

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ С ДИАГНОЗОМ «САРКОПЕНИЯ»: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-174-184

УДК: 616.74-007.23

Мачехина Л.В.^{1*}, Ткачева О.Н.¹, Шелли Е.М.¹, Мамчур А.А.², Ерема В.В.²,
Бруттан М.В.², Иванов М.В.², Каштанова Д.А.², Румянцева А.М.², Юдин В.С.²,
Макаров В.В.², Кескинов А.А.², Краевой С.А.², Юдин С.М.², Стражеско И.Д.¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими
рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Мачехина Л.В. E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru

Резюме

АКТУАЛЬНОСТЬ. Саркопения — один из ведущих гериатрических синдромов, который увеличивает риск инвалидности, падений и травм. Особенное значение этот синдром имеет для долгожителей в возрасте 90 лет и старше, для которых ранее не проводился детальный анализ течения саркопении и не были описаны гормональные и метаболические характеристики данного состояния.

ЦЕЛЬ. Анализ особенностей гормонально-метаболического статуса у долгожителей с саркопенией и выявление факторов, повышающих риск ее развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование был включен 2221 человек в возрасте от 90 лет. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка, а также анализ крови с определением ряда метаболических и гормональных показателей. Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R версии 4.2.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Значимые ассоциации с наличием саркопении показали апополипротеин А1, свободный трийодтиронин, витамин D, альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эритроциты и гематокрит. Анализ выживаемости людей с саркопенией позволил установить, что наиболее сильными протективными факторами для участников с саркопенией являются любая физическая активность и повышение свободного Т3. Среди деструктивных факторов лидирует мальнутриция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Гормонально-метаболический статус, в частности низкая концентрация витамина D, трийодтиронина, альбумина, апополипротеина А1, во многом определяет наличие саркопении у долгожителей, однако при оценке рисков необходимо учитывать и ряд других немаловажных параметров, таких как физическая активность и статус питания.

Ключевые слова: саркопения; свТ3; витамин D; физическая активность; мальнутриция.

Для цитирования: Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Мамчур А.А., Ерема В.В., Бруттан М.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Краевой С.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д. Гормонально-метаболический статус долгожителей с диагнозом «саркопения»: наблюдательное проспективное исследование. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 3(19): 174–184. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-174-184

HORMONAL AND METABOLIC STATUS OF CENTENARIANS DIAGNOSED WITH SARCOPENIA: PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY

L.V. Matchekhina^{1*}, O.N. Tkacheva¹, E.M. Shelley¹, A.A. Mamchur², V.V. Erema²,
M.V. Bruttan², M.V. Ivanov², D.A. Kashtanova², A.M. Rumyantseva², V.S. Yudin²,
V.V. Makarov², A.A. Keskinov², S.A. Kraevoy², S.M. Yudin², I.D. Strazhesko¹

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centsre, Pirogov Russian National Research Medical
University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency (Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia).

* Corresponding author *Liubov V. Matchekhina*. E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru

Abstract

RELEVANCE: Sarcopenia is one of the leading geriatric syndromes that increases the risk of disability, falls and injuries. This syndrome is of particular importance for centenarians aged 90 years and older, for whom a detailed analysis of the course of sarcopenia has not previously been carried out and the hormonal and metabolic characteristics of this condition have not been described.

AIM OF THE STUDY: To analyze the features of hormonal and metabolic status in nonagenarians with sarcopenia and to identify factors that increase the risk of developing this condition

MATERIALS AND METHODS: The study included 2221 people over the age of 90 years. Study participants underwent a comprehensive geriatric assessment during a visit with a doctor and nurse, as well as blood tests to measure a number of metabolic and hormonal parameters. Statistical data analysis was carried out using the R programming language version 4.2.2.

RESULTS: Apolipoprotein A1, free triiodothyronine, vitamin D, albumin, C-reactive protein, hemoglobin, red blood cells and hematocrit were significantly associated with the presence of sarcopenia. In a survival analysis of people with sarcopenia, the strongest protective factors for participants with sarcopenia were any physical activity and increasing free T3. Malnutrition is the leading destructive factor.

CONCLUSION: Hormonal metabolic status, in particular low concentrations of vitamin D, triiodothyronine, albumin, and apolipoprotein A1, largely determines the presence of sarcopenia in centenarians, but when assessing risks, it is necessary to take into account a number of other important parameters, such as physical activity and nutritional status.

Keywords: sarcopenia; fT3; vitamin D; physical activity; malnutrition.

For citation: Matchekhina L.V., Tkacheva O.N., Shelley E.M., Mamchur A.A., Erema V.V., Bruttan M.V., Ivanov M.V., Kashanova D.A., Rumyantseva A.M., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A., Kraevoy S.A., Yudin S.M., Strazhesko I.D. Hormonal and metabolic status of centenarians diagnosed with sarcopenia: Prospective, Observational Study. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 3(19): 174–184. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-174-184

ВВЕДЕНИЕ

Саркопения — состояние, которое чаще всего встречается в пожилом возрасте и сопровождается постепенной потерей массы и функции скелетных мышц [1]. Это один из ведущих гериатрических синдромов, который увеличивает риск инвалидности, падений, а также травм, связанных с падениями, госпитализацией, потерей автономности. Факторы риска саркопении включают возраст, пол, уровень физической активности и наличие хронических заболеваний [2]. Несколько работ было посвящено изучению распространенности саркопении в пожилом возрасте: в частности, в работе Сафоновой [3] была проведена оценка встречаемости саркопении в группе из 230 участников. В ходе анализа данных было установлено, что с возрастом частота саркопении увеличивалась, достигая 52,9% среди лиц старше 85 лет. Однако до настоящего времени масштабных исследований на когорте долгожителей (в возрасте 90 лет и старше) с целью определения частоты встречаемости саркопении в РФ не проводилось.

Саркопения характеризуется рядом гормонально-метаболических изменений: происходит активация макрофагов, тучных клеток и Т-лимфоцитов, что говорит о низкоуровневом воспалении; усиливается секреция лептина и гормона роста. В результате развивается инсулинорезистентность, которая способствует увеличению количества жировой ткани и потере мышечной массы. Лептин активирует провоспалительный цитокин IL-6, что

приводит к снижению анаболического действия инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [4]. Снижение уровня ИФР-1, наряду с возраст-ассоциированным снижением уровня тестостерона, ускоряет снижение мышечной силы. Концентрация адипонектина при саркопении также значительно снижается, останавливая синтез мышечного белка [5]. Кроме того, с саркопенией ассоциировано снижение концентрации витамина D. Пожилые люди чаще имеют более низкий уровень витамина D по причине его низкого потребления с пищей и меньшего воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу. Низкие концентрации витамина D негативно сказываются на качестве мышечных волокон [6]. Еще одной важной характеристикой саркопении является нарушение липидного обмена. Персистирующая гиперлипидемия приводит к вялотекущему воспалению в жировой ткани и накоплению липидов в скелетных мышцах, формируя так называемую межмышечную жировую ткань. Выраженность данных изменений отрицательно коррелирует с мышечной массой, силой, подвижностью и нормальным метаболизмом [7].

Несмотря на накопленные знания в этой области, мы не можем с уверенностью утверждать, что развитие саркопении у долгожителей в возрасте 90 лет и старше идет по тому же пути, так как данная когорта остается малоизученной. При этом именно долгожители являются наиболее уязвимой группой в контексте данного гериатрического синдрома. Наше исследование направлено

на восполнение недостатка знаний о гормонально-метаболическом статусе долгожителей с саркопенией, что делает его актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей гормонально-метаболического статуса у долгожителей с саркопенией и выявление факторов, потенциально увеличивающих риск возникновения данного состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор участников и лабораторные анализы

Набор участников осуществлялся с декабря 2019 года по сентябрь 2022 года. В исследование был включен 2221 человек в возрасте от 90 лет, все они подписали информированное согласие. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка со сбором анамнеза, применением гериатрических шкал и опросников с целью выявления наличия саркопении. Для участников мужского пола с ИМТ 24 кг/м² или ниже саркопения определялась при лучшем показателе кистевой динамометрии 29 кг или менее; с ИМТ 24,01–28 кг/м² — при значении динамометрии 30 кг или менее; с ИМТ более 28 кг/м² — при значении динамометрии 32 кг или менее. Для участников женского пола с ИМТ 23 кг/м² или ниже саркопения определялась при лучшем показателе кистевой динамометрии 17 кг или менее; с ИМТ 23,01–26 кг/м² — при значении динамометрии 17,3 кг или менее; с ИМТ 26,01–29 кг/м² — при значении динамометрии 18 кг или менее; с ИМТ более 29 кг/м² — при значении динамометрии 21 кг или менее. Кроме того, для выявления саркопении использовался опросник для скрининга саркопении (SARC-F): результат 4 и более баллов расценивался как саркопения.

Также для участников был совершен забор образцов крови с дальнейшей оценкой параметров общеклинического анализа крови, показателей липидного обмена, показателей углеводного обмена, гормональных факторов и длины теломер. Определялись следующие биохимические показатели: глюкоза (фотометрический метод), альбумин, общий белок и его фракции, С-реактивный белок (биуретовый метод), гликированный гемоглобин (капиллярный электрофорез), аполипопротеин А1, аполипопротеин В (иммунотурбидиметрический метод). Оценивались гормональные показатели: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (свТ3), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), кортизол, тестостерон, эстрадиол, витамин 25(ОН) D, адипонектин, лептин, инсулин (хемилюминесцентный анализ). Анализ длины теломер (ДТЛ) проводился методом ПЦР в реальном времени. Оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном

времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц было пропорционально длине теломер. В качестве реперной точки использовалась геномная ДНК из клеточной линии НЕК293.

Исследование выполнено на базе ОСП РГНКИ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) совместно с ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R версии 4.2.2. Для определения корреляций между количественными переменными использовалась корреляция Пирсона, между категориальными переменными — полихорическая, между количественными и категориальными — полисерийная.

Для исследования взаимосвязи между отдельными параметрами и наличием саркопении использовалась многофакторная логистическая регрессия. Пол и возраст вводились в качестве ковариат. Множественная проверка гипотез учитывалась введением поправки Бонферрони — Холма.

При составлении предсказательной модели для учета взаимодействия между отдельными факторами при определении наличия саркопении использовалась шаговая логистическая регрессия (среди всех сочетаний параметров выбиралось то сочетание, которое имело наиболее малое значение байесовского информационного критерия). Исходный список переменных-предикторов включал следующие параметры: индекс массы тела; глюкоза; гликированный гемоглобин; инсулин; аполипопротеин А1; аполипопротеин В; ИФР-1; Т3 свободный; тестостерон; эстрадиол; ТТГ; кортизол; витамин 25(ОН) D; адипонектин; лептин; коэффициент атерогенности; альбумин; альфа-1-глобулины; альфа-2-глобулины; гамма-глобулины; бета-глобулины; С-реактивный белок (СРБ); гемоглобин; эритроциты; гематокрит.

Дополнительно в модель в качестве ковариат вводились пол и возраст. Во второй вариант модели также были включены показатели статуса питания (риска мальнутриции) и физической активности. Для описания качества моделей использовались следующие оценки: точность, полнота, специфичность, F-мера, площадь под кривой.

Анализ выживаемости

Из общей исследуемой группы были выделены долгожители с диагнозом «саркопения», для которых имелись данные о выживаемости в течение года (всего 1294 участника). На основе данной подвыборки была подобрана шаговая модель выживаемости Кокса для шанса умереть в течение года. В исходное множество предикторов входили: риск мальнутриции, уровень физической активности, пол, возраст, индекс массы тела, глюкоза, гликированный гемоглобин, инсулин, аполипопротеин А1,

аполипопротеин В, ИФР-1, Т3 свободный, тестостерон, эстрадиол, ТТГ, кортизол, витамин 25(ОН) D, адипонектин, лептин, длина теломер (т.п.н.), коэффициент атерогенности, динамометрия, альбумин, альфа-1-глобулины, альфа-2-глобулины, гамма-глобулины, бета-глобулины, С-реактивный белок, гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, нейтрофилы, моноциты, базофилы, эозинофилы, тромбоциты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2019 по 2022 год в исследование был включен 2221 человек в возрасте от 90 до 107 лет. Все участники соответствовали критериям включения. Медиана возраста составила 92 года (интерквартильный размах 91–94 года). Доля женщин среди набранных участников — 72,3 %. Количество участников с сарк — 2087 (94 %). Полная описательная характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Таблица 1

Описание исследуемой выборки долгожителей

Переменная			Количество участников n (%) или Me (Q1–Q2)
Риск мальнотриции	Мальнотриции нет		391 (17,6%)
	Риск мальнотриции		1514 (68,2%)
	Мальнотриция		316 (14,2%)
Уровень физической активности (по ходьбе)	Практически не встает с кровати		147 (6,6%)
	Передвигается по квартире, но не выходит из дома		789 (35,5%)
	Занимается дополнительными физическими упражнениями		1285 (57,9%)
Саркопения	Наличие саркопии		2087 (94%)
Индекс массы тела	кг/м ²		25,7 (23,4–28,5)
Глюкоза	ммоль/л		5,1 (4,6–5,8)
Гликированный Hb	%		5,7 (5,4–6)
Инсулин	мкЕд/мл		6,6 (4,6–10,6)
Аполипопротеин А1	мг/дл		129 (111–149)
Аполипопротеин В	мг/дл		89 (71–109)
ИФР-1	нг/мл		101,1 (78,1–132,9)
свТ3	пмоль/л		3,5 (3–4)
ТТГ	мЕд/л		1,9 (1,1–3)
Кортизол	нмоль/л		526,9 (402–661,4)
Витамин 25(ОН) D	нг/мл		9 (6–14)
Адипонектин	мкг/мл		46,6 (22,1–82,3)
Коэффициент атерогенности			2,6 (2–3,4)
Альбумин	мг/л		38,1 (35–41,1)
Альфа-1-глобулины	г/л		3,1 (2,8–3,5)
Альфа-2-глобулины	г/л		7,5 (6,8–8,4)
Гамма-глобулины	г/л		11,5 (9,8–13,7)
Бета-глобулины	г/л		8 (7–9)
С-реактивный белок (СРБ)	мг/л		3 (1,3–8)
Гемоглобин	г/дл		12,2 (11–13,4)
Эритроциты	млн/мкл		4,1 (3,8–4,5)
Гематокрит	%		37,2 (33,6–40,1)
Тестостерон	нмоль/л	среди мужчин	13,5 (7–19)
		среди женщин	1 (0,8–1,5)
Эстрадиол	пмоль/л	среди мужчин	110 (80–142,5)
		среди женщин	51 (36–73)
Лептин (нг/мл)	нг/мл	среди мужчин	6,7 (3–16,7)
		среди женщин	16,3 (6,1–37,6)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Все исследуемые параметры в набранной выборке долгожителей находятся в пределах нормы, кроме концентрации витамина D: его значения находятся в диапазоне дефицита. Для исследования взаимосвязи между определенными показателями

гормонально-метаболического статуса долгожителей и наличием саркопении использовалась логистическая регрессия с введением поправок на пол и возраст. Статистически значимые результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Ассоциация между показателями гормонально-метаболического статуса и саркопенией (по результатам логистической регрессии с введением поправки на пол и возраст)

Переменная	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value (с поправкой Бонферрони — Холма на множественное сравнение)
Аполипопротеин А1	0,98 (0,98–0,99)	< 0,001
свТ3	0,69 (0,57–0,82)	< 0,001
Витамин 25(ОН)D	0,97 (0,96–0,99)	0,006
Альбумин	0,86 (0,82–0,89)	< 0,001
С-реактивный белок (СРБ)	1,06 (1,03–1,10)	0,022
Гемоглобин	0,74 (0,67–0,82)	< 0,001
Эритроциты	0,48 (0,36–0,63)	< 0,001
Гематокрит	0,91 (0,87–0,94)	< 0,001

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Значимые ассоциации с наличием саркопении показали аполипопротеин А1, свТ3, витамин D, альбумин, С-реактивный белок, гемоглобин, эритроциты и гематокрит. При этом положительную ассоциацию показал только С-реактивный белок: увеличение его уровня на 1 мг/л повышает риск наличия саркопении на 6% (ОШ = 1,06, p -value = 0,022). Для аполипопротеина А1 (ОШ = 0,98), свТ3 (ОШ = 0,98), витамина D (ОШ = 0,97), альбумина (ОШ = 0,86), гемоглобина (ОШ = 0,74), эритроцитов (ОШ = 0,48) и гематокрита (ОШ = 0,91) наблюдалась обратная ситуация — с наличием саркопении ассоциировались низкие значения показателей.

Чтобы оценить вклад не только отдельных факторов, но и их взаимодействия в определение риска наличия саркопении, была составлена общая логистическая модель (методом шаговой регрессии), параметры которой приведены на рис. 1 и в таблице П1. Полученная модель характеризовалась следующими показателями: точность 0,91, полнота 0,94, специфичность 0,07, F-мера 0,91, площадь под ROC-кривой 0,77. Несмотря на то что аполипопротеин А1, СРБ, эритроциты и гематокрит были значимо ассоциированы с наличием саркопении сами по себе, в модель, учитывающую взаимодействия между факторами при определении риска наличия саркопении, они не вошли.



Рис. 1. Зависимость риска наличия саркопении от показателей гормонально-метаболического статуса, пола и возраста участника

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Таблица П1

Параметры логистической модели, описывающей зависимость риска наличия саркопении от показателей гормонально-метаболического статуса, пола и возраста участника

Переменная	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value
(Intercept)	0,00 (0,00–1,41)	0,066
Пол (референсный — мужской)	1,63 (0,95–2,76)	0,072
Возраст	1,20 (1,09–1,32)	< 0,001
Инсулин	0,99 (0,98–1,00)	0,037
Аполипопротеин В	0,99 (0,98–1,00)	0,075
Т3 свободный	0,80 (0,65–1,01)	0,041
Эстрадиол	1,00 (1,00–1,01)	0,096
ТТГ	1,07 (0,99–1,20)	0,145
Витамин 25(ОН) D	0,98 (0,97–1,00)	0,049
Коэффициент атерогенности	1,32 (1,06–1,67)	0,015
Альбумин	0,90 (0,86–0,95)	< 0,001
Альфа-2-глобулины	1,23 (1,04–1,45)	0,015
Гемоглобин	0,83 (0,74–0,93)	0,002

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Дополнительно была создана модель для предсказания риска наличия саркопении, которая помимо факторов, описанных выше, включала статус питания долгожителя (риск мальнотриции) и уровень физической активности. Параметры новой модели представлены на рис. 2 и в табл. П2.

Полученная модель характеризовалась следующими показателями: точность 0,91, полнота 0,94, специфичность 0,07, F-мера 0,91, площадь под кривой 0,77. Необходимо отметить, что наиболее значимым фактором в данной модели стало наличие мальнотриции, которая была связана с самым большим риском развития саркопении (ОШ = 3,25).

В ходе дальнейшего анализа, после получения данных относительно статуса участников исследования через 1 год, нами была создана модель выживаемости Кокса с целью определения потенциально

протективных и деструктивных факторов для людей, уже имеющих диагноз «саркопении». Результаты моделирования, представленные в табл. 3, показали, что наиболее сильными факторами, которые могут оказывать потенциальное защитное влияние на статус участников с саркопенией (имеющими отрицательную ассоциацию со смертью в течение года), являются: любая физическая активность, повышение уровня свТ3, альфа-2-глобулинов и абсолютного числа моноцитов. К факторам, которые, напротив, оказывают отрицательное влияние на статус участников с саркопенией (положительно ассоциированным со смертью в течение года), были отнесены: мальнотриция, увеличение уровня альфа-1-глобулинов в крови, повышение числа эритроцитов и нейтрофилов. Средняя абсолютная ошибка модели (MAE) составляет 5,73 месяца.

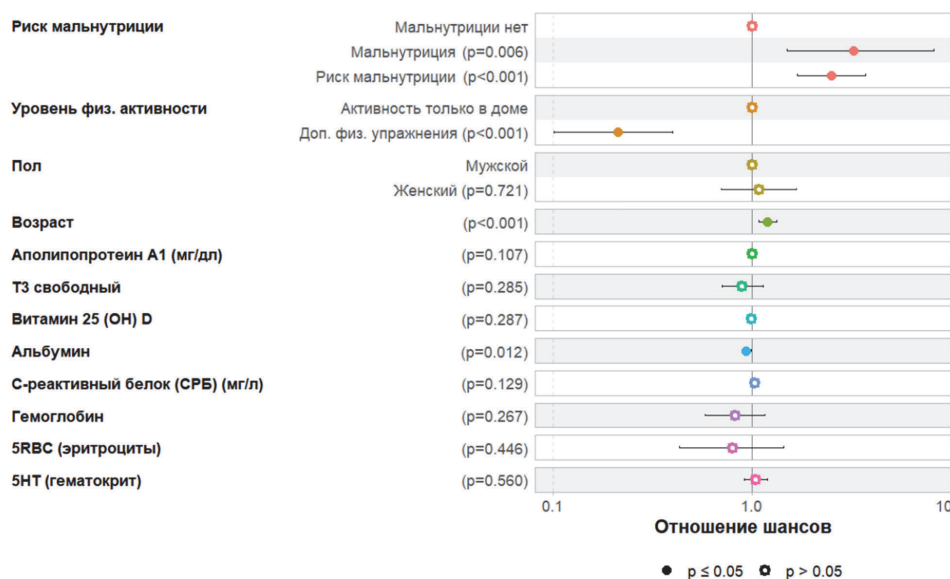


Рис. 2. Зависимость риска наличия саркопении от показателей гормонально-метаболического статуса, статуса питания, уровня физической активности, пола и возраста участника

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Таблица П2

Параметры логистической модели, описывающей зависимость риска наличия саркопении от показателей гормонально-метаболического статуса, статуса питания, уровня физической активности, пола и возраста участника

Переменная	Отношение шансов (95% ДИ)	P-value
(Intercept)	0,00 (0,00–9,17)	0,146
Риск мальнотриции: мальнотриция	3,24 (1,49–8,14)	0,006
Риск мальнотриции: риск мальнотриции	2,51 (1,69–3,73)	< 0,001
Уровень физ. активности: доп. физ. упражнения	0,21 (0,10–0,40)	< 0,001
Пол: женский	1,08 (0,69–1,67)	0,721
Возраст	1,19 (1,08–1,32)	< 0,001
Аполипопротеин А1 (мг/дл)	0,99 (0,99–1,00)	0,107
53FT3 (Т3 свободный)	0,88 (0,70–1,13)	0,285
928VD3 (витамин 25(ОН) D)	0,99 (0,97–1,01)	0,287
ALB-PF (альбумин)	0,93 (0,88–0,99)	0,012
С-реактивный белок (СРБ) (мг/л)	1,03 (1,00–1,07)	0,129
5HB (гемоглобин)	0,82 (0,58–1,16)	0,267
5RBC (эритроциты)	0,79 (0,43–1,44)	0,446
5HT (гематокрит)	1,04 (0,91–1,20)	0,560

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 3

Многофакторная шаговая модель Кокса, оценивающая вклад мальнотриции, ИМТ, возраста, гормонального фона и показателей общего анализа крови в выживаемость в течение года субъектов с саркопенией

Предиктор	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
Риск мальнотриции: мальнотриция	1,57	1,01–2,45	0,046
Риск мальнотриции: риск мальнотриции	1,05	0,72–1,52	0,817
Уровень физ. активности: доп. физ. упражнения	0,66	0,45–0,96	0,032
Уровень физ. активности: передвижение только по дому	0,64	0,44–0,93	0,020
Пол: женский	0,80	0,61–1,06	0,115
Инсулин	0,99	0,98–1,00	0,081
Аполипопротеин А1 (мг/дл)	0,99	0,99–1,00	0,001
Аполипопротеин В (мг/дл)	1,00	1,00–1,01	0,082
ИФР-1	1,00	0,99–1,00	0,155
Т3 свободный	0,71	0,59–0,85	< 0,001
Кортизол (нмоль/л)	1,00	1,00–1,00	< 0,001
Витамин 25(ОН) D	0,98	0,96–0,99	0,003
Альбумин	0,96	0,93–0,99	0,007
Альфа-1-глобулины	1,42	1,15–1,75	< 0,001
Альфа-2-глобулины	0,88	0,79–0,98	0,024
Гамма-глобулины	1,03	1,00–1,07	0,063
С-реактивный белок (СРБ) (мг/л)	0,99	0,99–1,00	0,036
Эритроциты	1,33	1,10–1,62	0,003
Нейтрофилы, абс.	1,06	1,01–1,11	0,025
Моноциты, абс.	0,54	0,35–0,84	0,007
МАЕ: 5,73 месяца			

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

ОБСУЖДЕНИЕ

Набранная выборка долгожителей характеризуется выраженным дефицитом витамина D на фоне других показателей гормонально-метаболического статуса. При этом данные, полученные методом логистической регрессии с поправкой на пол и возраст, показали, что с наличием саркопении также ассоциированы именно низкие значения концентрации витамина D в крови. Известно, что витамин D может стимулировать пролиферацию и дифференцировку волокон скелетных мышц, поддерживая и улучшая мышечную силу и физическую работоспособность; в случае очень низкого его содержания качество мышечной ткани резко снижается [6]. Можно предположить, что широко распространенный дефицит витамина D среди исследуемых участников является одной из причин высокой представленности долгожителей с саркопенией в выборке. Ассоциация между низким уровнем витамина D и наличием саркопении сохранялась при введении параметра в общую модель с другими показателями гормонально-метаболического статуса. Однако сила эффекта спадала (отношение шансов 0,98 против 0,97 в исходной логистической модели для витамина), а показатель статистической значимости приближался к пороговому значению (p -value = 0,049). При введении в модель мальнотриции и физической активности уровень витамина D становился незначимым в определении риска наличия саркопении — это было связано с наличием корреляции между данными параметрами (табл. П4). Невозможно однозначно сказать, является ли витамин D одним из молекулярных «посредников» между образом жизни долгожителя и риском развития саркопении. Учитывая тот факт, что уровень витамина D — потенциально модифицируемый фактор, данный вопрос требует отдельных исследований.

Все остальные показатели гормонально-метаболического статуса находились в пределах референсных значений, тем не менее некоторые из них также показали статистически значимую взаимосвязь с наличием саркопении. Проведенный нами регрессионный анализ продемонстрировал, что низкие значения триглицеридов, аполипопротеина A1 и альбумина связаны с наличием саркопении. Известно, что тиреоидные гормоны, в частности трийодтиронин, играют значительную роль в физиологии мышечной системы и таких ее аспектах, как миогенез и митохондриальная функция [8]. Пожилые пациенты с субклиническим гипотиреозом демонстрируют меньшую площадь мышечной ткани, чем пожилые люди того же возраста с эутиреозом [9]. Снижение уровня альбумина может быть проявлением белково-энергетической недостаточности, что, в свою очередь, потенцирует развитие мальнотриции и негативно сказывается на качестве и количестве мышечной ткани [10]. Ассоциация низких значений альбумина с наличием саркопении является одной из наиболее

стабильных и наблюдается во всех трех моделях, оставаясь статистически значимой.

Аполипопротеин A1 входит в состав липопротеинов высокой плотности. Ранее было показано, что он значительно увеличивает захват глюкозы скелетными мышцами, снижая резистентность к инсулину и способствуя поддержанию оптимального функционирования скелетной мускулатуры [11]. Несмотря на то что в модель, учитывающую взаимодействие факторов, сам аполипопротеин A1 не вошел, липидный профиль показал свою значимость в определении риска наличия саркопении в виде коэффициента атерогенности. Важно отметить, что коэффициент атерогенности остается значимым фактором даже после введения в модель мальнотриции и физической активности. Ожидаемо эффект коэффициента атерогенности был обратен аполипопротеину A1: с саркопенией были связаны более высокие значения, что говорит о коморбидности между исследуемым состоянием и дислипидемией. В исследовании NHANES также было описано, что лица с саркопенией обладали повышенным риском дислипидемии, а также имели повышенный коэффициент атерогенности, индекс НОМА и концентрацию триглицеридов [12]. В метаанализе, посвященном описанию ассоциированных с саркопенией факторов риска, также была отмечена широкая распространенность дислипидемии у пожилых людей с саркопенией и прогрессирование потери мышечной ткани при отсутствии компенсации показателей липидограммы [13]. Патологические механизмы, лежащие в основе данных процессов, объясняются концепцией инфламейджинга — возраст-ассоциированного воспаления. Активность воспалительных процессов при этом коррелирует в том числе с нарушением метаболизма липидов и появлением очагов «тлеющего» воспаления в жировой ткани [14]. Дальнейшее прогрессирование воспаления приводит к еще большему нарушению метаболических процессов и замещению мышечных волокон II типа на жировые клетки, что снижает сократительную способность мышц, а это, в свою очередь, проявляется в виде уменьшения показателей динамометрии [15].

Введение мальнотриции и физической активности в модель, предсказывающую риск наличия саркопении, привело к снижению значимости многих гормонально-метаболических факторов в определении фенотипа. Как уже показано выше на примере витамина D, такой сдвиг может быть вызван значительной корреляцией между вновь введенными показателями и лабораторными параметрами (рис. П4). В то же время предсказательная сила модели при этом увеличивается (площадь под ROC-кривой возрастает с 0,77 до 0,83), что свидетельствует о том, что мальнотриция и недостаточная физическая активность являются самостоятельными важными факторами риска развития саркопении.

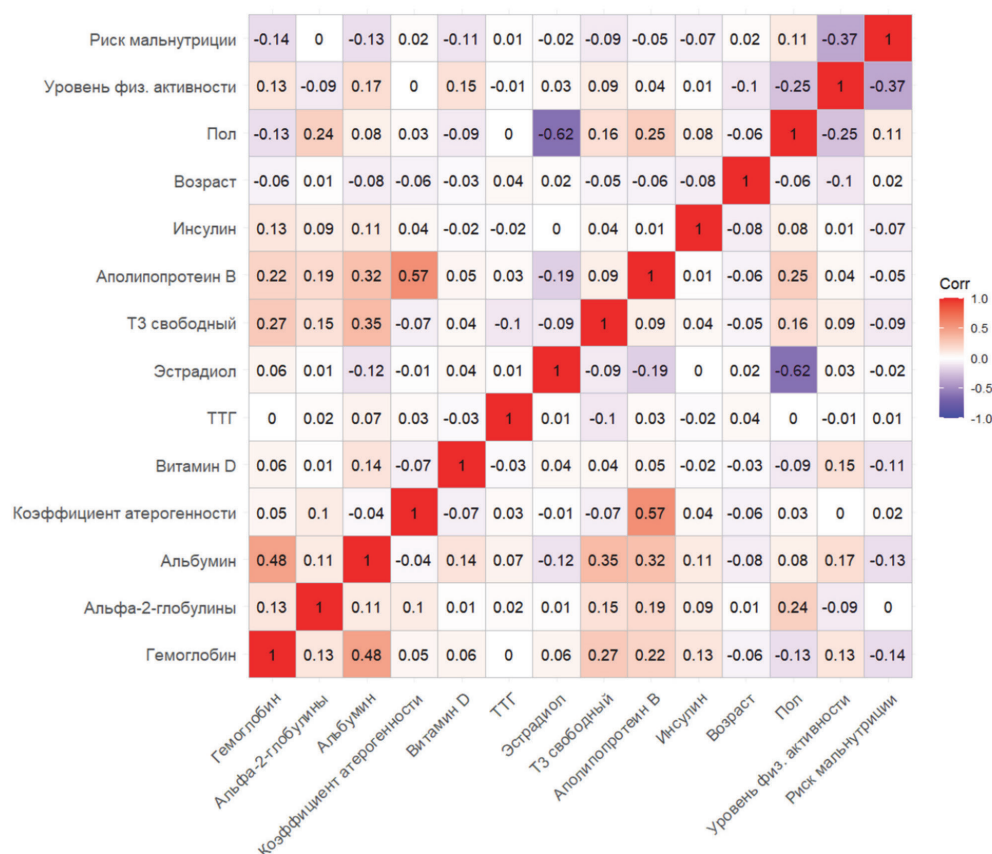


Рис. П1. Матрица корреляций между исследуемыми параметрами

Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Так, мальнотриция, показавшая наиболее сильную ассоциацию с риском наличия саркопении, часто встречается у пожилых людей и значимо влияет на функциональный статус, независимость от посторонней помощи и качество жизни. Мальнотриция является важным компонентом саркопении, и оба эти состояния потенцируют развитие старческой астении [16]. В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества клинического питания и метаболизма, мальнотриция определяется как наличие по крайней мере одного фенотипического (низкая мышечная масса или низкий ИМТ) и одного этиологического (анорексия или воспаление) критерия [17]. Белково-энергетическая недостаточность, возникающая при мальнотриции, будет усиливать катаболические процессы в мышечной ткани, приводя к снижению ее массы и развитию саркопении, что создает общий патофизиологический замкнутый круг. В то же время своевременная коррекция нарушений питания может замедлить эти процессы и профилировать развитие саркопении [16].

Достаточная физическая активность, включая занятия дополнительными физическими упражнениями, проявила себя как протективный фактор относительно развития саркопении и в годовом прогнозе для пациентов с саркопенией. Положительное влияние физической активности на профилактику саркопении в первую очередь связано со снижением выраженности процессов

воспаления. Известно, что основными молекулами, участвующими в воспалении, характерном для саркопении, являются TNF- α , IL-6, IL-1 и хемокины, которые способствуют инфильтрации воспалительных клеток и повреждению мышц через NF- κ B. Упражнения, в том числе силовые, уменьшают потерю мышечной массы за счет уменьшения активации NF- κ B [18].

Дополнительно мы изучили, какие факторы наиболее сильно ассоциированы со смертью долгожителей, имеющих диагноз «саркопении», в течение года. Из большого числа параметров были отобраны те, совокупность которых описывала выживаемость лучше всего. Среди наиболее интересных оказались уровни свободного Т3, альфа-2-глобулинов и моноцитов, показавшие статистически значимый «протективный» эффект. Низкие значения данных показателей, как уже было отмечено ранее, связаны с наличием саркопении; поддержание их значений в пределах референса позволяет сохранить структуру и функциональную активность мышечной ткани [9] и таким образом обеспечить долгосрочный положительный эффект для лиц с уже имеющейся саркопенией. С большей продолжительностью жизни также связана любая физическая активность, что подтверждается в том числе и для годового прогноза. Сохранение какой-либо физической активности является важным фактором для поддержания независимости от посторонней помощи и сохранения качества жизни [18]. К деструктивным

факторам (положительно ассоциированным со смертью в течение года), в свою очередь, были отнесены: мальнутриция, увеличение уровня альфа-1-глобулинов крови, повышение числа эритроцитов и нейтрофилов. Мальнутриция вносит свой отрицательный вклад в выживаемость, в первую очередь, в связи со снижением функционального статуса и потенцированием старческой астении [16]. Концентрации альфа-1 глобулинов, эритроцитов и нейтрофилов, в свою очередь, являются отражением уровня активности процессов инфламиджинга, также негативно влияющих на выживаемость. Однако полученная модель Кокса ошибается в предсказании выживаемости на 5,73 месяца, что делает необходимым рассмотрение дополнительных параметров и проведение более продолжительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормонально-метаболический статус, в частности низкая концентрация витамина D, триглицеридов, альбумина, аполипопротеина А1, во многом определяет наличие саркопении у долгожителей, однако при оценке рисков необходимо учитывать и ряд других немаловажных параметров, таких как физическая активность и наличие мальнутриции.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая выборка содержит множество долгожителей, находящихся на стационарном лечении или проживающих в домах престарелых. Более того, набор участников проводился только в Москве и близлежащих регионах, для которых характерен более высокий уровень урбанизации. В связи с этим результаты, полученные в данном исследовании, не могут быть однозначно экстраполированы на всю популяцию долгожителей Российской Федерации. Более того, группы людей с саркопенией и без нее оказались сильно несбалансированными по числу участников, что накладывает некоторые ограничения на интерпретацию данных статистического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Федерального медико-биологического агентства.

The study was conducted with financial support from the Federal Medical Biological Agency (FMBA) of the Russian Federation.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ORCID АВТОРОВ:

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939
Ткачева О.Н. — 0000-0002-4493-688X
Шелли Е.М. — 0000-0003-0394-4245
Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663
Ерема В.В. — 0000-0003-0547-3280
Бруттан М.В. — 0000-0002-3021-1760
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X
Краевой С.А. — 0000-0003-1775-9235
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Traub J., Bergheim I., Eibisberger M., Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis—Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*. 2020;12:547. doi: 10.3390/nu12020547.
2. Papadopoulou S.K. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5):1293. doi: 10.3390/nu12051293. PMID: 32370054; PMCID: PMC7282252.
3. Сафонова Ю. А., Зоткин Е.Г. Частота саркопении в старших возрастных группах: оценка диагностических критериев. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):147-153. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-147-153. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G. The frequency of sarcopenia in older age groups: evaluation of diagnostic criteria. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):147-153. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-147-153. (In Russ.)]
4. Hamrick M.W. Role of the cytokine-like hormone leptin in muscle-bone crosstalk with aging. *J. Bone Metab* 24, 1–8 (2017).
5. Wang Y. et al. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ. Res* 114, 792–805 (2014).
6. Remelli F., Vitali A., Zurlo A., Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*. 2019 Nov 21;11(12):2861. doi: 10.3390/nu11122861. PMID: 31766576; PMCID: PMC6950416.
7. Li C.W., Yu K., Shyh-Chang N., Jiang Z., Liu T., Ma S., Luo L., Guang L., Liang K., Ma W., Miao H., Cao W., Liu R., Jiang L.J., Yu S.L., Li C., Liu H.J., Xu L.Y., Liu R.J., Zhang X.Y., Liu G.S. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Apr;13(2):781-794. doi: 10.1002/jcsm.12901. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35106974; PMCID: PMC8977978.
8. Bloise, Cordeiro, & Ortiga-Carvalho. During aging TH decrease, and this decrease seems to be related with the reduction of myogenesis and the number of type II fibers. 2018.
9. Priego T., Martín A.I., González-Hedström D., et al. Chapter Twenty — Role of hormones in sarcopenia. *Vitamins and Hormones*, Academic Press, Volume 115, 2021, Pages 535-570, ISSN 0083-6729, ISBN 9780323855488.
10. Silva-Fhon J.R., Rojas-Huayta V.M., Aparco-Balboa J.P., Céspedes-Panduro B., Partezani-Rodrigues R.A.. Sarcopenia and blood albumin: A systematic review with meta-analysis. *Biomedica*. 2021 Sep 22;41(3):590-603. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.5765. PMID: 34559500; PMCID: PMC852798.
11. Ikeda T., Komiyama H., Miyakuni T., Takano M., Matsushita M., Kobayashi N., Asai K., Shimizu W., Miyauchi Y. Changes in Apolipoprotein A1 and B, Glucose Metabolism, and Skeletal Muscle Mass in 3 Peripheral Artery Disease after Endovascular Treatment: A Pilot Study.

12. Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):515-537. doi: 10.1038/s41574-018-0062-9. PMID: 30065268; PMCID: PMC6241236.
13. Gao Q., Hu K., Yan C., Zhao B., Mei F., Chen F., Zhao L., Shang Y., Ma Y., Ma B. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Nov 27;13(12):4291. doi: 10.3390/nu13124291. PMID: 34959843; PMCID: PMC8707132.
14. Rubio-Ruiz M.E., Guarner-Lans V., Pérez-Torres I., Soto M.E. Mechanisms Underlying Metabolic Syndrome-Related Sarcopenia and Possible Therapeutic Measures. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:647. doi: 10.3390/ijms20030647.
15. Smeuninx B., McKendry J., Wilson D., Martin U., Breen L. Age-Related Anabolic Resistance of Myofibrillar Protein Synthesis Is Exacerbated in Obese Inactive Individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:3535–3545. doi: 10.1210/jc.2017-00869.
16. Sieber C.C. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Jun;31(6):793-798. doi: 10.1007/s40520-019-01170-1. Epub 2019 May 30. PMID: 31148100.
17. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland)* 2019;38:1–9.
18. Burini R.C., Anderson E., Durstine J.L., Carson J.A. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective. *Sports Med. Health Sci.* 2020;2:1–6. doi: 10.1016/j.smhs.2020.03.004.