



Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения

Гриценко О. В.^{1,2}, Груздева О. В.¹, Чумакова Г. А.³, Барбараш О. Л.¹

Синдром остеосаркопенического ожирения подразумевает одновременное ухудшение состояния костей, мышц и избыточного отложения жира, что приводит к системной метаболической дисрегуляции. В настоящее время актуальность проблемы остеосаркопенического ожирения возрастает в связи с глобальным демографическим старением населения, высокой частотой развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, гериатрических синдромов — саркопении и старческой астении в развитых странах современного мира. В связи с этим актуальным является поиск новых методов диагностики данного состояния, включая лабораторные маркеры. В обзоре рассмотрены современные биомаркеры остеосаркопенического ожирения.

Ключевые слова: остеосаркопеническое ожирение, биомаркеры, биохимические маркеры.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

¹ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Груздева О. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной

медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gritzenko.olesia@mail.ru

ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат, ИЛ — интерлейкин, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , BDNF — нейротрофический фактор головного мозга, CAF-C — С-концевой фрагмент агрина, D3-Cr — меченый дейтерием креатин, GDF-15 — фактор роста дифференцировки-15, GDNF — нейротрофический фактор глиальной клеточной линии, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, PIIINP — N-концевой проколлаген III типа.

Рукопись получена 10.08.2023

Рецензия получена 28.09.2023

Принята к публикации 02.10.2023



Для цитирования: Гриценко О. В., Груздева О. В., Чумакова Г. А., Барбараш О. Л. Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5563. doi:10.15829/1560-4071-2023-5563. EDN BTUXAB

Laboratory markers of osteosarcopenic obesity

Gritsenko O. V.^{1,2}, Gruzdeva O. V.¹, Chumakova G. A.³, Barbarash O. L.¹

Osteosarcopenic obesity syndrome involves the simultaneous deterioration of bone, muscle, and excess fat accumulation, resulting in systemic metabolic dysregulation. Currently, the relevance of this problem is increasing due to the global population aging, the high incidence of obesity, type 2 diabetes, sarcopenia and frailty in developed countries of the modern world. In this regard, novel diagnosis methods for this condition, including laboratory markers, should be developed. The review examines modern biomarkers of osteosarcopenic obesity.

Keywords: osteosarcopenic obesity, biomarkers, biochemical markers.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-15-00305 "Pathophysiological features of osteosarcopenic obesity development in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Процессы старения неизбежно сочетаются с многообразными изменениями состава тела. Эту возрастную эволюцию можно описать тремя основными процессами: уменьшение роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз); прогрессирующее снижение мышечной массы; уве-

Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
gritzenko.olesia@mail.ru

Received: 10.08.2023 **Revision Received:** 28.09.2023 **Accepted:** 02.10.2023

For citation: Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Chumakova G. A., Barbarash O. L. Laboratory markers of osteosarcopenic obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5563. doi:10.15829/1560-4071-2023-5563. EDN BTUXAB

личение жировой ткани (саркопения и саркопеническое ожирение) с ее перераспределением в сторону центрального и висцерального накопления жира [1]. Саркопению и остеопороз рассматривают в качестве основных гериатрических синдромов, которые способствуют значительному снижению качества жизни

Ключевые моменты

- Старение сопровождается уменьшением роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз), прогрессирующим снижением мышечной массы, увеличением жировой ткани (саркопения и саркопеническое ожирение).
- В качестве дополнительных диагностических критериев остеосаркопенического ожирения возможно использование сывороточных маркеров метаболизма костной ткани, функционирования мышц и воспаления.

у пациентов пожилого и старческого возраста, создают условия для потери независимости и обуславливают необходимость в длительном уходе, увеличивают частоту госпитализаций и в итоге приводят к неблагоприятным исходам [2]. Значимость проблемы саркопенического ожирения возрастает в связи с глобальным демографическим старением населения, высокой частотой развития ожирения в развитых странах современного мира. В связи с этим крайне актуальным является поиск диагностических маркеров остеосаркопенического ожирения. До настоящего времени диагностика остеосаркопенического ожирения основывалась на клинических, функциональных критериях и параметрах визуализации. Так, для оценки мышечной ткани требуется инвазивная процедура (биопсия мышц), которая является неприемлемой для большинства пожилых людей из-за того, что биобразцы должны быть собраны как минимум в двух временных точках, чтобы определить прогрессирование состояния или эффекты лечения. В связи с этим значительные усилия направлены на изучение и валидацию лабораторных биомаркеров¹, что позволит формировать терапевтическую стратегию.

Остеосаркопеническое ожирение является результатом нарушения регуляции основных метаболических путей из-за провоспалительных факторов и эндокринного дисбаланса, способствующего появлению остеопороза, саркопении и ожирения, а также слабовыраженного хронического воспаления и резистентности к инсулину [3], рисунок 1. В качестве дополнительных диагностических критериев остеосаркопенического ожирения, а также для более глубокого понимания процессов в тканях возможно

¹ Биомаркер определяется как "характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических или патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство". Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95.

Key messages

- Aging is accompanied by a decrease in growth and mineral density of bone tissue (osteopenia and osteoporosis), a progressive muscle decrease, and an increase in adipose tissue (sarcopenia and sarcopenic obesity).
- Serum markers of bone turnover, muscle function and inflammation may be used as additional diagnostic criteria for osteosarcopenic obesity.

использование сывороточных маркеров метаболизма костной ткани, функционирования мышц и воспаления.

Методология исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net. Ключевыми словами для поиска литературных источников были: остеосаркопеническое ожирение, лабораторные маркеры остеопении, ожирения, саркопении.

Результаты**Скелетно-мышечные биохимические маркеры**

В дополнение к методам визуализации для оценки мышечной массы были разработаны несколько биохимических тестов, а именно тест разбавления меченого дейтерием креатина (D3-Cr). В пересмотренном европейском консенсусе по определению и диагностике саркопении от 2019г указано, что одним из альтернативных методов диагностики саркопении является проведение теста на разведение креатина [4]. Креатин вырабатывается печенью и почками, а также поступает из пищи, богатой мясом, поглощается мышечными клетками, где часть ежедневно необратимо превращается в фосфокреатин, высокоэнергетический метаболит. Избыток циркулирующего креатина превращается в креатинин и выводится с мочой. Скорость экскреции креатинина является многообещающим косвенным показателем для оценки мышечной массы всего тела [4]. Результаты теста на разведение креатина хорошо коррелируют с показателями мышечной массы, оцененной с помощью магнитно-резонансной томографии [5]. Тест на разведение креатина в настоящее время в основном используется в исследованиях, поэтому необходимо дальнейшее уточнение, чтобы сделать эту методологию практичной для использования в клинических условиях.

Тест разбавления меченого дейтерием креатина был разработан для количественного определения мышечной массы (безжировой массы или мышечной

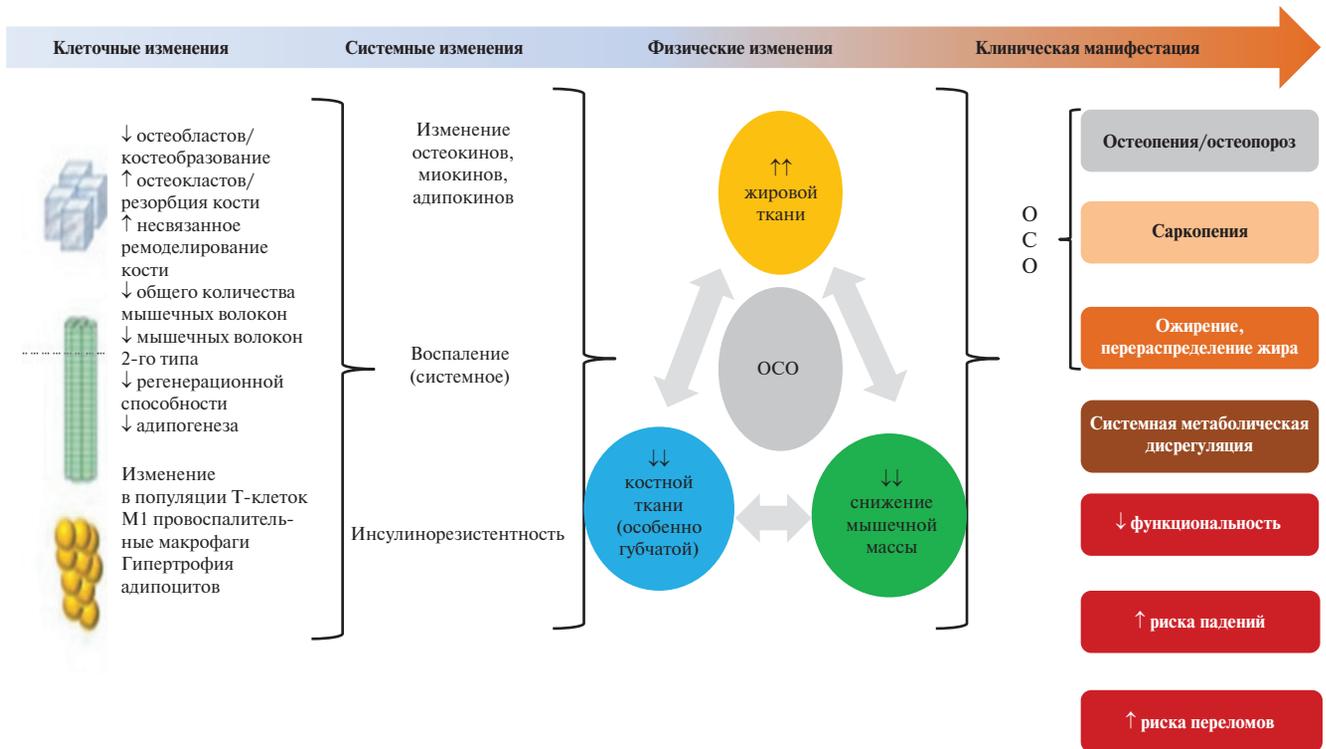


Рис. 1. Прогрессирование остеосаркопенического ожирения: от клеточных изменений до клинических проявлений [3].

Сокращение: ОСО — остеосаркопеническое ожирение.

массы без костей и жира) [6]. Несмотря на наличие взаимосвязи, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и тест разбавления меченого дейтерием креатина не должны считаться эквивалентными [7]. Этот тест основан на приеме перорально раствора D3-Cг натошак с последующим измерением как меченого, так и общего креатина и креатинина в моче до и через 4 дня после приема внутрь [8]. Поскольку креатин поступает непосредственно в мышцы, где определенное его количество неферментативно преобразуется в креатинин, который выводится с мочой, алгоритм, основанный на соотношении D3-Cг и немеченого креатина, может обеспечить точное измерение мышечной массы.

Тест на разведение D3-Cг показал связь с некоторыми клиническими данными, в частности ассоциацию с "тяжелыми" клиническими исходами, такими как перелом шейки бедра [9], инвалидность и смертность [10], нарушение двигательной функции [9]. Однако данный метод имеет некоторые ограничения, т.к. большинство наблюдений было проведено в небольших когортах, а также отсутствует стандартизированная процедура приема внутрь D3-Cг и сбора мочи. Одним из ограничений данного метода является то, что он дает только оценку общей мышечной массы без информации о функции мышц.

Миокины

Миокины представляют собой небольшие белки (5-20 кДа), секретируемые мышцами, они обладают

аутокринными, паракринными или эндокринными эффектами. Миокины способны влиять на метаболизм, ангиогенез и воспаление [11]. При старении секреция миокинов и сенсбилизация мышц к ним изменяются, что приводит к нарушению баланса между анаболическими и катаболическими эффектами с последующей возрастной мышечной атрофией [12]. Миокины могут быть полезны в понимании патофизиологических процессов метаболизма мышечных белков. Однако в настоящее время нет четкого представления о полезности миокинов в стратификации пациентов, мониторинге терапии или мониторинге побочных эффектов. Нарушения секреции миокинов могут играть роль в патогенезе возрастных и метаболических заболеваний, включая ожирение, саркопению, сахарный диабет 2 типа, саркопеническое ожирение. Старение приводит к снижению секреции большинства миокинов, в т.ч. апелина, декорина, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), интерлейкина (ИЛ)-15, иризина, сестерина и др., при этом секреция миоостатина увеличивается [13].

Наиболее изученным миокином является миоостатин, также называемый фактором роста и дифференцировки 8, относится к надсемейству трансформирующего фактора роста-β и в основном рассматривается как супрессор мышечного роста. Действительно, миоостатин ингибирует синтез белка скелетных мышц путем связывания с рецептором

активина типа IIВ (ActRIIB) и последующего фосфорилирования Smad2 и Smad3 [13]. Этот процесс приводит к активации генов, участвующих в деградации мышечных белков, и одновременному ингибированию синтеза белка за счет подавления рапамицинов (mTOR)-опосредованного синтеза белка Akt/млекопитающих (mTOR) [13]. Миостатин также способствует мышечной атрофии через путь белка O1 (FoxO1) и, ингибируя GLUT4 и AMP-активируемую протеинкиназу, снижает поглощение глюкозы в скелетных мышцах [14]. Эти эффекты ингибируются эндогенным фоллистатином, который активирует путь Akt-mTOR, стимулирует синтез белка и действует как прогипертрофический сигнал [15]. Миостатин экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах и в меньшей степени в жировой ткани и сердечной мышце [13].

Было показано, что при ожирении наблюдается повышение уровня миостатина и выявлена положительная регуляция миостатином адипогенеза. Установлено, что существует взаимосвязь между повышенным уровнем миостатина и инсулинорезистентностью [16]. Также было показано, что миостатин может индуцировать ингибирование биосинтеза иризина, способствуя увеличению жировой массы и снижению мышечной массы, что особенно опасно для пожилых людей, предрасполагая к развитию саркопенического ожирения [17].

Установлено, что повышение уровня миостатина с возрастом может быть ответственно за возрастное снижение массы и силы скелетных мышц. Однако исследования, изучающие связь между уровнем миостатина и мышечной функцией, носят противоречивый характер и показывают, что у пациентов с лучшей мышечной функцией определяется повышение уровня миостатина, либо отсутствие связи [18, 19]. Часть этих противоречивых данных может быть связана с зависимым от пола паттерном экспрессии [16]. Что касается изменчивости уровня миостатина с возрастом, то данные также неоднозначны. Так, при оценке уровня миостатина с помощью высокоспецифичного метода было выявлено снижение концентрации миостатина с возрастом у мужчин, но не у женщин [20].

Фоллистатин является антагонистом лигандов трансформирующего фактора роста- β и воздействует на миогенные факторы транскрипции. Фоллистатин является конкурентным антагонистом связывания миостатина с рецептором активина типа IIВ. Фоллистатин был впервые обнаружен в фолликулярной жидкости яичников, а затем в скелетных мышцах, яичках, печени и многих других тканях [21]. В нескольких исследованиях была показана связь между уровнем фоллистатина с мышечной массой и мышечной функцией у женщин [22], однако у мужчин данная связь не была подтверждена [22]. В ряде

среднесрочных и долгосрочных исследований уровень фоллистатина и/или соотношение фоллистатин/миостатин увеличивалось [23].

Активин А является другим членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β . Активин А является основной формой активинов и в норме служит эндокринным фактором для стимуляции биосинтеза и секреции фолликулостимулирующего гормона в гипофизе. При многих катаболических состояниях уровни циркулирующего активина А повышаются как паракринный/аутокринный фактор, генерируемый активированными макрофагами [23] или некоторыми типами раковых клеток [23]. Вклад активина А в патофизиологию саркопении все еще остается недостаточно изученным и необходимы дальнейшие исследования.

Фактор роста дифференцировки-15 (GDF-15) также является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , и его экспрессия индуцируется стрессом или инфарктом миокарда [24]. В нескольких исследованиях было показано, что экспрессия GDF-15 повышается при саркопении. В исследованиях была выявлена связь между GDF-15 с силой хвата, индексом скелетных мышц [25] и тестами физической работоспособности [23]. Несколько долгосрочных интервенционных исследований, в которых проверялась экспрессия GDF-15 при силовой тренировке в когорте пациентов с саркопенией, не выявили каких-либо изменений в экспрессии GDF-15 [26]. Повышение уровня GDF-15 наблюдается при увеличении возраста и при хронической болезни почек. Учитывая эти аналитические и клинические данные, GDF-15, по-видимому, не является лучшим биомаркером для оценки ответа на лечение. Однако определение концентрации GDF-15 в дополнении к тестам на физическую работоспособность может иметь некоторую дополнительную ценность.

Иризин высвобождается в кровоток путем расщепления белка домена фибронектина III типа (FNDC5), связанного с мембраной скелетных мышц в ответ на физическую нагрузку или мышечную активность, озноб, вызывающий потемнение и регулирующий термогенез в белой жировой ткани, но при этом он не является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β [27]. С возрастом наблюдается снижение уровня иризина. Исследования последних лет показывают, что иризин можно использовать в качестве биомаркера саркопении и саркопенического ожирения, а также для раннего скрининга возрастных изменений мышц [28]. Иризин индуцирует экспрессию миогенных генов в мышечных трубках, увеличивает миогенную дифференцировку и слияние миобластов. Инъекция иризина мышам улучшает регенерацию, вызывает гипертрофию и снижает деградацию белка за счет

активации сателлитных клеток и увеличения синтеза белка. Иризин оказывал антиатрофическое действие на миотрубочки C2C12, обработанные дексаметазоном, признанным индуктором мышечной атрофии, ингибируя FoxO-зависимую убиквитин-протеосомную гиперактивность [13]. В исследованиях на животных было показано, что ингибирование миостатина повышает уровень иризина. Кроме того, в исследованиях была выявлена связь между уровнем иризина со снижением массы жировой ткани и повышенной чувствительностью к инсулину [13].

Нервно-мышечное соединение

Принимая во внимание, что по определению Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей, саркопения является "многомерным понятием, которое включает не только мышцы, но также центральную и периферическую нервную функцию, включая баланс", то для оценки целостности мышц необходимы не только биохимические маркеры, специфичные для мышц, но и биохимические маркеры нервно-мышечного соединения, поскольку любое нарушение нервно-мышечного соединения может привести к снижению мышечной функции [23].

C-концевой фрагмент агрина (CAF) — это пептид с молекулярной массой 22 кДа, происходящий из расщепленного белка агрина, высвобождаемым во время ремоделирования нервно-мышечного синапса, который был предложен в качестве возможного биомаркера для оценки мышечной дисфункции. Агрин представляет собой протеогликан гепарансульфата, синтезируемый в двигательных нейронах, транспортируемый по аксонам и высвобождаемый в синаптическую базальную пластинку нервно-мышечного синапса. Здесь он индуцирует сборку постсинаптического аппарата, включая кластеризацию ацетилхолиновых рецепторов и стабилизацию пресинаптических структур. Повышение концентрации CAF в циркулирующей крови связано с нарушением нервно-мышечного синапса, что, в свою очередь, ассоциировано с денервацией, атрофией и дисфункцией мышечных волокон [29].

В ряде исследований было показано, что уровень CAF повышен у пациентов с саркопенией в различных когортах. Так, Hettwer S, et al. [30] показали, что старение само по себе привело к значительному увеличению концентрации CAF от молодого (19-29 лет) к среднему (30-59 лет) и пожилому возрасту (60-74 года) без существенных гендерных различий. Аналогичные результаты наблюдались в китайской популяции, но возрастные различия CAF были значимыми только среди женщин [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что старение связано с увеличением концентрации циркулирующих CAF, вероятно, из-за дегенерации нервно-мышечных соединений и повышенной денервации, которые, как известно,

сопровождают процесс старения. Клинически этот биомаркер выглядит очень многообещающе. Однако в настоящее время нет коммерчески доступных наборов для определения уровня CAF.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF) являются другими биохимическими маркерами нервно-мышечных синапсов и нейровоспаления. BDNF и GDNF представляют собой нейротрофические факторы, экспрессируемые моторными нейронами, они участвуют в регенерации двигательных аксонов и пластичности нейронов посредством паракринного эффекта [23]. BDNF и GDNF ниже при саркопении у пациентов на гемодиализе или у пациентов с трансплантацией почки [23]. Было показано, что оба фактора эффективны для диагностики саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у пациентов с болезнью Паркинсона [23]. Однако при саркопении больше изучен BDNF, чем GDNF. Экспрессия BDNF контролируется половыми гормонами, кроме того, экспрессия BDNF модифицируется при многих психических расстройствах. Так, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями наблюдаются низкие уровни BDNF в плазме. Таким образом, все эти факторы необходимо учитывать при анализе данных маркеров. Физическая активность повышает уровень BDNF в плазме/сыворотке как у молодых здоровых людей, так и у пациентов с различными неврологическими расстройствами, в т.ч. у больных болезнью Паркинсона [13]. Было показано, что низкие уровни BDNF были связаны со снижением физической функции и преобладанием тяжелой саркопении и слабости у японских пациентов, проходящих поддерживающий гемодиализ [13]. Системный обзор показал, что физические упражнения повышают уровень периферического BDNF у здоровых пожилых людей и пожилых людей с различными патологиями [13]. Было высказано предположение, что передача сигналов BDNF может играть существенную роль в регуляции нервно-мышечной функции при старении, что может иметь значение для патогенеза саркопении и саркопенического ожирения [32].

Другие биохимические маркеры мышечного обмена

N-концевой проколлаген III типа (P11NP) является побочным продуктом синтеза коллагена III типа. Коллаген III типа экспрессируется в гладких мышцах и в эндомизии скелетных мышц для усиления свойств растяжения тканей. P11NP представляет собой фрагмент, высвобождаемый при расщеплении проколлагена типа III для образования коллагена III (белок, вырабатываемый в мягких соединительных тканях, коже и мышцах), и его уровень связан с изменениями мышечной массы при лечении тестостероном и гормоном роста [33]. В нескольких когортных исследованиях было показано, что при саркопе-

нии PIIINP был связан с индексом скелетных мышц и, в меньшей степени, с физической работоспособностью, но не с мышечной силой [23]. Кроме того, PIIINP является предпочтительным биомаркером для измерения ремоделирования мышц, поскольку он отражает анаболический ответ [13]. В ряде исследований было выявлено повышение уровня PIIINP у пожилых пациентов [13].

При проведении линейного регрессионного анализа для оценки связи между уровнями PIIINP в плазме и мышечной массой и силой у 687 мужчин и женщин из Framingham Offspring Study было обнаружено, что концентрация PIIINP в плазме обратно пропорциональна общей и безжировой массе у женщин в постменопаузе, но не у пожилых мужчин, что потенциально ограничивает использование PIIINP в качестве гендерно-специфического биомаркера мышечной массы [33].

Отношение креатинина сыворотки к цистатину С в сыворотке, или индекс саркопении, является индексом, впервые созданным для оценки мышечной массы [23]. Действительно, креатинин сыворотки можно рассматривать как биомаркер метаболизма мышечного белка [34]. Однако его концентрация в крови сильно зависит от функции почек. Таким образом, с целью нивелирования данного ограничения путем нормализации креатинина с помощью биомаркера почечной функции цистатина С, было создано данное соотношение. Была выявлена связь между индексом саркопении с окружностью голени и силой захвата кисти [23]. Тем не менее индекс саркопении недостаточно чувствителен и специфичен, чтобы его можно было использовать в качестве биомаркера мышечной массы. Индекс саркопении может быть использован как способ стратификации риска исходов, а не как реальную оценку мышечной массы. В литературе представлены две формулы для индекса саркопении. Первая из них определяется как (креатинин сыворотки (мг/дл)/цистатин С сыворотки (мг/л)) \times 100. Вторая появилась несколько лет спустя и рассчитывается как креатинин сыворотки \times цистатин С на основе скорости клубочковой фильтрации (pСКФ cysC) [23]. Вторая формула показала лучшую корреляцию с мышечной массой и силой хвата [23].

Будучи многофакторным заболеванием, остеосаркопеническое ожирение связано не только с потерей мышечной массы и с дисфункцией мышечного метаболизма, но также с метаболическими и эндокринными нарушениями, включая хроническое слабовыраженное воспаление. Таким образом, важно определять не только специфические для мышц биохимические маркеры, но и маркеры, отражающие метаболический, эндокринный и воспалительный статус пациента.

Старение связано не только с повышением, но и с перераспределением жировой ткани в организме

от подкожных депо к другим отложениям, включая мышцы и внутренние органы [1]. Увеличение висцерального жира, внутриклеточное накопление липидов в печени и мышцах связано в известной мере с возрастной дисрегуляцией метаболизма липидов в подкожных адипоцитах [35]. К централизации жира в организме приводит, очевидно, сочетание нескольких возрастных факторов, в т.ч. изменение уровня половых гормонов и потребления жирных кислот, снижение физической активности и резистентность к лептину [35]. Висцеральная жировая ткань менее эффективна в хранении жирных кислот, и поэтому при висцеральном ожирении наблюдается сопутствующее увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, что способствует инсулинорезистентности, повышению концентрации глюкозы в крови и в итоге развитию сахарного диабета 2 типа [1]. При висцеральном накоплении жира повышение уровня свободных жирных кислот в крови сопровождается увеличением факторов риска смерти от всех причин, и от сердечно-сосудистых заболеваний в т.ч. [36].

Адипокины

Адипокины (гормоны жировой ткани) представляют собой секретируемые адипоцитами белки, которые отвечают за липогенез, развитие инсулинорезистентности, участие в воспалительных процессах [23].

Адипонектин представляет собой адипокин, участвующий в развитии инсулинорезистентности и воспалительных процессах. Воспалительная функция частично достигается за счет синтеза цитокинов, таких как ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и др. [37]. Инсулинорезистентность, опосредованная адипонектином, возникает за счет снижения поглощения глюкозы из-за модуляции взаимодействия между рецептором адипонектина AdipoR1 и адапторным белком, содержащим домен гомологии с плекстрином (APPL1) [6]. Было показано, что у мышей адипонектин индуцирует регенерацию мышц путем связывания с Т-кадгеринном [6].

Данные относительно уровня адипонектина у лиц с саркопенией противоречивые. Так, в недавнем метаанализе было показано, что частота встречаемости саркопении не зависит от количества жира в организме [38], что подтверждает парадокс адипонектина. У долгожителей уровень адипонектина выше и положительно коррелирует с биохимическими маркерами низкого сердечно-сосудистого риска, такими как холестерин липопротеинов высокой плотности или низкой частотой развития инсулинорезистентности [38]. У людей старше 65 лет высокие уровни адипонектина часто ассоциируются с инсулинорезистентностью, нарушениями обмена веществ или смертностью [23]. Komici K, et al. продемонстрировали, что повышение уровня адипонектина при саркопении

может представлять собой компенсаторный эффект, вызванный хроническим воспалением и окислительным стрессом [38].

Лептин является провоспалительным адипокином, который часто считается антагонистом адипонектина. Вызывая воспаление, экзогенный лептин может вызывать мышечную атрофию за счет снижения синтеза белка в миоцитах [34]. Было показано, что у пациентов с саркопенией уровень лептина выше. Интересно, что в рандомизированном контролируемом исследовании уровень лептина снижался после упражнений в сочетании с коррекцией диеты [23].

Гормоны

IGF-1 считают фактором роста или иногда миокином с низкой специфичностью к мышцам. IGF-1 является фактором, который контролирует анаболические и катаболические пути в скелетных мышцах и, таким образом, играет решающую роль в росте, дифференцировке и регенерации мышц. У взрослых IGF-1 в основном синтезируется в печени и действует как системный фактор роста, но также высвобождается из скелетных мышц и действует ауто- и паракринно. IGF-1 оказывает анаболическое действие на скелетные мышцы через пути PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/GSK3 β . Через PI3K/Akt он также может ингибировать FoxOs и, таким образом, транскрипцию убиквитинлигазы E3, регулирующую расщепление белка через убиквитин-протеасомную систему (UPS) [13]. В скелетных мышцах имеется несколько изоформ IGF-1 с разной степенью активности в отношении гипертрофии. Уровни IGF-1 и передача сигналов IGF-1R подавляются при многих хронических заболеваниях, включая возрастную саркопению, что может вызывать мышечную атрофию из-за комбинированных эффектов измененного синтеза белка, аутофагии и нарушения регенерации мышц [39].

Плазменный IGF-1 снижается с возрастом, а низкие уровни IGF-1 связаны с риском саркопении [13, 40]. Некоторые авторы предположили, что низкий уровень IGF-1 может быть многообещающим биомаркером саркопении. Так, в исследовании Poggiogalle, et al. [41] показали, что нарушение оси GH/IGF-1 может быть связано с повышенным риском развития саркопенического ожирения. Различные формы физической активности приводили к значительному повышению уровня IGF-1 даже у пожилых людей обоих полов, и тренировки с отягощениями были особенно эффективны [13]. Эти наблюдения позволяют предположить, что сниженный уровень IGF-1 связан с риском развития саркопении и саркопенического ожирения.

Стероидные гормоны давно изучались при саркопении. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) и возрастное снижение уровня тестостерона часто считают причинными факторами потери мышечной массы, поскольку фенотип старения имеет общие

черты с гипогонадизмом у молодых мужчин [23]. Кортизол, в отличие от тестостерона и ДГЭАС, проявляет хорошо известные катаболические свойства, а более высокие уровни кортизола связаны с риском развития саркопении [33]. Тем не менее в качестве биомаркера саркопении ДГЭАС является наиболее изученным стероидным гормоном. ДГЭАС снижается при саркопении, в то время как кортизол повышается, вероятно, из-за хронического воспаления [23].

Воспалительные биохимические маркеры

Отличительной чертой старения является хроническое состояние слабовыраженного системного воспаления [23]. Воспаление обычно сопровождается повышением уровня провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α , С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6, отражающие деструктивно-дегенеративные процессы в тканях. Остеопороз, ожирение и саркопения широко изучались как отдельные состояния, и были обнаружены убедительные доказательства роли воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α , в их патогенезе. Остеопороз представляет собой дисбаланс в костном метаболизме, при котором разрушение кости превышает образование кости, и его развитие требует участия воспалительных цитокинов, которые способствуют образованию остеокластов из его предшественников посредством ряда путей передачи сигнала [42]. Было обнаружено, что более высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов связаны с более низкой минеральной плотностью костной ткани, ускоренной потерей костной массы и повышенным риском переломов у пожилых людей [42].

Ожирение также является фактором хронического воспалительного состояния [42]. У людей с ожирением гипертрофированные адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, способствуют накоплению провоспалительных иммунных клеток. При этом происходит внеклеточное и внутриклеточное отложение липидов, которые замещают мышечные волокна и повреждают сократительную функцию миоцитов. В совокупности эти механизмы увеличивают риск остеосаркопенического ожирения [42]. Механизмы, ответственные за саркопению, плохо изучены из-за отсутствия подходящих животных моделей. Однако потеря мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности обычно сопровождается повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [42]. В одном из проведенных метаанализов показано, что наиболее изученными провоспалительными цитокинами, которые показали взаимосвязь с мышечной силой или массой, являются СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [23]. Однако в другом метаанализе показано, что при саркопении повыша-

ется СРБ, но не ИЛ-6 или ФНО- α [23], а более высокие уровни СРБ и ИЛ-6 связаны с будущим снижением мышечной силы [23]. Кроме того, метаанализ исследований, в которых изучалось влияние тренировок с отягощениями, показал их положительное влияние на уровень СРБ, но не на ИЛ-6 и ФНО- α [23]. В связи с этим клинически СРБ представляется наиболее интересным биомаркером хронического воспаления при саркопении. Кроме того, аналитические методы измерения СРБ являются наиболее автоматизированными и доступными по сравнению с методами измерения ИЛ-6 и ФНО- α .

Таким образом, можно предположить, что воспаление приводит к повреждению мышц, костей, следовательно, воспалительные маркеры могут быть исследованы при оценке остеосаркопенического ожирения.

Заключение

Остеосаркопеническое ожирение, характеризующееся одновременным ухудшением состояния костей, мышц и избыточного отложения жира, представляет собой широко распространенное в современном мире патологическое состояние, которое сопровождается снижением качества жизни, риском неблагоприятных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Идеальный биомаркер должен подтверждать диагноз, облегчать от-

слеживание интересующего состояния с течением времени и помогать в принятии клинических и терапевтических решений. Довольно длинный список циркулирующих биомаркеров-кандидатов и их слабая связь с соответствующими клиническими исходами подчеркивают концепцию, что одного или нескольких из них может и не быть. Принимая во внимание эти соображения, необходим поиск ни одного биомаркера, а моделирования панели дополнительных биомаркеров (вероятно, в рамках нескольких классов: визуализация, циркулирующие биомолекулы и функциональные тесты). Этот подход может способствовать раннему выявлению субклинического саркопенического ожирения; диагностической оценке клинически выраженного саркопенического состояния, стратификация риска субъектов с подозреваемым или подтвержденным диагнозом; выбору подходящей терапевтической стратегии и мониторингу ответа на лечение. Необходимо проведение дальнейших исследований этой современной и актуальной проблемы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Литература/References

1. Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old. *Sechenov Medical Journal*. 2020;11(4):23-35. (In Russ.). Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость. *Сеченовский вестник*. 2020;11(4):23-35. doi:10.47093/2218-7332.2020.14.23-35.
2. Martín-González C, Pérez-Hernández O, García-Rodríguez A, et al. Serum Myostatin among Excessive Drinkers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2981. doi:10.3390/ijms24032981.
3. Kelly OJ, Gilman JC, Boschiero D, Ilich JZ. Osteosarcopenic obesity: current knowledge, revised identification criteria and treatment principles. *Nutrients*. 2019;11(4):747. doi:10.3390/nu11040747.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
5. Clark RV, Walker AC, Miller RR, et al. Creatine (methyl-d3) dilution in urine for estimation of total body skeletal muscle mass: accuracy and variability vs. MRI and DXA. *J Appl Physiol*. 2018;124:1-9.
6. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, et al. D-3-Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:14-21. doi:10.1002/jcsm.12390.
7. Buehring B, Siglinsky E, Krueger D, et al. Comparison of muscle/lean mass measurement methods: correlation with functional and biochemical testing. *Osteoporos Int*. 2018;29:675-83. doi:10.1007/s00198-017-4315-6.
8. Shankaran M, Czerwiec G, Fessler C, et al. Dilution of oral D3-Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:540-6. doi:10.1002/jcsm.12278.
9. Zanker J, Patel S, Blackwell T, et al. Walking speed and muscle mass estimated by the D3-creatine dilution method are important components of sarcopenia associated with incident mobility disability in older men: a classification and regression tree analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:1997-2002. doi:10.1016/j.jamda.2020.03.017.
10. Cawthon PM, Blackwell T, Cummings SR, et al. Muscle mass assessed by the D3-creatine dilution method and incident self-reported disability and mortality in a prospective observational study of community-dwelling older men. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2020;76:123-30. doi:10.1093/GERONA/GLAA111.
11. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22:8520. doi:10.3390/ijms22168520.
12. Paris MT, Bell KE, Mourtzakis M. Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue and the role of exercise. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;52:61-6. doi:10.1016/j.coph.2020.06.003.1.
13. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*. 2022;11(1):160. doi:10.3390/cells11010160.
14. Eilers W, Chambers D, Cleasby M, Foster K. Local myostatin inhibition improves skeletal muscle glucose uptake in insulin-resistant high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab*. 2020;319:E163-E174. doi:10.1152/ajpendo.00185.2019.
15. Willis SA, Sargeant JA, Thackray AE, et al. Effect of exercise intensity on circulating hepatokine concentrations in healthy men. *Appl Physiol Nutr. Metab*. 2019;44:1065-72. doi:10.1139/apnm-2018-0818.
16. Hjorth M, Pourteymour S, Gorgens SW, et al. Myostatin in relation to physical activity and dysglycaemia and its effect on energy metabolism in human skeletal muscle cells. *Acta Physiol*. 2016;217:45-60. doi:10.1111/apha.12631.
17. Consitt LA, Clark BC. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. *J. Frailty Aging*. 2018;7:21-7. doi:10.14283/jfa.2017.33.
18. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies-state of the art and knowledge gaps. *Nutrients*. 2020;12:2401. doi:10.3390/nu12082401.
19. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle*. 2015;5:21. doi:10.1186/s13395-015-0047-5.
20. Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, et al. Quantification of GDF11 and myostatin in human aging and cardiovascular disease. *Cell Metab*. 2016;23:1207-15. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.023.
21. Tam Dao, Green AE, Kim YA, et al. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):716-32. doi:10.3803/EnM.2020.4053.
22. Fife E, Kostka J, Kroc L, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatr*. 2018;18:200. doi:10.1186/s12877-018-0888-y.
23. Ladang A, Beaudart C, Reginster J-Y, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia:

- Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):197-217. doi:10.1007/s00223-022-01054-z.
24. Johann K, Kleinert M, Klaus S. The role of gdf15 as a myomittokine. *Cells.* 2021;10:2990. doi:10.3390/cells10112990.
 25. Yamamoto H, Takeshima F, Haraguchi M, et al. High serum concentrations of growth differentiation factor-15 and their association with Crohn's disease and a low skeletal muscle index. *Sci Rep.* 2022;12:6591. doi:10.1038/s41598-022-10587-0.
 26. Seo MW, Jung SW, Kim SW, et al. Effects of 16 weeks of resistance training on muscle quality and muscle growth factors in older adult women with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:6762. doi:10.3390/ijerph18136762.
 27. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, et al. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219:362-81. doi:10.1111/apha.12686.
 28. Park HS, Kim HC, Zhang D, et al. The novel myokine irisin: Clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine.* 2019;64:341-8. doi:10.1007/s12020-018-1814-y.
 29. Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):278-86. doi:10.1002/jcsm.12051.
 30. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol.* 2013;48:69-75. doi:10.1016/j.exger.2012.03.002.
 31. Yu D, Li HX, Liu Y, et al. The reference intervals for serum C-terminal agrin fragment in healthy individuals and as a biomarker for renal function in kidney transplant recipients. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22059. doi:10.1002/jcla.22059.
 32. Guo A, Li K, Xiao Q. Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets? *Exp. Gerontol.* 2020;139:111022. doi:10.1016/j.exger.2020.111022.
 33. Gonzalez Rodriguez E, Marques-Vidal P, Aubry-Rozier B, et al. Diurnal salivary cortisol in sarcopenic postmenopausal women: the OsteoLaus cohort. *Calcif Tissue Int.* 2021;109:499-509. doi:10.1007/s00223-021-00863-y.
 34. Curcio F, Ferro G, Basile C, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016;85:1-8. doi:10.1016/j.exger.2016.09.007.
 35. Mancuso P, Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol.* 2019;10:137. doi:10.3389/fendo.2019.00137.
 36. Rost S, Freuer D, Peters A, et al. New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):427. doi:10.1186/s12889-018-5350-8.
 37. Hajri T, Tao H, Wattacheril J, et al. Regulation of adiponectin production by insulin: Interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2011;300:239-42. doi:10.1152/ajpendo.00307.2010.
 38. Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, et al. Adiponectin and Sarcopenia: a systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2021;12:329. doi:10.3389/fendo.2021.576619.
 39. Ahmad SS, Ahmad K, Lee EJ, et al. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells.* 2020;9:1773. doi:10.3390/cells9081773.
 40. Naranjo JD, Dziki JL, Badylak SF. Regenerative Medicine Approaches for Age-Related Muscle Loss and Sarcopenia: A Mini-Review. *Gerontology.* 2017;63:580-9. doi:10.1159/000479278.
 41. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, et al. Fatty Liver Index Associates with Relative Sarcopenia and GH/IGF-1 Status in Obese Subjects. *PLoS ONE.* 2016;11:e0145811. doi:10.1371/journal.pone.0145811.
 42. Nie YZ, Yan ZQ, Yin H, et al. Osteosarcopenic obesity and its components — osteoporosis, sarcopenia, and obesity — are associated with blood cell count-derived inflammation indices in older Chinese people. *BMC Geriatr.* 2022;22:532. doi:10.1186/s12877-022-03225-x.