

당뇨병과 근감소증

김동현, 유태양

원광대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과

Diabetes and Sarcopenia

Dong Hyun Kim, Tae Yang Yu

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Abstract

Sarcopenia is defined as the loss of muscle mass and strength that occurs with aging. Although the etiology, pathogenesis, and diagnosis of sarcopenia are obscure, sarcopenia has been suggested to play a pivotal role in the pathogenesis of frailty and functional impairment in diabetes. The aim of this article was to provide an overview of the pathogenesis, diagnosis, epidemiology, and clinical implications of sarcopenia and the relationship between diabetes and sarcopenia.

Keywords: Aged, Diabetes mellitus, Sarcopenia

서론

통계청 자료에 따르면 국내 65세 이상 인구 구성비는 2015년 12.8%에서 빠르게 증가하여 2026년 20%를 초과할 것으로 추정된다[1]. 이러한 고령화 외에도 식습관의 변화와 신체 활동의 감소로 노인 당뇨병 유병률은 증가 추세이다[2].

당뇨병이 심혈관질환, 말초혈관질환, 망막병증, 신장병증 및 신경병증 등에 미치는 영향은 널리 알려져 있다. 최근에는 이와 함께 근감소증이 당뇨병의 또 다른 합병증으로 부각되고 있다[3].

근감소증은 신체기능의 감소 및 장애, 삶의 질, 의료비용의 증가 등에 큰 영향을 미친다. 그러므로 본 연재에서는 근감소증의 기전과 진단 및 임상적 의의, 당뇨병에 미치는 영

Corresponding author: Tae Yang Yu

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Wonkwang University Hospital, 895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea,

E-mail: yutaeyang@gmail.com

Received: Oct. 21, 2017; Accepted: Oct. 25, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

향에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. 근감소증의 정의

제지방량(fat free mass)의 감소와 지방의 증가는 노화에 수반하는 체성분 변화이다. 골격근과 골량은 제지방량중의 주요 구성 요소로 이는 노화에 따라 감소하게 되며 이러한 신체 구성의 변화는 기능과 대사에 중요한 영향을 미친다 [4].

근감소증의 개념은 1989년 Irwin Rosenberg가 'Sarcopenia' (그리스어 sarx: 살코기, penia: 부족) 라는 용어를 처음 도입하면서 알려졌다[5]. 현재 가장 보편적으로 사용되는 근감소증의 측정지표는 사지 근육량(appendicular skeletal muscle mass, ASM)을 신장의 제곱으로 나눈 값(kg/m^2)이다. 팔다리의 뼈와 지방을 제외한 값을 ASM으로 정하고, 이를 신장의 제곱으로 나누어 보정하였다. 이 수치가 20~40세 젊은 남녀의 평균값보다 -2 표준편차(standard deviation, SD) 미만으로 감소한 경우에 근감소증으로 정의하였다[6]. 또한 총 근육량(kg)을 체중(kg)으로 나누어 백분율로 환산한 값을 젊은 남녀의 평균값 보다 -1 SD 또는 -2 SD 미만으로 정의할 수도 있으며 [7], ASM의 측정값과 공식으로 예측한 ASM의 차이로 정의하는 방법도 있다[8].

2. 근감소증의 원인

근감소증의 발생과 진행은 복잡적이고 다양한 기전으로 설명된다. 주된 요인으로 유전[9,10], 영양상태(단백질 섭취량, 열량 섭취량, 비타민 D) [11-14], 신체 활동, 호르몬 변화(성장호르몬, 인슐린양 성장인자-1, 테스토스테론, 안드로젠, 에스트로젠, 인슐린, 코르티코이드 등의 감소 및 저항성 증가) [15-18], 축상경화증[19] 및 염증성 사이토카인 [20]의 변화가 포함된다.

3. 근감소증의 역학

현재까지 근감소증의 정의와 명확한 진단기준이 정립되어 있지 않아 역학 특성에 대한 성과는 제한적이다. 하지만 이전 연구에서 일반적으로 연령이 증가할수록 근감소증의 발생은 증가하며 근감소증과 신체 및 기능장애가 밀접한 연관이 있음을 확인하였다.

미국 뉴멕시코주의 노인들에게 시행된 New Mexico Elder Health Survey (NMEHS)에서는 근감소증의 유병률은 70세 이하에서 13~24%, 80세 이상에서는 50% 이상으로 추산하였다[6]. 또한 미국 국민건강영양조사(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) 자료를 이용한 연구에 따르면 근감소증은 각종 신체 및 기능장애와 연관이 있었고 유병률은 60세 이상에서 남자는 7%, 여자는 10%로 나타났다[7].

한편, 국내 노인을 대상으로 한 근감소증 관련 역학 연구도 진행되고 있다. 근감소증 측정 지표를 이중에너지방사선흡수법(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)으로 측정한 ASM을 키의 제곱으로 나눈 값으로 정했을 때, Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) 연구에서 60세 이상 인구의 근감소증의 유병률은 남자에서 6.3%, 여자에서 4.1%였다[21]. 또한 65세 이상의 지역사회 노인을 대상으로 한 Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) 연구에서는 남자에서 16.7%, 여자에서 5.7%였다[22]. 이들 연구의 유병률 차이는 서로 다른 근감소증의 정의에서 기인하는데, KSOS 연구에서는 젊은 남녀의 평균값보다 -2 SD 미만으로 하였고, KLoSHA 연구에서는 -1 SD 미만으로 정의하였다.

4. 근감소증의 진단

근육량 변화의 측정에 기술적인 제한이 많았으나 최근 근육량의 변화를 측정할 수 있는 보다 정확한 방법들이 도입되었고 다양한 진단 방법과 정의가 제시되었다. 그러나 근육량의 측정방법이 표준화되지 않아 아직까지 완전히 정립

된 진단기준은 없는 실정이다.

유럽 근감소증 평가위원회(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)는 2009년부터 시작하여 이후 추가로 보완한 근감소증의 정의를 제시하였다[23]. EWGSOP에서는 근감소증을 근육량의 감소 외에도 근육기능, 즉 근력이나 수행능력 중 어느 한가지의 감소가 충족될 때로 정의하였고, 이는 근력이 근육량에만 의존하는 것이 아니며 근력과 근육량의 관계가 직선적 관계가 아니기 때문으로 설명하였다. 이에 따라 근감소 전단계(presarcopenia), 근감소 단계(sarcopenia) 및 심한 근감소 단계(severe sarcopenia)로 분류하였다. 근감소 전단계는 근육량은 적지만 근육기능의 장애를 동반하지 않은 상태이고, 근감소 단계는 근육량 감소와 근육기능 중 어느 하나가 감소된 단계이며 심한 근감소 단계는 근육량 감소에 더하여 두 가지 근육기능(근력, 수행능력)이 모두 저하된 단계로 정의하였다(Table 1) [23].

1) 근육량의 측정

다양한 방법으로 근육량을 측정할 수 있으며, 각 방법의 비용, 정확도, 편의성과 연구의 특성을 고려하여 선택할 수 있다. 현재 가장 정확하게 근육량을 측정하는 방법은 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)이지만 고 비용이 제한점이다. DXA에 의한 근육량 측정은 MRI로 측정한 값과 높은 상관관계가 있다고 알려져 있고[24], 낮은 방사선 조사량과 편의성으로 이용이 늘어나고 있다. 전기저항측정법(bioelectrical impedance analysis)은 외래와 입원 환자 모두에게 빠르고 쉽게 근육량을 측정할 수 있는 방법이지만 나이와 인종, 체위, 탈수 정도, 음식물 섭취, 주변 공기와 체온에 따라 근육량 값이 영향을 받기 때문에 신뢰성

이 떨어지는 단점이 있다[25,26].

2) 근력 평가

근력은 근감소증과 근육의 질을 평가하는 중요한 요소이다. 근력을 측정할 수 있는 입증된 기술은 많지 않으나, 손의 등척성 수축력(isometric strength)을 악력계(dynamometer)로 측정하거나 무릎의 신전 및 굴곡 근력을 측정하는 방법이 있다. 신체 한 부위의 근력은 다른 부위의 근력과 밀접한 연관이 있어 악력은 하지 근력의 측정에 대용할 수 있고 하지 근력과 비슷하게 예후를 예측한다[27].

3) 신체기능평가

최근에는 절대 근육량 외에 신체기능평가가 근감소증 진단에 중요하다는 견해가 대두되고 있다. 신체기능평가는 근감소증과 상관성이 높은 것으로 나타났으며, 질병 유병률과 사망 등 건강과 연관된 예후인자를 예측한다[28]. 간편 신체 수행 검사(short physical performance battery), 보행 속도 측정(usual gait speed), 일어나 걸어가기 검사(timed get-up-and-go test), 계단 오르기 검사(stair climb power test) 등이 널리 사용되는 신체기능평가 방법이다.

5. 근감소증과 당뇨병

근감소증은 인슐린 저항성, 공복혈당장애, 그리고 당뇨병과 밀접한 연관성이 있다. Health, Aging and Body Composition Study에서는 유병기간이 6년 이상이고 혈당 조절이 양호하지 못한(HbA1c > 8%) 당뇨병 노인 환자에서 당뇨병에 이환되지 않은 군에 비해 근육량 저하 및 근력의 악화가 가속화됨을 보여주었다[29]. 또 다른 연구에서는

Table 1. European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) criteria for sarcopenia

Stage	Muscle mass	Muscle strength	Performance
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	↓
Severe sarcopenia	↓	↓	↓

Adapted from the article of Cruz-Jentoft et al. Age Ageing (2010;39:412-23) [23].

6년간의 추적결과 제2형 당뇨병의 고령 여성에서 비당뇨병 여성에 비해 약 2배의 빠른 근육량 감소를 확인했다[30]. 국내에서는 414명의 65세 이상의 노인을 대상으로 한 연구에서 제2형 당뇨병군이 대조군에 비해 근감소증 발생 위험도가 2~4배 가량 높았다[31].

당뇨병이 있는 노인에서 근육량이 감소한 이유는 여러 요인으로 인한 것으로 생각되며 다음과 같은 기전들이 가능하다. 첫째, 인슐린 저항성의 증가로 인한 동화 작용의 상실이며[32,33], 둘째는 항염증 반응의 상실(인슐린 저항성을 가진 비만 환자의 지방 조직에서 고도로 발현되는 tumor necrosis factor- α 가 interleukin-6을 유도하여 근육 조직 분화를 억제)이 근감소증을 일으키고, 근육 섬유 조성의 변화(유산소성 1형 섬유의 감소, 해당성 2형 섬유의 증가)와 근육의 노화로 나타나는 미토콘드리아의 기능 저하로 인하여 근감소증이 발생한다는 것이다[34,35].

역으로, 근감소증은 당뇨병 발생에 위험인자로 작용한다. 미국 NHANES III 자료를 사용한 두 가지 교차 분석 결과에 따르면 근육량이 높을수록 인슐린 저항성이 낮고, 비만과 무관하게 당뇨병의 위험을 낮추는 것으로 나타났다[36,37]. 한편, 한국 국민건강영양조사(KNHANES IV) 자료를 통해 시행된 연구에서도 인슐린 저항성과 근감소증 사이에 유의한 연관성이 있다고 하였다[38]. 이 연구에서는 근감소증이 비만하지 않은 군, 특히 노인에서 당뇨병과 대사 증후군의 초기 예측인자로서의 유용성을 제시했다. 건강한 성인 493명(남자 180명, 여성 313명)을 대상으로 한 다른 국내 연구에서는 homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 값이 상대적 근육량과 음의 상관관계가 있음을 보고했다[39].

6. 근감소증의 치료 및 당뇨병 환자의 혈당 조절

1) 근감소증의 관리

근감소증의 관리에 있어 생활습관의 변화, 즉 운동과 식습관의 변화가 가장 중요하다. 저항성운동(resistance exercise)은 근감소증을 예방하고 개선시키기 위한 주

요한 방법이다[40-42]. Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) 연구에서는 근감소증에서 호기성, 저항성 및 유연성 운동의 치료 효과를 확인하였다[43]. 또한 운동과 함께 루신(leucine)이 풍부한 필수 아미노산을 보충하였을 때(1.0~1.2 g/kg/d) 근육량과 기능을 향상시킬 수 있었다[44-47].

약물요법은 현재 지속적으로 연구 중이나, 확실히 입증된 치료법은 아직 없는 실정이다. 비타민 D의 저하는 근감소증과 연관이 있으며, 비타민 D의 보충이 근력을 향상시켰다는 보고가 있으나 근감소증에서의 비타민 D의 보충요법은 현재 논란이 있다[48,49]. 한편, 테스토스테론의 보충이 성기능 저하를 가진 고령의 노쇠한 노인에서 근육량, 근력 및 신체기능의 호전을 보여주는 일부 연구도 있지만, 최근에는 그 효과에 회의적인 연구들도 있어서 역시 일관된 견해는 없다[50-52].

현재 마이오스타틴(myostatin)과 액티빈 II형 수용체(activin type II receptor)를 조절하는 다수의 항체가 임상 시험 중에 있으며[53], 선택적 안드로겐 수용체 조절제(Selective androgen receptor modulators)[54]와 그렐린(ghrelin) 작용제도 연구 중에 있다[55].

2) 근감소증에서의 혈당 조절

근감소증 예방에 있어 혈당 조절의 역할은 중요하다. 조절되지 않은 당뇨병($HbA_{1c} \geq 8.0$ 또는 $\geq 8.5\%$)은 보행 속도의 저하와 관련이 있었고 적절한 혈당 조절($HbA_{1c} < 7\%$)은 더 나은 신체기능평가와 관련이 있었다[56-58]. 한편, 너무 엄격한 혈당 조절이 신체기능평가에 대한 유의한 효과를 입증하지 못하며, 이는 오히려 저혈당, 낙상, 골절의 위험의 증가와 관련이 있다는 연구 결과도 있다[59,60].

결론

근감소증은 노화에 동반되는 흔한 신체 구성의 변화이다. 근감소증의 발생과 진행은 복합적이고 다양한 기전으로 설

명된다. 그러나 근감소증의 정의, 그리고 평가를 위한 지표는 명확히 정립되지 않았다. 최근 여러 역학 연구를 통해 근감소증이 신체 대사에 미치는 영향이 밝혀지고 있으며, 단순한 신체 기능장애 외에도 제2형 당뇨병 및 심혈관질환 발생 위험 증가에 기여하므로 중요한 의의를 가진다. 따라서 빠른 고령화를 보이는 국내에서 근감소증에 대한 기준 정립 및 평가는 물론이며 근감소증의 예방을 위한 프로그램 및 치료에 대한 관심과 함께 활발한 연구가 이루어져야 하겠다.

REFERENCES

1. Statistics Korea. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1BPA003&conn_path=I2 (updated 2017 Jan 26).
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
3. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, Peeters A. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:106-14.
4. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M; International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249-56.
5. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
6. 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. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
7. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.
8. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Newman AB; Health, Aging and Body Composition Study. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:769-74.
9. Carey KA, Farnfield MM, Tarquinio SD, Cameron-Smith D. Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:9-17.
10. Welle S, Brooks AI, Delehanty JM, Needler N, Thornton CA. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiol Genomics* 2003;14:149-59.
11. Campbell WW, Crim MC, Dallal GE, Young VR, Evans WJ. Increased protein requirements in elderly people: new data and retrospective reassessments. *Am J Clin Nutr* 1994;60:501-9.
12. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1065-73.
13. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.

14. Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB, Wolfe RR. Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA* 2001;286:1206-12.
15. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
16. Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab.* 2005;31:SS20-SS26.
17. Morley JE. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(7 Suppl):S333-7.
18. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Cho YW, Newman AB; Health, Aging, and Body Composition Study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507-12.
19. McDermott MM, Guralnik JM, Albay M, Bandinelli S, Miniati B, Ferrucci L. Impairments of muscles and nerves associated with peripheral arterial disease and their relationship with lower extremity functioning: the InCHIANTI Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:405-10.
20. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, Leveille SG, Fried LP, Md JM. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1947-54.
21. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:885-92.
22. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, Kim KW, Lim JY, Park KS, Jang HC. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care* 2010;33:1652-4.
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
24. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;76:378-83.
25. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996;12:749-62.
26. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (1985)* 2000;89:465-71.
27. 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;95:1851-60.
28. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging* 2009;13:724-8.
29. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, Tylavsky FA, Newman AB. Decreased muscle strength and quality in older adults with

- type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006;55:1813-8.
30. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, Harris TB, Kritchevsky S, Tyllavsky FA, Nevitt M, Cho YW, Newman AB; Health, Aging, and Body Composition Study. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1993-7.
 31. Kim KS, Park KS, Kim MJ, Kim SK, Cho YW, Park SW. Type 2 diabetes is associated with low muscle mass in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14 Suppl 1:115-21.
 32. Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care* 2009;32:1547-9.
 33. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 2005;68:123-48.
 34. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common comorbidities. *J Endocrinol* 2016;229:R67-81.
 35. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF- α impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E336-47.
 36. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One* 2010;5:e10805.
 37. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2898-903.
 38. Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocr J* 2014;61:61-70.
 39. Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:525-32.
 40. Cadore EL, Izquierdo M. New strategies for the concurrent strength-, power-, and endurance-training prescription in elderly individuals. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:623-4.
 41. Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinou TM, Grady JN, Perry TJ, Lloyd BD, Smith EU, Singh MA. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:24-30.
 42. Valenzuela T. Efficacy of progressive resistance training interventions in older adults in nursing homes: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:418-28.
 43. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, Espeland MA, Fielding RA, Gill TM, Groessl EJ, King AC, Kritchevsky SB, Manini TM, McDermott MM, Miller ME, Newman AB, Rejeski WJ, Sink KM, Williamson JD; LIFE study investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387-96.
 44. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based

- recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:542-59.
45. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, McMurdo ME, Mets T, Seal C, Wijers SL, Ceda GP, De Vito G, Donders G, Drey M, Greig C, Holmbäck U, Narici M, McPhee J15, Poggiogalle E, Power D, Scafoglieri A, Schultz R, Sieber CC, Cederholm T. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:740-7.
46. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferrucci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD; Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:391-6.
47. Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, Johnson MA, Jensen GL, Morley JE, Wolfe RR. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:677-81.
48. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4336-45.
49. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.
50. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, Wu FC. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639-50.
51. Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell WR, Choong K, Lakshman K, Mazer NA, Coviello AD, Knapp PE, Ulloor J, Zhang A, Brooks B, Nguyen AH, Eder R, LeBrasseur N, Elmi A, Appleman E, Hede-Brierley L, Bhasin G, Bhatia A, Lazzari A, Davis S, Ni P, Collins L, Bhasin S. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:1090-9.
52. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, Gill TM, Barrett-Connor E, Swerdloff RS, Wang C, Ensrud KE, Lewis CE, Farrar JT, Cella D, Rosen RC, Pahor M, Crandall JP, Molitch ME, Cifelli D, Dougar D, Fluharty L, Resnick SM, Storer TW, Anton S, Basaria S, Diem SJ, Hou X, Mohler ER 3rd, Parsons JK, Wenger NK, Zeldow B, Landis JR, Ellenberg SS; Testosterone Trials Investigators. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016;374:611-24.
53. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:83-7.
54. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, Morton RA, Steiner MS. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical

- function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:153-61.
55. Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:27-34.
56. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, Walston J, Cappola AR, Fried LP, Brancati FL, Blaum CS. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1701-7.
57. Wang CP, Hazuda HP. Better glycemic control is associated with maintenance of lower-extremity function over time in Mexican American and European American older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:268-73.
58. 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 Metab J* 2016;40:140-6.
59. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people-a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015;6:156-67.
60. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-21.