekvienam matavimui.
2. Paprašykite tiriamojo padėti rankas ant kėdės ranktūrių taip, kad riešai būtų už ranktūrių krašto. Riešai turi būti neutralioje padėtyje, nykščiais į viršų.
3. Pademonstruokite kaip naudotis *Jamar* firmos dinamometru. Parodykite, kad tvirtesnis griebimas fiksuoja geresnį rezultatą.
4. Pradėkite nuo dešinės rankos.
5. Padėkite tiriamojo ranką ant dinamometro taip, kad nykštys būtų vienoje rankenos pusėje, o kiti keturi pirštai kitoje pusėje. Rankoje laikomas dinamometras turėtų būti patogiai. Pakeiskite rankenos poziciją jei būtina.
6. Kol tiriamasis laiko dinamometrą tyrimo vykdytojas turėtų dinamometro pagrindą padėti ant savo delno, taip palaikydamas dinamometro svorį (kad panaikintų gravitacijos jėgą maksimalaus spaudimo metu), bet reikia stengtis nevaržyti tiriamojo judesių.
7. Paraginkite tiriamąjį spausiti dinamometrą kiek įmanoma ilgiau ir tvirtiau arba kol dinamometro rodyklė nustos kilti. Kai dinamometro rodyklė nustoja kilti tiriamajam galima leisti nebespausti dinamometro.
8. Perskaitykite spaudimo jėgos rezultatą dinamometro skalėje ir užrašykite rezultatą **suapvalinę iki artimiausio kilogramo**.
9. Pakartokite matavimą kairėje rankoje.
10. Pakartokite bandymus dar du kartus kiekvienoje rankoje, pakaitomis, kad iš viso gautųsi trys matavimai kiekvienai rankai.
11. Didžiausias rezultatas iš šešių yra naudojamas statistinėje analizėje, todėl paskatinkite tiriamąjį siekti kuo didesnio rezultato.
12. Pažymėkite, kuri tiriamojo ranka yra dominuojanti: dešinė, kairė ar abi (žmonės, kurie tikrai gali rašyti abejomis rankomis).

PASTABOS

--

Tyrėjo vardas, pavardė ir parašas: _____

Įvedimo į duomenų bazę data

MMMM				MEN		DD	

Versija 4

_____ iš _____

3 PRIEDAS. DNR išskyrimo metodika.

Naudoti reagentai ir priemonės: „Invitrogen™ PureLink™ Genomic DNA Mini Kit“, proteinazės K tirpalas (20 mg/ml), RNazės A tirpalas (20 mg/ml), 96–100 % etanolis, fosfatinis buferinis druskų tirpalas, genominis eliacijos buferis, genominis lizės / surišimo buferis, genominis plovimo buferis 1 ir plovimo buferis 2, gryninimo kolonėlės surinkimo mėgintuvėliuose, surinkimo mėgintuvėliai, sterilūs 1,5 ml talpos mikrocentrifuginiai mėgintuvėliai.

Įranga: centrifuga „Eppendorf™ Centrifuge 5424 R“ (Eppendorf AG, Vokietija), termoblokas „Stuart SBH200D/3 Block Heater“ (Cole-Parmer, Jungtinė Karalystė), vorteksas „Vortex-Genie 2“ (Scientific Industries, JAV).

Darbo eiga: į sterilų mikrocentrifuginį mėgintuvėlį pridėta 20 µl proteinazės K tirpalo. Iš šaldytuvo išimti kraujo ėminiai ir palikti kambario temperatūroje sušilti 10–15 min. Atšilus kraujo ėminiui, į mikrocentrifuginį mėgintuvėlį su proteinaze K perkelta 200 µl kraujo. Jei mėginyje buvo nepakankamas kraujo kiekis, mėginys praskiestas PBS tirpalu iki reikiamo 200 µl tūrio. Ribonukleorūgštis (RNR) iš mėginio pašalinta į mėginį įpilant 20 µl RNazės A tirpalo. Mėginys gerai sumaišytas trumpai sukant bei inkubuotas kambario temperatūroje 2 min. Tada pridėta 200 µl genomio lizės / surišimo buferio ir sukurta kol bus pasiektas homogeninis tirpalas. Norint suaktyvinti baltymų skaidymą, inkubuota 55 °C temperatūroje termobloke 10 min. Pasibaigus inkubacijos laikui, į mėgintuvėlį pridėta 200 µl 96–100 % etanolio ir sukurta kol bus pasiektas homogeninis tirpalas. Paruoštas lizatas (~ 640 µl) iš mėgintuvėlio perkeltas į gryninimo kolonėlę, įdėta į surinkimo mėgintuvėlį. Kolonėlė centrifuguota kambario temperatūroje 1 min. 10 000 × g. Panaudotas surinkimo mėgintuvėlis išmestas, o kolonėlė įdėta į naują surinkimo mėgintuvėlį. Į kolonėlę įpylus 500 µl genomio plovimo buferio 1, centrifuguota kambario temperatūroje 1 min. 10 000 × g. Kolonėlė perkelta iš panaudoto surinkimo mėgintuvėlio į naują. Į kolonėlę įpylus 500 µl genomio plovimo buferio 2, centrifuguota kambario temperatūroje 3 min. maksimaliu 19 000 × g greičiu. Panaudotas surinkimo mėgintuvėlis išmestas, o kolonėlė perkelta į sterilų 1,5 µl talpos mikrocentrifuginį mėgintuvėlį. Į kolonėlę įpylus 100 µl genomio eliacijos buferio, mėginys inkubuotas kambario temperatūroje 1 min. Toliau centrifuguota kambario temperatūroje 1 min. maksimaliu 19 000 × g greičiu. Norint išgauti daugiau DNR, eliacijos etapas kartotas antrą kartą. Į kolonėlę pridėta 50 µl genomio eliacijos buferio ir centrifuguota kambario

temperatūroje 1,5 min. maksimaliu $19\,000 \times g$ greičiu. Kolonėlė išmesta, o mikrocentrifuginis mėgintuvėlis su išskirta DNR laikinai laikytas $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje šaldytuve.

DNR koncentracija ir kokybė vertinama „NanoDrop® ND-1000“ spektrofotometru, matuojant absorbciją (A) esant tam tikram šviesos bangų ilgiui. Spektrofotometras nuvalytas ir kalibruotas su 1–2 μl dejonizuoto vandens. Nuvalius vandenį, 1–2 μl DNR mėginio užnešti ant spektrofotometro. DNR koncentracijos matavimas vykdytas esant 260 nm bangos ilgiui, ties kuriuo DNR absorbuoja šviesą. Svarbu atsižvelgti į DNR kokybę, nes prastas DNR švarumas gali neigiamai paveikti tolesnių tyrimų rezultatus. Kadangi baltymai sugeria šviesą esant 280 nm bangos ilgiui, A260/A280 santykis naudotas DNR švarumui įvertinti. Geros kokybės DNR A260/A280 santykis turėtų būti $\sim 1,8$. Atsižvelgus į DNR mėginių švarumą, geros kokybės mėginiai toliau koncentruoti arba skiesti dejonizuotu vandeniu iki tolesniems tyrimams reikalingos koncentracijos.

4 PRIEDAS. Plataus masto genotipavimo metodika.

Genominės DNR mėginių plataus masto genotipavimas atliktas pagal vieno nukleotido polimorfizmo žymenis (nuo 700 000 iki 1,8 mln. VNP) naudojant lustus („Infinium Global Screening Array-24 v3.0 Kit“, „Illumina“). Genomo sekų kopijų skaičius ir mozaicizmas atliekant plataus masto genotipavimą nebuvo vertintas. Kiekviename „Illumina“ rinkinyje yra lustai („BeadChips“) kartu su reagentais, skirtais DNR mėginiams (koncentracija ~ 200 ng 50 ng/μL) amplifikuoti, fragmentuoti, hibridizuoti, žymėti ir aptikti („iScan Illumina“ instrumentu). Analizė rėmėsi viso genomo amplifikacija (1 val. ir inkubacija 37 °C, 20–24 val.) pagausinant DNR iki 1000 kartų; amplifikuota DNR buvo fragmentuota (37 °C, 1 val.), nusodinta, resuspenduota (48 °C, 1 val.) ir hibridizuota su VNP specifiniais pradmenimis, kurie buvo imobilizuoti luste (hibridizacija vyksta 48 °C, 16–24 val.). Toliau ėjo pohibridizacinis etapas (lusto dažymas), kuris apima atplovimo ir vieno nukleotido pratęsimo reakciją su pratęstu nukleotidu, žymėtu fluorescenciniu dažikliu, ir signalo sustiprinimas dažiais. Fluorochromais žymėti nukleotidai buvo aptinkami naudojant „Illumina iScan“ optinę sistemą, kuri identifikuoja spalvas ir signalo intensyvumą. Pirminių duomenų kokybės kontrolė (duomenų normalizavimas, klasterizacija ir genotipų klasifikavimas) ir pirminė analizė atlikta naudojant „GenomeStudio 2.0“ programinę įrangą.

gDNR gausinimas

Etapui naudoti reagentai: MA1, MA2, MSM, 0,1 N NaOH

Darbo eiga:

- Atsižvelgiant į tiriamų DNR mėginių skaičių, į MSA3 / MSA6 plokštelę išpilstoma po 20 μl MA1 reagento.
- Į kiekvieną plokštelės šulinėlį su MA1 įpilta po 4 μl 0,1 N NaOH.
- Į plokštelės šulinėlius įpilta po 200 ng DNR (t. y. po 4 μl DNR (50 ± 5) ng/μl koncentracijos). Plokštelė uždengta dengiamuoju dangteliu.
- Plokštelė purtyta purtyklėje 1600 aps./min. greičiu 1 min. Centrifuguota 280×g greičiu 1 min.
- Plokštelė inkubuota kambario temperatūroje (nuo +18 °C iki +25 °C) 10 min.
- Į kiekvieną plokštelės šulinėlį su mėginiais išpilstyta po 34 μl MA2 reagento.
- Į kiekvieną plokštelės šulinėlį su mėginiais išpilstyta po 38 μl MSM reagento.

- Plokštelė uždengta dengiamuoju dangteliu. Purtyta purtyklėje 1600 aps./min. greičiu 1 min. Centrifuguota $280 \times g$ greičiu 1 min.
- Plokštelė inkubuota hibridizacijos krosnyje $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 20–24 val.

gDNR skaidymas (fragmentacija)

Etapui naudoti reagentai: FMS

Darbo eiga:

- Iš hibridizacijos krosnies išimta MSA3/MSA6 plokštelė, centrifuguota $280 \times g$ greičiu 1 min.
- Į plokštelės šulinėlius su mėginiais išpilstyta po 25 μl FMS reagento, plokštelė uždengta dengiamuoju dangteliu. Purtyta 1600 aps./min. greičiu 1 min. Plokštelė centrifuguota $280 \times g$ greičiu 1 min.
- Plokštelė inkubuota mikroplokštelių inkubatoriuje $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 val.

gDNR nusodinimas

Etapui naudoti reagentai: PM1, 2-propanolis

Darbo eiga:

- Į MSA3 / MSA6 plokštelės mėginių šulinėlius po 50 μl išpilstytas PM1 reagentas, uždengta dengiamuoju dangteliu. Purtyta 1600 aps./min. greičiu 1 min.
- Plokštelė inkubuota mikroplokštelių inkubatoriuje $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 min. Po inkubavimo centrifuguota $280 \times g$ greičiu 1 min.
- Į kiekvieną plokštelės šulinėlį išpilstyta po 155 μl 100 % 2-propanolio, plokštelė uždengta nauju dengiamuoju dangteliu. 10 kartų apversta.
- Plokštelė inkubuota šaldytuve (nuo $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$) 30 min.
- Po inkubavimo plokštelė centrifuguota $3000 \times g$ greičiu 20 min. Po centrifugavimo plokštelės šulinėliuose su mėginiais dugne turėtų būti matomos melsvos spalvos nuosėdos.
- Plokštelė nedelsiant išimta iš centrifugos, pašalintas dengiamasis dangtelis ir plokštelė staigiu judesiu apversta ant beplaušių sugertukų. Neleidžiant supernatantui pakliūti į kitus šulinėlius plokštelė stipriai daužyta ant absorbuojančių beplaušių sugertukų 1 min.
- Apversta neuždengta plokštelė ant mėgintuvėlių stovo džiovinama kambario temperatūroje (nuo $+18\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 1 val.

- Prieš resuspendaciją įsitikinta, kad nuosėdos išdžiūvo.

gDNR resuspendacija

Etapui naudoti reagentai: RA1

Darbo eiga:

- Į MSA3/MSA6 plokštelę su nuosėdomis išpilstyta po 23 μ l RA1 reagento.
- Ant plokštelės užlydytas dengiamosios folijos lapas naudojantis folijos užlydytuvu (folijos lapo matine puse į vidų).
- Plokštelė inkubuota hibridizacijos krosnyje +48 °C 1 val. Inkubavus plokštelė purtyta 1800 aps./min. greičiu 1 min.; centrifuguota 280 × g greičiu 1 min.

gDNR hibridizacija ant lustų

Etapui naudoti reagentai: PB2

Darbo eiga:

- Hibridizacijos kameros paruošimas: surinkta hibridizacijos kamera, į hibridizacijos kameros dugną tinkamai įdėta guminė tarpinė, į dugne esančius rezervuarus, priklausomai nuo naudojamų lustų skaičiaus, įpilta po 400 μ l PB2 reagento, hibridizacijos kamera uždengta dangčiu.

Hibridizacija:

- Resuspenduoti mėginiai MSA3/MSA6 plokštelėje denatūruoti mikroplokštelių inkubatoriuje +95 °C 20 min.
- Denatūravus plokštelę vėsinta kambario temperatūroje 30 min.
- Plokštelė trumpai centrifuguota 280×g greičiu.
- Išpakuoti lustai ir tinkamai sudėti į hibridizacijos kameros įdėklus, šie užpylus DNR mėginius ant lustų buvo dedami į hibridizacijos kamerą.
- Ant atitinkamo įleidimo į lustą laukelio užpilta po 14 μ l resuspenduoto DNR mėginio.
- Nedelsiant lustai, esantys hibridizacijos kameros įdėkluose, tinkamai įdėti į hibridizacijos kameroje jiems esančias vietas ir atsargiai

uždengta hibridizacijos kameros dangčiu. Dviem judesiais užspausti hibridizacijos kameros užraktai.

- Hibridizacijos kamera padėta ant hibridizacijos krosnies padėklo taip, kad kameros užraktai būtų nukreipti į kairę ir į dešinę krosnies sienas.
- Inkubuota esant 5 vienetų hibridizacijos krosnies padėklo siūbavimui +48 °C 16–24 val.

Lustų plovimas

Etapui naudoti reagentai: PB1

Darbo eiga:

- Hibridizacijos kamera išimta iš hibridizacijos krosnies ir palaukta 25 min. kol atvės iki kambario temperatūros (nuo +18 °C iki +25 °C).
- Du stikliniai indai pripildyti (~ 200 ml) PB1 reagento. Metalinis lustų laikiklis pamerktas į pirmąjį indą su PB1 reagentu.
- Paruoštas daugiavietis lustų talpiklis. Jis pripildytas ~ 150 ml PB1 reagento (kad lustai būtų visiškai apsemti).
- Paruošta „Te-Flow™“ tėkmės kamerų dalis: juodi rėmeliai, plastikinės tarpinės (Infinium LCG glass back spacers), dengiamiejo stiklai (Infinium LCG glass back plates) ir gnybtukai.
- Dengiamieji stiklai paruošti iš anksto, kiekvieną kartą prieš naudojant plauti 1 % detergento tirpalu (pvz., „Alconox®“) pagal gamintojo nurodytą protokolą.
- Įjungtas termostatas ir vandens cirkuliacijos sistema prijungta prie „Te-Flow™“ tėkmės kamerų laikiklio „Tecan“, kad nusistovėtų +44 °C temperatūra (temperatūrai matuoti naudotas nešiojamas RTD termometras).
- Hibridizacijos kamrai atvėsus, ji atidaryta ir išimti įdėklai su lustais.
- Iš įdėklo išimta po vieną lustą, jį laikant brūkšniniu kodu arčiau savęs, vienu lėtu įstrižu tęstiniu judesiu nuimta lusto plėvelė.
- Nulupus plėvelę, lustas palengva panardintas į metalinį lustų laikiklį pirmame inde su PB1 reagentu.
- Visiems lustams esant panardintiems metaliniame lustų laikiklyje pirmame inde su PB1 reagentu, lustų laikiklis aktyviai, bet švelniai kilnotas kertant skysčio paviršių 1 min.

- VNP-LGH lustų laikiklis su VNP-LGH lustais perkeltas į antrą indą su PB1 reagentu ir aktyviai, bet švelniai kilnotas kertant skysčio paviršių 1 min.
- Te-Flow™ tėkmės kamerų surinkimas:
- Paruoštas daugiavietis lustų talpiklis, čia juodi rėmeliai įdėti į jiems skirtas vietas talpiklyje.
- Į rėmelius įdėti lustai, įsitikinta, kad jie yra visiškai panirę PB1 reagente.
- Atskyrus nuo baltų apsauginių plėvelių, permatomos plastikinės tarpinės tinkamai uždėtos ant panardintų lustų.
- Tinkamai uždėtas talpiklio laikiklis ant lustų talpiklio su rėmeliais, lustais ir tarpinėmis.
- Suspausto sauso oro priemone nupūstos dulkės nuo tinkamai išplautų ir 70 % etanolio nuvalytų dengiamųjų stiklų ir jie nedelsiant paguldyti ant lustų su plastikinėmis tarpinėmis.
- Dviejose kiekvienos surenkamos „Te-Flow™“ tėkmės kameros vietose užspausti gnybtukai – 5 mm atstumu nuo viršaus ir brūkšninio kodo pusėje 5 mm atstumu nuo reagentų rezervuaro pradžios.
- Abiejose surinktos „Te-Flow™“ tėkmės kameros pusėse žirkklėmis nukirptos išsikišusios plastikinių tarpinių dalys.
- Surinktos „Te-Flow™“ tėkmės kameros laikytos horizontaliai ant darbastalio ir įdėtos į „Te-Flow™“ tėkmės kamerų laikiklį „Tecan“ tik tada, kai viskas buvo paruošta tolesnei dažymo procedūrai.
- Tuščia hibridizacijos kamera nedelsiant plauta dH₂O, o PB2 reagento rezervuarai kruopščiai patrinti šepetėliu tam, kad rekomenduojama plovimui naudoti 1 % detergento tirpalą (pvz., „Alconox®“) ir paskui gausiai praskalauti dH₂O.

Lustų dažymas

Etapui naudoti reagentai: RA1, LX1, LX2, EML, XC3, SML, ATM, PB1, XC4, 95 % formamido ir 1 mM EDTA mišinys.

Darbo eiga:

- Vienos bazės pratęsimo reakcija:
 - Įsitikinus, kad „Tecan“ laikiklio paviršiaus temperatūra yra +44 °C, surinktos „Te-Flow™“ tėkmės kameros sudėtos į „Te-Flow™“ tėkmės kamerų laikiklį „Tecan“.
 - Į kiekvieną „Te-Flow™“ tėkmės kamerą automatine pipete įpilta:

- 150 µl RA1 reagento, inkubuota 30 s, kartota 5 kartus (iš viso 6 įpylimai);
 - 225 µl LX1 reagento, pakartota vieną kartą, inkubuota 10 min.;
 - 225 µl LX2 reagento, pakartota vieną kartą, inkubuota 10 min.;
 - 300 µl EML reagento, inkubuota 15 min.;
 - 250 µl FA ir EDTA reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.
- Termostato ir vandens cirkuliacijos sistemoje nustatyta temperatūra nurodyta ant SML reagento buteliuko.
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., pakartota du kartus.
- Lustų dažymas:
 - Įjungtas „HiScan[™]SQ“ sistemos „iScan“ genomis analizatorius.
 - Dažyti pradėta tik tada, kai pasiekta ant SML reagento pakuotės nurodyta temperatūra.
 - Į kiekvieną „Te-Flow[™]“ tėkmės kamerą automatiškai pipete įpilta:
 - 250 µl SML reagento, inkubuota 10 min.;
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.;
 - 250 µl ATM reagento, inkubuota 10 min.;
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.;
 - 250 µl SML reagento, inkubuota 10 min.;
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.;
 - 250 µl ATM reagento, inkubuota 10 min.;
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.;
 - 250 µl SML reagento, inkubuota 10 min.;
 - 250 µl XC3 reagento, inkubuota 1 min., du kartus pakartota ir inkubuota 5 min.
 - „Te-Flow[™]“ tėkmės kameros nedelsiant išimtos iš laikiklio „Tecan“, padėtos horizontaliai ant darbaltalio.
- Lustų plovimas ir padengimas:
 - Į plastikinį plovimo indą įpilta ~ 310 ml PB1 reagento, į jį tinkamai įdėti plastikiniai lustų laikikliai plovimui po dažymo.

- Išrinktos „Te-Flow™“ tėkmės kameros: mentele atkabinti gnybtukai; atsargiai nuimti dengiamieji stiklai; stengiantis nepaliesti lusto mėginių zonų nuimtos plastikinės tarpinės.
- Lustas brūkšniu kodu nuo tyrėjo nedelsiant panardintas į PB1 tirpale esantį plastikinį laikiklį. Pusė lustų nardinti prieš laikiklio rankeną, pusė – už. Lustai visiškai panardinti PB1 reagente.
- Lėtai kertant PB1 reagento paviršių kilnotas plastikinis laikiklis su lustais aukštyn-žemyn 10 kartų. Palaikyta 5 min.
- Supurtytas XC4 reagentas; įsitikinta, kad jis visiškai resuspendavęs.
- Į plastikinį plovimo indą įpilta ~ 310 ml XC4 reagento, jis nelaikytas inde ilgiau nei 10 min.
- Pamirkius lustus mirkymo PB1 reagente, plastikinis lustų laikiklis tinkamai įdėtas į indą su XC4 reagentu.
- Plastikinis laikiklis su lustais lėtai kertant XC4 reagento paviršių kilnotas aukštyn-žemyn 10 kartų. Palaikyta 5 min.
- Plastikiniai laikikliai su lustais lėtai ištraukti iš XC4 reagento indo ir nuvarvinti, laikiklis padėtas ant mėgintuvėlių stovo taip, kad lustų brūkšniniai kodai būtų nukreipti į viršų.
- Lustai ištraukti iš plastikinio laikiklio ir išrikiuoti ant mėgintuvėlių stovo brūkšniniais kodais į viršų.
- Lustai džiovinti vakuuminėje džiovyklėje 50–55 min. esant 675 mm Hg (0,9 bar).
- Nuo išdžiovintų lustų užpakalinės pusės 70 % etanoliu suvilgytomis beplaušėmis servetėlėmis atsargiai nušluostytas XC4 reagento perteklius.
- Lustų skenavimas „Illumina iScan“ genetiniu analizatoriumi:
 - „iScan“ genetinio analizatoriaus paruošimas: įjungti kompiuterį ir suvesti prisijungimo duomenis; įjungti „Illumina iScan“ genetinį analizatorių; pradiniam darbalaukiui lange pasirinkti programą „iScan Control Software“ (iCS) ir suvesti prisijungimo duomenis; iš anksto per „DMAP Client“ programą parsisiųsti lustų (pagal kiekvieną unikalų brūkšninį kodą) dekodavimo dokumentus, kiekvienam lustui po vieną .dmap dokumentą. Juos padėti DMAPS kataloge.

- Lustų skenavimas: iCS programoje pasirinkti *Start* → atsidarius prietaiso drelėms ant išvažiavusios platformos į atitinkamas vietas tinkamai sudėti paruoštus lustus, → iCS programoje pasirinkti *Next*, prietaiso drelės užsidaro. Genetinis analizatorius nuskaityto lustų brūkšninius kodus → pasirodo lentelė (3 × 4) su kiekvieno lusto duomenimis (brūkšninio kodo skaitmenimis, lusto tipu ir skenavimo protokolu bei vaizdo formatu) → naudojantis *Settings* mygtukais lentelėje pagal poreikį galima atlikti nustatymų korekcijas. Lentelės apačioje esančiuose laukeliuose būtina nurodyti .dmap dokumentų katalogą (angl. *Input path*) ir nuskenavus gautų duomenų kaupimo katalogą (angl. *Output path*).
- Viską atlikus pasirinkta *Scan*. Skenavimo trukmė priklausomai nuo skenuojamų lustų skaičiaus ir būna iki 2 valandų.

5 PRIEDAS. Santykinio telomerų ilgio nustatymo metodika.

Naudoti reagentai ir priemonės: RL-PGR plokštelė „MicroAmp™ Optical 96-Well Reaction Plate“ (Thermo Fisher Scientific, JAV), optinė plėvelė „Optical Adhesive Covers“ (Thermo Fisher Scientific, JAV), sterilūs 1,5 ml talpos mikrocentrifuginiai mėgintuvėliai, vanduo be nukleazių (QIAGEN N.V., Vokietija), RL-PGR mišinys „SYBR™ Green PCR Master Mix“ (Thermo Fisher Scientific, JAV), pradmenų sekos (Thermo Fisher Scientific, pasirinktos pagal Joglekar ir kt., 2020 [168]):

– TelA 5'-CGG TTT GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT-3'

– TelB 5'-GGC TTG CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT-3'

– HBB1 5'-GCT TCT GAC ACA ACT GTG TTC ACT AGC-3'

– HBB2 5'-CAC CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3'

Įranga: RL-PGR termocikleris „7900HT Fast Real-Time PCR System“ (Applied Biosystems, JAV), centrifuga „HETTICH ZENTRIFUGEN D-78532 Tuttlingen“ (Hettich Zentrifugen, Vokietija), mini centrifuga „Mini centrifuge ROTILABO®“ (Carl Roth GmbH + Co. KG, Vokietija), purtyklė (Vortex) „Lab Dancer Vario“ (IKA Works GmbH & Co. KG, Vokietija).

RL-PGR plokštelė surinkta sterilioje aplinkoje (traukos spintoje „Laminare“). Pradmenys ir DNR mėginiai atšildyti kambario temperatūroje, supurtyti ir centrifuguoti. Dviejuose 1,5 ml mėgintuvėliuose paruošti du RL-PGR reakcijos mišiniai: vienas – telomerų, kitas – HBB geno pagausinimui.

Į mėgintuvėlį supilami visi reagentai, išskyrus DNR. Reakcijos mišiniai supurtyti ir nucentrifuguoti. Į RL-PGR plokštelės šulinėlius įpilta po 19 µl reakcijos mišinio: į 48 šulinėlius telomerų amplifikacijai skirtos reakcijos mišinio, į kitus 48 šulinėlius – HBB amplifikacijai skirtos reakcijos mišinio. Į šulinėlius įpilama po 1 µl DNR mėginio arba referentinės DNR. Atliekami du pakartojimai. Neigiamai kontrolei į vieną šulinėlį DNR neįpilama.

Surinkta plokštelė uždengiama optine plėvele, apsaugančia nuo garavimo. Plokštelė centrifuguota 2 000 aps./min. 2 min. Vėliau plokštelė, uždengta terminiu kompresu, apsaugančiu ją nuo išsilydymo, įdedama į RL-PGR termociklerį. Kompiuterinėje programoje „SDS 2.3 Applied biosystems™“ pasirinkta standartinės kreivės programa, skirta 96-ių šulinėlių plokštei. Kaip fluorescencinis detektorius naudotas „SYBR® Green I“ dažas. Sukurta temperatūrinė amplifikacijos programa, o pasibaigus reakcijai fiksuotos Ct (slenksčio ciklo) vertės. Siekiant įvertinti PGR produktų specifiškumą, papildomai atlikta lydymosi kreivės analizė. PGR produkto lydymosi temperatūra ~ 76 °C, o HBB produkto – ~ 80 °C.

RL-PGR efektyvumo įvertinimas:

RL-PGR reakcijos efektyvumas vertintas atliekant referentinės DNR dukartinius serijinius skiedimus su dviem pakartojimais: 20 ng/μl, 10 ng/μl, 5 ng/μl, 2,5 ng/μl ir 1,25 ng/μl. Pagal gautų serijinių skiedimų Ct verčių priklausomybę nuo koncentracijos logaritminėje skalėje konstruota standartinė kreivė. Naudojant standartinės kreivės nuokrypio kampą, reakcijos efektyvumas (E) apskaičiuojamas pagal šią formulę: $E = 10(-1/\text{nuokrypio kampas})$.

Procentinė reakcijos efektyvumo išraiška apskaičiuota: $E\% = (E - 1) \times 100 \%$.

Idealiu atveju, kai reakcijos efektyvumas lygus 100 % ir po kiekvieno amplifikacijos ciklo reakcijos produkto kiekis padvigubėja, kreivės nuokrypio kampas lygus -3,32. Taigi optimizuotos RL-PGR reakcijos STI apskaičiavimui pasižymėjo reakcijos efektyvumu 90–110 % ir standartinės kreivės determinacijos koeficientu (R^2) > 0,98.

SANTRAUKA (SUMMARY)

List of Abbreviations

ADL	–	Activities of Daily Living
ANCOVA	–	Analysis of Covariance
BMI	–	Body Mass Index
CES-D	–	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CI	–	Confidence Interval
Ct	–	Cycle Threshold
DNA	–	Deoxyribonucleic Acid
DXA	–	Dual-energy X-ray Absorptiometry
EWGSOP2	–	European Working Group on Sarcopenia in Older People (2 nd version)
FDR_BH	–	Benjamini and Hochberg stepwise False Discovery Rate control
FDR_BY	–	Benjamini and Yekutieli stepwise False Discovery Rate control
GC	–	Genomic Control adjusted significance value
GDS	–	Geriatric Depression Scale
GWAS	–	Genome-Wide Association Study
HBB	–	Human Beta-Globin gene
IADL	–	Instrumental Activities of Daily Living
MMSE	–	Mini-Mental State Examination
MNA	–	Mini Nutritional Assessment
PASE	–	Physical Activity Scale for the Elderly
PCR	–	Polymerase Chain Reaction
RTL	–	Relative Telomere Length
SMMI	–	Skeletal Muscle Mass Index
SNP	–	Single Nucleotide Polymorphism
SPPB	–	Short Physical Performance Battery
TLS	–	Total Link Strength
UK	–	United Kingdom
VU MF BMI	–	Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Department of Human and Medical Genetics
WoS	–	Web of Science

Introduction

Sarcopenia is defined as a progressive and generalized skeletal muscle disorder [1]. This syndrome is characterized by a reduced muscle strength and mass, and, in severe cases, by diminished physical performance. In contrast, the definition of frailty is more complex. It is a clinically recognizable condition observed in older adults who exhibit increased vulnerability due to age-related decline in physiological and functional reserves across multiple body systems. As a result, the ability to withstand everyday or acute stressors becomes impaired [2]. Both syndromes are associated with numerous adverse clinical outcomes and a reduced quality of life. To enable more accurate prediction of disease progression, effective prevention, and optimization of diagnostic, therapeutic, and preventive strategies, it is essential to investigate the molecular processes underlying their pathogenesis.

The pathogenesis of both sarcopenia and frailty is complex and not yet fully understood, particularly in terms of how genetic and environmental factors interact to determine their development. Evidence indicates that low physical activity, chronic diseases, and inadequate nutrition contribute to sarcopenia. However, the precise cellular and molecular mechanisms, by which these factors promote muscle mass and strength decline, remain unclear [3,4]. Moreover, the scientific literature lacks sufficient studies identifying reliable biomarkers for monitoring sarcopenia progression. In the case of frailty, the interaction between environmental factors and molecular mechanisms is even more complex than in sarcopenia, as pathological alterations affect multiple organ systems simultaneously. Fried and colleagues in 2021 described frailty as a critical dysregulation of a complex and dynamic biological system [5]. Factors such as mitochondrial dysfunction, cellular senescence, and altered intercellular signaling are thought to contribute to this dysregulation [5].

At present, *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) are widely used to examine numerous genetic variants known as *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) across the genome to identify those statistically associated with a specific trait or disease [6]. Based on data from the UK Biobank, 78 SNPs have been linked to sarcopenia-related phenotypes (muscle strength, muscle mass, and physical function) [7]. The number of SNPs associated with frailty varies between studies – since one study identified 14 SNPs, while another found 37 [8,9]. GWAS investigating sarcopenia and frailty concurrently remain limited, and most lack integration

with other data sources such as epigenomics, proteomics, or transcriptomics, which restricts the ability to relate genetic variation to biological and functional processes [10]. Comprehensive genetic studies on sarcopenia and frailty, integrating results with complex biological data, could yield valuable insights into the mechanisms driving the development and progression of these conditions.

Modern research indicates that telomere shortening is linked to aging, as telomeres progressively shorten during cell division. Once a critical shortening threshold is reached, cell division ceases, and apoptosis is initiated [11]. The relationship between telomere length and sarcopenia remains inconclusive: several cross-sectional studies have not found any statistically significant association between the two [12–14], whereas others have demonstrated such a relationship [15,16]. Similarly, evidence regarding telomere length and frailty is inconsistent. While some studies report an association between frailty and shorter telomeres, systematic reviews and meta-analyses have not confirmed this link [17–20]. Few studies have examined telomere length in relation to both sarcopenia and frailty phenotypes simultaneously, thereby highlighting the need for more comprehensive research to reliably assess their interconnection.

In summary, sarcopenia and frailty are complex conditions with overlapping clinical features. While recent GWAS have identified genetic variants linked to related traits, studies exploring their shared biological mechanisms remain limited. Although telomere shortening is associated with aging and chronic diseases, its role in sarcopenia and frailty is unclear. Further integrative research combining genomic data, telomere length, and clinical phenotypes in older adults is needed to identify molecular biomarkers for early diagnosis and prognosis.

Aim of the Study

The **aim** of this study was to investigate and evaluate the phenotypic characteristics and genomic features associated with sarcopenia and frailty in the older adult population.

Objectives of the Study:

1. By using bibliometric analysis, to identify global scientific research trends and summarize the latest data on biomarkers and molecular mechanisms related to sarcopenia and frailty.

2. To examine and characterize phenotypic features in individuals aged 65 years and older with sarcopenia and/or frailty.
3. To conduct a large-scale genome-wide association study (GWAS) and identify genetic variants associated with traits of sarcopenia and/or frailty.
4. To determine leukocyte relative telomere length variations in the study group with respect to the phenotypic characteristics of sarcopenia and/or frailty.

Statements to be Defended:

5. According to the scientific literature, the pathogenesis of sarcopenia and frailty is primarily linked to chronic inflammatory processes.
6. Sarcopenia and frailty are characterized by specific phenotypic features associated with a deteriorated psychophysiological state and a reduced quality of life.
7. Both sarcopenia and frailty exhibit distinct genomic regions related to their phenotypic manifestations.
8. In individuals with sarcopenia and frailty, the telomere length is significantly shorter than in physiological aging.

Novelty and Practical Significance

Sarcopenia and frailty are major geriatric syndromes contributing to morbidity, functional decline, and mortality in older adults, yet their pathogenesis remains insufficiently understood. This dissertation examines the phenotypic, genomic, and telomeric characteristics of older adults with sarcopenia and/or frailty and is the first study in Lithuania to apply high-throughput genome analysis to these conditions. Its originality lies in the integrative approach and inclusion of participants exhibiting both syndromes. As few studies worldwide address genomic alterations in both. This research expands scientific knowledge and offers practical value by improving the understanding of underlying mechanisms, supporting early diagnosis, and informing personalized therapies to enhance the quality of life and reduce the healthcare burden.

Research Methods

The research work for this dissertation was conducted during the period of 2021–2025 as part of a Lithuanian Research Council-funded research

group project titled “*Genome, Epigenome, and Telomere Length Characteristics in Sarcopenia and Frailty*” (GEPITEL, No. S-MIP-22-36), carried out under the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee approval No. 2022/6-1448-918 (issued on June 14, 2022).

This cross-sectional study was performed at three institutions:

- Mykolas Marcinkevičius Hospital, where questionnaires, anthropometric measurements, physical function assessments, and blood sample collections were conducted;
- Department of Human and Medical Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University (VU MF BMI HMGD), where the participants’ DNA was extracted, the relative telomere length was determined, and genome-wide association studies were performed;
- National Osteoporosis Centre, where body composition analyses were carried out.

Individuals attending Mykolas Marcinkevičius Hospital were invited to participate in the study. Invitations were also sent to organizations for older adults, including “*University of the Third Age*”, “*Bočiai*”, and the “*Lithuanian Association of Elderly People*”. Participants were informed about the study’s purpose, procedures, and potential risks. Before participation, all subjects were thoroughly briefed and provided written informed consent.

Inclusion criteria:

- Age ≥ 65 years;
- Voluntary and informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria:

- Moderate or severe cognitive impairment (score <21 out of 30 on the Mini-Mental State Examination);
- Acute illness or fever.

The sample size was calculated using the statistical program *G Power 3.1.9.7* (University of Kiel, Germany). Based on prior studies (e.g., differences in relative telomere length in sarcopenia and frailty), the effect size ranged from 0.4 to 0.8. Assuming a 95% statistical power and a Type I error probability (α) of 0.05, the required sample size was calculated to be 182 participants.

Grouping of Participants

Based on the diagnosis of sarcopenia and/or frailty, the participants were divided into the following groups:

- Control group – participants without sarcopenia or frailty.
- Case group, subdivided into:
 - Sarcopenia subgroup – participants diagnosed with sarcopenia;
 - Frailty subgroup – participants with frailty syndrome;
 - Combined subgroup – participants with both sarcopenia and frailty.

Diagnostic Criteria

Sarcopenia

The diagnosis was based on the updated *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) criteria [1]. Sarcopenia was defined by two key features: a reduced muscle strength and a reduced muscle mass. Severe sarcopenia was diagnosed when physical performance was also reduced. Muscle strength was considered reduced if handgrip strength was <27 kg for men and <16 kg for women. Muscle mass was considered reduced if the *Skeletal Muscle Mass Index* (SMMI) was <7.0 kg/m² in men and <6.0 kg/m² in women. SMMI is calculated by dividing the appendicular skeletal muscle mass by height squared. Physical performance was considered reduced if gait speed over 4 meters was <0.8 m/s.

Frailty

Frailty was diagnosed according to the Fried phenotype model [21], which includes five components: unintentional weight loss, exhaustion, weakness, slowness, and low physical activity.

- Weight loss: assessed by asking, “Have you unintentionally lost more than 4.5 kg in the past 12 months?” A ‘yes’ response scored 1 point.
- Exhaustion: assessed by two Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) statements (“Everything I did was an effort”; “I could not get going”). A response of “for part of the time” (3–4 days) or “for most of the time” (5–7 days) scored 1 point.
- Weakness: handgrip strength measured with a dynamometer; weakness defined as grip strength in the lowest quartile by sex and BMI (1 point).
- Slowness: 4-meter walk test; below sex- and height-adjusted norms scored 1 point.

- Low physical activity: assessed by the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE); <64 for men or <52 for women scored 1 point. Classification: '0' points – non-frail; '1–2' points – pre-frail; '≥3' points – frail.

Participants meeting both diagnostic criteria were assigned to the combined sarcopenia and frailty group.

Data were collected via a structured questionnaire (demographics, social data, medications, medical history, nutritional status, physical activity, independence, emotional state). Anthropometric measurements (height, weight), physical function tests (dynamometry, short physical performance battery, gait speed), and body composition analyses (lean mass, fat mass, bone mineral content) were performed. Venous blood samples were collected for DNA extraction and genome/telomere analyses.

Questionnaire

Demographic and social data were collected. Cognitive function was assessed by using the Lithuanian version of the Mini-Mental State Examination [22]. Information on medications (polypharmacy defined as ≥5 drugs), medical history, surgical procedures, and falls in the past year was gathered. Women were asked about menopause. Lifestyle factors (smoking, alcohol, drug use) were also recorded.

Nutritional status was assessed using the Lithuanian version of the Mini Nutritional Assessment–Short Form [23]: ≥12 normal; 8–11 risk of malnutrition; ≤7 malnourished.

Functional independence was evaluated using *Activities of Daily Living* (ADL) and *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) scales [24,25]. Emotional state was assessed using the Geriatric Depression Scale [26]; a score of ≥5 indicated depressive symptoms.

Physical activity was evaluated with PASE [27], reflecting the last 7 days across household, leisure, and work domains. Higher total scores indicate higher activity.

Anthropometric measurements and physical function assessment

Measurements were standardized across all participants. Height was measured with a *Harpenden* stadiometer (*Holtain Ltd.*, UK) with participants standing upright without shoes. Weight was measured by using electronic medical scales (*Radwag*, Poland) while wearing only underwear. BMI was calculated as weight (kg) / height² (m²).

Handgrip strength was measured with a hydraulic dynamometer (*JAMAR*, Patterson Medical, UK) following the Southampton protocol [28]. Six trials (three per hand) were performed, and the highest value obtained was used in analyses.

Physical function was assessed by using the *Short Physical Performance Battery* (SPPB), comprising a balance test, a 4-meter gait speed test (fastest of three trials), and a chair stand test (five repetitions with arms crossed). Each component scored '0–4'; and a total of ≤ 8 indicated reduced physical function.

Body composition analysis

Body composition was assessed via *Dual-energy X-ray Absorptiometry* (DXA) by using the *iDXA* scanner (*GE Lunar*, USA) at the National Osteoporosis Centre. The participants lay supine during the 5–7 minute scan; radiation exposure was $<3 \mu\text{Gy}$. Data were processed by using *enCore* software (v.2004), providing total and regional (arms, legs, trunk) measurements for lean mass, fat mass, fat percentage, and bone mineral content. The results were expressed as absolute values (kg, g/cm²), or percentages. All equipment was calibrated per manufacturer's instructions.

Bibliometric analysis

A bibliometric analysis was conducted by using *VOSviewer* (v.1.6.19) to summarize global research trends and relevance in sarcopenia and frailty pathogenesis. Quantitative and qualitative assessments considered publication metrics (authors, institutions, journals, research outputs).

The following steps were involved:

1. Data collection: English-language articles (1997–2023) on biomarkers and molecular mechanisms of sarcopenia and frailty were retrieved from *Web of Science*, *Scopus*, and *PubMed* by using: TITLE-ABS-KEY = ((physical frailty OR sarcopenia) AND (biomarkers) AND (molecular mechanism)). The data were exported (.csv/.txt) from the sources and imported into *VOSviewer*.
2. Data processing and analysis: Publications were stratified and analyzed with *Microsoft Excel 2016*. Categories included research area, author, organization, country, journal, and publication year. Bibliometric networks/clusters were visualized in *VOSviewer* via keyword co-occurrence and *Total Link Strength* (TLS).

3. Results interpretation: Collaboration networks, citation links, and keyword clusters were evaluated to identify dominant research directions.

Molecular and genetic analysis of blood samples

Venous blood samples were collected by using vacuum systems into EDTA tubes (*Becton-Dickinson*, USA), labeled with the participant's ID, date, and time. Samples were transported upright at +4°C to room temperature, protected from sunlight, and delivered to the VU MF BMI HMGD laboratory within 6 hours (or stored at +4°C for up to 24 hours). DNA extraction, genome-wide genotyping, and relative telomere length (RTL) determination followed the currently established protocols [29].

DNA was extracted from leukocytes (n = 204) by using the *PureLink™ Genomic DNA Mini Kit* (*Thermo Fisher Scientific*, USA). DNA concentration and purity were measured with a *NanoDrop® ND-1000* spectrophotometer.

Genome-wide genotyping (n = 192) was performed by using *Infinium Global Screening Array-24 v3.0 Kit* (*Illumina*). Quality control and preliminary analyses were performed by using *GenomeStudio 2.0*.

Relative telomere length (n = 197) was measured by using quantitative real-time PCR (qPCR) optimized at VU MF BMI HMGD [30]. Amplification of telomere and the single-copy gene (human β -globin, HBB) was performed in duplicate; a reference DNA sample from three healthy controls was used.

Principle of qPCR: *SYBR® Green I* dye binds nonspecifically to double-stranded DNA. Fluorescence increases with each PCR cycle, and the cycle threshold (Ct) is used to calculate RTL. Amplification efficiency (E) was determined from the standard curve slope;

$$E\% = (E - 1) \times 100\%.$$

Optimized assays showed a 90–110% efficiency and a high reliability ($R^2 > 0.98$).

Statistical analysis

Normality of phenotypic data was tested with the Shapiro–Wilk test. Since the data were non-normal, non-parametric tests were used. Continuous variables were presented as medians (25th–75th percentile), whereas categorical data were presented as counts and percentages. Between-group differences were analyzed by using the Kruskal–Wallis test for continuous data and the Chi-squared test for categorical data. ANCOVA was used to compare mean relative telomere length between groups. Correlations

between continuous variables were tested by using Spearman's rank correlation coefficient (r): very weak (<0.2), weak (0.2–0.39), moderate (0.4–0.69), strong (0.7–0.79), very strong (>0.8). Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Logistic regression assessed the effect of telomere length on sarcopenia and frailty risk. Analyses were performed using *IBM SPSS Statistics 30* (IBM, USA). Genotyping data were processed in *GenomeStudio 2.0* and exported (.ped; .map) for genome-wide association analyses in *PLINK v1.07* by using --assoc (binary traits) and --linear (quantitative traits). Genome-wide significance was determined at: $p < 5 \times 10^{-8}$; whereas, suggestive significance was established as: $p < 1 \times 10^{-5}$.

Relative telomere length calculation

Relative telomere length was calculated in *MS Excel* by using Ct values (threshold = 0.2). For each sample and the reference DNA: $\Delta Ct = Ct_mean(HBB) - Ct_mean(telomeres)$. $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(sample) - \Delta Ct(reference\ DNA)$. $RTL = E(telomeres)^{\Delta Ct(telomeres)} / E(HBB)^{\Delta Ct(HBB)}$.

Results

This study aimed to identify genomic and phenomic characteristics associated with sarcopenia and frailty in older adults. A bibliometric analysis first reviewed recent evidence on molecular mechanisms and biomarkers. Subsequently, participant phenotypes were systematically assessed, and large-scale GWAS and telomere length analyses were conducted with the objective to identify genetic factors linked to these syndromes.

Bibliometric Analysis Results

By using the bibliometric analysis tool VOSviewer, and based on defined analytical indicators, an analysis of global scientific publications was conducted to identify the research trends, relevance, and significance in the context of the pathogenesis of sarcopenia and frailty syndrome.

A search in the Web of Science (WoS) database using the keywords 'frailty' and 'sarcopenia' yielded 359 publications published between 1997 (the first publication) and May 2023. A significant and consistent increase in the number of publications began in 2015 (Figure 1) and spanned across 15 different WoS-indexed journals. The majority of articles were published in the journals "*Aging Clinical and Experimental Research*" (21 publications),

“*Experimental Gerontology*” (16 publications), “*Nutrients*” (13 publications), and the “*Journal of Nutrition, Health & Aging*” (11 publications). In the analysis, the country of origin and research institution of each publication were determined according to the first author’s affiliation. The most active contributors were researchers from the United States (82 publications), Italy (80 publications), and Japan (45 publications).

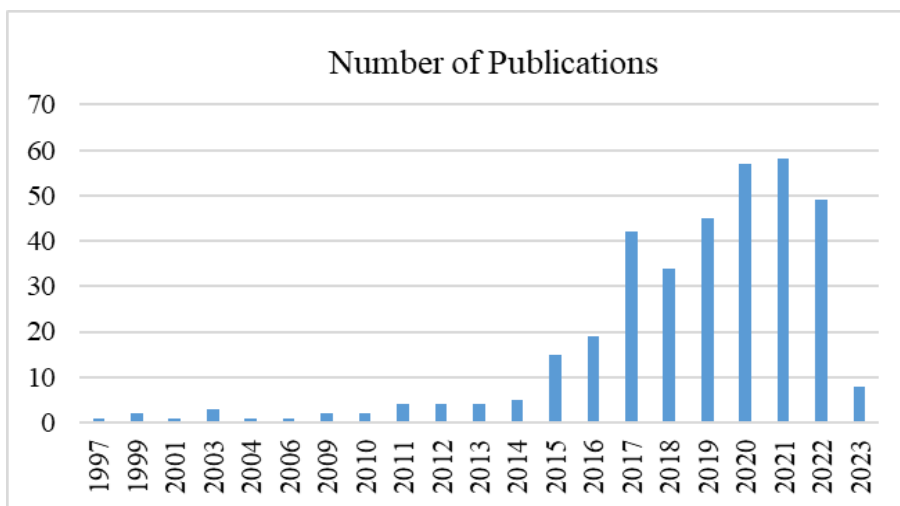


Figure 1. Publication growth trends in the field of sarcopenia and frailty syndrome (*WoS* database, reviewed in May 2023).

Since the main focus of the bibliometric analysis was on the pathogenesis of sarcopenia and frailty syndrome, i.e., the identification of biomarkers and molecular mechanisms, an additional filtering of publications using the keyword ‘biomarkers’ was performed. This reduced the number of analyzed articles to 44. An additional query using the keyword ‘molecular mechanism’ in the *WoS* database yielded only 4 publications. The same analysis was conducted in the *PubMed* and *Scopus* databases, covering a 26-year period (1997–2023). The most frequently cited articles in *PubMed* and *Scopus* corresponded to those in the *WoS* database. No essential differences were observed among the main research topics or authors, though the number of publications differed: *WoS* contained only 4 articles using the keywords ‘biomarkers’ and ‘molecular mechanisms’, whereas *Scopus* yielded 38 and *PubMed* offered 35.

Therefore, the *Scopus* results were selected for further keyword, term, and semantic relationship analysis. The aim of the analysis was to identify

strong connections between biomarker-related keywords and the contexts in which they are significantly associated within the study topic.

In total, 640 keywords (significant terms) were included in the co-occurrence analysis and grouped into five main semantic clusters related to sarcopenia and frailty syndrome: (1) metabolism and chronic diseases (including dementia, cardiovascular diseases, and other metabolic pathologies); (2) biological models and aging (covering cellular senescence and microbiome changes); (3) skeletal muscles and atrophy; (4) body composition (including body mass, muscle mass, fat mass, and bone mineral density); and (5) inflammation, signal transduction, and protein expression (including myokines such as interleukins, myostatin, etc.).

The bibliometric keyword network was graphically represented by using the *VOSviewer* software (see Figure 2). The size of cluster circles and labels reflects the weight of the elements – the more significant is the term, the larger is its visual representation. The distances between elements indicate the strength of their relationships (i.e., the shorter the distance between two nodes, the more often those keywords co-occur). The interactive visualization allowed for the identification of sub-networks and detailed analysis of semantic clusters.

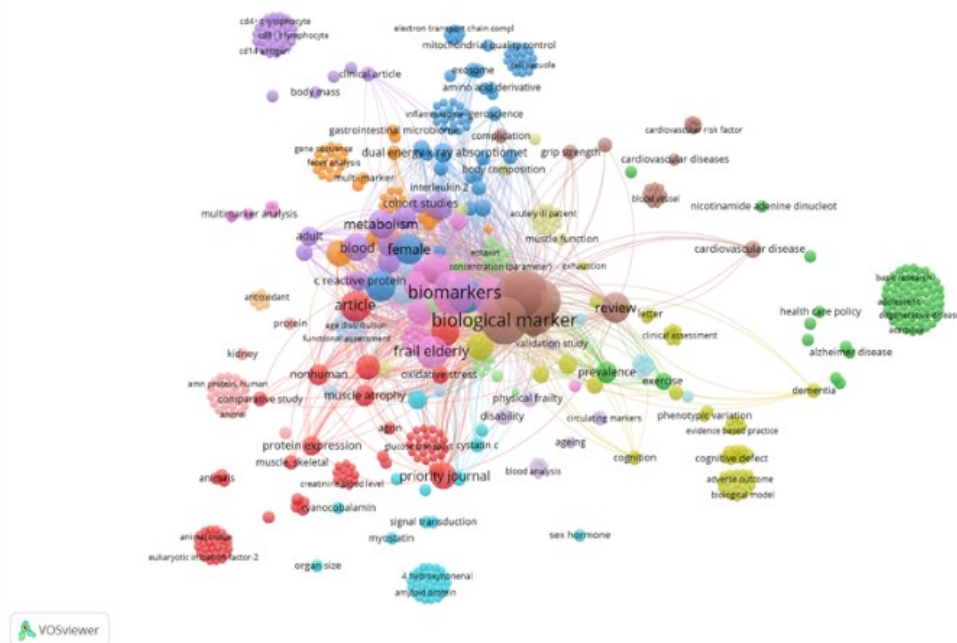


Figure 2. Bibliometric network of keywords graphically visualized by using *VOSviewer* software, based on data from the *Scopus* database (as of May 2023)

(highlighted in red circles) represents biomarkers, and the green cluster (highlighted in green circles) represents physiological processes. The node size is proportional to the frequency of keyword occurrence, while the line intensity reflects the frequency of keyword co-occurrence pairs

The contexts in which individual bioentity and process keywords appeared were formed from neighboring terms directly connected to the specific keyword (cluster node). The three most frequently recurring terms were ‘inflammation’, ‘metabolism’, and ‘cytokines’. The bioentity ‘cytokines’ was associated with all other keyword nodes (Figure 3). Other thematic keywords formed more specific associations. For example, the keyword ‘creatinine’ was associated with ‘inflammation’, ‘skeletal muscles’, ‘muscle strength’, ‘muscle mass’, ‘oxidative stress’, and ‘metabolism’. The keyword ‘heat shock protein 72’ was associated with ‘muscle atrophy’, ‘muscle growth’, ‘inflammation’, and ‘metabolism’. Interestingly, the keywords ‘gastrointestinal microbiome’ and ‘intestinal flora’ were linked with ‘muscle mass’, ‘metabolism’, ‘physical performance’, ‘inflammation’, ‘aging’, and with one bioentity ‘cytokines’.

The co-occurrence analysis of keywords (terms and their semantic relationships) provided valuable insights into the molecular mechanisms and biomarkers of sarcopenia and frailty syndrome discussed in the scientific literature. Since the number of analyzed keywords was not large, all relationships were thoroughly examined and presented in Table 2.

The most frequently mentioned biomarkers in the literature were associated with inflammatory processes, oxidative stress, metabolic alterations, muscle mass and function, physical activity and performance, as well as the biological mechanisms of aging. These aspects reflect the complex pathophysiological foundation of sarcopenia and frailty syndrome and may be significant for future research.

Table 2. Thematic biomarkers and processes related to the pathogenesis of sarcopenia and frailty syndrome

CLUSTER 1: Biomarkers	Total link strength	CLUSTER 2: Physiological processes and related biomarkers from Cluster 1	Reference SCOPUS
Cytokines	470	interleukin 6, myostatin, mitochondrial dysfunction, skeletal muscle, muscle mass, muscle strength, muscle atrophy, inflammation, oxidative stress, metabolism, insulin sensitivity, disability, proteomics, protein expression, protein degradation, physical performance, pathophysiology, aged 80 and over	[31–45]
Interleukin 6	356	Cytokines, c reactive protein, creatinine, tumor necrosis factor, inflammation, oxidative stress, insulin sensitivity, metabolism, skeletal muscle, muscle atrophy, muscle strength, grip strength, muscle mass, body composition, proteomics, protein expression, protein degradation, pathophysiology, physical performance, aging	[34,35,42,43,45–47]
C reactive protein	259	Tumor necrosis factor, interleukin 6, cytokines, metabolism, inflammation, skeletal muscle, proteomics, protein expression, protein degradation, physical performance, oxidative stress, muscle strength, muscle atrophy	[35,42,45,46,48]
Creatinine	249	Cytokines, skeletal muscle, muscle mass, muscle strength, inflammation, oxidative stress, metabolism, aged 80 and over, pathophysiology	[34,37,40,43,49–51]
Tumor necrosis factor	203	C reactive protein, cystatin c, inflammation, muscle atrophy, physical performance, muscle strength, very elderly	[35,40,43,45–47]
Amino acids	185	Cytokines, citrulline, aspartic acid, asparagine, metabolism, inflammation, muscle mass, physical performance, very elderly, 80 and over	[34,35,39,47,51–53]
Citrulline	150	Cytokines, myeloperoxidase, heat shock protein 72, metabolism, inflammation, muscle strength, muscle mass, physical performance, metabolomics, very elderly	[34,44,53]
Myeloperoxidase	148	Cytokines, interleukin 17, heat shock protein 72, Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha, platelet derived growth factor bb, citrulline, inflammation, physical performance, aged 80 and over	[34,44,48]
Heat shock protein 72	139	Myeloperoxidase, muscle atrophy, muscle growth, inflammation, metabolism, pathophysiology, aged 80 and over	[34,44,53]
Macrophage	134	Cytokines, platelet derived growth factor bb, inflammation, very elderly, aged 80 and over	[38,39,44,45,48]

CLUSTER 1: Biomarkers	Total link strength	CLUSTER 2: Physiological processes and related biomarkers from Cluster 1	Reference SCOPUS
Inflammatory Protein-1 beta			
Interleukin 17	114	Cytokines, interleukin 8, myeloperoxidase, physical performance, inflammation, aging	[34,48]
Interleukin 7	112	Cytokines, mitochondrial dysfunction, metabolomics, inflammation, extracellular vesicles, aging	[34,38]
Hemoglobin	99	Cytokines, Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha, metabolomics, muscle, inflammation	[35,37,40,47]
Platelet derived growth factor BB	85	Cytokines, myeloperoxidase, Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha, inflammation, aged	[44,48]

Results of Comparative Analysis of General Characteristics of the Study Groups

A total of 287 elderly individuals were invited to participate in the study, of whom 78 declined. One participant did not meet the inclusion criteria (was younger than 65 years). Due to missing data on sarcopenia and/or frailty syndrome diagnosis, four participants were excluded from the final data analysis (Figure 4). Thus, 204 participants were included in the final analysis, consisting of 43 men (21.1%) and 161 women (78.9%).

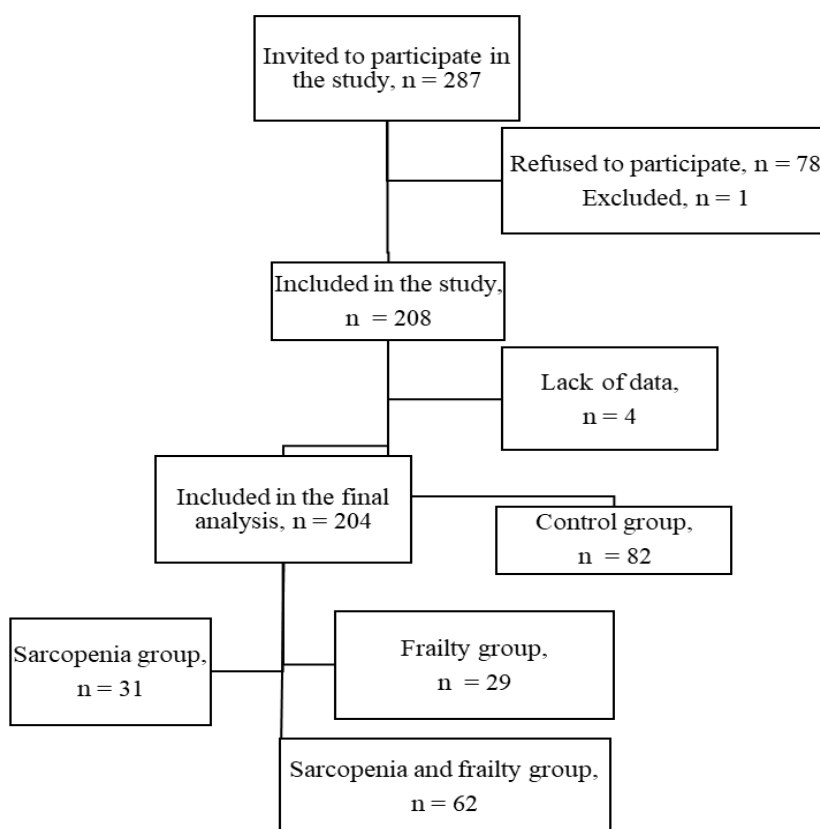


Figure 4. Flowchart of participant inclusion and group allocation

The median age of the study participants was 83 years (range 77–87 years), with the youngest participant being 65 years old and the oldest 98 years old. The median age of men was 82 (74–86) years, and of women – 83 (78–87) years. A total of 82 individuals were included in the control group (those without sarcopenia or frailty): 17 men (20.73%) and 65 women (79.27%). Sarcopenia, according to the EWGSOP2 criteria, was identified in

93 participants: 25 men (26.88%) and 68 women (73.12%). Frailty, assessed according to the Fried criteria, was found in 91 participants: 23 men (25.27%) and 68 women (74.73%). Both syndromes (sarcopenia and frailty) were identified in 62 participants: 22 men (35.48%) and 40 women (64.52%). Since these participants were included in the combined group, the sarcopenia only group consisted of 31 participants, while the frailty only group included 29 participants. General information on the participants' clinical characteristics and anthropometric indicators is presented in Table 3.

Table 3. Anthropometric and clinical data of participants

Category	All participants (n=204)	Control group (n=82)	Sarcopenia group (n=31)	Frailty group (n=29)	Sarcopenia and Frailty group (n=62)	p-value
Age, years	83 (77–87)	79 (72.75–84.25)	83 (80–88)	84 (78–88.5)	86 (82–89.25)	<0.001
Height, cm	167 (163–172)	167.75 (164–172.25)	166 (162–169)	163.5 (161.5–168)	169 (163.5–176.72)	0.005
Body weight, kg	67.3 (59.7–78.5)	73.3 (64.07–82)	61.3 (57.8–69.3)	67.3 (60.5–85.8)	61.4 (53.8–77.1)	<0.001
BMI, kg/m ²	24 (21.59–26.97)	25.24 (23.96–27.6)	22.02 (21.3–23.56)	24.64 (22.71–31.37)	21.55 (19.73–24.71)	<0.001
Number of diseases	7 (4–9)	4 (3–6.25)	7 (5–9)	8 (6–9.5)	8 (6–10)	<0.001
Number of surgical procedures	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (0–1)	1 (0–2)	0.426
Number of medications	6 (4–8)	5 (–7)	7 (5–10)	8 (5.5–10)	6 (3.75–8)	<0.001
Polypharmacy (%)	113 (55.4)	37 (45.1)	22 (71)	22 (75.9)	32 (51.6)	0.008
Number of falls	1 (1–2)	0 (0–1)	1 (0–1)	2 (1–3)	2 (1–3)	<0.001
MNA, score	11 (9–14)	14 (12–14)	11 (10–13)	9 (8–11.5)	8 (7–10)	<0.001
MMSE, score	27 (24–29)	28 (27–30)	25 (24–29)	25 (23–27.5)	25 (23–26)	<0.001
GDS, score	3 (0–5)	1.5 (0–3)	4 (0–6)	4 (2–6)	4 (0–6)	<0.001
ADL, score	6 (4–6)	6 (4–6)	6 (4–6)	5 (3–6)	3 (1–4.25)	<0.001
IADL, score	5 (2–8)	8 (7–8)	5 (3–7)	3 (2–5)	2 (1–2.25)	<0.001

Note. BMI – Body Mass Index; MNA – Mini Nutritional Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; GDS – Geriatric Depression Scale; ADL – Activities of Daily Living; IADL – Instrumental Activities of Daily Living. p-value – comparison between the control, sarcopenia, frailty, and combined groups. The Chi-squared test was used to compare polypharmacy, while the Kruskal–Wallis test was used to compare the medians of other variables.

When comparing the study groups, it was found that the participants in the control group were statistically significantly younger and had a higher

body mass than those in the sarcopenia and/or frailty groups (Table 4). Moreover, the BMI of the control group participants corresponded to the overweight category. The participants in the control group had fewer diagnosed diseases and used fewer medications than those in the sarcopenia and/or frailty groups. The prevalence of polypharmacy was statistically significantly lower in the control group compared to the sarcopenia and/or frailty groups. In addition, the frequency of falls was higher in the frailty and combined (sarcopenia and frailty) groups than in the control group. When assessing nutritional status, it was found that only participants in the control group, based on the total score of MNA-SF, were classified as having normal nutrition. The participants in the other groups, according to their scores, fell into either the “at risk of malnutrition” or “malnourished” categories. Out of all participants, 90 (44.1%) were at risk of malnutrition, and 24 (11.8%) were classified as malnourished. Although the level of cognitive function differed between groups, it was higher in the control group than in the other groups. However, in all groups, the MMSE scores were within normal limits. Symptoms of depression were more pronounced in the sarcopenia and/or frailty groups compared to the control group, but in none of the groups did the median score on the Geriatric Depression Scale reach the threshold of 5 points, which would indicate possible depression. The level of independence also differed between the groups. The participants in the control and sarcopenia groups were more independent, whereas those in the frailty and combined groups showed lower levels of independence. A particularly marked decline in independence was observed in the combined sarcopenia and frailty group.

Results of Phenotype

Data Analysis for Sarcopenia and Frailty Syndrome

To identify the phenotypic features of sarcopenia and frailty syndrome, we analyzed the assessment components of these conditions and compared their distribution among the study groups. Table 4 presents the results of the comparison of phenotypic indicators.

Table 4. Comparison of phenotypic indicators of sarcopenia and frailty syndrome

Indicator	All participants (n=204)	Control group (n=82)	Sarcopenia group (n=31)	Frailty group (n=29)	Sarcopenia and Frailty group (n=62)	p-value
Sarcopenia						
Handgrip strength, kg	14 (12–23.5)	21 (14–29.25)	14 (12–14)	14 (12–16)	12 (9.5–18.5)	<0.001
Lean body mass, kg	39.01 (32.96–43.31)	41.95 (39.57–46.22)	34.73 (32.21–38.72)	38.98 (34.07–45.26)	34.72 (30.2–39.64)	<0.001
Appendicular skeletal muscle mass, kg	18.09 (15.31–21.63)	20.97 (18.68–22.93)	14.75 (14.31–15.63)	17.44 (15.9–20.54)	15.51 (14.5–19.53)	<0.001
Skeletal muscle mass index, kg/m ²	6.4 (5.47–7.43)	7.41 (6.85–8.24)	5.44 (5.37–5.47)	5.98 (5.89–7.79)	5.47 (5.42–6.28)	<0.001
Gait speed, m/s	0.68 (0.53–0.84)	0.85 (0.75–0.95)	0.78 (0.76–0.79)	0.63 (0.48–0.68)	0.52 (0.48–0.59)	<0.001
SPPB, points	8.5 (6–10)	10 (9–12)	10 (9–10)	6 (4–8)	6 (4–7)	<0.001
Frailty						
Unintentional weight loss (%)	23 (11.3)	5 (6.1)	9 (29.03)	10 (34.5)	8 (12.9)	<0.001
Fatigue (%)	60 (29.4)	7 (8.5)	8 (25.8)	26 (89.7)	27 (43.5)	<0.001
Handgrip strength, kg	14 (11.3–22)	20 (14–28)	14 (12–14)	13.33 (11.34–15.38)	12 (8.5–17.66)	<0.001
Gait speed, m/s	0.68 (0.63–0.82)	0.83 (0.71–0.95)	0.77 (0.76–0.79)	0.61 (0.47–0.68)	0.52 (0.47–0.59)	<0.001
PASE, score	35 (27–76)	76 (51–105)	35 (30–59)	25 (21–42)	27 (25–30)	<0.001

Note. SPPB – Short Physical Performance Battery; PASE – Physical Activity Scale for the Elderly. The *p*-value was obtained by comparing the control, sarcopenia, frailty, and combined groups. The Kruskal–Wallis test was used to compare the medians of all components, except for the unintentional weight loss and fatigue components, which were compared by using the Chi-squared test.

The data presented in the table show that there were statistically significant differences between the control group and the sarcopenia and/or frailty groups in the median values of sarcopenia assessment indicators (handgrip strength, skeletal muscle mass index, and gait speed). A significant decrease was also observed in other indicators reflecting the muscle mass, such as the lean body mass and the appendicular skeletal muscle mass, not only in the sarcopenia group but also in the frailty group. The physical function was assessed not only by the gait speed but also by using the SPPB, the scores of which were likewise lower in the frailty and combined groups. Moreover, statistically significant differences were observed in the components used to assess the frailty syndrome between the groups: in the control group, all five component indicators were better than in the sarcopenia and/or frailty groups.

The distribution of sarcopenia phenotypic indicators (muscle strength, muscle mass, and physical function) among the participants is presented in Figure 5.

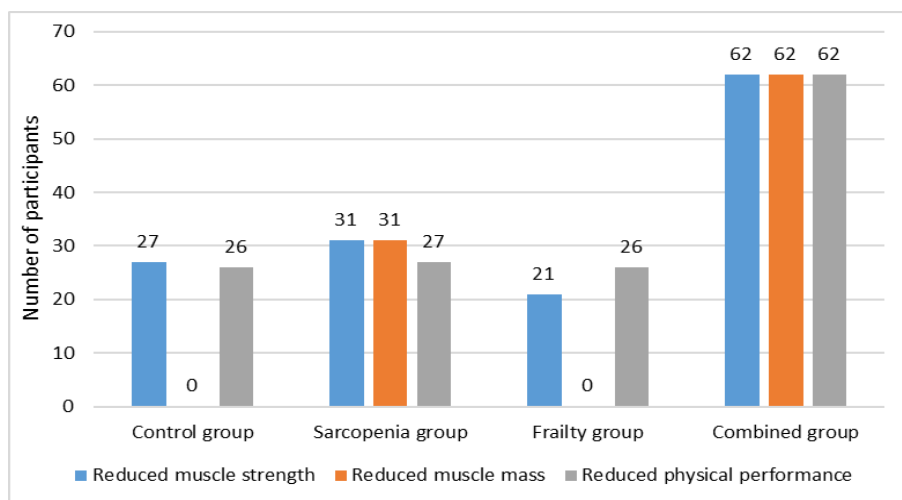


Figure 5. Distribution of sarcopenia phenotypic indicators among participants

The data presented in Figure 5 show that reduced muscle strength was the most identified condition among the participants (69.1% of all study participants). A reduced physical function was observed in just over a half of the participants (54.4%), while a reduced muscle mass was found in slightly less than a half (45.6%).

The distribution of the components used to assess the frailty phenotype among the participants is presented in Figure 6.

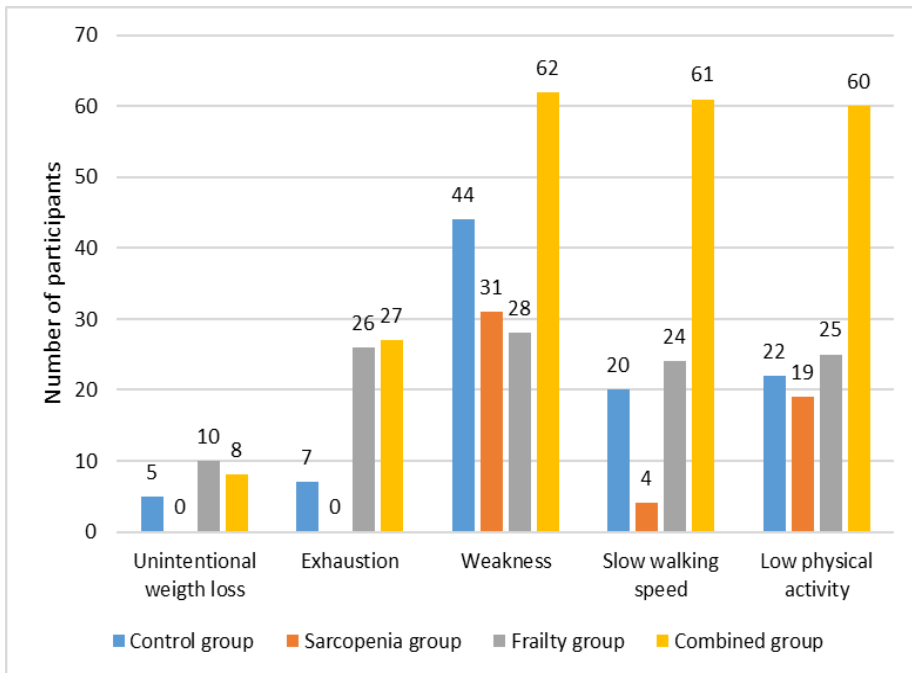


Figure 6. Distribution of frailty phenotype components among participants

The most frequently observed component of the frailty phenotype was weakness (80.9% of all study participants). More than a half of the participants demonstrated slow gait (53.4%) and low physical activity (61.8%). Fatigue was reported by slightly less than one-third of the participants (29.4%), while involuntary weight loss was observed in only a small proportion (11.3%) of participants. When assessing the overlap of sarcopenia and frailty phenotypic components, 109 participants were found to have a reduced gait speed. This corresponds to the physical function component of sarcopenia and the slowness component of frailty. In addition, 141 participants had a reduced muscle strength, which represents the weakness component of frailty.

Results of the Large-Scale Genome-Wide Association Study (GWAS)

A large-scale genome-wide association study analysis was conducted on 192 participants (42 men and 152 women). Some samples were excluded from the analysis as they did not meet quality control requirements. The control group consisted of 135 participants (25 men and 110 women), while the sarcopenia and frailty group included 57 participants (17 men and 40 women).

In the initial stage of the study, a GWAS analysis was performed comparing the genomic data of the participants from the combined group and the control group. No statistically significant genome-wide *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) associations (defined as $p < 5 \times 10^{-8}$) were identified between the combined and control groups. However, ten SNPs were identified as potentially associated with the occurrence of sarcopenia and frailty (Table 5).

Table 5. Results of the GWAS association analysis

Chromosome	SNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH
10	rs1469808	1.04E-05	1.27E-05	1	1	0.8377	0.8377	0.7811
19	rs10404976	1.64E-05	1.97E-05	1	1	0.9422	0.9422	0.7811
10	rs34714034	1.65E-05	1.99E-05	1	1	0.9434	0.9434	0.7811
1	rs10900325	2.73E-05	3.25E-05	1	1	0.9913	0.9913	0.7811
21	rs7279061	3.00E-05	3.58E-05	1	1	0.9946	0.9946	0.7811
5	rs17076915	3.70E-05	4.39E-05	1	1	0.9984	0.9984	0.7811
3	rs783511	3.74E-05	4.44E-05	1	1	0.9985	0.9985	0.7811
4	rs4862562	3.79E-05	4.50E-05	1	1	0.9986	0.9986	0.7811
3	rs6769702	4.24E-05	5.02E-05	1	1	0.9994	0.9994	0.7811
2	rs10208260	6.64E-05	7.80E-05	1	1	1	1	0.7811

Note. GC – Genomic control adjusted significance value; BONF – Bonferroni adjusted significance value; HOLM – Holm step-down adjusted significance value; SIDAK_SS – Sidak single-step adjusted significance value; SIDAK_SD – Sidak step-down adjusted significance value; FDR_BH – Benjamini and Hochberg stepwise FDR control; FDR_BY – Benjamini and Yekutieli stepwise FDR control.

Subsequent GWAS analyses, conducted by using genomic data, were aimed at investigating the associations between SNPs and specific phenotypic traits (muscle strength, muscle mass, and gait speed) related to sarcopenia and frailty. The results of the GWAS analyses (SNP associations with these main phenotypes) are presented in Table

Table 6. GWAS results: SNP associations with primary phenotypic traits

CHR	SNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH
SNP Association with Muscle Strength								
6	rs75652203**	8.13E-12	5.41E-11	1.42E-06	1.42E-06	6.52E-06	6.52E-06	6.52E-06
17	rs8066532*	9.00E-07	1.12E-06	0.1567	0.1567	0.1451	0.1451	0.06404
10	rs17102732**	3.37E-09	1.37E-07	5.87E-05	5.87E-05	1.74E-05	1.74E-05	6.40E-05
4	rs1485585*	2.72E-06	3.46E-06	0.4734	0.4734	0.3771	0.3771	0.08536
17	rs3744589*	2.83E-06	3.33E-06	0.493	0.493	0.3892	0.3892	0.08536
2	rs11126024*	2.94E-06	3.60E-06	0.5122	0.5122	0.4008	0.4008	0.08536
21	rs2850114*	5.33E-06	6.46E-06	0.9283	0.9283	0.6048	0.6048	0.1183
18	rs12970663*	5.44E-06	6.58E-06	0.9464	0.9464	0.6119	0.6119	0.1183
7	rs117683238*	6.40E-06	7.73E-06	1	1	0.6719	0.6719	0.1229
6	rs2326676*	7.06E-06	8.51E-06	1	1	0.7074	0.7074	0.1229
SNP Association with Muscle Mass								
4	rs11731003*	4.26E-06	4.93E-06	0.7416	0.7416	0.5236	0.5236	0.2583
2	rs59939477*	4.46E-06	5.15E-06	0.7754	0.7754	0.5395	0.5395	0.2583
8	rs4876847*	5.51E-06	6.36E-06	0.9599	0.9599	0.6171	0.6171	0.2583
6	rs2473666*	6.06E-06	6.98E-06	1	1	0.6515	0.6515	0.2583
3	rs4456805*	7.56E-06	8.69E-06	1	1	0.7316	0.7316	0.2583
4	rs4695338	1.01E-05	1.16E-05	1	1	0.8281	0.8281	0.2583
16	rs34460715	1.04E-05	1.19E-05	1	1	0.836	0.836	0.2583
5	rs11741262	2.23E-05	2.53E-05	1	1	0.9794	0.9794	0.4645
2	rs181133	2.40E-05	2.72E-05	1	1	0.9847	0.9847	0.4645
6	rs6927621	6.76E-05	7.20E-05	1	1	1	1	0.7969
SNP Association with Walking Speed								
3	rs60001950*	3.10E-06	3.37E-06	0.5395	0.5395	0.4169	0.4169	0.3155
2	rs935630*	5.48E-06	5.94E-06	0.9547	0.9547	0.6151	0.6151	0.3155
5	rs56879175*	7.19E-06	7.78E-06	1	1	0.714	0.714	0.3155
1	rs10903128*	7.25E-06	7.84E-06	1	1	0.7169	0.7169	0.3155

CHR	SNP	UNADJ	GC	BONF	HOLM	SIDAK_SS	SIDAK_SD	FDR_BH
8	rs71530220	1.37E-05	1.47E-05	1	1	0.9073	0.9073	0.4757
16	rs6498643	2.21E-05	2.37E-05	1	1	0.9785	0.9785	0.6402
1	rs12034358	3.28E-05	3.51E-05	1	1	0.9967	0.9967	0.7969
4	rs11933661	4.25E-05	4.54E-05	1	1	0.9994	0.9994	0.7969
2	rs12694884	6.10E-05	6.50E-05	1	1	1	1	0.7969
6	rs6927621	6.76E-05	7.20E-05	1	1	1	1	0.7969

Note. CHR – chromosome; SNP – single nucleotide polymorphism; GC – genomic control adjusted significance value; BONF – Bonferroni adjusted significance value; HOLM – Holm step-down adjusted significance value; SIDAK_SS – Sidak single-step adjusted significance value; SIDAK_SD – Sidak step-down adjusted significance value; FDR_BH – Benjamini and Hochberg stepwise FDR control; FDR_BY – Benjamini and Yekutieli stepwise FDR control. * possibly associated SNP ($p < 1 \times 10^{-5}$), ** significant SNP association with phenotype ($p < 5 \times 10^{-8}$).

In the analysis of SNP associations with the participants' handgrip strength, two statistically significant SNPs located in regulatory regions were identified: rs75652203, located near the CLIC5 gene ($p = 8.13 \times 10^{-12}$, Bonferroni-corrected $p = 1.42 \times 10^{-6}$; permutation-based $p = 0.0004$), and rs17102732, located near the GHITM gene ($p = 3.37 \times 10^{-9}$, Bonferroni-corrected $p = 0.000587$; permutation-based $p = 0.0194$). In addition to these variants, eight other SNPs showed a possible association with muscle strength (Table 6, Figure 7).

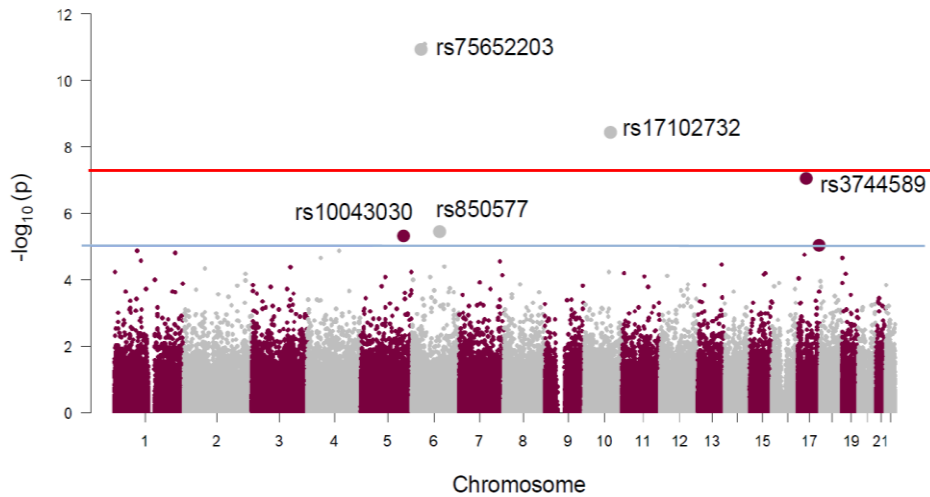


Figure 7. SNP association with handgrip strength illustrated by Manhattan plot

When evaluating the association between SNPs and muscle mass or gait speed, no statistically significant SNPs were identified (Table 6). However, it was observed that five SNPs (rs11731003, rs59939477, rs4876847, rs2473666, rs4456805) were potentially associated with muscle mass, while four SNPs (rs60001950, rs935630, rs56879175, rs10903128) were potentially associated with gait speed. Nevertheless, none of these SNP associations reached statistical significance after permutation testing. The associations between SNPs and gait speed are presented in Figure 8.

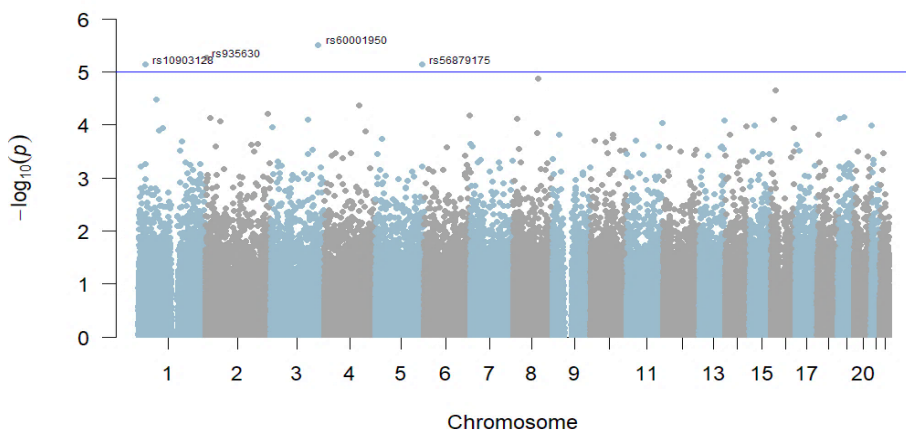


Figure 8. SNP association with gait speed illustrated by Manhattan plot

In the final part of the study, a replication analysis was performed based on the latest literature describing 307 significant SNPs associated with sarcopenia [54]. In our study, twelve of these SNPs (out of 307) showed a statistically significant association with the main phenotypic indicator of sarcopenia – the *Skeletal Muscle Mass Index* (SMMI). The SNPs associated with SMMI (replication analysis results) are presented in Table 7.

In our study, all of these SNPs demonstrated a statistically significant association with SMMI ($p < 0.05$): *BOK* rs76993203, *VAMP5* rs1374370, *TMEM18* rs12714414, *SFMBT1* rs36033494, *BANK1* rs13136118, *TET2* rs2647239, *FOXO3* rs9384679, *L3MBTL3* rs13209574, *ZFAT* rs13267329, *CEP57* rs35793328, *PCGF2* rs1985352, and *MC4R* rs66922415 (see Table 8). However, only one of these SNPs — *TMEM18* rs12714414 – remained statistically significant after Bonferroni correction ($p \leq 0.00016$; $0.05 / 307$ SNPs associated with sarcopenia).

Table 7. Replication analysis results: associations of sarcopenia-related SNPs with skeletal muscle mass index

Gene or Nearest Gene	SNP	Allele Change	Protective Allele	$\beta 1$ (SMMI)	$p 1$ value (SMMI)	$\beta 2$ Sarcopenia	$p 2$ value Sarcopenia
<i>BOK</i>	rs76993203	G/A	G	0.935	0.0466	-0.0104	1.15×10^{-9}
<i>VAMP5</i>	rs1374370	G/A	A	2.036	0.0014	-0.0112	1.97×10^{-9}
<i>TMEM18</i>	rs12714414	T/C	T	2.783	0.000031*	-0.0187	1.46×10^{-17}
<i>SFMBT1</i>	rs36033494	C/T	C	1.182	0.0407	-0.0129	1.50×10^{-13}
<i>BANK1</i>	rs13136118	G/A	G	1.296	0.0352	-0.0127	2.25×10^{-9}
<i>TET2</i>	rs2647239	A/G	A	0.912	0.0385	-0.0146	1.18×10^{-18}
<i>FOXO3</i>	rs9384679	C/T	C	1.540	0.0104	-0.0110	1.90×10^{-10}
<i>L3MBTL3</i>	rs13209574	G/T	G	1.431	0.0450	-0.0204	1.40×10^{-12}
<i>ZFAT</i>	rs13267329	G/A	A	1.646	0.0082	-0.0200	4.27×10^{-17}
<i>CEP57</i>	rs35793328	G/T	T	1.259	0.0134	-0.0100	4.48×10^{-8}
<i>PCGF2</i>	rs1985352	G/A	A	1.615	0.0248	-0.0164	1.29×10^{-17}
<i>MC4R</i>	rs66922415	A/G	G	1.299	0.0291	-0.0286	5.99×10^{-58}

Note. * $p 1 < 0.00016$; statistically significant SNP association with muscle mass index after Bonferroni correction. Protective allele – allele associated with lower sarcopenia risk and higher skeletal muscle mass index (SMMI) according to Yang et al. [54]. $\beta 1$ – effect size of the protective allele. $\beta 2$ – effect size (relative to the protective allele), as reported by Yang et al. [54]. $p 2$ – p value for sarcopenia risk according to source [54].

Results of the Relative Telomere Length Study

The telomere length study was conducted on 196 participants (43 men and 153 women). The control group included 75 participants (17 men and 58 women), while 121 participants (26 men and 95 women) were assigned to the sarcopenia and/or frailty group. The mean *Relative Telomere Length* (RTL) in the overall elderly study population was 0.41 ± 0.24 . No statistically significant differences in RTL were found between sexes. However, a statistically significant negative correlation was observed between the participants' age and RTL ($r = -0.45$, $p < 0.001$) (Figure 9). This negative correlation with age was also significant in both the male and female groups. These results indicate that age and sex may be important modifiers of RTL differences between groups, and therefore should be included as covariates in the telomere length analysis. Consequently, an additional statistical adjustment was performed.

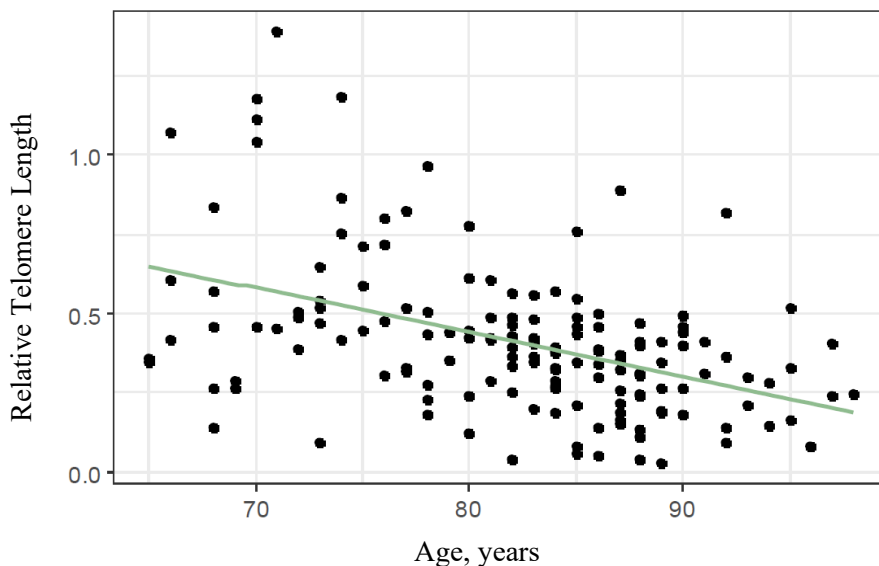


Figure 9. Correlation between age and relative telomere length in the total study population

When comparing the mean RTL (relative telomere length) between the groups, it was found that RTL was statistically significantly lower in the sarcopenia and frailty groups compared with the control group participants ($p = 0.004$). However, after adjusting for the participants' sex and age, the difference in RTL was no longer observed ($p = 0.126$) (Table 8).

Table 8. Differences in relative telomere length between the control and sarcopenia groups

Compared Groups	Mean Relative Telomere Length			
	Unadjusted (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted (95% CI)*	<i>p</i> -value
Control (n=75)	0.469 (0.398–0.539)	0.004	0.434 (0.368–0.5)	0.126
Sarcopenia group (n=93)	0.347 (0.304–0.391)		0.368 (0.311–0.425)	

Note. CI – confidence interval. * Mean adjusted for participants' age and sex; *p*-value was obtained by using the ANCOVA test.

To assess the impact of RTL, age, sex, and their interactions on the occurrence of sarcopenia, a logistic regression model was applied (Table 9).

Table 9. Effect of relative telomere length, age, and sex on sarcopenia

Variable	Coefficient Estimate	Standard Error	z-value	<i>p</i> -value
RTL	2.403	7.897	0.304	0.761
Age	0.129	0.046	2.797	0.005 *
Sex	-0.159	0.745	-0.214	0.831
RTL:Age	-0.038	0.098	-0.386	0.699
RTL:Sex	-0.697	1.521	-0.459	0.646

Note. RTL – relative telomere length; * $p < 0.01$

According to the results presented in Table 10, only age was significantly associated with the likelihood of sarcopenia occurrence. Neither RTL or sex, nor the interactions between RTL with age or sex were found to have a significant effect on sarcopenia risk. When analyzing the relationship between RTL and sarcopenia phenotype components, only appendicular lean mass showed a statistically significant association with RTL ($p < 0.001$) (Figure 10). No significant relationships were observed between RTL and other sarcopenia phenotypic indicators: muscle strength or gait speed.

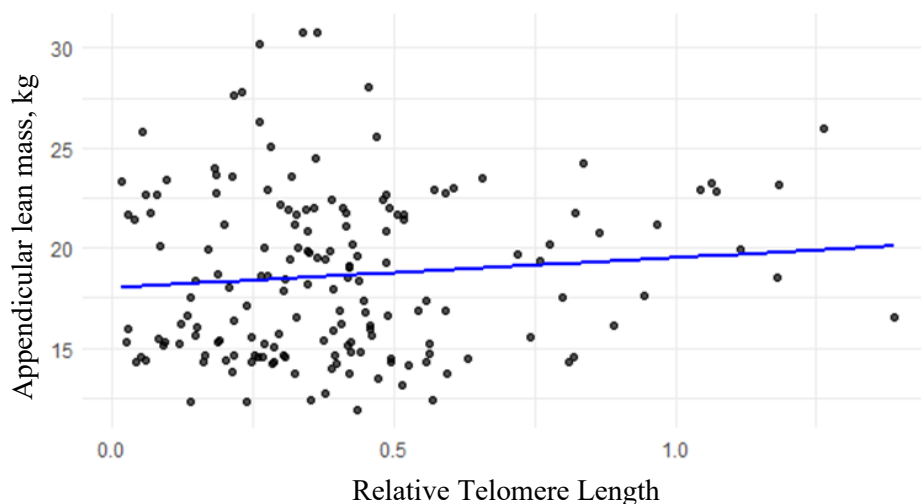


Figure 10. Correlation between relative telomere length and appendicular lean mass

The difference in mean RTL between the control and frailty groups was also evaluated. RTL was significantly shorter in individuals with frailty syndrome ($p<0.001$). After additional adjustment for sex and age, the difference remained statistically significant (Table 10).

Table 10. Differences in relative telomere length between the control and frailty groups

Compared Groups	Mean Relative Telomere Length			
	Unadjusted (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted (95% CI)*	<i>p</i> -value
Control group (n=75)	0.469 (0.398–0.539)	< 0.001	0.446 (0.384–0.509)	0.005
Frailty group (n=90)	0.308 (0.274–0.342)		0.33 (0.275–0.385)	

Note. CI – confidence interval. * Mean adjusted for participants' age and sex; *p*-value was obtained by using the ANCOVA test.

To further assess the influence of RTL, age, sex, and their interactions on frailty syndrome, a logistic regression model was used (Table 11).

Table 11. Effect of relative telomere length, age, and sex on frailty syndrome

Variable	Coefficient Estimate	Standard Error	z-value	p-value
RTL	5.665	10.344	0.548	0.584
Age	0.144	0.052	2.782	0.005 *
Sex	0.172	0.827	0.208	0.835
RTL:Age	-0.087	0.127	-0.682	0.496
RTL:Sex	-1.883	1.838	-1.024	0.306

Note. RTL – relative telomere length; * $p < 0.01$

As shown in Table 11, only age was statistically significantly associated with the likelihood of frailty occurrence. None of the other variables had a significant influence on the risk of this condition.

When examining the relationship between RTL and individual components of the frailty phenotype, RTL was not significantly associated with fatigue, weight loss, slowness, or weakness. However, a statistically significant positive correlation was observed between RTL and the physical activity level, as measured by the PASE ($p < 0.05$) (Figure 11).

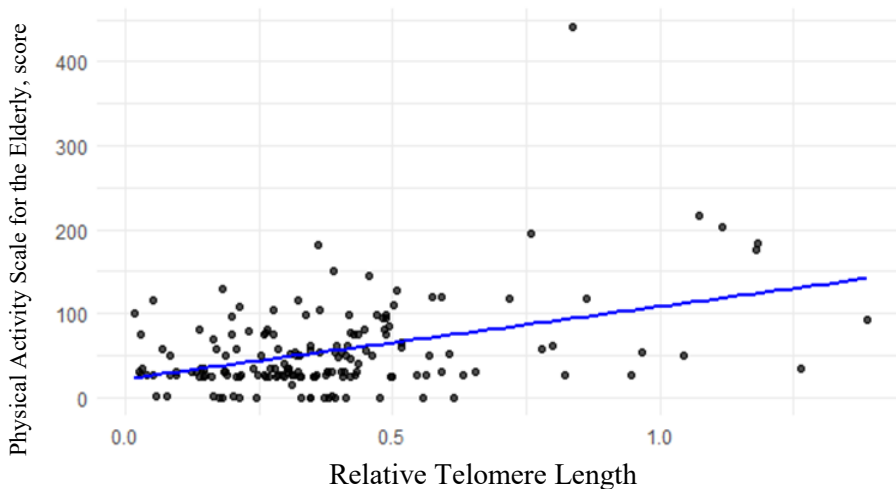


Figure 11. Correlation between relative telomere length and physical activity

In the combined group, comprising individuals with both sarcopenia and frailty, RTL was significantly lower compared to the control group (0.30 ± 0.15 vs. 0.48 ± 0.26 ; $p < 0.001$) (Figure 12).

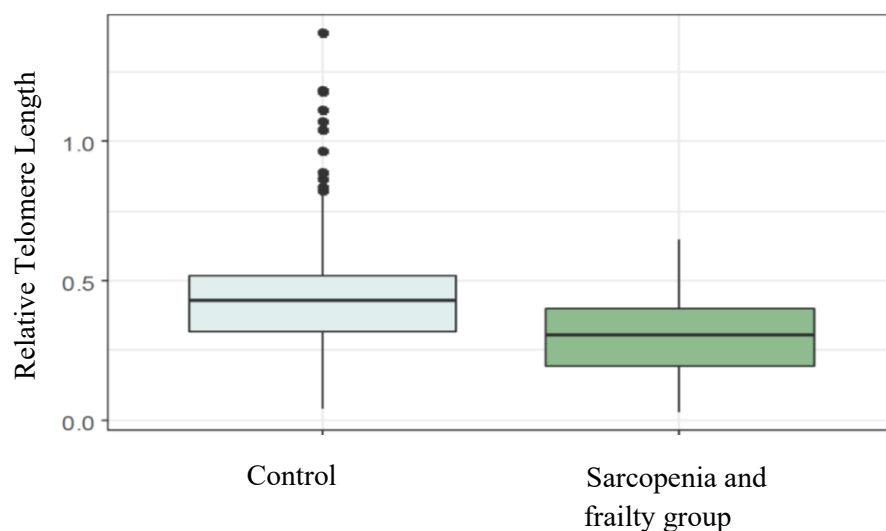


Figure 12. Comparison of relative telomere length between the control group and the sarcopenia with frailty syndrome group

Nevertheless, after adjustment for sex and age, no statistically significant difference in RTL was observed between the control and the combined groups ($p=0.051$) (Table 12).

Table 12. Comparison of relative telomere length between the control and combined (sarcopenia and frailty) groups

Compared Groups	Mean Relative Telomere Length			
	Unadjusted (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted (95% CI)*	<i>p</i> -value
Control group (n=75)	0.469 (0.398–0.539)	0.002	0.435 (0.373–0.497)	0.051
Combined group (n=121)	0.345 (0.31–0.38)		0.36 (0.311–0.41)	

Note. CI – confidence interval. * Mean adjusted for participants' age and sex; *p*-value was obtained by using the ANCOVA test.

Although RTL was not identified as an independent predictor of sarcopenia or frailty, significant interactions were observed between RTL and certain phenotypic characteristics. Longer telomeres (i.e., a higher RTL) were associated with higher physical activity scores according to the PASE ($\beta = 461.0$; 95% CI [202.2–719.9]; $p<0.001$), although this association weakened with an advancing age. This association was more pronounced among older participants with frailty ($\beta = 582.9$; 95% CI [265.4–903.4]; $p=0.0004$) compared with those diagnosed with sarcopenia ($\beta = 446.7$; 95%

CI [168.4–724.9]; $p=0.002$). In addition, individuals with frailty and longer telomeres tended to use fewer medications ($\beta = -2.89$; 95% CI $[-5.18$ to $-0.61]$; $p=0.01$). No significant association was found between RTL and other phenotypic indicators: fatigue, gait speed, handgrip strength, body mass loss, or skeletal muscle mass index.

Conclusions

Based on bibliometric analysis, in recent years, the molecular mechanisms and biomarkers of sarcopenia and frailty have become a rapidly growing field of research, with an increasing focus on inflammatory processes and the role of myokines in the pathogenesis of these conditions.

The phenotype of sarcopenia and/or frailty syndrome in individuals aged 65 years and older is characterized by poorer psychoemotional state, limited independence in daily activities, malnutrition, multimorbidity, polypharmacy, and an increased risk of falls.

GWAS analysis identified genetic variants rs75652203 and rs17102732 that are significantly associated with a reduced muscle strength, a characteristic feature of sarcopenia and frailty. Also, twelve single nucleotide polymorphisms were associated with sarcopenia phenotype, as assessed by the skeletal muscle mass index.

The relative telomere length decreases with age and in the presence of frailty, whereas longer telomeres are associated with higher levels of physical activity and greater muscle mass.

Practical Recommendations

It is recommended to use adapted and validated screening tools for the assessment of sarcopenia and/or frailty. When these conditions are suspected in older adults, a comprehensive geriatric assessment should be performed to identify potentially modifiable risk factors, such as malnutrition, cognitive impairment, depression, polypharmacy, reduced independence, and a decreased physical activity.

Currently, there are no validated biomarkers available for use in routine clinical practice for the diagnosis of sarcopenia and/or frailty. Therefore, it is recommended that the evaluation of these conditions rely on phenotypic characteristics, including reduced muscle strength and mass, a diminished physical function and activity, fatigue, difficulty performing daily activities, and an increased risk of falls.

References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48: 16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
2. WHO Clinical Consortium on Healthy Ageing. Report of consortium meeting 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 2017 WHO/FWC/ALC/.2. Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/272437/WHO-FWC-ALC-17.2-eng.pdf>
3. Aslam MA, Ma EB, Huh JY. Pathophysiology of sarcopenia: Genetic factors and their interplay with environmental factors. *Metabolism*. 2023;149: 155711. doi:10.1016/j.metabol.2023.155711
4. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Nishiguchi S, Higuchi K. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48: 156. doi:10.3892/ijmm.2021.4989
5. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging*. 2021;1: 36–46. doi:10.1038/s43587-020-00017-z
6. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1: 59. doi:10.1038/s43586-021-00056-9
7. Semenova EA, Pranckevičienė E, Bondareva EA, Gabdrakhmanova LJ, Ahmetov II. Identification and Characterization of Genomic Predictors of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Using UK Biobank Data. *Nutrients*. 2023;15. doi:10.3390/nu15030758
8. Atkins JL, Jylhävä J, Pedersen NL, Magnusson PK, Lu Y, Wang Y, et al. A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing. *Aging Cell*. 2021;20: e13459. doi:10.1111/accel.13459
9. Ye Y, Noche RB, Szejko N, Both CP, Acosta JN, Leasure AC, et al. A genome-wide association study of frailty identifies significant genetic correlation with neuropsychiatric, cardiovascular, and inflammation pathways. *GeroScience*. 2023;45: 2511–2523. doi:10.1007/s11357-023-00771-z
10. Liu J-C, Dong S-S, Shen H, Yang D-Y, Chen B-B, Ma X-Y, et al. Multi-omics research in sarcopenia: Current progress and future

- prospects. *Ageing Research Reviews*. 2022;76: 101576. doi:10.1016/j.arr.2022.101576
11. Gruber H-J, Semeraro MD, Renner W, Herrmann M. Telomeres and Age-Related Diseases. *Biomedicines*. 2021;9. doi:10.3390/biomedicines9101335
 12. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, Rippberger P, Lopez-Jimenez F, Bartels S. SARCOPENIA, TELOMERE LENGTH AND MORTALITY: NHANES 1999–2002. *Innovation in Aging*. 2017;1: 204–204. doi:10.1093/geroni/igx004.773
 13. Marzetti E, Lorenzi M, Antocicco M, Bonassi S, Celi M, Mastropaolo S, et al. Shorter Telomeres in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Older Persons with Sarcopenia: Results from an Exploratory Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2014.00233>
 14. Woo J, Yu R, Tang N, Leung J. Telomere length is associated with decline in grip strength in older persons aged 65 years and over. *AGE*. 2014;36: 9711. doi:10.1007/s11357-014-9711-7
 15. Bernabeu-Wittel M, Gómez-Díaz R, González-Molina Á, Vidal-Serrano S, Díez-Manglano J, Salgado F, et al. Oxidative Stress, Telomere Shortening, and Apoptosis Associated to Sarcopenia and Frailty in Patients with Multimorbidity. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9. doi:10.3390/jcm9082669
 16. Salinas-Rodriguez A, Manrique-Espinoza B, Rivera-Almaraz A, Sánchez-López JM, Rosas-Vargas H. Telomere Length is Associated with the Prevalence, Persistence, and Incidence of Sarcopenia. *Archives of Medical Research*. 2024;55: 103007. doi:10.1016/j.arcmed.2024.103007
 17. Bountziouka V, Nelson CP, Codd V, Wang Q, Musicha C, Allara E, et al. Association of shorter leucocyte telomere length with risk of frailty. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022;13: 1741–1751. doi:10.1002/jcsm.12971
 18. Haapanen MJ, Perälä M-M, Salonen MK, Guzzardi MA, Iozzo P, Kajantie E, et al. Telomere Length and Frailty: The Helsinki Birth Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19: 658–662. doi:10.1016/j.jamda.2018.05.011
 19. Araújo Carvalho AC, Tavares Mendes ML, da Silva Reis MC, Santos VS, Tanajura DM, Martins-Filho PRS. Telomere length and frailty in older adults—A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019;54: 100914. doi:10.1016/j.arr.2019.100914

20. Zhou J, Wang J, Shen Y, Yang Y, Huang P, Chen S, et al. The association between telomere length and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*. 2018;106: 16–20. doi:10.1016/j.exger.2018.02.030
21. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001;56: M146–M157. doi:10.1093/gerona/56.3.M146
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12: 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
23. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *The Journals of Gerontology: Series A*. 2001;56: M366–M372. doi:10.1093/gerona/56.6.M366
24. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in Development of the Index of ADL1. *The Gerontologist*. 1970;10: 20–30. doi:10.1093/geront/10.1_Part_1.20
25. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living1. *The Gerontologist*. 1969;9: 179–186. doi:10.1093/geront/9.3_Part_1.179
26. Sheikh JI. Geriatric Depression Scale (GDS) AU - Yesavage, Jerome A. *Clinical Gerontologist*. 1986;5: 165–173. doi:10.1300/J018v05n01_09
27. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993;46: 153–162. doi:10.1016/0895-4356(93)90053-4
28. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and Ageing*. 2011;40: 423–429. doi:10.1093/ageing/afr051
29. Ginevičienė V, Kilaitė J, Pranckevičienė E, Urnikytė A, Dadelienė R, Mastavičiūtė A, et al. Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimo sindromui: metodinės rekomendacijos / Valentina Ginevičienė, Justina Kilaitė, Erinija Pranckevičienė, Alina Urnikytė, Rūta Dadelienė, Asta Mastavičiūtė,

- Ildus Ahmetov, Vidmantas Alekna . Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2025.
30. Joglekar MV, Satoor SN, Wong WKM, Cheng F, Ma RCW, Hardikar AA. An Optimised Step-by-Step Protocol for Measuring Relative Telomere Length. *Methods and Protocols*. 2020;3. doi:10.3390/mps3020027
 31. Picca A, Calvani R, Cesari M, Landi F, Bernabei R, Coelho-Júnior HJ, et al. Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21. doi:10.3390/ijms21165635
 32. Coelho-Junior HJ, Picca A, Calvani R, Uchida MC, Marzetti E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Experimental Gerontology*. 2019;127: 110715. doi:10.1016/j.exger.2019.110715
 33. Picca A, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, Marini F, Landi F, Marzetti E. Circulating Inflammatory, Mitochondrial Dysfunction, and Senescence-Related Markers in Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia: A BIOSPHERE Exploratory Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23. doi:10.3390/ijms232214006
 34. Picca A, Calvani R, Marzetti E. Multisystem derangements in frailty and sarcopenia: a source for biomarker discovery. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2022;25. Available: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2022/05000/Multisystem_derangements_in_frailty_and.8.aspx
 35. Marzetti E, Guerra F, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, et al. Circulating Mitochondrial-Derived Vesicles, Inflammatory Biomarkers and Amino Acids in Older Adults With Physical Frailty and Sarcopenia: A Preliminary BIOSPHERE Multi-Marker Study Using Sequential and Orthogonalized Covariance Selection – Linear Discriminant Analysis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8. doi:<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564417>
 36. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Júnior HJ, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients*. 2020;12. doi:10.3390/nu12010065
 37. Ng TP, Lu Y, Choo RWM, Tan CTY, Nyunt MSZ, Gao Q, et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. *Aging Cell*. 2018;17: e12842. doi:10.1111/accel.12842

38. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Cesari M, Pesce V, et al. The “BIOMarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pERsons” (BIOSPHERE) study: Rationale, design and methods. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;56: 19–25. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.001
39. Wallet MA, Buford TW, Joseph A-M, Sankuratri M, Leeuwenburgh C, Pahor M, et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. *BMC Immunology*. 2015;16: 43. doi:10.1186/s12865-015-0106-z
40. Fougère B, Vellas B, van Kan GA, Cesari M. Identification of biological markers for better characterization of older subjects with physical frailty and sarcopenia. 2015;6: 103–110. doi:10.1515/tnsci-2015-0009
41. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. Identification of biomarkers for physical frailty and sarcopenia through a new multi-marker approach: results from the BIOSPHERE study. *GeroScience*. 2021;43: 727–740. doi:10.1007/s11357-020-00197-x
42. Nguyen A, Malmstrom T, Niehoff M, Aziz A, Miller D, Morley J. Serum progranulin levels are associated with frailty in middle-aged individuals. *PLoS ONE*. 2020;15: e0238877. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238877
43. Vatic M, von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Experimental Gerontology*. 2020;133: 110858. doi:10.1016/j.exger.2020.110858
44. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2020;64: 101185. doi:10.1016/j.arr.2020.101185
45. Rikke S Kamper, Martin Schultz, Sofie K Hansen, Helle Andersen, Anette Ekmann, Hanne Nygaard, et al. Biomarkers for length of hospital stay, changes in muscle mass, strength and physical function in older medical patients: protocol for the Copenhagen PROTECT study—a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10: e042786. doi:10.1136/bmjopen-2020-042786
46. McAdams-DeMarco M, Chu NM, Segev DL. Differences Between Cystatin C– and Creatinine-Based Estimated GFR—Early Evidence of a Clinical Marker for Frailty. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;76: 752–753. doi:10.1053/j.ajkd.2020.07.010

47. Pisano C, Polisano D, Balistreri CR, Altieri C, Nardi P, Bertoldo F, et al. Role of Cachexia and Fragility in the Patient Candidate for Cardiac Surgery. *Nutrients*. 2021;13. doi:10.3390/nu13020517
48. Pannérec A, Migliavacca E, De Castro A, Michaud J, Karaz S, Goulet L, et al. Vitamin B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9: 41–52. doi:10.1002/jcsm.12260
49. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015/07/07 ed. 2015;6: 278–286. doi:10.1002/jcsm.12051
50. Calvani R, Picca A, Landi F, Cesari M, Marzetti E. In reply to “Small, however significant differences in the definition of physical frailty and sarcopenia.” *European Journal of Internal Medicine*. 2019;61: e10–e11. doi:10.1016/j.ejim.2019.01.007
51. Calvani R, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Gervasoni J, Persichilli S, et al. A Distinct Pattern of Circulating Amino Acids Characterizes Older Persons with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients*. 2018;10. doi:10.3390/nu10111691
52. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74: 659–666. doi:10.1093/gerona/gly110
53. Smith L, Shin JI, López Sánchez GF, Schuch F, Tully M, Barnett Y, et al. Physical Multimorbidity and Sarcopenia among Adults Aged ≥65 Years in Low- and Middle-Income Countries. *Gerontology*. 2022;69: 406–415. doi:10.1159/000527341
54. Yang F, Zhang X, Dai W, Xu K, Mei Y, Liu T, et al. Multivariate genome-wide analysis of sarcopenia reveals genetic comorbidity with urological diseases. *Experimental Gerontology*. 2025;206: 112783. doi:10.1016/j.exger.2025.112783

PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti mokslinei vadovei doc. dr. Valentinai Ginevičienei už palaikymą, nuolatinį skatinimą judėti pirmyn ir dirbti.

Dėkoju mokslinei konsultantei doc. dr. Astai Mastavičiūtei už tai, kad atvedė ne tik į mokslinę veiklą, bet ir į geriatriją.

Taip pat labai dėkoju prof. dr. Vidmantui Aleknai, kuris nuolat skatino judėti pirmyn ir suteikė vertingų konsultacijų ir patarimų.

Be to, labai dėkoju doc. dr. Ernijai Prancevičienei, doc. dr. Alinai Urnikytei, doc. dr. Rūtai Dadelienei, doc. dr. Ievai Eglei Jamontaitei už pagalbą renkant mokslinio tyrimo duomenis ir atliekant kraujo mėginių molekulinę ir genetinę analizę.

Taip pat noriu padėkoti šio darbo recenzentėms prof. dr. Jūratei Marcijauskienei, prof. dr. Vaivai Hendrixson ir dr. Violetai Mikštienei, kurios nepagailėjo savo laiko ir pastangų, kad šis darbas būtų dar geresnis.

Noriu padėkoti visiems kolegoms ir bendradarbiams, kurie atvėrė galimybę siekti savo tikslo.

Už palaikymą ir kantrybę noriu padėkoti savo šeimai.

GYVENIMO APRAŠYMAS

Justina Kilaitė 2016 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakultete įgijo medicinos gydytojo kvalifikaciją. 2016 m. įstojo į geriatrijos rezidentūrą Vilniaus universitete. Nuo 2020 m. pradėjo eiti jaunesniosios asistentės pareigas Vilniaus universiteto Vidaus ligų ir šeimos medicinos klinikoje. Disertantė domisi ne tik mokslinė, bet ir edukacine veikla, todėl yra ir geriatrijos studijų rezidentūros programos komiteto narė. 2021 m. įstojo į Vilniaus universiteto doktorantūros studijų programą. Disertantė nuolat tobulina žinias ir dalyvauja tarptautinėse konferencijose, kongresuose ir kituose renginiuose. Gydytoja yra Europos geriatrinės medicinos draugijos, Lietuvos geriatrų ir gerontologų draugijos, Didžiosios Britanijos geriatrijos draugijos narė.

AUTORIAUS PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. STRAIPSNIAI

1.1. Straipsniai „Web of Science“ duomenų bazės leidiniuose

1.1.1. Leidiniuose, turinčiuose Clarivate JCR SCIE arba SSCI indeksų cituojamumo rodiklį

1. Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Mastavičiūtė, Asta; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Letukienė, Austėja; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Bibliometric and scientometric analysis on biomarkers and molecular mechanisms for physical frailty and sarcopenia // *Frontiers in medicine*. Lausanne: Frontiers Media S.A. eISSN 2296-858X. 2024, vol. 11, p. [1–12]. DOI: 10.3389/fmed.2024.1326764.
2. **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; Mastavičiūtė, Asta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Urnikytė, Alina; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Psychomotor speed and fall risk in older adults with sarcopenia and frailty: a cross-sectional study // *Medicina*. Basel : MDPI AG. ISSN 1010-660X. eISSN 1648-9144. 2025, vol. 61, iss. 4, art. no. 706, p. [1–12]. DOI: 10.3390/medicina61040706.
3. Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; Urnikytė, Alina; Jurkūnaitė, Laura; Gutauskaitė, Kristijona; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. A multi-omics investigation of sarcopenia and frailty: Integrating genomic, epigenomic and telomere length data // *Experimental physiology*. Hoboken : Wiley. 2025, Early Access, p. [1–17]. DOI: 10.1113/EP092853.
4. **Kilaitė, Justina**; Pranckevičienė, Erinija; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina; Dadelienė, Rūta; Mastavičiūtė, Asta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Alekna, Vidmantas; Akhmetov, Ildus. Causal relationships between sarcopenia, frailty, and health outcomes: A systematic review of Mendelian randomization studies // *Experimental gerontology*. Oxford : Elsevier. ISSN 0531-5565. 2025, vol. 212, art. no. 112953, p. [1–35]. DOI: 10.1016/j.exger.2025.112953.

1.2. Kitų tarptautinių duomenų bazių leidiniuose paskelbti straipsniai

1. Danilova, Jekaterina; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Išsekimo sindromo ir depresijos požymių sąsaja senyvo amžiaus asmenims = Association between frailty and depressive symptoms in the elderly // Sveikatos mokslai. Vilnius : Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2025, t. 35, Nr. 1, p. 107–110. DOI: 10.35988/sm-hs.2025.018.

2. TEZĖS

2.1. Tarptautinėse duomenų bazėse esančios konferencijų pranešimų tezės

1. Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Ahmetov, Ildus I; Alekna, Vidmantas. Relationship between physiological characteristics and cumulative incidence of falls in overweight older women // Aging clinical and experimental research: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024). New York : Springer. ISSN 1594-0667. eISSN 1720-8319. 2024, vol. 36, suppl. 1, p. S511. DOI: 10.1007/s40520-024-02766-y.
2. Danilova, Jekaterina; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Dependence of frailty on number of falls and gait speed among elderly // Aging clinical and experimental research: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024). New York : Springer. ISSN 1594-0667. eISSN 1720-8319. 2024, vol. 36, suppl. 1, p. S323. DOI: 10.1007/s40520-024-02766-y.
3. Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Alekna, Vidmantas; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Ahmetov, Ildus I. Network analysis of biomarker and molecular mechanisms for frailty and sarcopenia // European geriatric medicine: Abstracts of the 19th Congress of the European Geriatric Medicine Society, Helsinki and online, 20–22 September 2023. New York : Springer. ISSN 1878-7649. eISSN 1878-7657. 2023, vol. 14, suppl. 1, p. S213. DOI: 10.1007/s41999-023-00883-x.

4. Jurkūnaitė, Laura; Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Mastavičiūtė, Asta; Ahmetov, Ildus I.; Alekna, Vidmantas. Telomerų ilgio tyrimų aktualijos ir naujausios tendencijos // Sporto mokslas: Tarptautinė mokslinė praktinė konferencija „Ateities sporto mokslas-2025: moksliniais įrodymais pagrįsta sporto praktika ir medicina“ (2025 m. kovo 21 d.). Kaunas : Vytauto Didžiojo universitetas.
5. **Kilaitė, Justina**; Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Alekna, Vidmantas; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus. Lower limb strength association with increased risk of frailty and falls in older adults // Aging clinical and experimental research: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024). New York : Springer. ISSN 1594-0667. eISSN 1720-8319. 2024, vol. 36, suppl. 1, p. S585. DOI: 10.1007/s40520-024-02766-y.
6. Orentaitė, Deimantė; Mastavičiūtė, Asta; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus I.; Alekna, Vidmantas. Relationship between depressive symptoms and frailty in older adults // Aging clinical and experimental research: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2024). New York : Springer. ISSN 1594-0667. eISSN 1720-8319. 2024, vol. 36, suppl. 1, p. S223-S224. DOI: 10.1007/s40520-024-02766-y.

4.2. Kitos konferencijų pranešimų tezės

1. Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Ahmetov, Ildus I.; Alekna, Vidmantas. Relationship between physiological characteristics and cumulative incidence of falls in overweight older women // World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, April 11–14, 2024 (WCO-IOF-ESCEO 2024 London). London. 2024, poster no. P1103, p. 651. Prieiga per internetą: <https://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco_24/pdf/WCO24-AbstractBook.pdf>.
2. Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina;

- Ahmetov, I.; Alekna, Vidmantas. Muscle oxygenation characteristics of healthy and sarcopenic frail elderly people // WCO-IOF-ESCEO: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Rome 2025 : abstract book. Rome : IOF. 2025, abstract no. P1275, p. 781. Prieiga per internetą: <<https://www.wco-iof-esceo.org/download/2025/abstract-book>>.
3. Danilova, Jekaterina; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Association between frailty status and risk of falls in community-dwelling older women // PhysAgeNet & EGRAPA conference 2024 “Evidence based physical activity in old age”, 18th–19th of April, Kaunas, Lithuania, 2024 : book of abstracts. Münster : University of Münster. 2024, art. no. 87, p. 97. Prieiga per internetą: <https://indico.uni-muenster.de/event/2277/attachments/1413/3217/Book%20of%20Abstracts_PhysAgeNet%20and%20EGRAPA%20Conference.pdf>.
 4. Danilova, Jekaterina; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Dependence of frailty on number of falls and gait speed among elderly // World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, April 11–14, 2024 (WCO-IOF-ESCEO 2024 London). London. 2024, poster no. P.636, p. 429. Prieiga per internetą: <https://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco_24/pdf/WCO24-AbstractBook.pdf>.
 5. Ginevičienė, Valentina; Gitauskaitė, Kristijona; Urnikytė, Alina; Pranckevičienė, Erinija; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Ahmetov, I.I.; Alekna, Vidmantas. Genetic factors associated with sarcopenia and frailty in the Lithuanian elderly // WCO-IOF-ESCEO: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Rome 2025 : abstract book. Rome : IOF. 2025, abstract no. P1474, p. 877–878. Prieiga per internetą: <<https://www.wco-iof-esceo.org/download/2025/abstract-book>>.
 6. Gitauskaitė, Kristijona; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina; Pranckevičienė, Erinija; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Whole-genome association with sarcopenia and frailty in the

Lithuanian elderly // The COINS 2025: international conference of life sciences : book of abstracts. Vilnius. 2025, p. [93]. Prieiga per internetą:

<<https://www.thecoins.eu/static/resources/booksofabstracts/COINS2025.pdf>>.

7. Gutauskaitė, Kristijona; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Mastavičiūtė, Asta; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas: plataus masto viso genomo asociacijos tyrimas // Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos: 17-oji Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencija : pranešimų tezės / leidinį sudarė J. Olechnovičienė. Vilnius : Lietuvos mokslų akademijos leidykla. ISSN 2783-8269. 2024, p. 32. Prieiga per internetą: <<https://www.lma.lt/uploads/2024-11-21%20konferencijos%20BIOATEITIS%20prane%C5%A1im%C5%B3%20tez%C4%97s.pdf>>.
8. Jurkūnaitė, Laura; Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; Urnikytė, Alina; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Ahmetov, I.I.; Alekna, A. Telomere length shortening in elderly with sarcopenia and frailty // WCO-IOF-ESCEO: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Rome 2025 : abstract book. Rome : IOF. 2025, abstract no. P1475, p. 878. Prieiga per internetą: <<https://www.wco-iof-esceo.org/download/2025/abstract-book>>.
9. Jurkūnaitė, Laura; Ginevičienė, Valentina; Pranckevičienė, Erinija; Urnikytė, Alina; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Shortened telomeres and their association with sarcopenia and frailty in older adults // The COINS 2025: international conference of life sciences : book of abstracts. Vilnius. 2025, p. [193]. Prieiga per internetą: <<https://www.thecoins.eu/static/resources/booksofabstracts/COINS2025.pdf>>.
10. Jurkūnaitė, Laura; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina; Pranckevičienė, Erinija; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Mastavičiūtė, Asta; Akhmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir išsekimo sindromui // 17-oji Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencija Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos, [2024 m. lapkričio 21 d.] : pranešimų

- tezės. Vilnius : LMA; Gamtos tyrimų centras. ISSN 2783-8269. 2024, p. 35.
11. **Kilaitė, Justina**; Ginevičienė, Valentina; Alekna, Vidmantas; Mastavičiūtė, Asta; Pranckevičienė, Erinija. Genome and epigenome features of sarcopenia and frailty // Research focus forum. Healthy aging from a multidisciplinary perspective, June 27–29, 2022, Life Sciences Center, Vilnius : abstract book. Vilnius. 2022, p. 10. Prieiga per internetą: <https://www.gmc.vu.lt/images/Kvietimai-Invitations/arqus-abstracts_0626.pdf>.
 12. **Kilaitė, Justina**; Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Alekna, Vidmantas; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus. Lower limb strength association with increased risk of frailty and falls in older adults // WCO IOF-ESCEO: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, April 11–14, 2024 London, United Kingdom. London. 2024, abstract no. P1287, p. 740. Prieiga per internetą: <https://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco_24/pdf/WCO24-AbstractBook.pdf>.
 13. **Kilaitė, Justina**; Ginevičienė, Valentina; Mastavičiūtė, Asta; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. Association of physical performance with hypertension and frailty in older adults // PhysAgeNet & EGRAPA conference 2024 “Evidence based physical activity in old age”, 18th–19th of April, Kaunas, Lithuania, 2024 : book of abstracts. Münster : University of Münster. 2024, art. no. 51, p. 84. Prieiga per internetą: <https://indico.uni-muenster.de/event/2277/attachments/1413/3217/Book%20of%20Abstracts_PhysAgeNet%20and%20EGRAPA%20Conference.pdf>.
 14. Orentaitė, Deimantė; Mastavičiūtė, Asta; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Pranckevičienė, Erinija; Ahmetov, Ildus I; Alekna, Vidmantas. Relationship between depressive symptoms and frailty in older adults // WCO IOF-ESCEO: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, April 11–14, 2024 London, United Kingdom. London. 2024, poster no. P390, p. 310–311. Prieiga per internetą: <https://www.wco-iof-esceo.org/sites/wco_24/pdf/WCO24-AbstractBook.pdf>.
 15. Orentaitė, Dorė; Mastavičiūtė, Asta; Ginevičienė, Valentina; **Kilaitė, Justina**; Dadelienė, Rūta; Jamontaitė, Ieva Eglė; Pranckevičienė,

Erinija; Ahmetov, Ildus; Alekna, Vidmantas. The associations of depressive symptoms, physical activity and activities of daily living in community-dwelling older adults // PhysAgeNet & EGRAPA conference 2024 “Evidence based physical activity in old age”, 18th–19th of April, Kaunas, Lithuania, 2024 : book of abstracts. Münster : University of Münster. 2024, p. 102. Prieiga per internetą: <https://indico.uni-muenster.de/event/2277/attachments/1413/3217/Book%20of%20Abstracts_PhysAgeNet%20and%20EGRAPA%20Conference.pdf>.

16. Pranckevičienė, Erinija; Ginevičienė, Valentina; Urnikytė, Alina; Jurkūnaitė, Laura; Anikevičiūtė, Gabija; Dadelienė, Rūta; **Kilaitė, Justina**; Jamontaitė, Ieva Eglė; Mastavičiūtė, Asta; Ahmetov, I.; Alekna, Vidmantas. Genome-wide methylation signature of relative telomere length in a cohort of sarcopenia and frailty patients of Lithuanian ancestry // WCO-IOF-ESCEO: World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Rome 2025 : abstract book. Rome : IOF. 2025, abstract no. P454, p. 366. Prieiga per internetą: <<https://www.wco-iof-esceo.org/download/2025/abstract-book>>.

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 15 egz.