

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie CC 13
Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (einschl. Arbeitsbereich
Lipidstoffwechsel)
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Knut Mai

Habilitationsschrift

Sarkopenie: Untersuchungen zu Prävalenz, Assoziation mit metabolischen und funktionellen Parametern sowie potentiellen therapeutischen Ansätzen im Rahmen der Berliner Altersstudie II (BASE-II)

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dominik Spira

Eingereicht: Oktober 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

***“No decline with age
is as dramatic or potentially more significant
than the decline in lean body mass.”
(Irwin H. Rosenberg)[1]***

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Altern und Alterung	6
1.2. Frailty-Syndrom	8
1.3. Altersphysiologische Veränderungen und altersassoziierte Erkrankungen	9
1.4. Sarkopenie	11
1.5. Berliner Altersstudie II (BASE-II)	14
1.6. Zielsetzung und Fragestellungen	14
2. Eigene Arbeiten	16
2.1. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II)	16
2.2. Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia. Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II)	24
2.3. Sarkopenie im Kontext von Insulinresistenz und Diabetes mellitus im Alter – Daten aus der Berliner Altersstudie II.	32
2.4. Association of Thyroid Function with Handgrip Strength: Data from the Study of Health in Pomerania and the Berlin Aging Study II	43
2.5. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Parameters of Sarcopenia: Relation to Muscle Mass, Strength and Function: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II)	52
3. Diskussion	63
3.1. Prävalenz der Sarkopenie	63
3.2. Folgen der Sarkopenie	66
3.3. Evaluation möglicher (sekundärer) Ursachen der Sarkopenie	68
3.4. Evaluation von Therapieoptionen der Sarkopenie	71
4. Zusammenfassung	74
5. Literatur	76
Danksagung	85

Inhaltsverzeichnis

Seite

Erklärung

86

Abkürzungen

ACEH	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ADL	Activities of Daily Living (dt. Aktivitäten des täglichen Lebens)
ALM	Appendicular lean mass
BASE-II	Berliner Altersstudie II
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DEAS	Deutscher Alterssurvey
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
GH	Growth hormone
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-6	Interleukin-6
MRT	Magnetresonanztomographie
SMI	Skelettmuskelmasseindex
SHIP	Study of Health in Pomerania
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TSHA	Toledo Study of Healthy Aging
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TUG	Timed-up-and-go-Test

1. Einleitung

Die Sarkopenie, das zentrale Thema dieser Arbeit, bezeichnet einen fortschreitenden und generalisierten Prozess eines zunehmenden Verlustes an Muskelmasse, Muskelkraft und auch muskulärer Funktion, welcher ab einem bestimmten Ausmaß auch zu negativen Folgen wie erhöhter Sturzhäufigkeit und funktionellen Einbußen führen kann.[2, 3] Obwohl eine Sarkopenie theoretisch auch bei jüngeren Personen auftreten kann, ist sie wesentlich mit dem Alterungsprozess und den damit einhergehenden Veränderungen in der Muskulatur assoziiert und ist im höherem Lebensalter entsprechend häufig und auch klinisch relevant.[2, 4] Der Kontext des Alterns, verstanden als biologischer Alterungsprozess, wie auch des Alters, verstanden als Lebensphase, bildet den thematischen Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten rund um die Sarkopenie. Unter dieser Prämisse wird dieser Rahmen im Folgenden zunächst anhand einiger thematischer Eckpunkte beleuchtet, um darauf basierend dann eine konkrete Annäherung an das Kernthema Sarkopenie und die in dieser Arbeit näher behandelten Forschungsfragen vorzunehmen.

1.1. Altern und Alterung

Altern ist ein Grundbestandteil menschlichen Lebens und ein Phänomen, welches die Menschheit seit Urzeiten beschäftigt.[5] Altern führt uns als ausnahmslos davon Betroffene im Sinne eines expliziten demografischen Risikofaktors näher an den Tod und damit an das Ende unseres menschlichen Lebens heran. Wie sich die Phase des Alterns jedoch gestaltet, ist ebenso wie die Lebensspanne in hohem Maße variabel. Vielen Menschen ist daher nicht nur der Wunsch nach einem langen Leben gemein, sondern auch das Anliegen, das Alter, also die letzte Lebensphase bis zum Tod hin, möglichst frei von Krankheiten und Gebrechen, körperlich sowie geistig leistungsfähig als auch imstande zu sozialer Teilhabe, zu verbringen. Maßgeblich basierend auf den Arbeiten von Rowe und Khan spricht man diesbezüglich auch von „Successful Aging“.[6] Dies zu gewährleisten stellt eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe und insbesondere eine der wesentlichen Herausforderungen der Altersmedizin dar. Auch setzt dies die Annahme einer gewissen Modifizierbarkeit des Alterungsprozesses und von Risikofaktoren für Krankheit und funktionelle Einschränkungen voraus, zum Beispiel durch Lebensstilveränderungen oder soziale Unterstützung.[6] So althergebracht die Problematik erscheint, muss die Auseinandersetzung mit dem Alterungsprozess allerdings in besonderem Maße auch unter den Gesichtspunkten der wissenschaftlichen, medizinischen und demografischen Entwicklung der letzten Jahrzehnte betrachtet werden, um die Aktualität damit verbundener wissenschaftlicher Fragestellungen zu verstehen. Dies betrifft maßgeblich auch die hier vorgestellten Arbeiten. So wird unsere Gesellschaft in Deutschland wie auch in den meisten anderen Industrienationen häufig als

„alternde Gesellschaft“ beschrieben. Eine abnehmende Zahl von Menschen in jüngerem Alter führt bei gleichzeitig steigender Zahl älterer Menschen zu der bekannten Verschiebung des demografischen Rahmens. Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung steigt auch der Anteil hochbetagter Menschen von über 80 Jahren deutlich.[7-9] Die 14. zwischen den Statistischen Ämtern des Bundes und der Länder koordinierte und bis zum Jahr 2060 reichende Bevölkerungsvorausberechnung erlaubt die Prognose, dass in 30 Jahren etwa jede zehnte Person mindestens 80 Jahre alt sein wird.[10] Ferner besteht auf Basis dieser Analysen die Annahme, dass die Lebenserwartung weiter steigen wird und dass dies vorrangig auf Entwicklungen in höheren Altersstufen mit einem dort weiter sinkenden Sterberisiko basieren wird.[11] Die Zunahme der Lebenserwartung bis in das Jahr 2060 könnte in Zusammenfassung verschiedener Annahmen für Männer ca. 4-8 Jahre und für Frauen ca. 3-6 Jahre betragen, was einer durchschnittlichen Lebenserwartung von dann bis zu 86 Jahren für Männer und 90 Jahren für Frauen entspräche. Dies wird wesentlich von der Entwicklung von Faktoren abhängig sein, die schon in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten zur Verbesserung der Überlebensverhältnisse beigetragen haben, wie zum Beispiel der Entwicklung des materiellen Wohlstands und der Verbesserung von Arbeitsbedingungen, dem Ausmaß bzw. der Reduktion des Alkohol- und Nikotinkonsums und nicht zuletzt zu erwartender weiterer Fortschritte in der medizinischen Versorgung.[12] Trotz dieser in Hinblick auf die zur Verfügung stehende Lebenszeit als günstig zu bewertenden Entwicklung persistieren nach wie vor in unterschiedlicher Ausprägung biomedizinische Risikofaktoren, die für eine wesentliche Zahl der Todesfälle in wohlhabenden Ländern verantwortlich sind. Zu nennen sind hier vor allem Bluthochdruck, Störung des Glukosestoffwechsels bis hin zum Diabetes, Übergewicht und Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und hier in erster Linie die Hypercholesterinämie, sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion.[13] Bekanntermaßen können diese sich wechselseitig beeinflussen, gegenseitig verstärken und zu Folgeerkrankungen führen, die ihrerseits die Mortalität erhöhen können. Eine verbesserte medizinische Versorgung und vor allem die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien sowie präventive Maßnahmen wirken dem entgegen. Es verbleibt jedoch unter gegenwärtigen Umständen noch immer zwangsläufig eine Phase der zunehmenden Krankheitslast, die das höhere Lebensalter betrifft, aber interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.[9] Eine Herausforderung unter dem Blickwinkel der biomedizinischen Wissenschaften und im engeren Sinne der ärztlichen Kunst ist, dass für diese durch die steigende Lebenserwartung „gewonnenen Jahre“ ein Maximum an Gesundheit, Selbstständigkeit und Lebensqualität erhalten bleibt bzw. gefördert wird. Tatsächlich zeigen sich auch bereits Hinweise darauf, dass die gesunden Lebensjahre zunehmen und es zu einer sogenannten Kompression der Morbidität kommen kann. Dies bedeutet, dass die Phase des Alters, in der chronische Erkrankungen manifest werden, im Verhältnis zur Lebenserwartung überproportional nach hinten verschoben werden und die Phase der Morbidität und funktioneller Einschränkungen verkürzt werden kann.[14]

Dies setzt allerdings ein weiterhin nicht nachlassendes Engagement in der Prävention und Bewältigung entsprechender Risikofaktoren voraus, wobei hier in Hinblick auf Länder mit hohem Einkommen wie Deutschland verhaltensbezogene und metabolische Risikofaktoren wie z.B. Nikotinkonsum, Übergewicht, hoher Blutdruck und hoher Blutglukosespiegel im Sinne einer prädiabetischen Stoffwechsellage hervorzuheben sind.[9, 15] Eine Entwicklung hin zu einer zunehmenden Anzahl von Menschen mit chronischen Erkrankungen und länger in Krankheit verbrachter Lebenszeit ist jedoch ebenfalls denkbar. So scheint es gerade am Beispiel des Typ 2 Diabetes anstelle einer Kompression auch eher zu einer Expansion der Morbidität mit Zunahmen von Erkrankungsfällen und, zumindest in einigen Altersgruppen, auch einer Zunahme von diabetesassoziierten Erkrankungen und Folgekomplikationen zu kommen.[16, 17] Es ist davon auszugehen, dass die Vielzahl an Faktoren, welche die Entstehung und Ausprägung von Morbidität beeinflussen, auch wesentlich zur Heterogenität des Alterns beitragen. Diese spiegelt sich auch in Unterschieden in der „funktionalen Gesundheit“, welche eine hohe Bedeutung für den Erhalt der Selbstständigkeit in Bezug auf Aktivitäten des täglichen Lebens wie z.B. Treppensteigen besitzt, wider. Die funktionale Gesundheit nimmt mit fortschreitendem Alter ab und weist im höheren Alter eine breite interindividuelle Variation auf, was erheblich durch das Bildungsniveau beeinflusst zu sein scheint, wie Daten des Deutschen Alters Survey (DEAS) nahelegen[18]. Ob hochbetagte Individuen parallel zur gestiegenen Lebenserwartung heutzutage funktionell gesünder sind und weniger unter Behinderungen leiden und wie sich dies in Zukunft darstellen wird, lässt sich noch nicht abschließend beantworten.[19] Gerade unter dem Gesichtspunkt der funktionalen Gesundheit ist indes auch zu beachten, dass Einschränkungen dieser Funktionalität, zu verstehen auch im Sinne einer zunehmenden Gebrechlichkeit, unabhängig von bestimmten Erkrankungen oder deren Häufung auftreten können. Dies führt zum Konzept des Frailty-Syndroms.

1.2. Frailty-Syndrom

Das Frailty-Syndrom ist zu verstehen als ein multidimensionales Syndrom und ein Zustand erhöhter Vulnerabilität, basierend auf multisystemischen Veränderungen, die ihrerseits nicht unbedingt einen Erkrankungsstatus aufweisen müssen.[20] Grundlage der Entstehung von Frailty sind reduzierte funktionelle Reserven meist mehrerer physiologischer Systeme wie des Immunsystems, Nervensystems, endokrinen Systems und weiterer Systeme.[21] Die Kapazität eines von Frailty betroffenen älteren Individuums, auf seinen Organismus einwirkenden Stressoren zu widerstehen, ist entsprechend reduziert und das Risiko für nachteilige Folgen wie Verlust an Selbstständigkeit, Stürze, Hospitalisierung und letztlich auch Tod erhöht.[22, 23] Auch kleinere Stressoren können daher im Zustand von Frailty zu nachhaltigen Beeinträchtigungen führen, wohingegen sie von einem robusten, nicht von Frailty betroffenen Organismus noch kompensiert werden oder zumindest der

Ausgangszustand nach einer Phase kürzerer Beeinträchtigung wiederhergestellt wird. Clegg et al. schildern als Beispiele typischer solcher Stressoren einen Harnwegsinfekt oder einen kleineren, operativen Eingriff oder auch ein neues Medikament.[21] Anstatt vollständig zu genesen, könnte der ältere, von Frailty betroffene Patient nach einem Infekt zum Beispiel ein Delir mit kognitiven Einschränkungen entwickeln oder nach einem chirurgischen Eingriff in der Mobilität längerfristig eingeschränkt bleiben.[21]

Frailty kann zudem abgegrenzt werden und unabhängig bestehen von Behinderung und Ko-Morbidität oder Multimorbidität, auch wenn hier eine große Überlappung besteht.[22, 24, 25] So wird man zum Beispiel wohl eher selten Patienten finden, die multimorbide sind und nicht auch Charakteristika des Frailty-Syndroms aufweisen. Ebenfalls eine Überlappung besteht zwischen Sarkopenie und Frailty, und gemeinsame Grundlagen in der Entstehung, zum Beispiel durch eine gestörte Homöostase des muskulären Stoffwechsels, werden diskutiert.[21, 26] Weitere Gemeinsamkeiten finden sich zu Malnutrition und Kachexie, die ihrerseits ebenfalls gemeinsam oder getrennt mit Frailty und Sarkopenie auftreten können.[27] In der klinischen Praxis lassen sich diese Zustände nicht immer gegeneinander abgrenzen oder sind nur durch ein umfangreiches Assessment und unter Berücksichtigung des Schweregrades gegebenenfalls vorhandener Grunderkrankungen voneinander zu unterscheiden.[27]

Es gibt eine Reihe verschiedener methodischer Ansätze, Frailty zu erfassen, ein internationaler Konsens bzgl. eines einheitlichen Vorgehens steht jedoch aus. Eines der verbreitetsten Konzepte, welches auch in der in Abschnitt 2.2. vorgestellten Arbeit Berücksichtigung fand, ist der Frailty-Phänotyp, der auf die Arbeiten von Fried et al. und auf Daten der Cardiovascular Health Study zurückgeht.[25] Zur Bestimmung des Frailty-Phänotyps werden 5 Kriterien (Gewichtsverlust, Erschöpfung, Physische Aktivität, Ganggeschwindigkeit und Greifkraft) mittels verschiedener Assessments überprüft und darauf basierend eine Einstufung in die Kategorien nicht-frail, pre-frail und frail vorgenommen.[25, 28]

Die Prävalenz von Frailty liegt bei 60 bis 69 Jahre alten Menschen je nach Definition bei 12% bis 23% und von Pre-Frailty, der Vorstufe von Frailty, bei bis zu 50% und steigt mit zunehmendem Alter weiter an.[29] Alter kann zwar als prädisponierender Risikofaktor angesehen werden, führt jedoch nicht automatisch zu Frailty.[20, 30] Zweifellos spiegelt das Auftreten von Frailty jedoch einen ungünstigen Alterungsverlauf wider, der nach Möglichkeit vermieden werden sollte.

1.3. Altersphysiologische Veränderungen und altersassoziierte Erkrankungen

Um sowohl den Alterungsprozess und mögliche Grundlagen unterschiedlicher Alterungsverläufe näher zu illustrieren als auch um den Kontext zu den vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten mit dem

Schwerpunkt Sarkopenie herzustellen, ist eine kurze Darstellung altersphysiologischer Veränderungen sinnvoll. Diese vollziehen sich in erster Linie als natürlicher Teil des Alterungsprozesses und sind daher nicht zwingend immer das Ergebnis eines Krankheitsprozesses. Betroffen sind dabei verschiedene Systeme des Körpers, so z.B. das kardiovaskuläre System mit zunehmender endothelialer Dysfunktion und verkleinertem kardialen Output und entsprechenden Folgen, dazu das Nervensystem mit einem Verlust an Neuronen und verringertem zerebralen Blutfluss, zudem das endokrine System mit Veränderungen der Spiegel an anabolen und katabolen Hormonen und auch das muskuloskelettale System mit einer abnehmenden Knochendichte und einem Verlust an Muskel- und Zunahme an Fettmasse.[31, 32] Einhergehend mit den Veränderungen der Körperzusammensetzung, jedoch nicht allein von diesen abhängig, treten insbesondere ab 60 Jahren auch metabolische Veränderungen wie ein sinkender Ruheenergiebedarf und Gesamtenergiebedarf auf.[33] Diese Phänomene umfassen nur einen kleinen Ausschnitt der Gesamtheit an Veränderungen, wobei hier keine Aufzählung erfolgen soll, sondern in erster Linie festzuhalten ist, dass auch diese im Rahmen eines normalen Alterungsprozesses stattfindenden Veränderungen schon zu einer verminderten Kapazität der Systeme beitragen können, in Zeiten von Stress und Krankheit adäquat zu reagieren. Ferner vollziehen sich diese altersassoziierten Veränderungen in interindividuell unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dies bedeutet, dass Individuen mit demselben chronologischen Alter in unterschiedlichem Ausmaß von diesen Veränderungen betroffen sein können und sich dann auch auf phänotypisch-klinischer Ebene unterscheiden können. Dies hat mit dazu geführt, dass chronologisches und biologisches Alter getrennt voneinander betrachtet werden und heutzutage zunehmend erforscht wird, wie biologisches Alter am besten bestimmt werden kann.[34, 35] Das Verständnis dieser Unterschiede, des „Differential Aging“, ist ein maßgebliches Ziel geriatrischer und gerontologischer Forschung. Der Übergang von altersphysiologischen Veränderungen zum Status einer Erkrankung kann bei Akzeleration oder beim Erreichen eines entsprechenden Ausmaßes mitunter fließend sein. Dies trifft z.B. bei der Osteoporose zu, deren Diagnose in der Regel auf der Bestimmung der Knochendichte mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) und dem Ausmaß von deren Abweichung von den Messwerten der Knochendichte einer jungen gesunden Referenzpopulation basiert.[36] Methodisch gesehen ergibt sich damit ein fließender Übergang zwischen einem Normalbefund, einer Osteopenie und einer Osteoporose. Eine weitere, wesentliche, das muskuloskelettale System betreffende Veränderung ist die Abnahme der Muskelmasse und Muskelkraft mit fortschreitendem Alter. Ab einem Alter von 50 Jahren beträgt der Verlust an Muskelmasse ca. 1-2 % jährlich und die Muskelkraft reduziert sich um ca. 1,5 % jährlich.[26, 37, 38] Ab einem bestimmten Ausmaß, welches in der gängigen Betrachtungsweise ein übliches altersphysiologisches Ausmaß übersteigt und im Verlauf auch entsprechende negative Folgen zeitigen kann, wird der altersassoziierte Verlust an Muskelmasse, -kraft und -funktion als Sarkopenie bezeichnet.

1.4. Sarkopenie

Der Begriff Sarkopenie wurde maßgeblich von Irwin H. Rosenberg geprägt und im Kontext seiner wissenschaftlichen Arbeiten und Veröffentlichungen als klinisch relevante Veränderung im Alter beschrieben.[1] Rosenberg stellte dar, dass von den altersassoziierten Veränderungen von Organfunktionen und Körperzusammensetzung der Verlust an Magermasse bzw. Muskelmasse mit am dramatischsten ist und ausgeprägt negative Auswirkungen auf Mobilität, Selbstständigkeit und Allgemeinzustand haben kann.[1] Er warf zudem bereits damals, also in den 1990er Jahren, die Frage auf, inwieweit es sich bei der Sarkopenie noch um ein normales Phänomen des Alterns oder schon eine Erkrankung handelt und ab wann in letzterem Fall von einer Erkrankung zu sprechen ist. Als Möglichkeit wurde hier angesprochen, die entsprechende Einordnung von dem Ausmaß der durch die Sarkopenie induzierten funktionellen Einschränkung und Pflegebedürftigkeit zu machen.[1] Eine solche Einordnung aber birgt einige methodische Schwierigkeiten, denn funktionelle Einschränkungen sind oft multifaktoriell bedingt und die Rolle, die einzelne Faktoren dabei spielen, oft schwer quantitativ gegeneinander abzugrenzen.

Fragen der Definition und Methodik spielen auch bis heute eine wesentliche Rolle in der Sarkopenieforschung und einige davon werden anhand der vorgestellten Arbeiten noch im Detail diskutiert werden. Auch bei der Sarkopenie gilt, ähnlich dem Frailty-Syndrom, dass Altern einen Risikofaktor darstellt und die Prävalenz mit dem Alter ansteigt, jedoch ältere Menschen in sehr unterschiedlichem Ausmaß davon betroffen sein können.[4, 39] Einer jüngeren Metaanalyse zufolge reicht die Prävalenz bei über 60-Jährigen von 10 bis 27%, wobei diese nicht unerhebliche Streuung wesentlich durch die verwendete Methodik der einzelnen Studien beeinflusst wurde.[40] Die einer Sarkopenie zugrundeliegenden Veränderungen der Muskulatur umfassen quantitative und qualitative Aspekte. Wie bereits angesprochen, nimmt die Muskelmasse im Alter ab, auch bei sportlich sehr aktiven Individuen.[4] Darüber hinaus nehmen die Anzahl der Myozyten sowie der Proteingehalt der verbliebenen Myozyten ab und die Kraft, die eine Muskelfaser in Relation zu ihrer Größe produzieren kann, verringert sich, was sozusagen einen Verlust an Muskelqualität bedeutet.[4, 41] Die verbliebenen Muskelfasern variieren zudem stärker in ihrer Größe und es kommt vor allem zu einem Verlust an Typ-2-Fasern wie auch an Satellitenzellen.[42] Eine wesentliche Rolle bei dem altersbedingten Muskelabbau wird dem Verlust innervierender Motoneuronen zugeschrieben, von denen ca. 25% derjenigen, welche Typ-2-Fasern versorgen, im Laufe des Lebens verloren gehen.[42] Die Ursachen der Sarkopenie sind vielfältig und umfassen neben Aspekten der Lebensführung wie Ernährung und körperlicher Aktivität bzw. körperlichem Training vor allem genetische, hormonelle und metabolische Aspekte.[43] Welche Gene bei der Entstehung der Sarkopenie eine entscheidende Rolle spielen, ist immer noch Gegenstand der Forschung. Schätzungen zufolge sind 30-85% der Muskelkraft

und 50-80% der Muskelmasse genetisch determiniert.[44] Auch dies könnte zur oben erwähnten Heterogenität im Alter beitragen. Hierzu ebenfalls beitragend sind Lebensstilfaktoren, vor allem körperliches Training und eine ausreichende Proteinzufuhr, die sowohl die sogenannte Muscle Peak Mass, also die maximal im Leben zu erreichende Muskelmasse, als auch die Abnahme der Muskelmasse und -kraft im Alter beeinflussen.[45] Hier scheint also Potential zur Prävention in gewissem Ausmaß vorhanden zu sein. Weitere Ursachen lassen sich näherungsweise als eine Abnahme oder Resistenz gegenüber anabolen und Zunahme kataboler Einflüsse auf die Muskulatur zusammenfassen.[4] Im Hinblick auf endokrine Faktoren spielen vermutlich bei Frauen vor allem der sinkende Östrogenspiegel und bei Männern der sinkende Testosteronspiegel eine wesentliche Rolle, da beide Hormone anabole Effekte an der Skelettmuskulatur aufweisen.[4, 46] Inwieweit auch die somatotrope Achse mit Wachstumshormon (GH) und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) sowie Leptin einen Einfluss haben, ist bisher nicht abschließend geklärt.[4, 46, 47]. Auch Insulin bzw. eine Insulinresistenz könnte eine Bedeutung bei der Entstehung der Sarkopenie haben, wobei hier insbesondere die Kausalität noch zu klären ist.[47, 48] An katabolen Mechanismen scheinen subklinische Inflammation und höhere Spiegel an inflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), C-reaktivem Protein (CRP) oder Interleukin-6 (IL-6) zumindest einigen Studien zufolge einen Zusammenhang zur Sarkopenie aufzuweisen.[4, 49, 50] Eine Störung der mitochondrialen Funktion in Skelettmuskelzellen, zum Beispiel durch Anstieg von Sauerstoffradikalen, wird ebenfalls als Pathomechanismus der Sarkopenie diskutiert.[51] Mit Aussicht auf die klinische Praxis ist zudem die Möglichkeit einer sekundären Sarkopenie als Folge von systemischen Grunderkrankungen wie Malignomen, Organversagen, Endokrinopathien oder Mangelernährung zu bedenken und abzugrenzen gegenüber einer primären, altersbedingten Sarkopenie.[2, 43]

Hinsichtlich der Diagnostik der Sarkopenie besteht nach wie vor kein weltweit einheitlicher Konsens, was die Implementation in ein klinisches Setting mit standardisierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen erschwert. Es existieren jedoch Vorschläge von Expertengremien und Fachgesellschaften, die sich in mehreren Veröffentlichungen und Konsensdokumenten niedergeschlagen haben und auf die sich auch die in den meisten Studien -so auch in der Berliner Altersstudie II (BASE-II)- verwendeten Methodiken zurückführen lassen. Hier sind vor allem die Arbeiten der European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) und des Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project zu nennen.[26, 52] Üblich ist über die verschiedenen Definitionen und verwendeten diagnostischen Kriterien hinweg, dass neben der Muskelmasse auch funktionelle Parameter wie Greifkraft und Ganggeschwindigkeit bestimmt werden, für die meist populationsbasierte und geschlechtsspezifische Cut-Off-Werte verwendet werden. Zur Bestimmung der Muskelmasse werden neben anthropometrischen Messungen und der Bioelektrischen Impedanzanalyse bildgebende Methoden wie Ultraschall, Computertomographie (CT)

oder Magnetresonanztomographie (MRT), in den meisten Studien jedoch die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) eingesetzt.[53] Nachteile der DXA sind vor allem die Möglichkeit messtechnischer Schwankungen in Abhängigkeit der verwendeten Software und des Geräteherstellers und auch eine eingeschränkte Aussagekraft, was die Muskelqualität bzw. den Anteil von intramuskulärem Fettgewebe angeht.[53] Die mittels DXA bestimmte Mager- bzw. Muskelmasse korreliert jedoch gut mit den Messungen in CT und MRT und die Methode ist vergleichsweise kostengünstig und gut verfügbar und geht nur mit einer geringen Strahlenbelastung einher.[53] Ferner ermöglicht sie auch regionale Messungen, zum Beispiel der appendikulären Mager- bzw. Muskelmasse. Auch in den im Abschnitt 2 vorgestellten Arbeiten wurde, wann immer die Muskelmasse bestimmt wurde, die DXA-Methode verwendet. Als funktionelle Parameter wurde die Handgreifkraft bestimmt und als weiterer Parameter meist der Timed-up-and-go-Test (TUG) verwendet.[54] Die Handgreifkraft ist insofern ein interessanter Marker, weil sie sehr einfach zu bestimmen ist und eine Vorhersagekraft bezüglich Mortalität verschiedener Ursachen aufweist.[55] Einzelheiten hierzu und ggf. weiteren im Kontext der Sarkopenie wesentlichen Parametern finden sich in den Methodenteilen der in Abschnitt 2 vorgestellten Veröffentlichungen bzw. werden auch im Diskussionsteil näher erörtert.

An therapeutischen Ansätzen sind vor allem Krafttraining und eine adäquate Ernährung und hier vor allem eine ausreichende Proteinzufuhr zu nennen.[56, 57] Eine Reihe von pharmakologischen Ansätzen wird derzeit diskutiert und in Studien untersucht. Diese umfassen Testosteronsubstitution, selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren, Ghrelin und Myostatininhibitoren sowie teils auch bekannte Medikamente wie Metformin oder Modulatoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.[45, 58] Eine entscheidende Frage bei potentiellen Medikamenten wird sein, ob diese nur die Muskelmasse verbessern oder auch die Muskelfunktion, da der klinische Nutzen wohl vorrangig auf letzterer beruhen wird.

Abschließend zu erwähnen in dieser Einleitung ist die Verleihung eines ICD-10 Codes für die Sarkopenie im Jahr 2016, welche einen historisch markanten Punkt in der Geschichte der wissenschaftlichen Befassung mit der Sarkopenie und sozusagen einen Brückenschlag in die klinische Medizin darstellt.[59] Und gerade aus der klinischen Perspektive drängen sich die oben bereits diskutierten Fragestellungen zu Ursachen, diagnostischen Methoden, Folgen und potentiellen Therapieansätzen der Sarkopenie auf, die Gegenstand eines mittlerweile umfangreich gewordenen Forschungsgebietes geworden sind. Auch die hier vorgestellte Auswahl an wissenschaftlichen Arbeiten spiegelt die Befassung mit diesen Fragestellungen wider.

1.5. Die Berliner Altersstudie II (BASE-II)

Die BASE-II wurde als multidisziplinäre und multi-institutionelle Studie konzipiert, um neben der Krankheitsentstehung auch Heterogenität und Individualität des Alterns zu verstehen und Faktoren zu identifizieren, die mit „gesundem“ bzw. „nicht-gesundem“ Altern assoziiert sind.[60] Die beteiligten Fachdisziplinen umfassen neben der Medizin, und hier vor allem der Inneren Medizin und Geriatrie, die Immunologie, Genetik, Psychologie sowie die Soziologie und Ökonomie. Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt im Rahmen der BASE-II sind altersassoziierte Syndrome und Erkrankungen wie Sarkopenie und Frailty, kardiometabolische Erkrankungen, kognitive Funktionsstörungen und Demenz sowie auch psychosoziale Aspekte des Alters und der Funktionalität im Alter.[61]

Alle hier vorgestellten Arbeiten sind im Rahmen der BASE-II entstanden. Eine Ausnahme bildet lediglich die unter 2.3 vorgestellte Arbeit die sowohl auf Daten der BASE-II als auch auf Daten der Study of Health in Pomerania (SHIP)[62] beruht. Die BASE-II umfasst, basierend auf einem Convenience Sample 2200 Studienteilnehmer, davon 1600 ältere Teilnehmer im Alter von 60 bis 80 Jahren und 600 jüngere Teilnehmer im Alter von 20 bis 35 Jahren aus Berlin und dem Berliner Umland, welche in den Jahren 2009 bis 2015 in die Studie eingeschlossen wurden.[60] Nicht unwesentlich in Hinblick auf die später diskutierten Ergebnisse ist, dass es sich bei Einschluss in diese Beobachtungsstudie bei den älteren Studienteilnehmern um noch zu Hause lebende Senioren, also weder um Patienten in Krankenhäusern noch in Pflegeeinrichtungen lebende Menschen handelte, deren Bildungsniveau und selbstberichteter Gesundheitszustand im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung als überdurchschnittlich eingestuft wurde.[60]

1.6. Zielsetzung und Fragestellungen

Kernthema der vorliegenden Arbeiten ist die Sarkopenie und folgende wesentliche Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der Sarkopenie in der BASE-II Kohorte, hinweisgebend auf die Prävalenz bei älteren zuhause lebenden Senioren in Deutschland? Welchen Einfluss hat die Verwendung unterschiedlicher diagnostischer Parameter auf die Prävalenz und auf den Zusammenhang zu potentiellen Folgen der Sarkopenie?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse mit Frailty bzw. Pre-Frailty sowie mit Einschränkungen der physischen Performance, insbesondere mit Bezug zu Aktivitäten des täglichen Lebens wie zum Beispiel Treppen steigen oder Baden und Waschen? Lassen sich hieraus ggf. Hypothesen für weiterführende longitudinale Untersuchungen

generieren? Zum Beispiel, dass die Sarkopenie den Alterungsverlauf in Hinblick auf Veränderungen des funktionellen Status, den Erhalt oder den Verlust von Selbständigkeit oder des Auftretens von Frailty beeinflussen könnte.

3. Gibt es eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Sarkopenie? Gibt es einen Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse und Insulinresistenz, auch wenn noch kein Diabetes mellitus besteht? Findet sich bei einer sarkopenischen Adipositas eine ausgeprägtere Insulinresistenz als bei Sarkopenie oder Adipositas alleine?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen thyreoidaler Funktion bzw. Störungen der thyreoidalen Funktion und Parametern der Sarkopenie wie Greifkraft oder physischer Performance? Wo finden sich gegebenenfalls Unterschiede, was den Zusammenhang mit einer hypo- oder hyperthyreoten Stoffwechsellage angeht? Hat das Alter einen Einfluss auf diesen Zusammenhang?
5. Eine spezifische medikamentöse Therapie der Sarkopenie existiert bislang nicht. Von Interesse ist daher, ob aus anderer Indikation häufig eingenommene Medikamente einen positiven Einfluss auf die Muskulatur haben könnten. Am Beispiel der Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACEH) wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von ACEH mit diversen Parametern der Sarkopenie besteht. Lassen sich hieraus Hinweise auf mögliche therapeutische Optionen gewinnen?

Die eigenen Arbeiten werden nachfolgend zunächst zusammenfassend dargestellt und anschließend im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz diskutiert und im Hinblick auf gewonnene Erkenntnisse und mögliche Implikationen für weitere Forschungen und klinische Praxis interpretiert.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich/divers/männlich wurde verzichtet. Alle Personenbezeichnungen implizieren selbstverständlich aber alle Geschlechtsformen.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II)

Diese Arbeit stellt eine der ersten Arbeiten im Rahmen der BASE-II zum Thema Sarkopenie dar und diente auch dazu, Grundlagen für weitere Analysen zu schaffen. Dies betraf ganz wesentlich die Bestimmung der Prävalenz der Sarkopenie nach den damals empfohlenen Kriterien in einer Stichprobe aus Deutschland, insbesondere da hierzu zum damaligen Zeitpunkt kaum publizierte nationale Daten vorlagen, und den Vergleich mit bereits existierenden internationalen Daten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Spira D, Norman K, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R: Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 2015, 49(2):94–99. <https://doi.org/10.1007/s00391-015-0886-z> [63]

„Background: Sarcopenia describes the age-associated loss of muscle mass, strength and function. The aim of this study was to compare the prevalence of sarcopenia in a cohort of community dwelling elderly people living in Berlin, Germany, according to the criteria proposed by current consensus statements and to study the respective impact on self-reported physical performance.

***Material and methods:** This study included 1405 participants from the Berlin aging study II (BASE-II). The appendicular skeletal muscle mass index (SMI) was assessed with dual energy X-ray absorptiometry (DXA), muscle strength was measured by hand grip strength and the timed up and go" test (TUG) was performed as a functional parameter to reflect mobility.*

***Results:** The prevalence of sarcopenia was 24.3 % in terms of reduced SMI only and considerably lower for sarcopenia with reduced grip strength (4.1 %) and sarcopenia with limited mobility (2.4 %). Only 0.6 % of the participants fulfilled all three criteria. Of the subjects with a normal SMI, 8.6 % had reduced grip strength and 5.1 % had limited mobility, whereas 1.3 % subjects fulfilled both criteria. Participants with reduced strength or function reported severe difficulties in performing physical tasks significantly more often than participants with normal or reduced SMI alone ($p < 0.029$ - $p < 0.0001$).*

Conclusion: *In BASE-II low skeletal muscle mass was much more frequent than reduced grip strength or poor function. Reduced strength and function were found to be associated with a greater impact on physical performance than reduced muscle mass. Low SMI does not seem to be a prerequisite for low strength or limitations in mobility.”*

2.2. Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia. Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II)

Für die diagnostische Abklärung einer Sarkopenie bestehen Empfehlungen von Fachgesellschaften, jedoch noch kein international einheitlicher Konsens. In der nachfolgend im Abschnitt 2.2. dargestellten Arbeit wurden methodische Überlegungen, die sich aus der ersten Arbeit ergeben hatten, vertieft. So wurden zwei verschiedene diagnostische Marker niedriger Muskelmasse miteinander verglichen, zum einen was deren Übereinstimmung und sich daraus ergebende Abweichungen in der Prävalenz niedriger Muskelmasse angeht, zum anderen was deren Assoziation mit potentiellen Outcomes wie Limitationen physischer Performance und dem Frailty-Syndrom bzw. dessen Vorstufe Pre-Frailty angeht. Vorausgegangen waren dem mehrere Veröffentlichungen im Jahr 2014 in den Journals of Gerontology: Medical Sciences im Rahmen des in der Einleitung erwähnten FNIH Sarcopenie Projects, in denen diese neuen diagnostischen Kriterien beschrieben worden waren.[64, 65]

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Spira D, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K: Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia. Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II). The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2015, 70(6):779-784. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu246> [28]

„Background: For prevention and treatment of sarcopenia, defined as a decline in lean mass, reliable diagnostic criteria and cutpoints reflecting a clinically relevant threshold are indispensable. As of yet, various parameters have been proposed but no gold standard exists. The aim of this study was to compare cutpoints of appendicular lean mass related to body mass index (ALM_{BMI}) or height ($ALM/height(2)$) regarding their association with self-reported physical limitations and frailty status in a sample of community-dwelling older adults.

Methods: A total of 1,343 participants from the Berlin Aging Study II were included. ALM index was assessed with dual-energy X-ray absorptiometry. Limitations in physical performance were assessed via questionnaire and frailty status was defined according to the Fried criteria.

Results: In a risk factor-adjusted analysis, participants with an ALM_{BMI} below the cutpoints had 1.4-2.8 times higher odds of difficulties in several domains of physical activity ($p = .031$ to $p < .0001$) compared

with participants with normal ALM_{BMI} . In participants with low $ALM/height(2)$, no associations with physical limitations were found. Moreover, the odds of being prefrail/frail were statistically significant for the low ALM_{BMI} group only (odds ratio = 2.403, 95% confidence interval: 1.671-3.454, $p < .0001$) and not for the low $ALM/height(2)$ group.

Conclusions: *This study showed striking differences between the two operational criteria $ALM/height(2)$ and ALM_{BMI} concerning their association with physical limitations and prefrailty/frailty. The low ALM_{BMI} cutpoints seem suitable to detect patients at risk for negative outcomes such as frailty who might benefit from interventions targeted at improving lean mass."*

2.3. Sarkopenie im Kontext von Insulinresistenz und Diabetes mellitus im Alter – Daten aus der Berliner Altersstudie II.

Nach den in 2.1. und 2.2. dargestellten Arbeiten, welche die Prävalenz der Sarkopenie in der BASE-II untersucht hatten, und in denen erste Hinweise auf Assoziationen mit im Alter ungünstigen Outcomes gewonnen worden waren, war es ein nächstes Ziel, potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Sarkopenie zu untersuchen. Dies umfasste auch Überlegungen zu möglichen sekundären Ursachen einer Sarkopenie durch eine bereits bestehende Erkrankung. Umgekehrt stellte sich auch die Frage, ob eine Sarkopenie ihrerseits einen Risikofaktor für bestimmte Erkrankungen darstellen könnte. In Anbetracht der entscheidenden Rolle der Muskulatur im Glukosestoffwechsel und bei der Insulinresistenz lag der Fokus der hier vorgestellten Arbeit auf der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer Sarkopenie und Störungen des Glukosestoffwechsels im Sinne einer Insulinresistenz bzw. eines manifesten Diabetes mellitus.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Spira D, Buchmann N, Mai K, Bobbert T, Spranger J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Sarkopenie im Kontext von Insulinresistenz und Diabetes mellitus im Alter – Daten aus der Berliner Altersstudie II. Diabetologie und Stoffwechsel 2020, 15(05):400-408. <https://doi.org/10.1055/a-1223-1888> [48]

*„**Hintergrund** Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Sarkopenie nehmen mit steigendem Alter in ihrer Prävalenz zu und können langfristig betrachtet jeweils zu erheblichen gesundheitlichen und funktionellen Einschränkungen führen. Während eine zunehmende Insulinresistenz bei abnehmender Muskelmasse plausibel erscheint, sind umgekehrt auch glukotoxische negative Effekte auf die Skelettmuskulatur im Sinne einer sekundären Sarkopenie denkbar. Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Sarkopenie, Insulinresistenz und T2DM bei älteren Menschen zu untersuchen.*

***Methoden** Untersucht wurden 1555 Probanden der Berliner Altersstudie II (BASE-II) mit einem durchschnittlichen Alter von 68 ± 4 Jahren. Die Diagnose T2DM wurde basierend auf der Anamnese sowie oralem Glukosetoleranztest und HbA1c-Wert nach ADA-Kriterien gestellt und die Insulinresistenz wurde via Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance (HOMA-IR) und Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI) eingeschätzt. Die appendikuläre Skelettmuskelmasse (ALM) wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) und eine Sarkopenie mithilfe der anhand des Body-Mass-Index (BMI) korrigierten Muskelmasse (ALM/BMI) nach den Cut-off-Werten des FNII*

Sarcopenia Project bestimmt. Gruppenvergleiche wurden mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet, und der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Sarkopenie bzw. ALM und Insulinresistenz wurde mittels geeigneter Regressionsmodelle überprüft.

Ergebnisse 25,2% der insgesamt 160 Probanden mit T2DM hatten bereits eine Sarkopenie. Sarkopenisch-adipöse Probanden wiesen im Vergleich zu nur adipösen, nur sarkopenen oder weder adipösen noch sarkopenen Probanden im Median einen niedrigeren ISI und einen höheren HOMA-IR auf (jeweils $p < 0,001$). T2DM zeigte sich unabhängig assoziiert mit Sarkopenie (OR 3,293, 95%-KI 1,984–5,466, $p < 0,001$), während nach Ausschluss bekannter Diabetiker eine höhere ALM mit einem höheren ISI (B 0,229, 95 %-KI 0,119–0,338; $p < 0,001$), nicht jedoch niedrigerem HOMA-IR (B $-0,017$, 95 %-KI $-0,089$ – $0,055$; $p = 0,640$) einherging.

Diskussion Sarkopenie ist sowohl mit Insulinresistenz als auch T2DM assoziiert. Die Frage bzgl. der Kausalität ist aufgrund des querschnittlichen Designs der Studie nicht zu beantworten, jedoch sollte eine mögliche Rolle des T2DM als sekundäre Sarkopenieursache berücksichtigt und weiter untersucht werden. Im Hinblick auf mögliche Folgen erscheinen die Identifizierung von Risikopatienten mit kombiniertem Auftreten von Sarkopenie und Insulinresistenz und die Evaluation basaler präventiver Maßnahmen wie gezieltes körperliches Training und angepasste Ernährung ein weiterführendes sinnvolles Ziel.“

2.4. Association of Thyroid Function with Handgrip Strength: Data from the Study of Health in Pomerania and the Berlin Aging Study II

Diese Arbeit entstand unter der gleichen übergeordneten Prämisse wie die Arbeit in 2.3., nämlich potentielle Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung einer Sarkopenie zu untersuchen. Veränderungen der hormonellen Homöostase im Alter bis hin zu manifesten Endokrinopathien werden als mögliche Ursachen bzw. Risikofaktoren einer Sarkopenie diskutiert. Neben dem pathophysiologischen Verständnis der Entstehung einer Sarkopenie hat die Klärung dieser Hypothese auch potentielle therapeutische Konsequenzen. Störungen der Schilddrüsenfunktion sind in höherem Alter häufig und zeigen eine mit dem Alter ansteigenden Prävalenz.[66] Diese Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen Störungen der thyreoidalen Funktion und Veränderungen der Greifkraft, die einen diagnostischen Biomarker der Sarkopenie darstellt. Hervorzuheben ist, dass zudem der Einfluss des Alters auf diesen Zusammenhang analysiert wurde, was sich nach eigener Einschätzung in anderen Arbeiten bislang so explizit nicht fand.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Spira D, Buchmann N, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Völzke H, Ittermann T: Association of Thyroid Function with Handgrip Strength: Data from the Study of Health in Pomerania and the Berlin Aging Study II. *Thyroid* 2019, 29(9):1220-1226. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0646> [67]

„Background: *Untreated overt hypo- and hyperthyroidism can lead to detrimental effects on muscle tissue and physical performance, but it is still unclear whether subclinical hypo- or hyperthyroidism has clinically relevant effects on muscle function and physical performance. The objective of this study was to determine associations of thyrotropin (TSH) with grip strength and physical performance.*

Methods: *A sample of 6196 participants from the Study of Health in Pomerania and the Berlin Aging Study II was included in this cross-sectional analysis. Handgrip strength was measured with a hand-held dynamometer and physical performance was assessed with the timed up and go (TUG) test.*

Results: *Serum TSH levels were significantly inversely associated with handgrip strength (β -0.11; [95% confidence interval, CI, -0.18 to -0.03]; $p < 0.05$) in multivariable linear regression. Individuals with high (β -1.06; [95% CI -1.86 to -0.26]; $p < 0.05$) or low (β -0.99; [95% CI -1.70 to -0.28]; $p < 0.05$) serum TSH levels had a significantly lower handgrip strength than individuals with serum TSH levels within the*

reference range. There was no association between TSH and the TUG time. Age showed a significant influence on the association of TSH with grip strength and TUG time.

Conclusions: *Even mild disturbances of thyroid function might lead to a relevant decline in grip strength, particularly in young and middle-aged subjects. Mild subclinical hypothyroidism might not be that unfavorable with regard to physical function in terms of handgrip strength at older age. Further studies are needed to clarify causal relationships."*

2.5. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Parameters of sarcopenia: Relation to Muscle Mass, Strength and Function: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II)

Die eingangs vorgestellten Arbeiten konnten zeigen, dass die Prävalenz der Sarkopenie relevant hoch ist, auch bei noch zuhause lebenden und damit vergleichsweise gesunden älteren Menschen. Es wurde zudem ein Zusammenhang zwischen Störungen im Glukosemetabolismus und Störungen der thyreoidalen Funktion mit Parametern der Sarkopenie gefunden und Ansatzpunkte für künftige, vornehmlich longitudinale, Untersuchungen gefunden. Es stellte sich übergeordnet nun auch die Frage, wie therapeutisch einer bereits manifesten primären, d.h. altersbedingten, Sarkopenie begegnet werden könnte, und welche Hinweise diesbezüglich aus den BASE-II-Daten gezogen werden könnte. Auch querschnittliche Analysen können hier einen Beitrag leisten, entsprechende Hypothesen zu generieren. Dies war der Gedankengang hinter der nachfolgend vorgestellten Arbeit, die entsprechend den Fokus auf Untersuchung einer potentiellen Therapieoption für eine Sarkopenie legte. Da bislang keine spezifischen medikamentösen Therapien bekannt sind, stellte sich die Frage, ob mögliche positive Effekte bekannter Medikamente auf die Skelettmuskulatur nutzbar gemacht werden können, und es wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern und einer Reihe muskulärer Parameter untersucht.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Spira D, Walston J, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Parameters of Sarcopenia: Relation to Muscle Mass, Strength and Function: Data from the Berlin Aging Study-II (BASE-II). *Drugs & aging* 2016, 33(11):829–837. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0396-8> [68]

„Background: Pharmacological options for the treatment of sarcopenia currently do not exist. However, off-label treatment options of some established drugs have been suggested.

***Objectives:** The aim of this study was to assess differences in various muscle and physical performance parameters in relation to the intake of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in a cohort of community-dwelling older people.*

***Methods:** Eight hundred and thirty-eight participants from the Berlin Aging Study-II (BASE-II) were included. Appendicular lean mass was assessed with dual-energy X-ray absorptiometry and related to*

height and body mass index. Muscle strength was measured by grip strength and related to muscle mass (arm muscle quality) and functional status was assessed via the timed "Up and Go" test.

Results: Users of ACE inhibitors had higher lean mass related to height but significantly lower lean mass related to body mass index ($p = 0.001$ for women and $p < 0.0001$ for men). Moreover, they exhibited lower arm muscle quality ($p = 0.032$ for women and $p = 0.031$ for men) and reported difficulties in climbing stairs more often than non-users ($p = 0.014$ for women and $p = 0.004$ for men). After adjustment for confounders, there were no significant differences regarding lean mass, arm muscle quality and the timed "Up and Go" test according to the use of ACE inhibitors.

Conclusions: In BASE-II, no positive relationship was found between the intake of ACE inhibitors and lean mass, strength, muscle quality or function. Moreover, remarkable differences between parameters of absolute and relative lean mass in relation to the use of ACE inhibitors became evident. Fat mass proved to be an important confounder and therefore muscle mass cannot be viewed irrespectively of whole body composition."

3. Diskussion

Die Veränderungen, die sich im Rahmen des Alterungsprozesses vollziehen, sind komplex und vielgestaltig. Von Veränderungen der Körperzusammensetzung bis hin zur Entstehung oder Progression von Erkrankungen können diese weitreichende Konsequenzen haben und mit darüber entscheiden, wie Menschen altern. Die Frage ist, ob es sich bei diesem Alterungsverlauf um ein „successful aging“ mit Erhalt von körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit bis in ein hohes Alter handelt oder eher um ein von zunehmender Gebrechlichkeit, Multimorbidität und Abhängigkeit geprägtes Alter. Ein wichtiges Anliegen der hier vorgestellten Arbeiten als Teil einer wissenschaftlichen Befassung mit der Sarkopenie war es, die Sarkopenie als nach bisherigem Kenntnisstand wesentlichen und potentiell modulierbaren Teil des Alterungsprozesses genauer zu untersuchen und im translationalen Sinne Zusammenhänge zu untersuchen und potentielle Einflussfaktoren zu identifizieren, die auch für eine spätere klinische Handhabung relevant sein können. Dies umfasste als wesentliche Punkte die Prävalenz, die Diagnostik und die Untersuchung von potentiellen Risikofaktoren und Folgen sowie einer möglichen Therapieoption. Aus Sicht eines klinisch tätigen Arztes, der sich mit Sarkopenie befasst, könnten entsprechende Kernfragen lauten: Wie viele meiner Patienten sind betroffen? Wie kann eine Sarkopenie am besten festgestellt werden und was sind Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden? Was sind die Ursachen und wie kann eine Sarkopenie potentiell vermieden werden und mit welchen Folgen ist zu rechnen? Und was sind potentielle Behandlungsoptionen der Sarkopenie? Diese Fragen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt zwar nicht oder nur sehr bedingt beantworten, illustrieren aber den Kontext, aus dem sich die Motivation zu den vorgestellten Arbeiten ergab. Auf die genannten Punkte soll nachfolgend, basierend auf den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeiten, nun näher eingegangen werden.

3.1. Prävalenz der Sarkopenie

Hierzu liegen mittlerweile umfangreiche Daten, basierend auf weltweiten Erhebungen, und ebenso bereits mehrere Metaanalysen vor. Die im Rahmen der BASE-II bestimmte Prävalenz[63] dürfte jedoch mit als eine der ersten größeren Studien zur Bestimmung der bis dato nicht wesentlich untersuchten Prävalenz der Sarkopenie in Deutschland beigetragen haben. Die Prävalenz der Sarkopenie betrug hier, je nachdem, ob von der Definition her allein auf reduzierter Muskelmasse, bestimmt über den Skelettmuskelmasse-Index (SMI) oder auch den zusätzlichen Kriterien reduzierter Muskelkraft oder limitierter Mobilität beruhend, 24,3%, respektive 4,1% oder 2,4%.[63] Dies berührt schon einen methodisch sehr wichtigen Punkt: Die Abhängigkeit der Prävalenz von den gewählten diagnostischen Kriterien. Hier weisen unsere Daten darauf hin, dass es einen entscheidenden Unterschied ausmacht,

ob neben der Muskelmasse ein zweiter, funktioneller Parameter wie z.B. die Greifkraft oder die Ganggeschwindigkeit als obligatorisch für die Diagnose Sarkopenie verwendet wird. Allerdings besteht in dieser Frage mittlerweile insofern Konsens, als sich hier praktisch alle wesentlichen Expertenstatements, Empfehlungen von Fachgesellschaften oder Konsensdokumente einheitlich äußern und die Berücksichtigung eines funktionellen Parameters ergänzend zur Muskelmasse fordern.[2, 26, 52, 69-71] Betrachtet man die Muskelmasse, und diesbezüglich ist es seit den Arbeiten von Rosenberg Konsens, sich auf die als funktionell am relevantesten angesehene appendikuläre Magermasse (abgekürzt ALM von engl. appendicular lean mass), also die Summe der Muskelmasse der oberen und unteren Extremitäten, zu beschränken, stellt sich noch die Frage, ob diese als absolute Masse in ihrer Gesamtheit betrachtet oder auf ein Körpermaß wie den BMI (ALM/BMI) oder die Körpergröße bzw. die quadrierte Körpergröße (ALM/height²) korrigiert wird. Da die Muskelmasse stark abhängig von der Körpergröße und auch vom Körpergewicht ist, ist die Verwendung eines Korrekturfaktors üblich. Für die Korrektur auf den BMI sprechen sich in erster Linie die Arbeiten des Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project aus [52, 72], die Korrektur auf die quadrierte Körpergröße findet sich bereits früh in einer der ersten Prävalenzerhebungen von Baumgartner et al.[73] und fand dann Eingang in weitere der oben zitierten Konsensempfehlungen. Auch die Wahl dieses Korrekturfaktors beeinflusst die Prävalenz maßgeblich. Eine kritisch niedrige Muskelmasse gemäß einer ALM/BMI unterhalb des Cut-Off-Wertes von < 0,789 bei Männern und <0,512 bei Frauen fand sich in unserer Analyse bei 15,8% der Studienteilnehmer und damit deutlich seltener als eine niedrige Muskelmasse, basierend auf dem Parameter ALM/height². [28] Noch deutlicher wurden die Unterschiede in der Betrachtung der Übereinstimmung zwischen beiden diagnostischen Parametern. So wiesen nur 4,3% der Frauen und 7,3% der Männer eine niedrige Muskelmasse gemäß beider Parameter auf.[28] Diese niedrige Übereinstimmung fand sich auch in späteren Arbeiten anderer Autoren und in anderen Studien bestätigt.[74] Es ist also damit zu rechnen, dass je nach verwendetem Parameter unterschiedliche Phänotypen als sarkopen klassifiziert werden, insbesondere wenn die Bestimmung eines Muskelmasseparameters am Anfang eines diagnostischen Algorithmus stehen sollte, bzw. Patienten nach einem Parameter als krank, sprich sarkopen, und nach dem anderen als gesund, sprich als nicht-sarkopen, eingestuft werden. Dies könnte theoretisch erhebliche Konsequenzen mit sich bringen, wenn eine Therapieentscheidung daran geknüpft wird insbesondere, wenn irgendwann spezifische Therapien für die Behandlung einer Sarkopenie zur Verfügung stehen sollten. Die Hinzunahme eines weiteren Kriteriums wie der Greifkraft bzw. der Ganggeschwindigkeit, über deren Einschränkungen in der Regel ein höherer Schweregrad der Sarkopenie definiert wird und die sich zwar in ihren Cut-Off-Werten je nach Empfehlung unterscheiden können, aber für die kein weiterer Korrekturfaktor verwendet wird, kann jedoch dazu beitragen, klinisch schwerer betroffene Personen zu identifizieren. Auch in der BASE-II zeigte sich, dass jene

Probanden, die nicht nur eine reduzierte Muskelmasse, sondern zusätzlich auch Einschränkungen im Bereich der Muskelfunktion, sprich niedrigere Greifkraft oder eingeschränkte Mobilität aufwiesen, auch öfter Einschränkungen bei Tätigkeiten wie Laufen, Treppensteigen oder Tragen von Gegenständen berichteten.

Insbesondere Meta-Analysen, welche verschiedene diagnostische Kriterien berücksichtigen, bestätigen die auch in BASE-II gesehenen definitionsabhängigen Schwankungen der Sarkopenieprävalenz.[39, 40] Bei Petermann-Rocha et al., deren Metaanalyse 692056 Fälle umfasst und in die auch Daten aus der BASE-II eingeflossen sind, zeigt sich eine globale Prävalenz der Sarkopenie von 10 bis 27% bei Menschen im Alter von 60 Jahren und älter.[40] Hier sind also grob betrachtet keine markanten Abweichungen zur Sarkopenieprävalenz in BASE-II zu verzeichnen. Zu bedenken ist bei der Interpretation der Ergebnisse, dass es sich bei den Teilnehmern der BASE-II bei Einschluss in die Studie um relativ gesunde, noch zu Hause lebende Senioren handelte. So gesehen gibt eine Prävalenz von bis zu rund 24% einer potentiell zu weiteren negativen gesundheitlichen Folgen führenden Veränderung der Körperzusammensetzung zu denken und untermauert das Bestreben, präventive und therapeutische Ansätze weiter zu erforschen. Zudem waren die BASE-II-Teilnehmer zum Zeitpunkt der Untersuchungen im Durchschnitt erst ca. 68 Jahre alt und damit weit überwiegend nicht hochbetagt. Es ist also damit zu rechnen, dass einige der Teilnehmer mit fortschreitendem Alter erst noch eine Sarkopenie entwickeln werden bzw. bei bereits jetzt Betroffenen der Schweregrad der Sarkopenie im weiteren Verlauf noch zunehmen wird. Auch mit entsprechenden Folgen, wie zum Beispiel ungünstigen Auswirkungen auf den funktionellen Status, muss dann gerechnet werden. Diesbezüglich sei auch auf die in Abschnitt 3.2. diskutierten Ergebnisse verwiesen. Präventive Ansätze, welche in Zukunft hoffentlich weiter ausdefiniert und dann zur Verfügung stehen werden, sollten sich in der Planung also nicht nur auf ein hohes Lebensalter ab 80 Jahren beschränken. Vielmehr sollten diese, möglicherweise auch basierend auf entsprechenden Früherkennungsuntersuchungen oder der Identifikation von Risikopersonen, schon in einem weniger hohen Alter ab 60 Jahren angeboten werden. Mittlerweile steht auch mit dem SARC-F ein Fragebogen als Screeninginstrument für die Sarkopenie zur Verfügung, der auch in der Primärversorgung eingesetzt werden könnte, um Patienten mit weiteren Abklärungsbedarf hinsichtlich einer Sarkopenie zu identifizieren.[75, 76] Die Schwankungen der Prävalenz, die sich in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik zeigen, spiegeln jedoch ein dringend noch zu lösendes Problem wider. Hier ist zu hoffen, dass sich möglichst bald ein internationaler Konsens findet.

3.2. Folgen der Sarkopenie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand davon auszugehen, dass eine Sarkopenie zu weiteren ungünstigen gesundheitlichen Folgen führen kann. Eine dahingehende Hypothese besagt, dass Sarkopenie zu Frailty führen kann bzw. ein Verlust an Muskelmasse oder eine kritisch niedrige Muskelmasse die Entstehung von Frailty begünstigen kann. Dieser Hypothese wurde auch in der vorliegenden Arbeit nachgegangen und die dazugehörigen Analysen bilden den Schwerpunkt der in Abschnitt 2.2 aufgeführten Publikation.[28] Hier wurde eine Sarkopenie vorrangig definiert über eine kritisch niedrige Muskelmasse anhand der weiter oben bereits erwähnten Parameter $ALM/height^2$ und ALM/BMI , die entsprechend auch miteinander bzgl. ihres Zusammenhangs zu Frailty und selbst-berichteten Limitationen bei diversen physischen Aktivitäten verglichen wurden. In dieser querschnittlichen Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse und Pre-Frailty bzw. Frailty nur mit einer über den jeweiligen Cut-off-Werten von ALM/BMI und nicht über $ALM/height^2$ definierten kritisch niedrigen Muskelmasse. Anhand dieser Ergebnisse wäre also zu postulieren, dass der Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse bzw. Sarkopenie zu Frailty abhängig von dem verwendeten Parameter ist. Ins Praktische übersetzt könnte das bedeuten, dass eine im Verhältnis zum BMI niedrige Muskelmasse möglicherweise mehr ins Gewicht fällt als eine niedrige Muskelmasse, die sich an der Körpergröße (bzw. quadrierten Körpergröße) ausrichtet. Natürlich kann auch der Cut-Off-Wert innerhalb der Parameter eine Rolle spielen und ein noch niedrigerer Cut-Off von $ALM/height^2$ könnte zu einer Assoziation mit Frailty führen, während diese bei einem höheren ALM/BMI Cut-off ggf. nicht mehr zu beobachten wäre. Bemerkenswert erscheint jedenfalls, dass die Übereinstimmung zwischen beiden Parametern mit ca. 4-7% sehr niedrig ist, wie schon im Abschnitt Prävalenz der Sarkopenie erwähnt. Klinisch gesehen werden also unterschiedliche Phänotypen und potentielle Risikopersonen identifiziert. Dies ist insofern potentiell relevant, als noch kein endgültiger Konsens getroffen wurde, welcher Parameter in ein universell gültiges Diagnosekriterium ggf. Eingang finden wird. Neuere Entwicklungen gehen teilweise sogar von der Ausrichtung auf die Muskelmasse weg und fokussieren sich mehr auf Greifkraft und Ganggeschwindigkeit[77], wobei diese als weniger spezifisch für eine Sarkopenie, d.h. für Veränderungen in der Muskulatur einzuschätzen sind und hier ein endgültiger Konsens wie gesagt noch aussteht. Insbesondere die Bedeutung funktioneller Parameter wurde in der Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) klar verdeutlicht. Hier fand sich weder zwischen niedriger Muskelmasse alleine gemäß der EWGSOP- noch gemäß der FNIH Sarcopenia Project-Definition ein Zusammenhang zu Stürzen. Wohl aber ging eine niedrige Greifkraft, unabhängig von niedriger Muskelmasse oder niedriger Ganggeschwindigkeit, mit einem erhöhten Risiko für Stürze einher.[78]

Gut vorstellbar ist, dass der Zusammenhang einer niedrigen ALM/BMI mit Frailty auf einer sarkopenischen Adipositas, sprich ungünstiger Relation zwischen niedriger Muskel- und hoher Fettmasse und einer damit einhergehenden negativen metabolischen Entwicklung wie der Entstehung eines Diabetes mellitus beruhen könnte. Zwischen Diabetes und Frailty ist zum Beispiel ein Zusammenhang bereits nachgewiesen worden.[79] Dazu passen auch Daten einer koreanischen Studie, die gezeigt haben, dass eine niedrige ALM/BMI mit dem metabolischen Syndrom und Insulinresistenz assoziiert ist, wohingegen sich diese Assoziation mit ALM/height² nicht fand.[80] Näheres zu diesem möglichen metabolischen Zusammenhang findet sich auch in Abschnitt 3.3.. Die potentiell höhere funktionelle Relevanz des Parameters ALM/BMI bzw. der dadurch per Cut-Off definierten niedrigen Muskelmasse deutet sich in den BASE-II-Analysen indes auch durch den signifikanten Zusammenhang zu alltagsrelevanten Tätigkeiten wie Baden, Treppensteigen oder Tragen von Gegenständen an, der bei zu niedriger ALM/height² nicht zu beobachten war.

Insgesamt vermitteln die vorliegenden Analysen noch kein endgültig schlüssiges Bild, was den Zusammenhang zwischen niedriger Muskelmasse und Frailty sowie physischen Limitationen angeht. Dies beruht zum einen auf der Natur querschnittlicher Analysen, die keinen Rückschluss auf kausale Zusammenhänge erlauben, zum anderen auf den Unterschieden der Ergebnisse je nach verwendetem Parameter der niedrigen Muskelmasse. Längsschnittliche Analysen können hier weiteren Aufschluss geben. Basierend auf Daten der Toledo Study of Healthy Aging (TSHA) wurde mittlerweile auch untersucht, inwieweit das Vorhandensein einer Sarkopenie das Auftreten von Pre-Frailty und Frailty begünstigt bzw. ob eine Sarkopenie einen Einfluss darauf hat, ob als frail oder pre-frail klassifizierte Individuen wieder den Zustand nicht frail zu sein erreichen, was prinzipiell möglich ist.[81] Hier zeigte sich, dass sarkopene Studienteilnehmer ein signifikant höheres Risiko aufwiesen, pre-frail oder frail zu werden. Ferner war auch die Wahrscheinlichkeit, den Status nicht-frail (vs. pre-frail oder frail) zu erhalten oder wieder zu erlangen, signifikant höher für nicht sarkopene Studienteilnehmer.[81] Dies stützt natürlich die Hypothese, dass Sarkopenie einen Risikofaktor für Frailty darstellt. Allerdings ist die Vergleichbarkeit zu den vorgestellten BASE-II-Daten insofern eingeschränkt, als dass in der TSHA die Sarkopenie zwar auch über den Marker ALM/BMI nach den genannten Kriterien[65] definiert wurde, aber nur in Kombination mit niedriger Greifkraft und niedriger Ganggeschwindigkeit und nicht wie in der BASE-II-Publikation über niedrige Muskelmasse alleine. Dadurch besteht eine Überlappung zu der verwendeten Definition von Frailty, bei welcher niedrige Greifkraft und niedrige Ganggeschwindigkeit zwei von fünf diagnostischen Items ausmachen, was die Ergebnisse beeinflusst haben kann.[25]

Vor die Frage gestellt, welcher diagnostische Parameter für niedrige Muskelmasse angesichts der BASE-II-Daten im Rahmen der Sarkopenie-Diagnostik zu bevorzugen wäre, spricht die signifikante

Assoziation einer niedrigen ALM/BMI mit Pre-Frailty/Frailty für die Verwendung der ALM/BMI, wobei sich dies durch weitere Analysen noch bestätigen muss.

3.3. Evaluation möglicher (sekundärer) Ursachen der Sarkopenie

Relevant, nicht nur zum allgemeinen Verständnis, sondern v.a. auch in Hinblick auf präventive Ansätze, ist die Kenntnis der Ursachen einer Sarkopenie. Wir sprechen von altersassoziiertem Verlust an Muskulatur, eine sehr allgemeine Formulierung, die nichts darüber aussagt, welche Veränderungen sich im Alter in der Muskulatur genau vollziehen und wodurch der Abbau an Muskelmasse oder Muskelkraft am Ende bedingt ist. Des Weiteren stellte sich die Frage, ob darüber hinaus auch bestimmte Krankheiten eine Sarkopenie bedingen können bzw. deren Entstehung zumindest begünstigen können. Dies wären dann sekundäre Ursachen, die ggf. auch altersunabhängig auftreten könnten, so wie zum Beispiel ein primärer Hyperparathyreoidismus zu einer sekundären Osteoporose führen kann. Übersichtsarbeiten wie z.B. die nachfolgend zitierte Arbeit von Priego et al. beschreiben verschiedene Ebenen möglicher Sarkopenieursachen, wie sie auch eingangs schon aufgeführt wurden.[47] Neben Faktoren des Lebensstils, der Ernährung, neurologischer Veränderungen wie z.B. dem Verlust an Alpha-Motoneuronen werden hier auch die Rolle inflammatorischer Veränderungen mit einem Anstieg kataboler inflammatorischer Zytokine wie IL-6 oder TNF- α und eine gesteigerte proteolytische Aktivität und mitochondriale Dysfunktion durch erhöhten oxidativen Stress genannt. Ein Anstieg proinflammatorischer Marker und erhöhter oxidativer Stress sind auch beim Typ 2 Diabetes mellitus beschrieben und als mögliche Ursachen einer Sarkopenie im Kontext eines Typ 2 Diabetes mellitus diskutiert worden.[82] Des Weiteren werden hormonelle Veränderungen wie die Zunahme kataboler Hormone wie Cortisol, die Abnahme anaboler Hormone wie Wachstumshormon oder Testosteron und auch eine zunehmende Insulinresistenz als mögliche Ursachen der Sarkopenie diskutiert.[47] Im Rahmen der wesentlichen, altersbedingten hormonellen Veränderungen wird auch die Rolle der Schilddrüsenhormone bei der Entstehung der Sarkopenie diskutiert.[47] Diese genannten Faktoren ließen als Grundlage der hier vorgestellten Arbeiten die Frage reifen, inwiefern zwischen Diabetes mellitus bzw. Veränderungen wie zunehmender Insulinresistenz oder Veränderungen der Körperzusammensetzung wie Adipositas oder zunehmender Fettmasse, die dem Typ 2 Diabetes meist zugrunde liegen, und Sarkopenie ein Zusammenhang besteht (Arbeit in Abschnitt 2.3). Diese Frage betraf auch den Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion im Allgemeinen bzw. im engeren Sinne einer (ggf. auch subklinischen) hypo- oder hyperthyreoten Stoffwechsellage und Sarkopenie (Arbeit in Abschnitt 2.4).

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Diabetes mellitus und Sarkopenie zeigte sich in der BASE-II, dass für Probanden mit einem bereits bestehenden Diabetes mellitus eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit bestand, auch an einer Sarkopenie zu leiden. Umgekehrt zeigte sich aber auch in Analysen nach Ausschluss der Probanden mit einem bereits bestehenden Diabetes, dass eine niedrigere Muskelmasse auch unabhängig von der Fettmasse mit einer niedrigeren Insulinsensitivität einhergeht. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine Sarkopenie auch ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 sein kann oder eventuell dessen Progression fördern kann. Insbesondere die Kombination aus einer Adipositas und einer Sarkopenie scheint in besonderem Maße ungünstig zu sein, was die Entstehung einer Insulinresistenz angeht. So hatten Probanden, die sowohl eine Adipositas als auch eine Sarkopenie aufwiesen, verglichen mit Probanden, die nur eine Adipositas oder nur eine Sarkopenie aufwiesen, eine signifikant höhere Insulinresistenz bzw. niedrigere Insulinsensitivität. Dies kann als Hinweis gebend verstanden werden, dass eine sarkopenische Adipositas in besonderem Maße einen Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellen könnte. Dies muss sich zunächst in longitudinalen Analysen und weiteren Untersuchungen bestätigen, lässt aber erahnen, dass hier erhebliches Potential zur Prävention durch ein entsprechendes auf die Behandlung einer Sarkopenie bzw. sarkopenischen Adipositas ausgerichtetes körperliches Training vorhanden sein könnte. Die beschriebenen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz, Diabetes und Sarkopenie bzw. sarkopenischer Adipositas sind auch insofern relevant, als Sarkopenie und Diabetes beide eine mit zunehmendem Alter steigende Prävalenz aufweisen [40, 83] und daher ein gemeinsames Auftreten bei älteren Patienten entsprechend wahrscheinlich ist. Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Sarkopenie wurde mittlerweile bereits in mehreren querschnittlichen als auch längsschnittlichen Untersuchungen bestätigt und auch in Metaanalysen nachgewiesen.[84] Darüber hinaus zeigte sich, dass sich weitere Parameter wie das Hämoglobin A1c (HbA1c) oder stärkere Blutzuckerschwankungen bei einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 noch zusätzlich auswirken können, was das Risiko für eine Sarkopenie angeht.[85, 86] Noch zu klären ist, inwiefern sich eine suffiziente Diabetestherapie förderlich auf eine bestehende Sarkopenie bzw. zugunsten deren Rückbildung auswirken kann. Diese Sachverhalte werden insbesondere in Zukunft, wenn der Zeitpunkt gekommen sein sollte, dass die Sarkopenie im klinischen Alltag auch durch diagnostische Strategien und Leitlinien repräsentiert sein wird, von Bedeutung sein. So sollte bei der Abklärung sekundärer Faktoren eine basale diagnostische Strategie zur Detektion einer diabetischen Stoffwechsellage inkludiert sein und Hinweise auf diese ebenso wie auf einen bereits bestehende Diabetes mellitus in jedem Fall zumindest anamnestisch erfragt werden. Ein Basislabor zur Abklärung einer Sarkopenie sollte dann zum Beispiel eine Messung des Nüchternblutzuckers oder des HbA1c umfassen, beides in der Regel unkompliziert zu erhebende und schnell verfügbare Parameter.

In Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion und die Sarkopenie konzentrierte sich die hier vorgestellte Arbeit auf die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen thyreoidaler Funktion, reflektiert durch Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (FT3) und freies Thyroxin (fT4), und der Greifkraft, die ihrerseits einen wesentlichen diagnostischen Parameter der Sarkopenie darstellt. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen thyreoidaler Funktion und der Mobilität, gemessen mittels Timed-up-and-go-Test (TUG), untersucht. Im TUG wird die Zeit gemessen, die ein Proband benötigt, von einem Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen, umzudrehen und sich wieder zu setzen. Im Vergleich als Gruppen zeigte sich, dass sowohl Probanden mit einem erhöhten TSH als auch Probanden mit einem erniedrigten TSH eine signifikant niedrigere Greifkraft aufwiesen als jene Probanden mit einem TSH im Referenzbereich. Gemessen als stetige Variable fand sich ein inverser Zusammenhang zwischen TSH und Greifkraft. Während den Ergebnissen zufolge eine Störung der thyreoidalen Funktion in beide Richtungen, bei Vorliegen einer Hypo- oder Hyperthyreose, einen negativen Einfluss auf die Greifkraft haben könnte, lässt der inverse Zusammenhang zwischen TSH und Greifkraft in erster Linie vermuten, dass eine Abnahme der thyreoidalen Funktion in Richtung einer hypothyreoten Stoffwechsellage eine niedrigere Greifkraft begünstigen könnte. Dies würde den Ergebnissen zufolge jedoch nicht nur subklinische Veränderungen sondern sogar eine Abnahme des TSH noch innerhalb des Referenzbereichs umfassen. Wesentlich zur Interpretation der Ergebnisse ist, dass 89% der Probanden ein TSH im Referenzbereich aufwiesen, knapp 9% subklinische Störungen und nur gut 2% eine manifeste Hypo- oder Hyperthyreose.

Was bei den Analysen besonders hervorzuheben ist, ist der Einfluss des Alters auf die Ergebnisse. Da die Gesamtheit der Studienteilnehmer eine weite Altersspanne zwischen 20 und 84 Jahren umfasste, ließ sich der Einfluss des Alters auf die gefundenen Zusammenhänge sehr gut analysieren. Interessanterweise fand sich der inverse Zusammenhang von TSH und Greifkraft nur bei Studienteilnehmern jüngeren und mittleren Alters bis zu einem Alter von ca. 60 Jahren, aber nicht bei älteren Studienteilnehmern. Auch auf den Zusammenhang zwischen TSH und der benötigten Zeit im TUG fand sich ein Einfluss des Alters. TSH war bei jüngeren Studienteilnehmern signifikant positiv assoziiert mit der Zeit im TUG. Bei Älteren war dies genau umgekehrt, während durch die scheinbar altersabhängig gegenläufige Korrelation in der Gesamtstichprobe kein Zusammenhang zwischen TUG und TSH zu sehen war.

Die Ergebnisse knüpfen an bereits vorhandene Erkenntnisse an, nach denen insbesondere eine leichte bzw. subklinische Hypothyreose bei höher betagten Menschen anders einzuschätzen ist als bei Jüngeren.[87] Milde subklinische Hypothyreosen werden in höherem Alter auch oftmals zugunsten von Verlaufskontrollen toleriert, ohne dass direkt eine Substitution eingeleitet wird, wohingegen eine subklinische Hyperthyreose in höherem Alter als zunehmend ungünstig einzuschätzen ist, was eine

Reihe an möglichen Folgen wie eine Abnahme der Knochendichte oder das Auftreten von Vorhofflimmern angeht.[87, 88] Interessanterweise könnten einigen Daten zufolge höhere TSH-Spiegel sogar mit einem Überlebensvorteil und längerer Lebensspanne bei Hochbetagten einhergehen.[89] Die Erkenntnisse, die sich aus der vorliegenden Arbeit ziehen lassen, sollten vor allem Anlass bieten, den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und einer Sarkopenie, und dies insbesondere unter altersspezifischen Aspekten, weiter zu untersuchen, obwohl als Einschränkung zu erwähnen ist, dass die Muskelmasse als ebenfalls zentraler Sarkopenieparameter in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde. Sie weisen zudem ganz allgemein auch darauf hin, dass Ergebnisse, die bei Erwachsenen jüngeren bis mittleren Alters gefunden werden, nicht ohne weiteres auf Ältere übertragen werden können. Während es naheliegend ist, dass sowohl eine Hyperthyreose als auch eine Hypothyreose einen negativen Einfluss auf die Greifkraft haben können, was für ausgeprägte manifeste Formen schon gezeigt wurde [90, 91], scheinen zumindest mildere Formen einer Hypothyreose in höherem Alter in Hinblick auf eine Sarkopenie weniger ungünstig zu sein, zumindest gemessen an den Ergebnissen zum Zusammenhang zwischen TSH und Greifkraft. Aktuelle Daten basierend auf Subgruppenanalysen in zwei randomisierten kontrollierten Studien haben zudem gezeigt, dass die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose über im Median 18 Monate bei 267 Studienteilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 77,5 Jahren keine Verbesserungen bzgl. Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktion erbracht hat.[92] Leider existieren bislang kaum vergleichbare Daten für alte und sehr alte Patienten, was solche Therapieauswirkungen angeht, weder bei subklinischer Hypo- als auch Hyperthyreose.

Auch wenn die Ergebnisse der in 2.4. dargestellten Arbeit unter dem Vorbehalt der querschnittlichen Analysen zu interpretieren sind, kann nicht zuletzt in Anbetracht der wichtigen Rolle von Schilddrüsenhormonen im Muskelstoffwechsel [93] bereits jetzt davon ausgegangen werden, dass ein basales Screening der Schilddrüsenfunktion ein relevanter Bestandteil in der Diagnostik zur Ursachenabklärung einer Sarkopenie sein sollte. Sowohl hyper- als auch hypothyreote Schilddrüsenfunktionsstörungen sind zudem in der Regel gut behandelbar, sodass anhaltend negative Einflüsse, insbesondere in Hinblick auf manifest hypo- oder hyperthyreote Störungen, auf die Muskulatur vermeidbar sein sollten.

3.4. Evaluation von Therapieoptionen der Sarkopenie

Im Zuge der BASE-II-Analysen zum Thema Sarkopenie hat sich auch die Frage gestellt, ob aus den BASE-II-Daten Hinweise auf therapeutische Optionen gewonnen werden können. Querschnittsanalysen können hier helfen, Hypothesen zu generieren und Anregungen für longitudinale Analysen und

Interventionsstudien zu liefern. Die Rolle der Ernährung wurde an anderer Stelle bereits erwähnt und auch in weiteren im Rahmen der BASE-II entstandenen Arbeiten untersucht. So zeigte sich die Proteinaufnahme mit der ALM/BMI assoziiert und eine ausreichende Proteinaufnahme könnte ein wichtiger Faktor bei dem Erhalt der Muskelmasse im Alter sein.[94] Auch Krafttraining ist in höherem Alter noch effektiv, jedoch werden sich Krafttraining und Ernährungsoptimierung möglicherweise nicht bei allen von einer Sarkopenie Betroffenen vollständig umsetzen lassen bzw. ausreichend wirksam sein. Vor allem schwerer erkrankte Patienten, die auch schon von Frailty betroffen sind, sind möglicherweise nicht in der Lage, ein körperliches Training in erforderlichem Umfang umzusetzen. Die Suche nach effektiven spezifischen Medikamenten zur Behandlung einer Sarkopenie ist denn auch bereits seit Jahren in Gang und neueren Erhebungen zufolge sind zum jetzigen Zeitpunkt Mitte des Jahres 2023 mindestens 40 klinische Studien in verschiedenen Phasen laufend, welche verschiedene therapeutische Ansätze untersuchen.[95] Dies umfasst z.B. seit langem bekannte Substanzen wie Metformin, Hormone wie Testosteron oder L-Thyroxin, selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren, Myostatin-Inhibitoren und monoklonale Antikörper wie Bimagrumab.[95] Stand heute, existiert jedoch nach wie vor kein spezifisches zur Therapie der Sarkopenie zugelassenes Medikament. Dies brachte die Frage auf, ob nicht positive Nebeneffekte bekannter Medikamente nutzbar gemacht werden könnten. An bereits bekannten Medikamenten wurden aus dem Bereich der aus primär kardiovaskulärer Indikation weithin eingesetzten Pharmaka zum Beispiel Statine, Betablocker und ACE-Hemmer (ACEH) hinsichtlich möglicher positiver Effekte auf die Muskulatur als potentielle Therapieoptionen für die Sarkopenie diskutiert.[96] Während dies bei Statinen möglicherweise zunächst überrascht aufgrund häufig berichteter muskulärer Nebenwirkungen wie Myalgien, bestanden bezüglich ACEH und deren Effekt auf muskuläre Funktion und physische Performance bereits positive Signale aus früheren Studien.[97, 98] Als zugrundeliegende Mechanismen solcher positiver Effekte auf die Skelettmuskulatur werden antiinflammatorische Wirkungen durch Reduktion proinflammatorischer Zytokine, Verbesserung der endothelialen Funktion und der Vaskularisation, Verbesserung der Neurotransmission am Skelettmuskel und metabolische Effekte durch Steigerung der Glukoseaufnahme und Glykogenspeicherung vermutet.[99]

Ungeachtet der theoretisch vielversprechenden Ausgangslage zeigten sich jedoch bei den ca. 20% Probanden der BASE-II, die regelmäßig ACEH einnahmen, im Vergleich zu den Probanden, die keine ACEH einnahmen, kein Zusammenhang zu den im Kontext der Sarkopenie untersuchten Parametern. Diese umfassten diverse Parameter der Skelettmuskelmasse (insbesondere SMI und ALM/BMI), die Armmuskelqualität (eingeschätzt via Verhältnis von Greifkraft zu Muskelmasse des entsprechenden Armes) und den bereits erwähnten TUG als Assessment der Mobilität und waren bei Probanden unter Einnahme von ACEH nach Adjustierung an mögliche Confounder wie Alter, Fettmasse oder auch die zugrundeliegende Indikation bzw. die Krankheitslast nicht signifikant besser als bei jenen der

Vergleichsgruppe. In unadjustierten Analysen zeigte sich insbesondere die relative Muskelmasse bei den unter Einnahme von ACEH stehenden Probanden sogar schlechter. Die Hypothese, dass ACEH protektiv gegenüber einer Sarkopenie wirken könnte, ließ sich durch diese Daten also nicht stützen. Eine Überlegung war, ob sich der positive Effekt der ACEH erst nach einer bestimmten Dauer der Einnahme, möglicherweise auch erst nach Jahren, zeigen würde, aber auch zwischen der Dauer der ACEH-Einnahme und den oben genannten Parametern fand sich kein Zusammenhang. Die querschnittliche Natur der Analysen ist jedoch auch hier als Limitation zu bedenken, ebenso wie eine geringe Anzahl an Probanden mit Herzinsuffizienz als wichtiger Indikation zur Therapie mit ACEH. Möglicherweise ist ein positiver Effekt auch vorrangig bei durch Frailty und Behinderung stärker Betroffenen zu sehen, was Daten der Women's Health and Aging Study nahelegen.[100] Ebenfalls denkbar ist, dass mögliche positive Effekte der ACEH durch negative Einflüsse andere Medikamente, wieder aufgehoben bzw. relativiert wurden. Weitere Analysen in BASE-II haben gezeigt, dass eine Polypharmazie, d.h. die Einnahme von 5 oder mehr Medikamenten, auch nach Adjustierung an mögliche Störfaktoren wie Ko-Morbidität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, eine niedrige Muskelmasse (definiert über ALM/BMI) aufzuweisen.[101]

Obwohl die Studienlage insgesamt als heterogen einzuschätzen ist, was das Potential der ACEH zur Prävention und Therapie der Sarkopenie angeht, werden sowohl ACEH und auch die von ihrem Wirkmechanismus her vergleichbaren Angiotensin-Rezeptor-Blocker weiterhin als potentielle Medikamente diskutiert und untersucht[95, 102], sodass hier abzuwarten bleibt, was die Ergebnisse der noch laufenden Studien zeigen werden.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Sarkopenie, dem altersassoziierten Verlust an Muskelmasse, Muskelkraft und -funktion. Der Schwerpunkt lag auf der Bestimmung der Prävalenz gemäß den zum Zeitpunkt der Untersuchungen empfohlenen diagnostischen Kriterien und der Analyse von Zusammenhängen zwischen Sarkopenie einerseits und möglichen Ursachen sowie auch Folgen der Sarkopenie andererseits. Ergänzt wurde dieser Schwerpunkt durch methodische Fragestellungen in Hinblick auf die diagnostischen Kriterien und Überlegungen hinsichtlich möglicher therapeutischer Optionen. Die Prävalenz der Sarkopenie zeigte sich stark abhängig von den jeweiligen diagnostischen Kriterien und den Cut-off Werten und betrug basierend auf Bestimmung der Muskelmasse alleine ca. 16-25%. Höhere Schweregrade der Sarkopenie, im Wesentlichen basierend auf zusätzlichen Einschränkungen bezogen auf die Greifkraft oder Mobilität, waren mit einer Prävalenz um ca. 2-4 % deutlich seltener festzustellen. Festzuhalten bleibt jedoch, dass auch eine reduzierte Muskelmasse schon mit Einschränkung der physischen Performance vor allem in Hinblick auf die Bewältigung von ADLs einhergehen kann. Wenn man bedenkt, dass die Teilnehmer an der BASE-II zum Zeitpunkt der hier beschriebenen Untersuchungen vergleichsweise gesund und noch selbstständig waren, kann dies als Warnsignal verstanden werden, einem weiteren Abbau an Muskelmasse und damit auch höherem Risiko für weitere funktionelle Einschränkungen vorzubeugen, sowie als Aufforderung, eine Sarkopenie schon in frühem Stadium zu erkennen und entsprechend gegenzusteuern. Es wäre daher sehr zu begrüßen, wenn durch die jeweiligen Fachgesellschaften international einheitliche, gültige diagnostische Kriterien festgelegt werden und die Sarkopenie auch im klinischen Alltag stärker verankert wird. Eine weitere Erkenntnis war, dass insbesondere ein ungünstiges Verhältnis zwischen Muskelmasse und Fettmasse, ausgedrückt durch eine niedrige ALM/BMI, einen starken Zusammenhang mit Frailty oder der Vorstufe Pre-Frailty und Einschränkungen in der physischen Performance aufweist. Dies legt nahe, dass eine niedrige ALM/BMI einen Risikofaktor für Frailty und auch für Einschränkungen in den ADL-Fähigkeiten darstellen könnte, was jedoch durch weitere Untersuchungen zu beweisen ist. Auffallend waren weiterhin die Assoziationen, die zwischen Diabetes mellitus, niedriger Muskelmasse und Insulinresistenz gefunden wurden, wobei hier die Richtung des jeweiligen Zusammenhangs bzw. die Kausalität vorerst unklar bleibt. In jedem Fall ergibt sich hieraus ein sinnvoller Ansatz für weitere longitudinale Analysen, nämlich zu klären, inwieweit ein Diabetes mellitus einen Risikofaktor für eine Sarkopenie darstellt bzw. eine niedrige Muskelmasse das Risiko an einem Diabetes mellitus zu erkranken, erhöht. Auch Störungen der thyreoidalen Funktion scheinen eine Sarkopenie begünstigen zu können, wobei sich dieser Effekt insbesondere in Hinblick auf eine hypothyreote Stoffwechsellage, vor allem in einer milden und vermutlich klinisch noch nicht apparenten Ausprägung, in höherem Alter abzuschwächen scheint. Dies sollte aus klinischer

Perspektive in Hinblick auf eine basale Umfelddiagnostik hinsichtlich möglicher Ursachen und Folgen der Sarkopenie künftig Berücksichtigung finden.

Was die therapeutischen Ansätze angeht, haben die vorliegenden Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und diversen Parametern der Sarkopenie keinen Zusammenhang im Sinne eines eindeutigen positiven Effektes erkennen lassen. Der gegenwärtige Stand der Forschung lässt weiterhin vor allem basale Lebensstilmaßnahmen wie Krafttraining, ausreichende Proteinzufuhr und Vermeiden einer Mangelernährung als wesentlichste therapeutische Ansätze erscheinen, bis die bereits in Erprobung befindlichen therapeutischen Ansätze soweit gereift sind, dass irgendwann spezifische Medikamente zur Verfügung stehen könnten.[58, 103]

Im Kontext des Alterns und hier vor allem dem Ansatz verpflichtet, ein gesundes Altern („Successful Aging“) zu fördern, finden sich in den vorliegenden Arbeiten deutliche Hinweise darauf, dass die Sarkopenie hier besondere Berücksichtigung finden sollte. Dies trifft wesentlich auf den Zusammenhang mit Pre-Frailty und Frailty zu, welche ihrerseits exemplarisch für einen ungünstigen Altersverlauf stehen können. Passend dazu scheint die Sarkopenie auch einen möglichen Risikofaktor für Einschränkungen der funktionalen Gesundheit darzustellen. Im Alter häufig auftretende Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes mellitus und Störungen der Schilddrüsenfunktion sollten hingegen als potentielle Risikofaktoren für eine Sarkopenie weiter untersucht werden. Zusammenfassend bleibt zu hoffen und anzustreben, dass die Sarkopenie eingedenk des Zitats von Rosenberg am Anfang dieser Arbeit als eine relevante altersassoziierte Veränderung weiterhin Anerkennung findet, sowohl um die noch offenen Forschungsfragen zu klären als auch um durch weitere Erkenntnisse zu Optimierung von Prävention und Therapie zu gelangen.

5. Literaturverzeichnis

1. Rosenberg IH: **Sarcopenia: origins and clinical relevance.** *J Nutr* 1997, **127**(5 Suppl):990s-991s.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA *et al*: **Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis.** *Age Ageing* 2019, **48**(1):16-31.
3. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA: **Sarcopenia.** *The Lancet* 2019, **393**(10191):2636-2646.
4. Roubenoff R, Hughes VA: **Sarcopenia: Current concepts.** *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2000, **55**(12):M716–M724.
5. Jeune B: **Living longer — but better?** *Aging clinical and experimental research* 2002, **14**(2):72-93.
6. Rowe JW, Kahn RL: **Successful aging.** *The Gerontologist* 1997, **37**(4):433–440.
7. **Statistisches Bundesamt. Mitten im demografischen Wandel** [<https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/demografie-mitten-im-wandel.html>] (zuletzt abgerufen am: 25.06.2022)]
8. Vaupel JW, v. Kistowski KG: **Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin.** *Bundesgesundheitsblatt GesundheitsforschGesundheitsschutz* 2005, **48**(5):586-592.
9. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW: **Ageing populations: the challenges ahead.** *The Lancet* 2009, **374**(9696):1196-1208.
10. **Statistisches Bundesamt. „Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung“** [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/statement-bevoelkerung.pdf?_blob=publicationFile] (zuletzt abgerufen am: 25.06.2022)]
11. **„Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung“** [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/statement-bevoelkerung.pdf?_blob=publicationFile] (zuletzt abgerufen am: 25.06.2022)]
12. **Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Wandel. Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (zuletzt abgerufen am: 25.06.2022)** [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebroschuere-bevoelkerung.pdf?_blob=publicationFile]
13. **Swiss Re, sigma Nr. 6/2018. Verbesserung der Sterblichkeit: Vergangenheit verstehen und Zukunft antizipieren** [https://www.swissre.com/dam/jcr:28d50cc0-d93c-4552-9d7d-e14292821703/sigma6_2018_de.pdf] (zuletzt abgerufen am: 25.06.2022)]

14. Fries JF, Bruce B, Chakravarty E: **Compression of Morbidity 1980–2011: A Focused Review of Paradigms and Progress.** *Journal of Aging Research* 2011, **2011**:261702.
15. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW *et al*: **Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories.** *Lancet* 2018, **392**(10159):2052-2090.
16. Geyer S, Eberhard S: **Compression and Expansion of Morbidity—Secular Trends Among Cohorts of the Same Age.** *Dtsch Arztebl Int* 2022, **119**(47):810-815.
17. Gruenberg EM: **The Failures of Success.** *The Milbank Memorial Fund Quarterly Health and Society* 1977, **55**(1):3-24.
18. **Tesch-Römer, C. Vogel, C., Wettstein, M. Spuling, S. M. Alte Menschen sind unterschiedlich, auch in der Corona-Krise. DZA-Fact Sheet. Deutsches Zentrum für Altersfragen, Berlin. (2020)** [https://www.dza.de/fileadmin/dza/Dokumente/Fact_Sheets/Fact_Sheet_Corona1_Ungleichheit.pdf (zuletzt abgerufen am: 10.09.2022)]
19. Vaupel JW: **Biodemography of human ageing.** *Nature* 2010, **464**(7288):536–542.
20. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, Pawelec G: **Ageing, frailty and age-related diseases.** *Biogerontology* 2010, **11**(5):547-563.
21. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K: **Frailty in elderly people.** *Lancet* 2013, **381**(9868):752-762.
22. Lally F, Crome P: **Understanding frailty.** *Postgraduate Medical Journal* 2007, **83**(975):16-20.
23. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP: **Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies.** *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006, **61**(3):262-266.
24. Theou O, Rockwood MR, Mitnitski A, Rockwood K: **Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap?** *Arch Gerontol Geriatr* 2012, **55**(2):e1-8.
25. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA: **Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype.** *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2001, **56**(3):M146-M157.
26. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM *et al*: **Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.** *Age and Ageing* 2010, **39**(4):412–423.
27. Prado CM, Bell JJ, Gonzalez MC: **Untangling Malnutrition, Physical Dysfunction, Sarcopenia, Frailty and Cachexia in Ageing.** In: *Interdisciplinary Nutritional Management and Care for*

- Older Adults: An Evidence-Based Practical Guide for Nurses*. Edited by Geirsdóttir ÓG, Bell JJ. Cham: Springer International Publishing; 2021: 99-113.
28. Spira D, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K: **Association of Low Lean Mass With Frailty and Physical Performance: A Comparison Between Two Operational Definitions of Sarcopenia** Data From the Berlin Aging Study II (BASE-II). *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2015, **70**(6):779-784.
 29. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A: **Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies**. *Age and Ageing* 2020, **50**(1):96-104.
 30. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunananthan S, Wolfson C: **Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies**. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2007, **62**(7):731-737.
 31. Boss GR, Seegmiller JE: **Age-related physiological changes and their clinical significance**. *West J Med* 1981, **135**(6):434-440.
 32. Amarya S, Singh K, Sabharwal M: **Ageing Process and Physiological Changes**. *Gerontology* 2018.
 33. Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, Arab L, Baddou I, Bedu-Addo K, Blaak EE *et al*: **Daily energy expenditure through the human life course**. *Science* 2021, **373**(6556):808-812.
 34. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE: **Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans**. *Aging cell* 2017, **16**(4):624-633.
 35. Diebel LWM, Rockwood K: **Determination of Biological Age: Geriatric Assessment vs Biological Biomarkers**. *Current Oncology Reports* 2021, **23**(9):104.
 36. **Dachverband Osteologie e.V.. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2017**
 37. Haehling Sv, Morley JE, Anker SD: **An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact**. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2010, **1**(2):129–133.
 38. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L: **Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia**. *J Appl Physiol (1985)* 2003(95):1851–1860.

39. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R: **Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies.** *Journal of diabetes and metabolic disorders* 2017, **16**:21.
40. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C: **Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2022, **13**(1):86-99.
41. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R: **Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study.** *J Appl Physiol (1985)* 2000, **88**(4):1321-1326.
42. Morley JE: **Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants.** *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2016, **68**(2):59-67.
43. Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Norman K, Eckardt-Felmborg R: **Sarkopenie: Ein geriatrisches Syndrom zwischen Forschung und Klinik.** *Der Klinikarzt* 2017, **46**(12):624–629.
44. Roth SM: **Genetic aspects of skeletal muscle strength and mass with relevance to sarcopenia.** *BoneKEy Reports* 2012, **1**:58.
45. Dennison EM, Sayer AA, Cooper C: **Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets.** *Nature reviews Rheumatology* 2017, **13**(6):340-347.
46. Vitale G, Cesari M, Mari D: **Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia.** *European journal of internal medicine* 2016, **35**:10-15.
47. Priego T, Martín AI, González-Hedström D, Granada M, López-Calderón A: **Chapter Twenty - Role of hormones in sarcopenia.** In: *Vitamins and Hormones*. Edited by Litwack G, vol. 115: Academic Press; 2021: 535-570.
48. Spira D, Buchmann N, Mai K, Bobbert T, Spranger J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: **Sarkopenie im Kontext von Insulinresistenz und Diabetes mellitus im Alter – Daten aus der Berliner Altersstudie II.** *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020, **15**(05):400-408.
49. Buchmann N, Fielitz J, Spira D, König M, Norman K, Pawelec G, Goldeck D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: **Muscle Mass and Inflammation in Older Adults: Impact of the Metabolic Syndrome.** *Gerontology* 2022, **68**(9):989-998.
50. Beyer I, Mets T, Bautmans I: **Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia.** *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012, **15**(1):12-22.
51. Calvani R, Joseph AM, Adihetty PJ, Miccheli A, Bossola M, Leeuwenburgh C, Bernabei R, Marzetti E: **Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy.** *Biological chemistry* 2013, **394**(3):393-414.
52. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM *et al*: **The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description,**

- conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2014, **69**(5):547–558.
53. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A: **The role of DXA in sarcopenia.** *Aging clinical and experimental research* 2016, **28**(6):1047-1060.
 54. Podsiadlo D, Richardson S: **The timed" Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons.** *Journal of the American Geriatrics Society* 1991, **39**(2):142.
 55. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, Iliodromiti S, Sillars A, Graham N, Mackay DF *et al*: **Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants.** *BMJ* 2018, **361**:k1651.
 56. Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H: **Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies.** *J Am Med Dir Assoc* 2017, **18**(6):553.e551-553.e516.
 57. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC, Harvey NC, Kanis JA, Binkley N, Reginster JY, Chapurlat R, Chan DC, Bruyere O *et al*: **Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review.** *Osteoporos Int* 2017, **28**(6):1817-1833.
 58. Feike Y, Zhijie L, Wei C: **Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia.** *AGING MEDICINE* 2021, **4**(3):221-233.
 59. Anker SD, Morley JE, von Haehling S: **Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016, **7**(5):512-514.
 60. Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li S-C, Lindenberger U, Pawelec G, Siedler T, Wagner GG, Steinhagen-Thiessen E: **Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II).** *International Journal of Epidemiology* 2014, **43**(3):703–712.
 61. Demuth I, Bertram L, Drewelies J, Düzel S, Lill CM, Lindenberger U, Pawelec G, Spira D, Wagner GG, Gerstorf D: **Berlin Aging Study II (BASE-II).** In: *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging.* Edited by Gu D, Dupre ME. Cham: Springer International Publishing; 2019: 1-8.
 62. Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lörbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G *et al*: **Cohort profile: the study of health in Pomerania.** *Int J Epidemiol* 2011, **40**(2):294-307.
 63. Spira D, Norman K, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R: **Prevalence and definition of sarcopenia in community dwelling older people: Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II).** *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2015, **49**(2):94–99.
 64. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, Kenny AM, Peters KW, Ferrucci L, Guralnik JM *et al*: **Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the**

- foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2014, **69**(5):576–583.
65. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, Fragala MS, Harris TB, Kiel DP, Guralnik JM *et al*: **Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness.** *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2014, **69**(5):567–575.
 66. Boelaert K: **Thyroid dysfunction in the elderly.** *Nat Rev Endocrinol* 2013, **9**(4):194-204.
 67. Spira D, Buchmann N, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Völzke H, Ittermann T: **Association of Thyroid Function with Handgrip Strength: Data from the Study of Health in Pomerania and the Berlin Aging Study II.** *Thyroid* 2019, **29**(9):1220-1226.
 68. Spira D, Walston J, Buchmann N, Nikolov J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, Norman K: **Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Parameters of Sarcopenia: Relation to Muscle Mass, Strength and Function: Data from the Berlin Aging Study-II (BASE-II).** *Drugs & aging* 2016, **33**(11):829–837.
 69. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Kairait O *et al*: **Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia.** *J Am Med Dir Assoc* 2014, **15**(2):95-101.
 70. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D: **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**(4):249-256.
 71. J.E. M, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ *et al*: **Sarcopenia with limited mobility: An international consensus.** *J Am Med Dir Assoc*, **2011**:403–409.
 72. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, Fragala MS, Harris TB, Kiel DP, Guralnik JM *et al*: **Cutpoints for Low Appendicular Lean Mass That Identify Older Adults With Clinically Significant Weakness.** *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2014, **69**(5):567-575.
 73. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD: **Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico.** *American journal of epidemiology* 1998, **147**(8):755-763.
 74. Chiles Shaffer N, Huang Y, Abraham DS, Cheng YJ, Lu W, Gruber-Baldini AL, Hochberg MC, Guralnik J, Magaziner J, Orwig D: **Comparing Longitudinal Sarcopenia Trends by Definitions Across Men and Women After Hip Fracture.** *J Am Geriatr Soc* 2020, **68**(7):1537-1544.

75. Drey M, Ferrari U, Schraml M, Kemmler W, Schoene D, Franke A, Freiburger E, Kob R, Sieber C: **German Version of SARC-F: Translation, Adaption, and Validation.** *Journal of the American Medical Directors Association* 2020, **21**(6):747-751.e741.
76. Schaupp A, Martini S, Schmidmaier R, Drey M: **[Diagnostic and therapeutic approach to sarcopenia].** *Z Gerontol Geriatr* 2021, **54**(7):717-724.
77. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, Magaziner JM, Newman AB, Kiel DP, Cooper C *et al*: **Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium.** *J Am Geriatr Soc* 2020, **68**(7):1410-1418.
78. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M: **Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam.** *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2018, **73**(9):1199-1204.
79. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañás L, Rodríguez-Artalejo F: **Diabetes and Risk of Frailty and Its Potential Mechanisms: A Prospective Cohort Study of Older Adults.** *Journal of the American Medical Directors Association* 2015, **16**(9):748-754.
80. Kim TN, Park MS, Lee EJ, Chung HS, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Baik SH, Choi KM: **Comparisons of three different methods for defining sarcopenia: An aspect of cardiometabolic risk.** *Sci Rep* 2017, **7**(1):6491.
81. Álvarez-Bustos A, Carnicero-Carreño JA, Davies B, Garcia-Garcia FJ, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañás L, Alonso-Bouzón C: **Role of sarcopenia in the frailty transitions in older adults: a population-based cohort study.** *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2022, **13**(5):2352-2360.
82. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D: **Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship.** *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019, **12**:1057-1072.
83. Magliano DJ, Boyko EJ, committee IDFDAtes: **IDF Diabetes Atlas.** In: *Idf diabetes atlas*. Brussels: International Diabetes Federation
- © International Diabetes Federation, 2021.; 2021.
84. Qiao YS, Chai YH, Gong HJ, Zhuldyz Z, Stehouwer CDA, Zhou JB, Simó R: **The Association Between Diabetes Mellitus and Risk of Sarcopenia: Accumulated Evidences From Observational Studies.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021, **12**:782391.
85. Yoon JW, Ha YC, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Lim S, Park YJ, Lim JY, Kim KW, Park KS, Jang HC: **Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging.** *Diabetes & metabolism journal* 2016, **40**(2):140-146.

86. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S *et al*: **Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus.** *J Clin Med* 2019, **8**(3).
87. Aggarwal N, Razvi S: **Thyroid and aging or the aging thyroid? An evidence-based analysis of the literature.** *Journal of thyroid research* 2013, **2013**:481287.
88. Barbesino G: **Thyroid Function Changes in the Elderly and Their Relationship to Cardiovascular Health: A Mini-Review.** *Gerontology* 2019, **65**(1):1-8.
89. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJM, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ: **Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age.** *JAMA* 2004, **292**(21):2591-2599.
90. Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS: **Hyperthyroid myopathy and the response to treatment.** *Thyroid* 1991, **1**(2):137-141.
91. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH: **Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, **68**(6):750-755.
92. Netzer S, Chocano-Bedoya P, Feller M, Janett-Pellegrini C, Wildisen L, Büchi AE, Moutzouri E, Rodriguez EG, Collet TH, Poortvliet RKE *et al*: **The effect of thyroid hormone therapy on muscle function, strength and mass in older adults with subclinical hypothyroidism-an ancillary study within two randomized placebo controlled trials.** *Age Ageing* 2023, **52**(1).
93. Bloise FF, Cordeiro A, Ortiga-Carvalho TM: **Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology.** *J Endocrinol* 2018, **236**(1):R57-r68.
94. Nikolov J, Norman K, Buchmann N, Spranger J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Spira D, Mai K: **Association between meal-specific daily protein intake and lean mass in older adults: results of the cross-sectional BASE-II study.** *Am J Clin Nutr* 2021, **114**(3):1141-1147.
95. Cesari M, Bernabei R, Vellas B, Fielding RA, Rooks D, Azzolino D, Mariani J, Oliva AA, Bhasin S, Rolland Y, members ITF: **Challenges in the Development of Drugs for Sarcopenia and Frailty - Report from the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force.** *The Journal of Frailty & Aging* 2022, **11**(2):135-142.
96. Rolland Y, Onder G, Morley JE, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Vellas B: **Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia.** *Clinics in geriatric medicine* 2011, **27**(3):423-447.
97. Schaufelberger M, Andersson G, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K: **Skeletal muscle changes in patients with chronic heart failure before and after treatment with enalapril.** *European Heart Journal* 1996, **17**(11):1678-1685.

98. Di Bari M, LV vdP-F, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, Williamson JD, Marchionni N, Pahor M: **Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2004, **52**(6):961-966.
99. Onder G, Vedova CD, Pahor M: **Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle.** *Current pharmaceutical design* 2006, **12**(16):2057-2064.
100. Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PHM, Williamson J, Carter C, Di Bari M, Guralnik JM, Pahor M: **Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: An observational study.** *Lancet* 2002, **359**(9310):926–930.
101. König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K: **Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: Results from the Berlin Aging Study II: Results From the Berlin Aging Study II.** *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2017, **73**(1):117–122.
102. Kingsley J, Torimoto K, Hashimoto T, Eguchi S: **Angiotensin II inhibition: a potential treatment to slow the progression of sarcopenia.** *Clinical Science* 2021, **135**(21):2503-2520.
103. Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, De Biase S, Finnegan S, Rochester L, Skelton DA, Sayer AA: **Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery.** *Age and Ageing* 2022, **51**(2).

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen bedanken, die mein Interesse an der Forschung im Allgemeinen und an den Themen Sarkopenie und Frailty im Speziellen wesentlich gefördert hat und die ich als wichtigste Mentorin in meiner wissenschaftlichen Laufbahn ansehe.

Ebenfalls großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Ilja Demuth, von dem ich in Hinblick auf wissenschaftliches Arbeiten viel gelernt habe und auf dessen Rat bei vielen Fragen immer zu zählen war. Gleiches gilt für Frau Prof. Dr. Kristina Norman, mit der ich gerade in der Anfangsphase meiner wissenschaftlichen Tätigkeit viel zusammengearbeitet habe.

Herrn Prof. Dr. Joachim Spranger und Herrn Prof. Dr. Knut Mai möchte ich ebenfalls danken. Nicht nur dafür, dass ich unter ihrer Leitung in der Klinik für Endokrinologie fachlich sehr viel gelernt habe, sondern auch, dass ich hier meine wissenschaftlichen Interessen weiterverfolgen konnte und sie mich dabei unterstützt haben.

Auch den vielen Kolleginnen und Kollegen, die mit mir in Klinik, Wissenschaft und Forschung zusammengearbeitet haben und vielfach auch zu den Koautorinnen und Koautoren meiner Publikationen zählen, danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit. Namentlich erwähnt als langjährige Weggefährten und in freundschaftlicher Verbundenheit seien insbesondere Herr Dr. med. Nikolaus Buchmann, Herr Dr. med. Adrian Rosada und Herr Dr. rer. medic. Jivko Nikolov. Auch bedanken für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. med. habil. Till Ittermann, Frau Dr. med. Julia Sbierski-Kind und Herrn Prof. Dr. med. Maximilian König.

Ein ganz besonderer und inniger Dank gilt meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und immer für mich da waren, und meiner Lebensgefährtin Janine, die mich auch in schwierigen Phasen meiner Arbeit verständnisvoll unterstützt hat.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift