



# MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del 3° Corso di Aggiornamento  
Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra

Osimo, 25-27 Settembre 2014

## Terapia della sarcopenia

Ligia J Dominguez, Mario Barbagallo

Unità di Geriatria, DIBIMIS, Università degli Studi di Palermo

---

**Riassunto.** La sarcopenia e la cachessia sono i disordini muscolari più comune negli adulti. La principale differenza tra le due condizioni è che, a livello istologico, la sarcopenia rappresenta una condizione età correlata che si accompagna a neurodegenerazione, mentre la cachessia è una malattia infiammatoria del muscolo, che è associata a perdita di tessuto adiposo e ad anoressia. È stato dimostrato che entrambe le condizioni, nonostante le differenze nella etiologia e fisiopatologia, possono rispondere positivamente a trattamenti che aumentano la massa e la forza muscolare. Il gold standard attuale della terapia della sarcopenia è l'esercizio fisico. Inoltre, alcuni farmaci sono disponibili o in fase di sviluppo per il trattamento della sarcopenia. Tra le molecole studiate ricordiamo il megestrolo acetato, gli agonisti della grelina, le molecole selettive dei recettori androgeni, gli antagonisti del recettore della activina, l'espindololo e gli inibitori veloci della troponina muscolare.

Parole chiave: sarcopenia, cachessia, farmaci

**Abstract.** Sarcopenia and cachexia are the most common muscle disorders in adults. The main difference between these conditions is that histologically sarcopenia is an age-related condition linked to neurodegeneration, while cachexia is an inflammatory muscle disease, associated with loss of adipose tissue and anorexia. Despite the clear differences in their pathophysiology, it has been shown in some studies that both conditions may respond to drugs that increase muscle mass and strength. The current gold standard therapy of sarcopenia is physical exercise. In addition, there are currently some available or under development drugs, which are candidate treatments for sarcopenia. These molecules include megestrol acetate, ghrelin agonists, selective androgen receptor molecules, activin receptor antagonists, espidolol, and fast inhibitors of muscle troponin.

Keywords: sarcopenia, cachexia, drugs

---

Negli adulti, le due malattie associate a deperimento muscolare più comuni sono la sarcopenia e la cachessia<sup>[1,2]</sup>. Le due condizioni sono le principali cause di fragilità nelle persone anziane<sup>3</sup>. La sarcopenia è definita come una perdita di funzione muscolare, misurabile dalla riduzione della velocità del cammino associata a una perdita di massa muscolare<sup>[3,4]</sup>. L'utilità clinica di questa definizione è stata confermata da un recente lavoro che ha confrontato i criteri diagnostici dell'International 'Working Group on Sarcopenia' (IWGS) e della 'European Working Group on Sarcopenia in Older People' (EWGSOP)<sup>[5]</sup>. La principale differenza tra la sarcopenia e la cachessia è che, a livello istologico, la sarcopenia rappresenta una condizione età correlata che si accompagna a neurodegenerazione, insieme ad una serie di

altri fattori concomitanti<sup>[6]</sup>. La cachessia, invece, è una malattia infiammatoria del muscolo, che è associata a una perdita di tessuto adiposo e a l'anoressia<sup>[7]</sup>. Alcuni studi hanno mostrato che entrambe le condizioni, nonostante le fondamentali differenze nella etiologia e fisiopatologia, possono rispondere positivamente a trattamenti che aumentano la massa e la forza muscolare.

A d oggi, il trattamento gold standard per aumentare la funzione muscolare è l'esercizio fisico<sup>[8,9]</sup>. A seguito di una frattura dell'anca, un allenamento intensivo con esercizi di resistenza progressivi ha dimostrato di ridurre la mortalità e la istituzionalizzazione<sup>[10]</sup>. Una revisione sistematica ha valutato pazienti con carcinoma polmonare, e ha mostrato che l'esercizio fisico moderato è in grado di aumentare

significativamente la distanza e la velocità del cammino<sup>[11]</sup>. In pazienti cachettici, l'esercizio fisico è in grado di ridurre l'infiammazione, diminuire le specie reattive dell'ossigeno, aumentare la sintesi proteica e ridurre il catabolismo proteico<sup>[12]</sup>. In pazienti con sarcopenia, i principali effetti dell'esercizio sono legati al miglioramento del metabolismo proteico, ma vi è evidenza di una azione diretta sul miglioramento della funzione del motoneurone<sup>[13]</sup>. L'esercizio fisico stimola anche le cellule staminali non-satellite nel muscolo scheletrico che rilasciano fattori di crescita con conseguente stimolo alla proliferazione e differenziazione delle cellule muscolari satellite<sup>[14]</sup>.

Vi è una crescente evidenza degli effetti benefici della supplementazione proteica tramite la loro azione di stimolo sulla sintesi proteica muscolare. Tale effetto sembra potere essere potenziato sinergicamente quando si combina con l'esercizio fisico<sup>[15]</sup>. Il consenso PROTAGE ha suggerito la necessità di un supplemento di almeno 1-1,5 g/kg di proteine di alta qualità (aminoacidi essenziali bilanciati, arricchiti di leucina) per ripristinare il muscolo nelle persone con sarcopenia<sup>[16]</sup>. La collaborazione Cochrane ha mostrato che in persone anziane malnutrite, la supplementazione calorico/proteica è in grado di produrre un aumento di peso e una riduzione della mortalità<sup>[17]</sup>. Il trial INTERCOM ha mostrato che anche nella malattia polmonare ostruttiva cronica 24 mesi di intervento nutrizionale, insieme con l'esercizio fisico, sono in grado di migliorare la forza muscolare e la distanza della prova del cammino dei 6 minuti e anche di diminuire i ricoveri ospedalieri<sup>[18]</sup>. Anche in pazienti con insufficienza cardiaca, la supplementazione calorico-proteica ha dimostrato di poter migliorare il peso corporeo e la qualità della vita<sup>[19]</sup>. Uno studio ha anche mostrato che il supporto nutrizionale in persone anziane malnutrite dopo una degenza ospedaliera può migliorare la capacità funzionale<sup>[20]</sup>.

Negli ultimi anni sono stati proposte e studiate nuove opzioni terapeutiche farmacologiche per la sarcopenia e la cachessia. Il megestrolo acetato è un agente con attività mista progestinico/testosterone/corticosteroide, che aumenta l'assunzione di cibo e il peso corporeo (prevalentemente grasso) nei pazienti oncologici e con l'AIDS<sup>[21]</sup> e nelle persone anziane<sup>[22]</sup>. Uno studio ha riportato che la terapia combinata di megestrolo acetato e talidomide era in grado di aumentare il peso corporeo, di migliorare la qualità della vita, e di aumentare la forza

muscolare<sup>[23]</sup>. Il megestrolo è poco assorbito se assunto senza cibo, e questo può essere superato usando una forma di nanocristalli<sup>[24]</sup>.

Alcuni farmaci cannabinoidi hanno dimostrato un minore aumento dell'assunzione di cibo e del peso corporeo in confronto con il megestrolo<sup>[25]</sup>. Non ci sono dati disponibili sugli effetti sull'appetito e aumento di peso dei cannabinoidi in spray sulla mucosa orale<sup>[26]</sup>. I cannabinoidi possono essere ottimi farmaci per le cure palliative terminali, tuttavia, il loro potenziale come farmaci oressigeni è poco probabile<sup>[27]</sup>.

Il testosterone è stato a lungo utilizzato per migliorare la massa e la forza muscolare, e in misura minore l'autosufficienza, nelle persone anziane con sarcopenia<sup>[28]</sup>. È stato dimostrato che il testosterone può migliorare la distanza percorsa con il cammino anche in persone con insufficienza cardiaca<sup>[29]</sup>. In combinazione con un supplemento calorico, il testosterone diminuisce notevolmente il numero di ricoveri di persone anziane e fragili, istituzionalizzate e non autosufficienti<sup>[30]</sup>. La presenza di numerosi effetti collaterali associati alla terapia con testosterone, e la paura del loro uso ad essi collegata, ha portato allo sviluppo di molecole selettive dei recettori degli androgeni (SARMs), che avrebbero solamente gli effetti positivi degli androgeni, senza avere quelli negativi. Una di queste molecole, l'enobosarm, ha dimostrato di migliorare la massa corporea magra e la capacità di salire le scale in persone anziane, uomini e donne<sup>[30,31]</sup>. Nei pazienti oncologici la terapia con enobosarm è stata associata ad un aumento della massa magra<sup>[32]</sup>. Uno studio recente ha mostrato che la terapia con enobosarm era associata ad un miglioramento della capacità di salire le scale in paziente oncologici sottoposti a chemioterapia<sup>[33]</sup>, suggerendo che nei pazienti affetti da tumore che hanno mantenuto la massa corporea magra, la terapia con enobosarm è stata associata ad un miglioramento nella sopravvivenza.

Tra le molecole con proprietà oressigene più studiate negli ultimi anni, dobbiamo sicuramente includere la grelina. La grelina è prodotta nel fondo dello stomaco e migliora l'assunzione di cibo, stimola la secrezione dell'ormone della crescita e l'aumento di massa muscolare. Il suo effetto sulla alimentazione viene attuato attraverso il rafforzamento della sintesi di ossido nitrico<sup>[34]</sup>. È stato dimostrato che la grelina aumenta l'assunzione di cibo e arresta la perdita di massa muscolare nei pazienti oncologici<sup>[35]</sup>. Ha effetti positivi analoghi nei pazienti sottoposti a esofagectomia<sup>[36]</sup>. Altri studi hanno mostrato che la somministrazione

dell'agonista della grelina capromelin, è stata associata ad un aumento della massa magra e ad un miglioramento del cammino e della capacità di salire le scale per oltre 12 mesi in persone anziane sarcopeniche<sup>[37]</sup>. Un potente mimetico segretagogo dell'ormone della crescita, il MK-0677, che agisce attraverso il recettore di grelina, si è dimostrato in grado di migliorare la capacità di salire le scale e di diminuire le cadute in uno studio di 24 settimane in pazienti con pregressa frattura dell'anca<sup>[38]</sup>. Tuttavia, è stato segnalato un'aumento della insufficienza cardiaca nel gruppo trattato. Sono stati recentemente presentati i risultati degli studi di fase II dell'agonista di grelina anamorelin<sup>[39]</sup>. La conclusione generale di questi studi è che si è verificato un miglioramento del peso corporeo, una tendenza al miglioramento della forza, un aumento dell'appetito e un miglioramento della qualità della vita; sono, inoltre, diminuiti i marcatori di infiammazione (proteina C-reattiva, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale). Un altro nuovo immunomodulatore oressigenico, l'OHR118, ha recentemente mostrato effetti positivi sull'appetito e sulla stabilizzazione del peso in uno studio non controllato con placebo<sup>[40]</sup>.

Il recettore dell'activina svolge un importante ruolo attraverso il quale la miostatina inibisce la crescita muscolare<sup>[41]</sup>. Su questa base sono stati sviluppati diversi anticorpi anti-miostatina che attualmente non hanno dimostrato di avere un effetto significativo sul potenziamento muscolare nell'uomo<sup>[42]</sup>. Studi preliminari con recettori "falsi" dell'activina II hanno mostrato un aumento della massa magra e della densità minerale ossea<sup>[42,43]</sup>. Purtroppo, l'effetto collaterale maggiore, le emorragie, associate a questo agente sembra limitare la sua utilità.

Il bimagrumab è un anticorpo contro il recettore dell'activina II, utilizzato, nella miosite da corpi d'inclusione, una malattia autoimmune rara in cui si rivelano corpi di inclusione di amiloidi nelle persone affette, generalmente sopra i 50 anni di età<sup>[44]</sup>. Uno studio preliminare ha suggerito che la somministrazione di questo anticorpo è stato associato ad un aumento della massa magra corporea, della forza del quadrupite, e della performance fisica in persone con miosite a corpi d'inclusi sporadica<sup>[44]</sup>.

Due classi di farmaci cardiologici hanno dimostrato effetti sulla funzione muscolare. L'uso di perindopril, un inibitore dell'enzima di conversione della angiotensina, è stato associato ad un miglioramento della distanza percorsa camminando in persone anziane e in pazienti

con insufficienza cardiaca<sup>[45]</sup>. Il perindopril è stato utilizzato nello studio HYVET, in soggetti ipertesi anziani, ed in tale studio è stata riscontrata una diminuzione della incidenza di frattura dell'anca, nonostante il perindopril fosse stato utilizzato in combinazione con un diuretico<sup>[46]</sup>. L'espindololo è un antagonista non-specifico dei recettori adrenergici  $\beta_1/\beta_2$  che ha dimostrato di migliorare la massa magra nei ratti<sup>[47]</sup>. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase II in pazienti con carcinoma polmonare o con carcinoma di colon-retto, l'espindololo ha invertito la perdita di peso corporeo osservato nel gruppo placebo e ha mantenuto la massa magra e la massa grassa<sup>[48]</sup>. La terapia con espindololo è stata, inoltre, associata ad un aumento della forza. È stata osservata anche una tendenza ad un miglioramento funzionale. Una nuova classe di farmaci potenzialmente utili nel trattamento della sarcopenia sono gli attivatori veloci della troponina del muscolo scheletrico (tirasemtiv e CK-2127107). Questi farmaci amplificano la risposta all'input del motoneurone, aumentano la potenza muscolare e migliorano l'affaticamento muscolare. I dati preliminari hanno suggerito che tirasemtiv può migliorare la funzionalità muscolare in persone con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)<sup>[49]</sup>. Uno studio di fase III nella SLA è attualmente in corso. La assenza di gravi effetti collaterali finora segnalati negli studi di Fase I per CK-2127107, suggeriscono che la molecola sembra essere sicura.

Altri studi hanno cercato di ottenere un miglioramento della funzione muscolare attraverso un potenziamento della funzione mitocondriale mediante l'aumento del NAD (nicotinammide adenina dinucleotide)<sup>[50]</sup> o della funzione C1SD2 della membrana mitocondriale esterna<sup>[51]</sup>. Un nuovo peptide indirizzato al mitocondrio, il bendavia, si è dimostrato in grado di ripristinare le fibre di muscolo scheletrico in cani con insufficienza cardiaca<sup>[52]</sup>. Negli ultimi anni si è verificato un notevole aumento delle conoscenze e delle pubblicazioni per quanto riguarda il trattamento delle malattie associate a perdita muscolare e, recentemente, è stata proposta una nuova classificazione di questi disordini<sup>[53]</sup>. La sarcopenia, la cachessia e la miopenia sono condizioni in costante aumento dovuto all'invecchiamento della popolazione, periodo della vita in cui si verificano più frequentemente. Per tale motivo, lo sviluppo di approcci non farmacologici e farmacologici in questo campo è destinato a crescere nel prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farkas J., von Haehling S., Kalantar-Zadeh K., Morley J.E., Anker S.D., Lainscak M. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2013, 4:173-178
2. Morley J.E., Malmstrom T.K. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am* 2013, 42:391-405
3. Morley J.E., von Haehling S., Anker S.D., Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:5-8
4. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age. Ageing* 2010, 39:412-423
5. Lee W.J., Liu L.K., Peng L.N., Lin M.H., Chen L.K. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2013, 14:521-527
6. Morley J.E. Weight loss in older persons: new therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des* 2007, 13:3637-3647
7. Argiles J.M., Anker S.D., Evans W.J., et al. Consensus on cachexia definitions. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2010, 11:229-230
8. Argiles J.M., Busquets S., Lopez-Soriano F.J., Costelli P., Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2012, 3:73-76
9. Cadore E.L., Izquierdo M. New strategies for the concurrent strength-, power-, and endurance-training prescription in elderly individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2013, 14:623-624
10. Singh N.A., Quine S., Clemson L.M., et al. 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
11. Cavalheri V., Tahirah F., Nonoyama M., Jenkins S., Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer - a Cochrane systematic review. *Cancer. Treat. Rev* 2014, 40:585-594
12. Gould D.W., Lahart I., Carmichael A.R., Koutedakis Y., Metsios G.S. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2013, 4:111-124
13. Fragala M.S., Jajtner A.R., Beyer K.S., et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:139-148
14. Boppart M.D., De Lisio M., Zou K., Huntsman H.D. Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Front. Physiol* 2013, 4:310
15. Tieland M., van de Rest O., Dirks M.L., et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2012, 13:720-726
16. Bauer J., Biolo G., Cederholm T., et al. 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, 14:542-559
17. Milne A.C., Potter J., Vivanti A., Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2009, 2:CD003288
18. Van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Broekhuizen R., et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2010, 11:179-187
19. Rozentryt P., von Haehling S., Lainscak M., et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2010, 1:35-42
20. Neelemaat F., Bosmans J.E., Thijs A., Seidell J.C., van Bokhorst-de van der Schueren M.A. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:295-301
21. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R., Gonzalez Perales J.L., Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2013, 3:CD004310
22. Karcic E., Philpot C., Morley J.E. Treating malnutrition with megestrol acetate: literature review and review of our experience. *J. Nutr. Health. Aging* 2002, 6:191-200
23. Wen H.S., Li X., Cao Y.Z., et al. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy* 2012, 58:461-467
24. Yeh S.S., Schuster M.W. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int. J. Nanomedicine* 2006, 1:411-416
25. Jatoi A., Windschitl H.E., Loprinzi C.L., et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J. Clin. Oncol* 2002, 20:567-573
26. Schoedel K.A., Harrison S.J. Subjective and physiological effects of oromucosal sprays containing cannabinoids (nabiximols): potentials and limitations for psychosis research. *Curr. Pharm. Des* 2012, 18:5008-5014
27. Morley J.E. End-of-life care in the nursing home. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:77-83
28. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J., et al. 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, 95:639-650
29. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009, 54:919-927
30. Chapman I.M., Visvanathan R., Hammond A.J., et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am. J. Clin. Nutr* 2009, 89:880-889
31. Dalton J.T., Barnette K.G., Bohl C.E., et al. 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, 2:153-161

32. Dobs A.S., Boccia R.V., Croot C.C., et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet. Oncol* 2013, 14:335-345
33. Dalton J.T., Taylor R.P., Mohler M.L., Steiner M.S. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2013, 7:345-351
34. Morley J.E., Farr S.A. Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition* 2008, 24:815-819
35. Argiles J.M., Stemmler B. The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert. Opin. Biol. Ther* 2013, 13:67-76
36. Miyazaki T., Tanaka N., Hirai H., et al. Ghrelin level and body weight loss after esophagectomy for esophageal cancer. *J. Surg. Res* 2012, 176:74-78
37. White H.K., Petrie C.D., Landschulz W., et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009, 94:1198-1206
38. Adunsky A., Chandler J., Heyden N., et al. MK-0677 (ibutamoren mesylate) for the treatment of patients recovering from hip fracture: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb study. *Arch. Gerontol. Geriatr* 2011, 53:183-189
39. Ebner N., Steinbeck L., Doehner W., Anker S.D., 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
40. Chasen M., Hirschman S.Z., Bhargava R. Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:62-67
41. Elkina Y., von Haehling S., Anker S.D., Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2011, 2:143-151
42. Morley J.E. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Curr. Pharm. Des* 2009, 15:3384-3395
43. Attie K.M., Borgstein N.G., Yang Y., et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle. Nerve* 2013, 47:416-423
44. Machado P., Brady S., Hanna M.G. Update in inclusion body myositis. *Curr. Opin. Rheumatol* 2013, 25:763-771
45. Sumukadas D., Witham M.D., Struthers A.D., McMurdo M.E. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *C.m.a.j* 2007, 177:867-874
46. Peters R., Beckett N., Burch L., et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age. Ageing* 2010, 39:609-616
47. Stewart Coats A.J., Srinivasan V., Surendran J., et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2011, 2:201-207
48. Coats A.J. Novel beta blockers. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe 2013, p.51.
49. Malik F. Fast skeletal muscle troponin activators and their application to disease-preclinical characterization. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe, 2013, p.50.
50. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J., et al. Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 2013, 155:1624-1638
51. Chen Y.F., Wu C.Y., Kirby R., Kao C.H., Tsai T.F. A role for the C1SD2 gene in lifespan control and human disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2010, 1201:58-64
52. Sabbah M.N. Long-term therapy with Bendavia (MTP-131), a novel mitochondria-targeting peptide, normalizes skeletal muscle fiber type composition in dogs with chronic heart failure. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe, 2013, p.54.
53. Anker S.D., Coats A.J., Morley J.E., et al. Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:1-3