



Derleme

Ankara Med J, 2020;(4): 1099-1111// doi 10.5505/amj.2020.92260

Yaşlılarda Kırılganlık Sendromu ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Frailty Syndrome in the Elderly and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

 Pelin Cin¹,  Nihal Büyükuşlu²

¹İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Pelin Cin (e-posta: p.cin@iku.edu.tr)

Geliş Tarihi: 31.08.2020 // Kabul Tarihi: 03.12.2020



Öz

Kırılgnlık sendromu, yaşlanan nüfusun en önemli sorunlarından biridir. İnflamatuar süreçlerin düzensizliği, oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu ve hücrenel yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik etkenler, sendromun patofizyolojisini oluşturur. Sosyodemografik özellikler, psikolojik durumlar, beslenme durumu, fiziksel aktivite eksikliği ve mevcut komorbiditeler kırılgnlığı etkileyen faktörlerdir. Omega-3 çoklu doymamış yağ asidinin (ÇDYA) akut veya kronik hastalığı olan yaşlılarda anti-inflamatuar etkisi sayesinde yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu derlemenin amacı, diyet kaynaklı veya destek olarak verilen omega-3 ÇDYA'nın yaşlı bireylerde kas kütlesi ve kas gücü, inflamatuvar biyobelirteçler ve fonksiyonel kapasitedeki rolüne ilişkin kanıtları incelemek ve değerlendirmektir. Yapılan araştırmalar, omega-3 ÇDYA'nın pre-kırılgnlık dönemde olan yaşlı bireylerde sendromun seyrini iyileştirici etki gösterebileceğini desteklemektedir. Kırılgnlık evresinde olan yaşlılarda diyet kaynaklı veya destek olarak verilen omega-3 ÇDYA'nın etkileri tartışmalıdır. Tüm araştırmalar, sarkopeni ve kırılgnlık gelişimini önlemek için rutin olarak beslenme durumunun kontrol edilmesi ve gerekli diyet müdahalelerinin yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kırılgnlık, sarkopeni, yaşlı, yağ asitleri, omega 3.

Abstract

Frailty syndrome is one of the most important problems of the aging population. Various pathophysiological factors constitute the pathophysiology of the syndrome, including dysregulation of inflammatory processes, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and cellular aging. Sociodemographic characteristics, psychological conditions, nutritional status, lack of physical activity, and existing comorbidities are factors that affect frailty. Omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) is known to have beneficial effects in the elderly with acute or chronic diseases due to its anti-inflammatory effect. The purpose of this review is to examine and evaluate the evidence for the role of dietary or supplemental omega-3 PUFA in muscle mass and muscle strength, inflammatory biomarkers, and functional capacity in elderly individuals. Studies support that omega-3 PUFA may improve the course of the syndrome in pre-frailty older adults. The effects of dietary or supplemental omega-3 PUFA in frail elderly are controversial. All studies emphasize the importance of routinely controlling nutritional status and making the necessary dietary interventions to prevent the development of sarcopenia and frailty.

Keywords: Frailty, sarcopenia, aged, fatty acids, omega 3.

Giriş

Dünya genelinde meydana gelen demografik dönüşümlerin büyük çoğunluğu yaşlı nüfusun artması ile ilgilidir. Birleşmiş Milletler'in raporuna göre, dünya nüfusu içerisinde 65 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısı 2019'da 703 milyonu geçmiştir ve 2050 yılında 1,5 milyara yaklaşması beklenmektedir. Yine aynı rapora göre, 2019 yılında Türkiye'de 65 yaş ve üzeri bireylerin genel popülasyona oranı %8,7 oranındadır.¹

Vücut kompozisyonu yaş ilerledikçe değişikliğe uğrar. Yaşlanma, kas kütlelerinin kademeli olarak azalmasıyla ilişkilidir (50 yaşından sonra, yılda %1-2 oranında) ve kas kütlelerindeki bu değişime sıklıkla kas gücünün azalması ve/veya fiziksel performansın bozulması eşlik eder. Meydana gelen bu değişiklikler, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek yaşlı bireylerin işlevsel bağımsızlığına bir tehdit oluşturmaktadır.² Genel nüfusun yaşlanması ve hareket kabiliyeti kısıtlı yaşlıların oranının yüksek olması nedeniyle, fiziksel fonksiyon kaybını geciktirebilecek veya önleyebilecek değiştirilebilir faktörlerin belirlenmesi, yaşlıların bağımsızlığını ve yaşam kalitesini artırmak için önemlidir.³

İlerleyen yaşla birlikte fizyolojik değişiklikler, hastalıklar ve/veya yetersiz beslenme gibi nedenlerle ortaya çıkan fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı oluşan güçsüzlük hali kırılabilirlik sendromu olarak tanımlanmaktadır.⁴ Çok sayıda birbiriyle ilişkili fizyolojik sistem bozukluğu olarak tanımlanan kırılabilirlik; hareketsizlik, yorgunluk, vücut ağırlığı kaybı ve kas gücü zayıflığı ile karakterizedir ve düşme, sakatlık, hastaneye yatış ve mortalite gibi riskleri artırır.⁵ Kırılabilirliği tanımlamak için Fried ve ark. tarafından geliştirilen kırılabilirlik fenotipi, vücut ağırlığı kaybı, bitkinlik, halsizlik, yavaş yürüme hızı ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri olmak üzere beş fiziksel kriteri göz önünde bulundurur. Bunlardan en az üçü karşılandığında 'kırılabilir' tanısı konur, bir veya iki kriter varlığında ise birey 'pre-kırılabilir' olarak değerlendirilir.⁴ Kayseri ilinde yürütülen ve 906 hastanın dahil edildiği bir araştırmada, kırılabilirlik skalasına göre bireylerin %10'u (kadınların %14,6'sı ve erkeklerin %5,4'ü) kırılabilir ve %45,6'sı pre-kırılabilir olarak saptanmıştır.⁶ İzmir ilinde yürütülen bir araştırmada ise, 60 yaş üzeri bireylerde geriatrik sendrom varlığı değerlendirilmiştir. Araştırmaya katılan ve kırılabilirlik sendromu değerlendirilmesi yapılan 402 hastanın %24,6'sının kırılabilir olduğu saptanmıştır. Hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde ≥ 80 yaş üzeri bireylerin kırılabilirlik prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür.⁷ Türkiye'nin birden fazla ilini kapsayan bir araştırmada ise kırılabilirliğin ilişkili risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, sedanter yaşam, komorbiditelerin varlığı, polifarmasi, malnütrisyon, evden dışarıya çıkmamak, son bir yıl içerisinde en az bir kez acile başvurmak ve hastane yatış öyküsü olduğu saptanmıştır.⁸

Kırılabilirlik sendromu, dinamik homeostaz kaybına, fizyolojik rezervin azalmasına, morbidite ve mortalite için artmış riske yol açan çok sistemli düzensizliklerle karakterizedir. Bu durum genellikle stres faktörlerine uyumsuz yanıt ile kendini gösterir, bu da fonksiyonel düşüşe ve diğer ciddi olumsuz sağlık sonuçlarına doğru

kısır bir döngüye yol açar.⁹ Literatüre göre, kırılgnlık sendromunun patogeneğinde, kas-iskelet sistemi ve endokrin sistemindeki kronik inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonunu kapsayan önemli çok sistemli patofizyolojik süreç yer alır. Kronik inflamasyon muhtemelen diğler ara patofizyolojik süreçlerle doğrudan ve dolaylı olarak kırılgnlığa katkıda bulunan temel bir mekanizmadır. Potansiyel etiyolojik faktörler arasında ise, genetik/epigenetik ve metabolik faktörler, çevresel ve yaşam tarzı stres faktörleri ve akut ve kronik hastalıklar yer alır (Şekil 1).¹⁰ Beyin, endokrin sistemi, bağışıklık sistemi ve iskelet kası, içsel olarak birbirleriyle ilişkilidir ve kırılgnlığın gelişiminde en çok incelenen organ sistemleridir. Solunum, kardiyovasküler, böbrek ve hemopoitik ve pıhtılaşma sistemlerinde fizyolojik rezerv kaybı da kırılgnlık sendromu ile ilişkilendirilmiştir ve beslenme durumu da aracı bir faktör olabilmektedir.⁵

İleri yaştaki bireylerin (>85 yaş) dörtte üçünde kırılgnlık olduğu tahmin edilmektedir ve bu bireylerde düşme, sakatlık, uzun süreli bakım ve ölüm riski önemli ölçüde artırmıştır. Bu nedenle, yaşlanan nüfusun bağımsız kalmasını sağlamak küresel bir önceliktir. Yaşlı yetişkinlerde bağımsızlığı korumanın temel bir unsuru, kas kütlesi ve gücü ile birlikte hareketliliğın korunmasıdır.⁵ Yiyecek ve içecek alımı, yaşlanan bireylerin sağılığını korumak için önemli olabilecek değıştirilebilir bir faktördür. Egzersiz ve yüksek protein alımı dahil olmak üzere kırılgnlıkla ilgili birtakım yaşam tarzı müdahaleleri araştırılmıştır. Yapılan son araştırmalar, lösin, D vitamini ve balık kaynaklı omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) desteğı dahil olmak üzere kas kaybını önlemek veya azaltmak için bu tür müdahalelere odaklanmıştır.¹¹

Araştırmalar kırılgnlığın hangi mekanizmalar ile geliştiğı, nasıl önlenebileceğı veya güvenilir bir şekilde tespit edilebileceğı ile ilgili soruları gündeme getirmektedir. Bu derleme makalenin amacı, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin kırılgnlık fenotipleri üzerine olan etkilerini güncel literatüre dayandırarak araştırmaktır.

Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

İnsan vücudunda sentezlenemeyen ve yiyecekler yoluyla alınması gereken yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denir. Bu yağ asitleri α -linolenik asit (ALA, 18:3) ve linoleik (LA, 18:2) asittir. Linoleik yağ asidi kanola, soya fasulyesi, mısır ve ayçiçek yağı gibi pek çok bitki tohumu ve bitkisel yağlarda, linolenik yağ asidi ise keten, chia ve kanola gibi bazı yağlı bitkilerin tohumlarında ve deniz ürünlerinde bulunmaktadır. LA ve ALA'nın yiyeceklerle alınması durumunda memelilerde sentezlenemeyen linoleik asitten elongasyon ve desatürasyon sonucu omega-6 yağ serisi olan araşidonik yağ asidi (20:4 n-6), α -linolenik asitten ise eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5 n-3), dokozapentaenoik asit (22:5 n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6 n-3) gibi omega-3 serisi yağ asitleri sentezlenmektedir.¹²

Diyetteki LA ve ALA'nın doku omega-3 ve omega-6 ÇDYA düzeylerini korumada önemli roller oynadığı tespit edilmiştir. Araşidonik asit, EPA ve DHA, fosfolipitlerin veya gliseritlerin gliserol omurgasının hidroksil grupları

ile esterleştirildikten sonra fosfolipitlerde veya nötr gliseritlerde esterleştirilmiş formda depolanır. LA ve ALA, çeşitli proinflatuar ve antiinflatuar eikosanoid sınıflarının üretilmesinden kritik derecede sorumludur. Eikosanoidler, siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2), lipoksijenaz (5-LOX ve 15-LOX) ve epoksijenazlar (sitokrom P450 veya CYP) tarafından türetilen biyoaktif sinyal lipitleridir. Araşidonik asit, 2. seri prostaglandinler PGE 2, PGI 2), 4. seri lökotrienler (LTB 4, LTC 4, LTE 4) ve 2. Seri tromboksanların (TXA 2, TXB 2) öncü maddesi iken (bu bileşikler pro-inflatuar bileşiklerdir); EPA ve DHA ise anti-inflatuar özelliklere sahip 3. seri prostaglandinler ve tromoboksanlar (TXA 3, PGE 3, PGI 3) ile 5. seri lökotrienlerin (LTB 5, LTC 5, LTE 5) öncü yağ asididir.¹³

Anti-inflatuar ve pro-inflatuar eikosanoidlerin üretiminde omega-6 ve omega-3 ÇDYA'ların rekabet eden rolleri nedeniyle, sağlığı korumak için bu yağ asitlerinin dengeli alınması gerekmektedir. Sağlık yararları için önerilen omega-6/omega-3 yağ asidi oranı 1:1-2:1'dir.¹²

Kırılgnlıkla İlişkili Beyin ve Endokrin Fonksiyonundaki Değişiklikler ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Yaşlanma, beyindeki karakteristik yapısal ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Çoğu kortikal bölgedeki nöronların kaybı düşüktür, ancak hipokampal piramidal nöronlar gibi yüksek metabolik talepleri olan nöronlar, sinaptik fonksiyon, protein taşınması ve mitokondriyal fonksiyondaki değişikliklerden olumsuz etkilenebilmektedir.¹⁴ Yaş arttıkça beyindeki mikroglia hücrelerinde hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Toplam glia hücre popülasyonunun %10'unu oluşturan mikroglia hücreleri, santral sinir sisteminin immün hücre popülasyonudur ve beyin hasarı, lokal ve sistemik inflamasyondan etkilenmektedir. Yaşlanma ile birlikte mikrogliaların inflamasyona karşı yanıtları fazla olmaktadır ve nöron hasarına ve ölümüne neden olmaktadır.¹⁵ Mikrogliaların patolojik yanıtları deliryum gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve deliryumda olan kırılgn yaşlılarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Eeles ve ark. tarafından planlanan ve 273 hasta ile yürütülen bir araştırmada, kırılgn yaşlılarda deliryum gelişimi kırılgn olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmada ayrıca deliryum geliştikten sonra kırılgn grubunda ortalama yaşam süresi 88 gün iken kırılgn olmayanlarda 359 gün olarak bulunmuştur.¹⁷ Çok sayıda araştırmanın analiz edildiği bir meta-analiz çalışmasına göre, bilişsel bozukluk riski açısından kırılgn yaşlıların, kırılgn olmayan yaşlılara göre daha fazla risk altında olduğunu doğrulamıştır. Kırılgnlık durumu en çok demans riski ile ilişkili görünmektedir. Kırılgnlık, demans için bir risk faktörü olabilir ve erken bilişsel bozuklukta değiştirilebilen önemli bir hedef olabilir.¹⁸

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, bellek, bilişsel işlev, sinaptik iletim ve nöroplastisite gibi beyin fonksiyonlarının çeşitli yönlerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsan beyninin %60'ı yağ asitlerinden oluşurken, bu yağ asitlerinin %20 ile %30'unun DHA olduğu bilinmektedir. Beyin ve omurilik hücrelerinde, DHA esas olarak plazma membranlarının fosfolipitlerine ve hücrel organellerin membranlarına dahil edilir.

DHA, serebral gri maddenin sinir uçlarının fosfolipitlerinde bol miktarda bulunur ve burada merkezi sinir sisteminin gelişimi, bakımı ve işlevinde belirleyici bir rol oynar. Çok sayıda deneysel, epidemiyolojik ve klinik araştırmanın sonuçları, fosfolipitlerde bulunan yağ asitleri tipinin (omega-3 veya omega-6) büyük ölçüde diyetin yağ asidi bileşimine bağlı olduğunu göstermiştir.¹⁹

Yapılan bir araştırmaya göre, omega-3 ÇDYA desteğinin, yüksek mobilite grup kutusu 1 proteini / nükleer faktör kabba B (NF-κB) yolağının Sirtüin 1 aracılı deasetilasyonu yoluyla mikroglial polarizasyonu modüle ederek inflamatuvar yanıtı hafiflettiği ve travmatik beyin hasarını takiben nöroprotektif etkilere yol açtığı görülmüştür.²⁰ BV-2 hücrelerinden lipopolisakkarit kaynaklı nitrik oksit ve interlökin-6 (IL-6) salınımını inhibe etme yeteneğine dayanarak besin ögesi kombinasyonlarının anti-inflamatuvar etkisini araştıran bir çalışmada ise, omega-3 yağ asitleri, A vitamini ve D vitamininin birlikte kullanımının BV-2 hücreleri tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını daha güçlü azaltabildiği gösterilmiştir.²¹

Beyin ve endokrin sistemi, çeşitli homeostatik hormonların sinyallenmesi yoluyla metabolizmayı ve enerji kullanımını kontrol eden hipotalamik-hipofiz eksenini aracılığıyla bağlantılı iki sistemdir. Mevcut kanıtlar, hipotalamik-hipofiz ekseninin yaşlanma ve kırılabilirliğin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Glukokortikoid sekresyonunun düzenlenmesi, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sinyalizasyonu ve androjen üretimi gibi hormonal sistemlerdeki eksiklikler, olumsuz yaşlanma profilleri ve kırılabilirlikle ilişkili olması nedeniyle önemlidir.²² Cinsiyet steroidleri ve IGF-1, iskelet kası metabolik düzeni için gereklidir. Örneğin, menopoz sonrası kadınlarda yaşa bağlı hızlı östrojen azalması ve yaşlı erkeklerde testosteronun kademeli olarak azalması kas kütlesi ve kas gücünde azalmaya yol açar. Dolaşımdaki cinsiyet hormonu dehidroepiandrosteron sülfat ve büyüme hormonunun bir sinyal hedefi olan IGF-1, kırılabilir olan yaşlı yetişkinlerde düşük seviyededir. Kortizol ve D vitamini de dahil olmak üzere diğer birçok hormon, yaşlılarda kırılabilirlik sendromu ile de ilişkilendirilmiştir.²³

Kırılabilirlikle İlişkili İmmün Sistemdeki Değişiklikler ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Yaşlanma ile ilişkili olarak kök hücre sayısında azalma, T hücre farklılaşmasında azalma, B hücrelerinin antikor cevabında düşüş, nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerinin fagositoz kapasitesinde azalma gibi immün sistemde oluşan değişiklikler meydana gelebilmektedir.²⁴ Uzun süren düşük dereceli inflamasyon, kırılabilirlik patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. IL-6, C reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve güçlü bir pro-inflamatuvar aracı olan CXC kemokin ligand-10 dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinler bağımsız olarak kırılabilirlik ile ilişkilendirilmiştir.⁵

Omega-3 ÇDYA'nın lökosit kemotaksisini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltabileceği ve böylece lökosit-endothel etkileşimlerini, prostaglandinler ve lökotrienler gibi eikosanoidlerin üretimini ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabileceği birçok araştırmada gösterilmiştir. Araştırma verilerinin büyük oranında,

omega-3 ÇDYA'nın diyet ile alımının yüksek olması ya da serum seviyelerinin yüksek olmasının dolaşımdaki CRP ve IL-6 seviyeleri ile ters orantıda ilişkili olduğunu göstermiştir.²⁵

Kırılgenlikle İlişkili Kas-İskelet Sistemindeki Değişiklikler ve Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

İskelet kası, egzersiz ve besin ögesi varlığına yanıt olarak fenotipini değiştirme kapasitesine sahip bir dokudur. Yaş ilerledikçe, iskelet kası direnç egzersizi ve protein alımı gibi anabolik uyarılara daha az yanıt verir. Anabolik uyarılara karşı "anabolik direnç" olarak adlandırılan bu azalmış duyarlılığın, yaşla birlikte kas kütesinin yavaş yavaş kaybı olan sarkopeni etiyojisinde rol oynadığı düşünölmektedir.²⁶ Zayıflık ve yavaş motor performansının kırılgenlik sendromunun temel özellikleri olduğu göz önüne alındığında sarkopeni, kırılgenliğe önemli bir patofizyolojik temel oluşturur. Sarkopeni, kronik hastalıklar varlığında daha da şiddetlenebilir ve sakatlığa neden olabilir. Etiyojisi arasında alfa motor nöronlarda yaşa bağlı değişiklikler, tip I kas lifleri, kas atrofisi, yetersiz beslenme, büyüme hormonu seviyeleri, cinsiyet-steroid hormon seviyeleri ve fiziksel aktivite yetersizliği yer alır.²⁷ Yaşlı bireylerde dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokinlerin yükselmesi, uydu hücre farklılaşmasını ve füzyonunu bozarak ve NF-κB aktivasyonunu artırarak kas rejenerasyonunu olumsuz etkiler. Bu mekanizma ile kırılgenlik sendromunun osteopeni ve osteoporoz ile doğrudan ilişkileri olduğu gösterilmiştir.²⁸

Merkezi ve periferik sinirler baskın olarak çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşur. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri nöronların, sinir uçlarının, miyelin ve kas hücre zarlarının ayrılmaz bir bileşenidir.²⁹ Omega-3 ÇDYA'nın iskelet kası üzerindeki anabolik rolünün, pro-inflamatuar sitokinlerde, miyosteatozda ve insülin duyarlılığında bir iyileşme, mitokondriyal reaktif oksijen türü emisyonunda azalma ve mTOR-p70S6k sinyal yolu yoluyla kas protein sentezinin uyarılmasından kaynaklandığı düşünölmektedir.³⁰⁻³²

Uzun zincirli omega-3 ÇDYA'nın diyet ile yüksek alımı, inflammatuar hücre fosfolipitlerinde bu yağ asitlerinin oranının artmasına neden olur. Değişen eikosanoid üretimi yoluyla omega-3 ÇDYA, inflammatuar süreçleri etkileyebilir, ancak hücre sinyallemesi ve gen ekspresyonu üzerinde eikosanoid aracılı olmayan etkiler de sergilerler. Bu nedenle, EPA ve DHA'nın anti-inflamatuar etkilerinin kas kaybını önleme de önemli rol oynadığı düşünölmektedir.³³

Merkezi sinir sistemi, hücresel ve hücresel olmayan bileşenlerin yapısına ve işlevine katılan yüksek miktarlarda EPA ve DHA içerir. Bu yağ asitlerinin sarkolemma iyon kanallarının modölyasyonu yoluyla hem genç hem de yaşlı bireylerde sinir iletim hızını arttırdığı ve bunun da kasın kasılma aktivitesini geliştirdiğı bilinmektedir.³⁴

Direnç egzersizi ve protein alımının kombinasyonunun kas protein sentezi oranlarını maksimum düzeyde uyardığı ve ayrıca genç bireylerde uydu hücre aktivitesinde ve içeriğinde artışlara yol açtığı bilinmektedir.

Özellikle, amino asitlerle birleştirildiğinde, omega-3 ÇDYA'nın hem gençlerde hem de yaşlılarda kas protein sentezi oranlarını tek başına amino asit alımından daha fazla arttırdığı gösterilmiştir.³⁵

Uydu hücreler sarkolemma ve endomisyum arasında yerleşmiş olan iskelet kasına özgü kök hücrelerdir. Normal koşullarda iskelet kasının rutin büyümesi ile tamir ve yenilenme işlemleri için gerekli çekirdeği sağlamakla görevli olan bu hücreler, yaralanan kasta gözlenen verimli ve hızlı rejenerasyonun temel sorumlusudur. Aktivasyonları üzerine, uydu hücreleri hücre döngüsüne girer, çoğalır ve mevcut kas liflerine kaynaşmadan önce miyogenez adı verilen bir süreçte miyoblastları ve miyositleri farklılaştırır. Hormonlar ve inflamatuvar belirteçler gibi dolaşımdaki sistemik faktörler uydu hücresi aktivasyonunu olumlu ve olumsuz yönde etkileyebilir. Örneğin, büyüme farklılaşma faktörü 11 proteini ve miyostatin gibi dolaşımdaki büyüme faktörlerinin yanı sıra TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler yaşla birlikte artar ve insan iskelet kasındaki uydu hücrelerinin rejeneratif kapasitesini bozar. Anti-inflamatuvar özelliklerine sahip omega-3 ÇDYA, sistemik inflamasyonu azaltarak yaşlanma sırasında uydu hücresine karşı duyarlılığı artıran sistemik bir ortamın oluşmasını sağlar.³⁶

Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitlerinin Kırılgnlık Sendromu Üzerindeki Etkileri

Omega-3 yağ asitlerinin kas kütlesinin korunmasında anti-inflamatuvar etkileri sayesinde önemli yere sahip olduğu düşünülmektedir. Diyetle alınan omega-3 yağ asitleri ve kas fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların sonuçları tartılmalı olduğundan konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Kırılgnlık Sendromu ve omega-3 ÇDYA ile ilgili insanlar üzerinde yapılan güncel araştırmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Yapılan bir araştırma, diyet alımının objektif bir biyobelirteci olan yüksek plazma omega-3 ÇDYA seviyelerinin, sağlıklı yaşlı yetişkinlerde başlangıçta ve 3 yıl sonunda daha iyi fiziksel performans ve yürüyüş hızı ile ilişkili olduğunu ayrıca fiziksel performans kaybına karşı koruyucu etki gösterdiğini vurgulamıştır.³⁷ Başka bir araştırmaya göre, kırmızı kan hücrelerindeki toplam EPA ve DHA miktarını ifade eden omega-3 indeksi biyobelirteci düşük olan bireylerin, omega-3 indeksi yüksek olan bireylere göre fiziksel fonksiyonların performansına dayalı test sonuçlarının daha kötü olduğunu açığa çıkarmış, ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.³⁸

Del Brutto ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir araştırmada, ≥ 60 yaş 363 sağlıklı bireyin yağlı balık tüketimi ile kırılgnlık sendromu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Araştırmada, haftada ortalama $8,8 \pm 5,2$ porsiyon balık tüketen bireylerin ortalama Edmonton Kırılgnlık Skoru (EKS) $5 \pm 2,8$ puan olarak tespit edilmiştir. Yağlı balık tüketimi arttıkça, ortalama EKS skoru 60-69 yaşları arasındaki bireylerde aşamalı olarak azalırken, 70 yaşlarındaki bireylerde değişikliğe rastlanmamıştır.³⁹ Yaşlı bireylerde 5 yıllık takip süresinde hareket yetersizliği ve yürüme hızı düşüşü ile plazma fosfolipit omega-3 ve omega-6 ÇDYA'lar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir araştırma yapılmıştır. Araştırmanın sonuçlarında, plazma omega-3 ÇDYA'nın ve DHA'nın,

yalnızca sağlıklı yaşlı kadınlarda beş yıl sonra mobilite yetersizliği riskinde azalma ile ilişkili olduğu, omega-6 ÇDYA ile hareketlilik özürülülüğü veya yürüyüş hızındaki düşüş riski arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur.⁴⁰

Smith ve ark. yapmış olduğu bir araştırmada balık yağı kaynaklı omega-3 ÇDYA desteğinin 60-85 yaş arası erkek ve kadınlarda kas hacmi, gücü ve ortalama izokinetik güç üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmada, 4 g/gün omega-3 ÇDYA desteğinin (1,86 g EPA, 1,5 g DHA) 6 ay sonunda toplumda yaşayan 60-85 yaş arası yaşlı yetişkinlerde el kavrama gücünde 2,3 kg, uyluk kas hacminde %3,6 oranında bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, yaşlanmayla ilişkili kas kütlesi ve fonksiyon düşüşünün omega-3 ÇDYA desteği ile azaltılabileceğini vurgulamıştır.⁴¹ Benzer bir araştırmada ise, yaş ortalaması 66 yıl olan 24 kadın bireye 12 hafta boyunca 3g/gün EPA ve DHA desteği verilmiştir. Araştırma sonucunda, müdahale grubunda plasebo grubuna (zeytinyağı) kıyasla bazal metabolizma hızında %14, egzersiz sırasında enerji harcamasında %10, yağsız kas kütlesinde %4 ve fonksiyonel kapasitede %7 oranında artış görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak balık yağı desteğinin sağlıklı yaşlı kadınlarda yaşa bağlı fiziksel ve metabolik değişiklikleri iyileştirmek için bir strateji olabileceği önerilmiştir.⁴² Omega-3 ÇDYA desteğinin, kas kütlesi azalmış 50 yaşlı bireyde vücut kompozisyonu, kas gücü ve fiziksel performansa etkisinin araştırıldığı bir araştırmada müdahale grubuna (n=30) 12 hafta boyunca 1,3 g/gün omega-3 ÇDYA+10 mg E vitamini desteği verilmiştir. Araştırma sonucunda müdahale ve kontrol grubu kıyaslandığında, omega-3 ÇDYA desteğinin gruplar arasında kas kütlesi, el kavrama gücü ve kalk yürü testi sonuçlarına etkisinin olmadığı bulunmuştur.⁴³

Yaşlı kırılğan kişilerde León-Muñoz ve ark. yapmış oldukları araştırmada yüksek omega-3 alımı ile düşük kırılğanlık gelişme riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu açıklamıştır. İki yıllık geniş bir kohort araştırmasıyla, yazarlar hem bu yağ asitlerinin koruyucu rolünü hem de Batı diyetinin zararlı etkisini vurgulamıştır.⁴⁴ Buna paralel olarak Hutchins-Wiese ve ark., kırılğan bireylere günlük 2,4 g doz eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit veya bir plasebo ile destek veren 6 aylık bir araştırma gerçekleştirmiştir. Araştırma verileri, balık yağı grubunda yürüme hızında bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, yazarlar ayrıca diyetle antioksidan alımının (selenyum ve C vitamini) fiziksel performansı iyileştirmek için balık yağı ile etkileşime girebileceğini öne sürmüşlerdir.⁴⁵

Strike ve ark. yapmış oldukları araştırmada, kırılğanlık semptomlarını azaltmak için omega-3 desteğini kullanmıştır. Müdahale grubunda olan katılımcılara, DHA, EPA ve diğer besin maddelerinden (fosfatidilserin, d-α tokoferol, folik asit ve B12 vitamini) oluşan destek verilmiştir. Altı aylık bir müdahalenin ardından plasebo grubuna göre müdahale grubundaki kırılğan kadınlarda, psikomotor reaksiyonlarda iyileşme sağlanarak hareketliliğin geliştiği gösterilmiştir.⁴⁶

Tablo 1. Kırılgenlik Sendromu ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ile ilgili insan araştırmaları

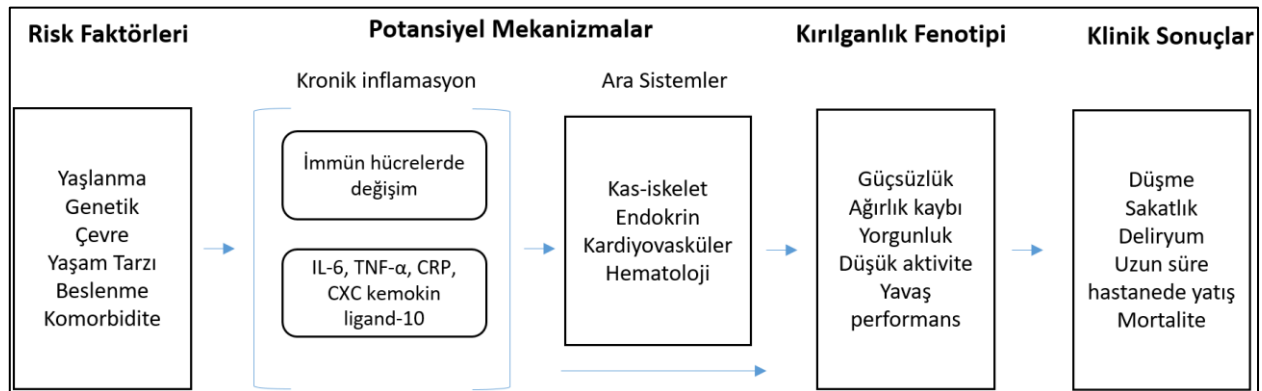
Araştırma tasarımı	Araştırmanın Amacı	Süre / Örneklem	Müdahale	Araştırma Sonucu	Kaynak
Kesitsel araştırma	Yağlı balık tüketimi ile kırılgenlik arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	≥60 yaş 363 sağlıklı birey, %57 kadın Ortalama yaş 70,8 yıl	-	Bireylerin haftada ortalama balık porsiyonları 8,8 ± 5,2 ve ortalama Edmonton Kırılgenlik Skoru 5 ± 2,8 puanıdır. Yağlı balık tüketimi arttıkça, ortalama EKS skoru 60-69 yaşları arasındaki bireylerde aşamalı olarak ↓ 70 yaşlarındaki bireylerde →	39.
Randomize kontrollü çift kör pilot araştırma	ÇDYA'nın kırılgenlik ve fiziksel performans üzerindeki ilişkilerinin araştırılması	6 ay 126 postmenopozal kadın, Ortalama yaş 75 yıl	-2 balık yağı (1,2 g eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA)) (n=85) -2 plasebo (zeytinyağı) kapsülü (n=41)	Balık yağı desteği ile fiziksel performans (yürütme hızı) önemli ölçüde ↑	45.
Randomize kontrollü çift kör pilot araştırma	Birçok besin ögesinin birlikte sinerjik etkisinin kadın bireylerde mobiliteye etkisinin araştırılması	6 ay 60-84 yaş arası postmenopozal 27 kadın birey	-1g DHA, 160 mg EPA, 240 mg Ginkgo biloba, 60 mg fosfatidilserin, 20 mg α-tokoferol, 1 mg folik asit ve 20 ug B12 vitamini (n=15) -Plasebo (n=12)	Çoklu besin ögesi desteği, Yaşlı kadınlarda hareketliliği ↑	46.
Randomize kontrollü çok alanlı araştırma	Kırılgenlik insidansı ile uzun süreli çoklu müdahale (ÇM) ve omega-3 desteği ilişkilerinin değerlendirilmesi	3 yıl ≥70 yaş 1588 toplumda yaşayan kırılgen birey Ortalama yaş 75 yıl	-Bilişsel eğitim, fiziksel aktivite ve beslenme danışmanlığı (ÇM)+ -omega-3 yağ asitleri (n=393) -ÇM + plasebo (n=405) -Yalnızca omega-3 yağ asitleri (800mg DHA, 225 mg EPA) (n=398) -Plasebo (n=392)	Toplumda yaşayan yaşlılarda, uzun süreli yaşam tarzı MI ve omega-3 desteğinin kombinasyonu kırılgenlik seviyesini veya insidansı üzerinde →	47.
Randomize kontrollü çift kör araştırma	Balık yağı kaymakıt omega-3 ÇDYA tedavisinin yaşa bağlı kas kütleli ve fonksiyon kaybını yavaşlatmak için etkinliğinin değerlendirilmesi	6 ay 60-85 yaş arası sağlıklı birey Ortalama yaş 68 yıl	-Omega-3 ÇDYA (4 g/gün, 1,86 g EPA, 1,5 g DHA) grubu (n=29) -Plasebo grubu (n=15)	Omega-3 ÇDYA müdahale grubunda kontrol grubuna kıyasla, -uyuluk kas hacminde %3,6 ↑ -el kavrama gücünde 2,3 kg ↑ -1-RM kas kuvvetinde ↑ -ortalama izometrik gücünde ↑	41.
Randomize kontrollü tek kör araştırma	Balık yağı desteğinin fiziksel performansa ve diğer bileşenlere etkisinin araştırılması	12 hafta 24 kadın birey Ortalama yaş 66 yıl	-3 g/gün EPA ve DHA desteği alan grup (n=12) -Zeytinyağı alan grup (plasebo) (n=12)	Müdahale grubunda plaseboya kıyasla; -BMH da %1,4 ↑ -egzersiz sırasında enerji harcamasında %10 ↑ -yağsız kat kütlelerinde %4 ↑ -fonksiyonel kapasitede %7 ↑	42.
Randomize kontrollü araştırma	Omega-3 ÇDYA desteğinin, kas kütleli azalmış yaşlılarda vücut kompozisyonu, kas gücü ve fiziksel performansa etkisinin araştırılması	12 hafta Kas kütleli ve performansı düşük 50 yaşlı birey Ortalama yaş 74 yıl	-Müdahale grubu (1,3 g/gün ÇDYA+10 mg E vitamini) (n=30) -Kontrol grubu (n=20)	Araştırma gruplarında; -Kas kütleli → -El kavrama gücü → -Kalk yürü testi →	43.

↑: artış, ↓: azalış, →: değişim yok

Guerville ve ark. tarafından yürütülen bir araştırmada, bilişsel eğitim, fiziksel aktivite ve beslenme danışmanlığını kapsayan çoklu müdahale (ÇM) ve omega-3 desteğinin kırılđanlık insidansı ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Araştırma, ≥ 70 yaş olan 1588 kırılđan birey ile gerçekleştirilmiş olup, bireyler 4 gruba (ÇM + omega-3 yağ asitleri, ÇM + plasebo, yalnızca omega-3 yağ asitleri ve plasebo) ayrılmıştır. Üç yıl süren araştırmanın sonucunda, uzun süreli yaşam tarzı ÇM ve omega-3 desteğinin, yaşlılarda kırılđanlık seviyesi veya insidansı üzerinde etki etmediği gösterilmiştir.⁴⁷

Sonuç ve Öneriler

Nüfus yaşlandıkça, kırılđanlık sendromu prevalansı büyük ölçüde artmaktadır. Bu sendrom, genellikle fonksiyonel (fiziksel ve bilişsel) bir düşüş ile karakterizedir ve yetişkinlik döneminde de başlayabilmektedir. Bugüne kadar, kırılđanlık için iyileştirici bir tedavi mevcut değildir, bu nedenle çabalar semptomların önlenmesi ve hafifletilmesine odaklanmıştır. Kas kütle ve fonksiyonunun korunması, yaşlı yetişkinlerde fiziksel kırılđanlıđın, hareket kabiliyetinin ve bağımsızlık kaybının önlenmesi için kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, etkili olarak tanımlanan müdahaleler fiziksel aktivite ve beslenme müdahaleleridir. Omega-3 yağ asitleri ile ilgili yapılan araştırmalarda pre-kırılđanlık dönemde yararlı etki gösterebileceği desteklenmiş olsa da, kırılđanlık tanısı konulan bireylerin hastalığın yönetimi evresinde omega-3 yağ asidi desteği verilmesinin olumlu etki göstermediğini ifade eden araştırmalar mevcuttur. Sonuç olarak, sarkopeni ve kırılđanlık gelişimini önlemek için rutin olarak beslenme durumunun kontrol edilmesi ve gerekli diyet müdahalelerinin yapılması önerilmektedir.



şekil 1. Kırılđanlık sendromunun patogenezi ve klinik etkileri¹⁰

Kaynaklar

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019 [Internet]. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (Erişim tarihi: 11.11.2020)
2. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: A clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 2008;43(7):674-8.
3. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):M255-63.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-57.
5. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381(9868):752-62.
6. Ak S, Maz MM, Mucuk S. The prevalence of frailty and related factors in community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. *Aging Clin Exp Res* 2015;27(5):703-9.
7. Ateş Akbulut E, Kosuva Öztürk Z. Ayaktan Kliniğe Başvuran 60 Yaş Üstündeki Hastalarda Geriatrik Sendrom Prevalansı. *Geriatrik Bilimler Dergisi* 2018;1(1):8-13.
8. Eyigor S, Kutsal YG, Duran E, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult — FrailTURK Project. *Age (Dordr)* 2015;37(3):9791.
9. Viña J, Tarazona-Santabalbina FJ, Pérez-Ros P, et al. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. *Mol Aspects Med* 2016;50:88-108.
10. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: An overview. *Clin Interv Aging* 2014;9:433-41.
11. Lorenzo-López L, Maseda A, De Labra C, et al. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr* 2017;17(1):1-13.
12. Uzdil Z, Saka M. Yağ Asitlerinin İnflamasyonla İlişkili Süreçlere Etkisinin Değerlendirilmesi. *Bes Diy Derg* 2020;48(2):68-74.
13. Saini RK, Keum Y. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci* 2018;203:255-67.
14. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010;464(7288):529-35.
15. Luo X, Ding J, Chen SD. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Mol Neurodegener* 2010;5:12.
16. Van Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, et al. Neuroinflammation in delirium: A postmortem case-control study. *Rejuvenation Res* 2011;14(6):615-22.

17. Eeles EMP, White S V, O'mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing* 2012;41(3):412-6.
18. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2019;6:1-8.
19. Layé S, Nadjar A, Joffre C, Bazinet RP. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: Physiological mechanisms and relevance to pharmacology. *Pharmacol Rev* 2018;70(1):12-38.
20. Chen X, Chen C, Fan S, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF-KB pathway following experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):1-15.
21. Kurtys E, Eisel ULM, Verkuyl JM, et al. The combination of vitamins and omega-3 fatty acids has an enhanced anti-inflammatory effect on microglia. *Neurochem Int* 2016;99:206-14.
22. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):743-52.
23. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(4):403-11.
24. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):79-87.
25. Pansarasa O, Pistono C, Davin A, et al. Altered immune system in frailty: Genetics and diet may influence inflammation. *Ageing Res Rev* 2019;54:100935.
26. Wall BT, Gorissen SH, Pennings B, et al. Aging is accompanied by a blunted muscle protein synthetic response to protein ingestion. *PLoS One* 2015;10(11):1-13.
27. Lipsitz LA. Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *Journals Gerontol-Ser A Biol Sci Med Sci* 2002;57(3):115-25.
28. Sternberg SA, Levin R, Dkaidek S, et al. Frailty and osteoporosis in older women - A prospective study. *Osteoporos Int* 2014;25(2):763-8.
29. Jeromson S, Gallagher IJ, Galloway SDR, Hamilton DL. Omega-3 Fatty Acids and Skeletal Muscle Health. *Mar Drugs* 2015; 13(11): 6977-7004.
30. Gray SR, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of sarcopenia *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21(2):104-9.
31. Lalia AZ, Dasari S, Robinson MM, et al. Influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein metabolism and mitochondrial bioenergetics in older adults. *Ageing (Albany NY)* 2017;9(4):1096-129.
32. Ewaschuk JB, Almasud A, Mazurak VC. Role of n-3 fatty acids in muscle loss and myosteatosis 1. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014;39(6):654-62.
33. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 2017;40:95-119.
34. Lewis EJH, Radonic PW, Wolever TMS, Wells GD. 21 Days of Mammalian Omega-3 Fatty Acid Supplementation Improves Aspects of Neuromuscular Function and Performance in Male Athletes Compared To Olive Oil Placebo. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12(1):1-11.

35. Tachtsis B, Camera D, Lacham-Kaplan O. Potential roles of n-3 PUFAs during skeletal muscle growth and regeneration. *Nutrients* 2018;10(3):1-20.
36. Mackey AL, Rasmussen LK, Kadi F, et al. Activation of satellite cells and the regeneration of human skeletal muscle are expedited by ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory medication. *FASEB J* 2016;30(6):2266-81.
37. Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, et al. Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Res* 2009;12(1):25-32.
38. Fougère B, Barreto PS, Goisser S, et al. Red blood cell membrane omega-3 fatty acid levels and physical performance : Cross-sectional data from the MAPT study. *Clin Nutr* 2018;37(4):1141-4.
39. Del Brutto OH, Mera RM, Ha JE, et al. Dietary oily fish intake and frailty. a population-based study in frequent fish consumers living in rural coastal ecuador (the Atahualpa Project). *J Nutr Gerontol Geriatr* 2019;0(0):1-10.
40. Reinders I, Murphy RA, Song X, et al. Polyunsaturated fatty acids in relation to incident mobility disability and decline in gait speed; The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(4):489-93.
41. Smith GI, Julliand S, Reeds DN, et al. Fish oil derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015;102(1): 115–22.
42. Logan SL, Spriet LL. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for 12 weeks increases resting and exercise metabolic rate in healthy community-dwelling older females. *PLoS One* 2015;10(12):e0144828.
43. Krzymi R, Czepulis N, Lewandowicz M, et al. The Effect of a 12-week omega-3 supplementation on body composition, muscle strength and physical performance in elderly individuals with decreased muscle mass. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(9):10558–74.
44. León-muñoz LM, García-esquinas E, López-garcía E, Banegas JR, Rodríguez-artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults : a prospective cohort study. *BMC Med* 2015; 13: 11.
45. Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, et al. The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J Nutr Heal Aging* 2013;17(1):76-80.
46. Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyal SC. A high omega-3 fatty acid multinutrient supplement benefits cognition and mobility in older women:A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(2): 236–42.
47. Guerville F, de Souto Barreto P, Giudici KV, et al. Association of 3-year multidomain intervention and omega-3 supplementation with frailty incidence. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(8):1700-6.