

ОСТЕОПОРОЗ, САРКОПЕНИЯ И СТАРЕНИЕ – ТРОЙНАЯ СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ГЕРИАТРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239

УДК: 616.71-007.234-009.17-053.9

Курмаев Д.П.* , Булгакова С.В. , Тренева Е.В. , Косарева О.В. , Шаронова Л.А. , Долгих Ю.А. 

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

* Автор, ответственный за переписку Курмаев Д.П. E-mail: geriatry@mail.ru

Резюме

Взаимодействие между костной и мышечной тканями выходит за рамки простых механических взаимосвязей. Функция скелетных мышц не ограничивается локомоцией тела в пространстве, поддержанием равновесия и осанки, мышечная ткань является метаболически активной. Костная ткань, в свою очередь, обладает эндокринной функцией и вырабатывает активные метаболиты и гормоны, которые оказывают влияние на скелетную мускулатуру, инсулинорезистентность, жировую ткань и метаболизм в целом. На фоне старения возрастает риск развития остеопороза и саркопении. Представляет интерес взаимосвязь остеопороза, саркопении и старения у человека, лечебные и профилактические мероприятия, направленные для предотвращения этих патологических состояний.

Ключевые слова: остеосаркопения; старение; полиморбидность; композиционный состав тела; остеопороз; саркопения; старческая астения; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; саркопеническое ожирение.

Для цитирования: Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Косарева О.В., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А. Остеопороз, саркопения и старение — тройная сочетанная патология в гериатрии (обзор литературы). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 3 (19): 225–239. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239

THE TRIPLE BURDEN OF OSTEOPOROSIS, SARCOPENIA, AND AGING IN GERIATRICS (REVIEW)

Kurmaev D.P.* , Bulgakova S.V. , Treneva E.V. , Kosareva O.V. , Sharonova L.A. , Dolgikh Yu.A. 

Samara State Medical University, Samara, Russia

* Corresponding author Kurmaev D.P. E-mail: geriatry@mail.ru

Abstract

The interaction between bone and muscle tissues extends beyond simple mechanical relations. Bone tissue performs an endocrine function and generates active metabolites and hormones that influence skeletal muscle, insulin sensitivity, adipose tissue, and metabolism in general. With aging, the risk of osteopenia, osteoporosis, and sarcopenia increases. The relationship between osteoporosis, sarcopenia, and aging in humans is of interest, as well as therapeutic and preventative measures aimed at avoiding these pathological conditions.

Keywords: osteosarcopenia; ageing; polymorbidity; body composition; osteoporosis; sarcopenia; frailty; dual-energy X-ray absorptiometry; sarcopenic obesity.

For citation: Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kosareva O.V., Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A. The Triple Burden of Osteoporosis, Sarcopenia, and Aging in Geriatrics (review). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 3 (19): 225–239. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2024-225-239

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время продолжается глобальное старение населения в развитых странах современного мира, что приводит к увеличению доли лиц старших возрастных групп в общей структуре населения [1, 2]. Во всем мире число людей старше 60 лет достигнет более 2 млрд человек к 2050 году.

Однако часто увеличение ожидаемой продолжительности жизни не является увеличением ожидаемой продолжительности здоровой жизни, и эти дополнительные прожитые годы сопровождаются дефицитом здоровья и инвалидностью [3, 4]. Пожилые люди хотят жить дольше и повышать или хотя бы поддерживать качество жизни в процессе

старения. Однако существуют неблагоприятные физические и психические последствия старения [5, 6]. Кроме того, на фоне старения возникает снижение когнитивных функций, деменция и депрессия [6]. По мере старения происходит ряд структурных и функциональных изменений, таких как снижение способности ходить, мышечной силы, равновесия и гибкости [7]. Патология опорно-двигательной системы, ассоциированная с возрастом, является серьезным медико-социальным бременем и влияет на активность, повседневную деятельность и, соответственно, на качество жизни пациентов старших возрастных групп [8, 9].

По данным Pasco J.A. et al. (2016), саркопения — один из пяти факторов риска смертности, инвалидизации и низкого качества жизни пациентов старше 60 лет [10]. Саркопения ассоциирована с локомоторным синдромом. Так, Yoshimura N. et al. (2019) считают, что саркопения является фактором снижения физической активности и потери автономности. По оценкам эпидемиологических исследований, примерно 81% пациентов старше 60 лет имеют 1-ю стадию локомоторного синдрома (начало снижения подвижности) и 34% — 2-ю стадию (прогрессирование потери подвижности) [11]. Rodrigues F. et al. (2022) считают, что саркопения и связанный с ней риск падений считаются важной проблемой, поскольку падения являются третьей причиной хронической инвалидности. Падения отрицательно связаны с функциональностью и независимостью и положительно связаны с заболеваемостью и смертностью. Стоимость лечения вторичных травм, связанных с падениями, высока. Например, каждый десятый случай падения приводит к переломам костей и ряду других сопутствующих заболеваний [6]. Ряд авторов указывают на полиморбидность как отягощающий фактор прогрессирования саркопении [12, 13, 14, 15, 16].

Остеопороз и саркопения часто встречаются в пожилом возрасте и связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, на них лежит значительное социально-экономическое бремя. Остеопороз был определен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1994 году как минеральная плотность костной ткани менее чем 2,5 стандартного отклонения ниже среднего значения для молодого взрослого человека в зависимости от пола, и эта характеристика была принята во всем мире. Впоследствии был сделан еще один шаг вперед, когда минеральная плотность костной ткани была включена в алгоритмы прогнозирования риска переломов, такие как инструмент оценки риска переломов (FRAX), также разработанный ВОЗ [17]. По мнению Curtis E. et al. (2015), снижение трудоспособности, зависимость от посторонней помощи, инвалидность, наблюдаемые на фоне старения, связаны с потерей как костной, так и мышечной массы [18].

Сосуществование остеопороза и саркопении называется «остеосаркопение» [19, 20]. Edwards M.H. et al. (2015) считают, что в стареющей популяции распространенность остеопороза и саркопении в будущем еще больше возрастет, увеличится риск хрупких переломов, которые сами по себе связаны со значительной заболеваемостью и смертностью [17]. Последствия для человека, страдающего от обоих состояний, включают больший риск падений, переломов, госпитализации и смертности [19]. По мнению Kirk B., Zanker J., Duque G. (2020), остеосаркопения находится на переднем крае гериатрической медицины и в последнее время стала объектом многочисленных исследований. Множество факторов образа жизни (малоподвижный образ жизни, ожирение и неправильное питание) взаимодействуют через генетические, механические и эндокринные факторы, которые приводят к потере мышечной и костной массы [21]. Кроме того, на фоне старения отмечается изменение содержания жировой ткани в композиционном составе тела. Действительно, как отмечено Donini L.M. et al. (2022), с возрастом состав тканей тела меняется с общим увеличением жировых отложений и уменьшением мышечной массы, что часто происходит несмотря на то, что общая масса тела остается стабильной. Этот избыток жировой ткани в сочетании с низкой мышечной массой был назван «саркопеническим ожирением» (СО) [22]. Как было показано рядом авторов, СО ассоциируется с полиморбидной патологией, нарушением автономности индивида, увеличением риска инвалидности и преждевременной смерти [23, 24, 25, 26, 27].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА И САРКОПЕНИИ

Остеопороз — это заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурным ухудшением костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и склонности к переломам [17]. Значительный шаг вперед был сделан с разработкой неинвазивных методов, способных оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) *in vivo*. До этого момента предпринимались попытки количественно оценить состояние костей исключительно с помощью простых рентгенограмм, для оценки кортикальной морфометрии [17, 28]. Однофотонная абсорбциометрия была введена в 1960-х годах и впоследствии была заменена двухфотонной абсорбциометрией. Оба метода основывались на источниках радионуклидов и занимали более 15 минут (на каждый участок тела). Радионуклид в аппарате постепенно распадался и, следовательно, имел ограниченный срок службы, нуждаясь в регулярной замене [17, 29]. В 1990-х годах источник радионуклидов был заменен источником рентгеновского излучения, и появились аппараты для двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с более быстрым

временем сканирования и большим пространственным разрешением. Этот метод позволяет измерять МПКТ преимущественно в тазобедренном и поясничном отделах позвоночника. В 1994 году произошло следующее изменение в определении остеопороза, когда рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) использовала измерения плотности костной ткани с помощью DXA, чтобы дать практическое определение остеопороза как МПКТ менее чем на 2,5 стандартного отклонения (SD) ниже среднего значения нормы для молодого возраста [30].

В целом в популяции более высокий уровень МПКТ связан с большей прочностью костей. В частности, было показано, что риск переломов почти удваивается при каждом уменьшении стандартного отклонения МПКТ [31]. Значительное улучшение прогнозирования переломов было достигнуто благодаря разработке алгоритмов прогнозирования риска переломов, таких как шкала FRAX. FRAX использует клинически доступные факторы риска, с МПКТ или без него, для определения индивидуального риска серьезных остеопоротических переломов и переломов бедра в ближайшие 10 лет [32]. Совместное применение шкалы FRAX и МПКТ позволяет лучше ориентировать лечение на тех, кто подвергается наибольшему риску остеопоротических переломов [17].

Современным неинвазивным методом диагностики композиционного состава тела является ультразвуковой метод [25]. В 2023 году в Российской Федерации был опубликован «Консенсус экспертов: диагностика остеопороза и саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (сокращенная версия)». Авторами предложен новый метод диагностики остеопороза — радиочастотная эхографическая мультиспектрометрия (REMS), обладающая рядом преимуществ, таких как безопасность, вследствие отсутствия лучевой нагрузки, и портативность, а также относительно низкая стоимость [33].

Термин «саркопения» был впервые введен Ирвином Розенбергом, который использовал его для обозначения потери мышечной массы с возрастом [34]. С тех пор стало очевидным, что мышечная функция, в дополнение к мышечной массе, необходима для описания саркопении, и поэтому определение претерпело эволюцию [17]. Согласно рекомендациям European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), которые подверглись пересмотру и обновлению в 2018 году, получив название EWGSOP2, саркопения — это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, характеризующееся потерей силы, массы и функции мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидность и смертность [35]. По данным Самойловой Ю.Г. с соавт. (2022), измерение композиционного состава тела пациентов для диагностики саркопении

необходимо проводить не только пожилым и старым, но и пациентам среднего возраста [36].

Кроме того, диагностика саркопении очень важна при имеющейся сопутствующей патологии, например, на фоне метаболического синдрома и/или сахарного диабета 2-го типа [37, 38]. В исследовании Сафоновой Ю.А. и Торопцовой Н.В. (2022) среди людей пожилого возраста, проживающих в домашних условиях и наблюдающихся амбулаторно, выявлена высокая частота саркопении (28,7%), растущая с увеличением возраста. Индекс массы тела менее 25 кг/м², дефицит 25 (ОН) D, уровень общего белка < 64 г/л и С-реактивный белок > 5 мг/л, снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин ассоциировались с наличием саркопении у лиц пожилого и старческого возраста [39]. Существует прямая связь между здоровьем костей и мышц. Использование компьютерной томографии апендикулярных скелетных мышц с методами визуализации поперечных сечений показало, что размер и прочность костей связаны с массой мышц [17]. Ранняя диагностика саркопении с помощью вычисления скелетно-мышечного индекса по данным компьютерной томографии позволит провести поиск возможных ее причин и оптимизировать терапию, определить вероятность рисков и стратегию лечения на раннем этапе [40].

ОСТЕОСАРКОПЕНИЯ — ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИМБИОЗ ОСТЕОПОРОЗА И САРКОПЕНИИ

Одновременное возникновение остеопороза и саркопении было предложено называть «остеосаркопенией» [19, 41]. Этиология остеосаркопении сложная и ассоциирована с несколькими факторами, связывающими функцию мышц и костей, включая генетику, возраст, воспаление и ожирение [17, 19]. В отличие от остеопороза и саркопении, рассматриваемых по отдельности, существует мало данных об эпидемиологии остеосаркопении, поскольку это состояние было предложено лишь недавно. Huo Y.R. et al. (2015) полагают, что риск осложнений значительно выше при сосуществовании остеопороза и саркопении, чем при каждом патологическом состоянии отдельно [42].

Фактические данные подтверждают увеличение распространенности остеосаркопении с возрастом: в китайском исследовании (Wang Y.J. et al., 2015) людей старше 80 лет сообщалось о 10,4% у мужчин и 15,1% у женщин [43].

По данным Clynes M.A. et al. (2024), костная масса обычно уменьшается примерно на 30% в период между третьим и седьмым десятилетиями, и, по оценкам, каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет будут страдать от хрупкого перелома. У пожилых людей переломы чаще встречаются у женщин, причем их частота примерно в два раза выше, чем у мужчин старше 50 лет; у пожилых людей наиболее

подвержены переломам предплечья, бедро и позвоночника [19].

В 2023 году Huang T. et al. был опубликован систематический обзор и метаанализ «Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis», посвященный изучению распространенности и факторов риска остеосаркопении. Осуществлялся поиск по базам данных Pubmed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, CBM и VIP. В этот метаанализ было включено в общей сложности 31 исследование с участием 15 062 пациентов. Распространенность остеосаркопении варьировала от 1,5 до 65,7%, при средней распространенности 21% (95% ДИ: 0,16–0,26). Факторами риска развития остеосаркопении были женский пол (ОШ 5,10, 95% ДИ: 2,37–10,98), пожилой возраст (ОШ 1,12, 95% ДИ: 1,03–1,21) и наличие переломов в анамнезе (ОШ 2,92, 95% ДИ: 1,62–5,25) [44].

В 2018 году Locquet M. et al. опубликовали научную статью «Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment». Это было исследование 288 пожилых людей в Бельгии, которое показало, что пациенты с саркопенией имели в 4 раза более высокий риск развития сопутствующего остеопороза по сравнению с лицами, не страдающими саркопенией (ОШ 4,18; 95% ДИ 1,92–9,12) [45].

Многие пожилые люди одновременно хрупкие (т. е. страдают старческой астенией) или находятся в преклонном возрасте, а также страдают остеопорозом и саркопенией. Исследование DiMonaco M. и его коллег, в котором приняли участие 340 итальянских женщин европеоидной расы с переломом бедра, впоследствии прошедших DXA-сканирование, показало, что для женщин с саркопенией скорректированное отношение шансов для T-score $\leq -2,5$ составило 1,80 (95% ДИ 1,07, 3,02). Было обнаружено, что остеопороз и саркопения сосуществуют у 26,3% хрупких мужчин и 38,5% хрупких женщин (по сравнению с 1,6% крепких мужчин и 1,9% крепких женщин) [46]. Yoo J.I. et al. (2018) опубликовали результаты исследования корейских пациентов с переломом тазобедренного сустава, где общая смертность за 1 год была удивительно низкой, наличие остеосаркопении было связано с уровнем смертности за 1 год в 15,1% по сравнению с пациентами только с остеопорозом (5,1%) или только с саркопенией (10,3%) [47].

По мнению Schröder G. et al. (2023), остеопороз у пожилых людей часто сопровождается саркопенией. Это приводит к функциональным ограничениям и высокому риску падений и травм. Определение параметров физической силы, таких как сила хвата кисти, с одной стороны, и способность удерживать равновесие — с другой, дает информацию об общем нервно-мышечном состоянии человека и служит показателем физической работоспособности пожилых людей [48].

Крупное проспективное исследование «Association of sarcopenia with incident osteoporosis: a prospective study of 168,682 UK biobank participants», опубликованное в 2021 году в Великобритании, было направлено на изучение связи между саркопенией и возникновением остеопороза у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста из исследования UK Biobank. Всего в исследование были включены 168 682 участника (48,8% женщины) в возрасте от 37 до 70 лет. Диагностика саркопении проводилась в соответствии с критериями EWGSOP2. Связь заболеваемости остеопорозом в разбивке по полу исследовалась с использованием моделей пропорционального риска Кокса, скорректированных с учетом социально-демографических факторов, факторов, связанных с образом жизни и здоровьем, а также заболеваемостью. Низкая мышечная масса (ОР женщин: 1,36 [95% ДИ: 1,22–1,51] и ОР мужчин: 3,07 [95% ДИ: 1,68–5,59]) и низкая скорость ходьбы (ОР женщин: 1,30 [95% ДИ: от 1,17 до 1,45] и ОР мужчин: 1,70 [95% ДИ: от 1,43 до 2,02]) были связаны с более высоким риском возникновения остеопороза. Низкая сила хвата была связана с более высоким риском развития остеопороза у мужчин (ОР: 1,38 [95% ДИ: 1,15–1,65]), но не у женщин [49]. Авторы пришли к выводу, что мужчины и женщины с подтвержденной саркопенией и вероятной саркопенией имели более высокий риск развития остеопороза даже после поправки на широкий спектр потенциальных искажающих факторов. Учитывая, что саркопению можно предотвратить, медицинские вмешательства, направленные на улучшение физической работоспособности, могут отсрочить или предотвратить начало остеопороза [49].

Снижение мышечной массы и силы с соответствующим увеличением жировой массы у пожилых людей может синергетически увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Фактически во время старения жировая масса увеличивается, а ее распределение изменяется с уменьшением подкожного жира и увеличением висцерального жира, что приводит к новой нозологической форме, называемой СО [22]. Измененное распределение жира, наблюдаемое у пожилых людей, также характеризуется инфильтрацией межмышечного и внутримышечного жира, что связано со снижением мышечной функции и считается важным предиктором хрупкости [3]. Жировая инфильтрация мышечной ткани ассоциирована с рядом сопутствующих заболеваний, таких как резистентность к инсулину, СД2, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, повреждение спинного мозга и хроническая обструктивная болезнь легких [50].

Интересным представляется влияние избыточной массы тела на костную ткань и риск развития остеопоротических переломов. По данным Curtis E. et al. (2015), низкий индекс массы тела (ИМТ) является фактором риска остеопороза и хрупких

переломов, причем наибольшему риску подвергаются лица с ИМТ < 20 кг/м² [18]. С другой стороны, исследования ряда авторов (De Laet C. et al., 2005; Reid I.R., 2010; Compston J., 2015) показали, что ожирение может быть защитным фактором от потери костной массы [51, 52, 53]. Защитный эффект ожирения на костную массу в некоторых участках скелета может быть частично объяснен взаимосвязью между уровнями периферических эстрогенов и ожирением, так как большинство циркулирующих эстрогенов вырабатывается в жировой ткани путем преобразования андрогенов после менопаузы [52]. Kawao N., Kajii H. (2015) считают, что люди, страдающие ожирением, имеют большую абсолютную максимальную мышечную силу по сравнению с людьми, не страдающими ожирением, что позволяет предположить, что ожирение действует как хронический перегрузочный стимул для мышц, таким образом увеличивая их размер и силу [54]. Однако, когда рассчитывается индекс мышечной силы у людей с ожирением (мышечная сила, деленная на массу тела), люди с ожирением оказываются относительно слабее на единицу массы своего тела, что приводит к нарушению физических функций [55, 56]. Кроме того, по данным Prieto-Alhambra D. et al. (2012), низкоэнергетические переломы одинаково распространены как у женщин с ожирением, так и у женщин без ожирения [57]. Следует также отметить, что ожирение оказывает негативное влияние на трофику и метаболизм скелетной мускулатуры, адипокины могут увеличивать риск развития саркопении, которая вторично приводит к снижению двигательной активности. Это является проявлением патогенеза СО [22].

Таким образом, костный, мышечный и жировой компоненты тела человека находятся в сложном взаимодействии. Механизмы взаимного влияния этих компонентов изложены далее.

МЕХАНИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОСТИ — МЫШЦЫ

Существуют сложные механизмы патогенеза, которые обуславливают возраст-ассоциированные изменения опорно-двигательной системы [49]. На фоне старения отмечены уменьшение массы, силы и функции скелетной мускулатуры, снижение костной плотности, нарушения микроархитектоники костной ткани.

Скелетные мышцы и кости являются двумя основными компонентами опорно-двигательной системы. Они имеют тесную механическую взаимосвязь, где кость действует как рычаг, а мышца действует как шкив для перемещения организма [58]. Кость может регулировать свою массу и структуру в соответствии с изменениями механической нагрузки, прикладываемой мышцей. Отмечено, что физические упражнения явно усиливают костный

и мышечный компоненты опорно-двигательного аппарата [59].

Гипотеза механостата (Frost Н.М. «Bone's mechanostat: a 2003 update») описывает действие мышечного сокращения, обеспечивающего прямой механический стимул для кости, который способствует остеогенезу. Механическое взаимодействие между мышцей и костью характеризуется теорией «механостата», которая гласит, что мышца воздействует на кость механическими силами, и, если они превышают установленный порог, равновесие оборота кости смещается в сторону от резорбции кости в пользу формирования кости [60]. Считается, что укрепление кости происходит по мере того, как увеличение мышечной массы вызывает растяжение надкостницы и коллагеновых волокон, что приводит к стимуляции роста костей. Поскольку как костная, так и мышечная массы неразрывно связаны со снижением физической работоспособности, наблюдаемым с возрастом, это подтверждает важность механической нагрузки для поддержания костно-мышечного аппарата [54]. Эта механическая точка зрения подразумевает, что снижение мышечной функции вызывает уменьшение нагрузки на кость, что в конечном итоге приводит к ее потере. Однако уменьшение костной массы не полностью объясняет возникновение саркопении, а мышечная атрофия не объясняет тотального остеопороза [61].

Хотя у многих пациентов саркопении и остеопороз часто развиваются параллельно, ряд исследований показали, что взаимодействие костей и мышц выходит за рамки механических. Например, в модели открытого перелома большеберцовой кости у мышей (Utvåg S.E. et al., 2003) восстановление кости значительно усиливается в области перелома, окруженной мышечными лоскутами. И наоборот, заживление перелома будет отсрочено, если мышца серьезно повреждена [62]. Более того, по данным Shen H. et al. (2015), некоторые дефектные мышечные фенотипы у мышей с дефицитом остеобластов/остеоцитов коннексина-43 (Cx43) частично восстанавливались путем подкожной инъекции костноспецифического фактора недокарбокислированного остеокальцина [63].

Поэтому теория механостата не способна объяснить все эффекты костно-мышечной взаимосвязи.

ГОРМОНАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОСТИ — МЫШЦЫ

Скелетные мышцы и кости тесно связаны не только благодаря их анатомическим и биомеханическим взаимоотношениям, но и благодаря эндокринной и паракринной системе регуляции. Перекрестные взаимодействия между костями и мышцами возникают благодаря интеграции различных молекулярных сигналов, и это важно для поддержания гомеостаза скелетной и мышечной

тканей. Как скелетная, так и мышечная системы осуществляют эндокринную активность, вырабатывая остеокины и миокины соответственно. Эти цитокины играют ключевую роль в облегчении перекрестных связей между костями и мышцами [64].

Было идентифицировано несколько биохимических путей, которые способствуют разработке нескольких перспективных терапевтических средств, нацеленных как на мышцы, так и на кости [49]. Tiidus P.M. было отмечено, что мышечные и костные клетки человека экспрессируют рецепторы эстрогена, следовательно, заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе способна сохранить как костную, так и мышечную массу [65].

Пожилые женщины в постменопаузе имеют повышенный риск как остеопороза, так и саркопении и демонстрируют более быструю потерю мышечной активности, чем мужчины, что указывает на защитную роль эстрогенов в поддержании мышечного гомеостаза, помимо их известной роли в поддержании здоровья скелета [66]. Кроме того, ранняя менопауза без лечения экзогенным эстрогеном является сильным фактором риска будущих переломов хрупкости [67].

Патогенез мужского возрастного остеопороза и саркопении менее хорошо охарактеризован, но считается, что эстрогены, полученные в результате метаболизма андрогенов, играют роль в сохранении костной массы, а низкий уровень тестостерона приводит к снижению синтеза белка с последующей потерей мышечной массы [68]. У мужчин нет резкого возрастного снижения андрогенов, сравнимого с женской менопаузой, однако более низкие уровни тестостерона коррелируют с более низким синтезом белка, потерей мышечной массы и саркопенией [3].

Действительно, низкий уровень тестостерона у пожилых мужчин является предиктором хрупкости и частых падений [69, 70]. Влияние гормональной регуляции на метаболизм костной ткани не ограничивается только половыми гормонами [71]. Гормон роста может оказывать положительное влияние на рост мышц и костей [72, 73]. Как было установлено Girgis S.M. et al. (2014), гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1) и половые гормоны играют ключевую роль в развитии остеосаркопении [74].

Cederholm T. et al. (2013) подтвердили, что гормон роста и IGF1 оказывают положительное влияние на остеобласты в дополнение к их анаболическому действию на мышцы [75].

Moretti A., Iolascon G. в 2023 году опубликовали обзор «Sclerostin: clinical insights in muscle-bone crosstalk», посвященный изучению влияния склеростина на массу и функцию скелетных мышц, а также на костный метаболизм. Склеростин, белок, кодируемый геном склеростина (SOST), в основном экспрессируется в остеоцитах. Впервые

описанный в «патогенезе трех заболеваний», склеростеоза, болезни ван Бухема и краниодиафизарной (краниометафизарной?) дисплазии, склеростин был идентифицирован как важный регулятор костного гомеостаза, контролирующей образование кости остеобластами. Предположительно, существует важная роль склеростина в миогенезе, модулирующего таким образом взаимодействие между костями и мышцами [76].

Склеростин, который в основном вырабатывается остеоцитами, хотя недавно было обнаружено, что он также вырабатывается мышечными клетками, подвергающимися дифференцировке, подавляет образование костной ткани и играет важную роль в регенерации скелетной мышечной ткани. Этот гликопротеин играет важную роль при патологии опорно-двигательного аппарата, представляя собой многообещающую терапевтическую мишень для лечения заболеваний, связанных с внутриклеточным сигнальным каскадом, опосредуемым белками Wnt, включая остеосаркопению. Авторы считают, что улучшение знаний о перекрестных воздействиях между мышцами и костями может стать поворотным моментом в разработке терапевтических стратегий для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности остеосаркопении [76].

Японские исследователи предположили новый биохимический механизм остеопороза, связанного со старением, предполагая, что модуляция функции РНК-связывающего белка Musashi2 может принести пользу при лечении старения костей. Suo J. et al. в исследовании на мышцах «The RNA-binding protein Musashi2 governs osteoblast-adipocyte lineage commitment by suppressing PPAR signaling» (2022), обнаружили, что Musashi2 регулирует метаболизм костной ткани. Было отмечено, что экспрессия Musashi2 подавлялась во время адипогенной дифференцировки и повышалась во время остеогенной дифференцировки клеток-предшественников. Мыши с нокаутом Musashi2 демонстрировали снижение костной массы со значительным накоплением адипоцитов костного мозга, аналогичное остеопорозу, вызванному старением. Кроме того, экспрессия Musashi2 значительно снижалась в процессе старения мышцей, указывая на то, что снижение функции этого белка во время старения способствует аномальному накоплению адипоцитов в костном мозге и остеопорозу [77].

Таким образом, существует несколько потенциальных объяснений взаимосвязей костной и мышечной тканей. Эти данные подтверждают идею о том, что связь между мышцами и костями происходит не только механически, но и посредством секреции биохимических факторов.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОСАРКОПЕНИИ

Научные данные, свидетельствующие о совпадении ряда патофизиологических механизмов

саркопении и остеопороза, повышают вероятность поиска общих методов лечения этих двух состояний [78].

Как остеопороз, так и саркопения поддаются терапевтическому вмешательству, хотя, по данным Clynes M.A. et al. (2021), доступно гораздо больше фармацевтических средств для лечения остеопороза, чем для лечения саркопении. Вмешательства в образ жизни включают обеспечение адекватного потребления белка, постепенные упражнения с отягощениями и добавки витамина D [49].

В рассмотренном ранее систематическом обзоре и метаанализе «Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis» авторами предлагаются стратегии профилактики и лечения остеосаркопении, такие как регулирование рациона питания, физические упражнения, медикаментозная терапия, оценка физического состояния и т. д. В целом это исследование обладает практичностью и содержит важные рекомендации для управления здоровьем пожилых людей [44].

Разрабатываются новые лекарства, которые используют действие на общие пути патогенеза остеопороза и саркопении.

Фармакологическая терапия представлена препаратами, используемыми для контроля как остеопороза, так и саркопении. Для увеличения костной массы и снижения риска переломов используются антиостеопоротические препараты, такие как бисфосфонаты, деносумаб и терипаратид, в сочетании с добавками кальция и витамина D. Пожилой возраст связан с усилением передачи сигналов через внешние и внутренние пути апоптоза в скелетных миоцитах, что способствует развитию саркопении. Несколько доклинических исследований предполагают, что миоцеллярный апоптоз может стать селективной биологической мишенью для разработки профилактических и терапевтических вмешательств против саркопении. Многие стратегии, такие как ограничение калорий, физические упражнения и лекарственные препараты, определяют подавление апоптоза миоцитов, противодействуют развитию или ухудшению саркопении и мышечной дисфункции [3, 79]. Фармакотерапия остеопороза широко доступна. Методы лечения включают антирезорбтивные (деносумаб, бисфосфонаты), анаболические (терипаратид, абалопаратид), антисклеростиновые (ромосозумаб) и гормональные (заместительная гормональная терапия, селективные модуляторы рецепторов эстрогена) средства [21, 80].

По данным Cosman F. et al. (2014), к тем, кому помогает антирезорбтивное или анаболическое лечение остеопороза, относятся взрослые с минимальной травмой бедра или переломом позвоночника; T-критерий $-2,5$ или менее; или 10-летний риск перелома бедра по FRAX $\geq 3\%$ или $\geq 20\%$ при любом другом остеопоротическом переломе. Перед началом лечения пациенты должны получать достаточное количество витамина D [81].

Фармакологические методы лечения, специально предназначенные для лечения остеосаркопении, еще не разработаны, хотя одно средство, деносумаб, ингибитор лиганда RANK, продемонстрировало многообещающее воздействие на мышцы и кости. В одном исследовании деносумаб сравнивали либо с золедроновой кислотой, либо с алендронатом у женщин с саркопенией в течение 3-летнего периода. У тех, кто получал деносумаб, наблюдалось значительное увеличение силы хвата и мышечной массы тела, в то время как лечение бисфосфонатом не приводило к изменению этих показателей [82].

В исследовании Phu S. et al. (2019) «Effect of denosumab on falls, muscle strength, and function in community-dwelling older adults» пожилых людей, проживающих по месту жительства и посещающих клинику по лечению падений и переломов, лечение деносумабом улучшило равновесие, уменьшило риск и страх падений, улучшило физическую функцию [83].

Эти результаты являются многообещающими, однако, по мнению Kirk V. et al. (2020), необходимы дальнейшие двойные слепые РКИ, чтобы подтвердить эти результаты и определить влияние деносумаба на частоту падений и переломов у пациентов с остеосаркопенией [24].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Уровень физической активности оказывает глубокое влияние как на здоровье костей, так и на здоровье мышц. Исследования показали, что физическая активность предотвращает потерю костной массы; наиболее эффективным типом упражнений для увеличения МПКТ шейки бедра, по-видимому, являются упражнения с высокой нагрузкой без отягощений, такие как прогрессивные силовые тренировки с отягощениями для нижних конечностей, в то время как наиболее эффективным вмешательством при низкой МПКТ позвоночника были комбинированные программы упражнений [84]. И наоборот, длительная гиподинамия связана со снижением МПКТ и повышенным риском переломов. Так, в работе Kortebein P. et al. (2007) показано негативное влияние 10 дней постельного режима на состояние здоровья пациентов старческого возраста [85].

Переход к более активному образу жизни имеет решающее значение для уменьшения количества падений и их последствий. Поскольку мышечная масса, мышечная сила, плотность костной ткани могут играть значительную роль в повседневной деятельности, силовые тренировки могут положительно и значительно повлиять на пожилых людей [6]. Несколько исследований показали, что физические упражнения у пожилых людей приводят к улучшению мышечной массы и физической работоспособности [55, 56].

Физическая активность вызывает сложную систему взаимодействий между мышцами и костями.

Многие из этих взаимодействий индуцируют улучшение процессов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток и, следовательно, увеличение регенеративного потенциала как в мышцах, так и в костях. Увеличение регенеративного потенциала особенно важно для противодействия дегенеративным заболеваниям. Таким образом, физическую активность и выбор подходящей программы упражнений можно считать важными инструментами в профилактике патологий, связанных со старением [64].

Существуют взаимодействия, обусловленные физической нагрузкой, изменением баланса агонистов и антагонистов при мышечном сокращении, влиянии вибрационной нагрузки и, кроме того, биохимические сигналы, поддерживающие тонус мышц, а также плотность костной ткани.

Dalle Carbonare L. et al. (2023) считают, что образ жизни и, в частности, физическая активность влияют как на костный, так и на мышечный аппарат, воздействуя на единую систему, а также усиливая ее перекрестные сигналы. Стимулы, воздействующие на одну из двух систем, могут воздействовать и на другую систему, подчеркивая взаимное влияние костей и мышц. Несколько исследований фактически продемонстрировали модуляцию циркулирующих молекулярных факторов во время физической активности. Эти молекулы часто продуцируются костями или мышцами и способны активировать сигнальные пути, участвующие в перекрестных связях между костью и мышцами, а также модулировать реакцию других типов клеток [64].

Силовые тренировки являются наиболее эффективной формой физических упражнений для улучшения мышечной силы и физической работоспособности у пожилых людей.

Rodrigues F. et al. (2022) опубликовали обзор «A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults», посвященный изучению ассоциации саркопении с падениями и травмами, а также обсуждению эффекта силовых тренировок у пожилых людей. Авторы оценили различные виды силовых тренировок, чтобы определить их эффективность для улучшения или поддержания мышечной массы и силы. Авторы показали, что программы упражнений, ориентированные на силу, могут значительно повлиять на мышечную массу и крепость мышц, сводя к минимуму функциональное снижение и риск падений. Программы силовых тренировок должны быть адаптированы к каждому пожилому человеку в соответствии с возрастом, полом и другими фундаментальными и индивидуальными аспектами. Правильно разработанная программа силовых тренировок с соответствующими инструкциями и техникой безопасна для пожилых людей. Существующая литература показывает, что следует рекомендовать выполнение упражнений

в 2–3 подхода по 1–2 упражнения на основную группу мышц, выполняя 5–8 повторений или достигая интенсивности 50–80% от 1-й минуты, 2–3 раза в неделю, с соблюдением таких принципов тренировки, как периодизация и прогрессирующее [6].

По данным Sutor T.W. et al. (2022), травма спинного мозга (ТСМ) приводит к параличу и уникальной форме нейрогенного остеопороза, который значительно увеличивает риск переломов дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости. Эта потеря костной массы обусловлена повышенной резорбцией кости и почти полным отсутствием костеобразования во время острой фазы восстановления после ТСМ. Возникает также длительная хроническая остеопения, на что, вероятно, влияют нарушения центральной иннервации и отсутствие нагрузки опорно-двигательного аппарата. Эти наблюдения стимулировали интерес к специализированным упражнениям (например, нервно-мышечная или функциональная электростимуляция, езда на велосипеде, гребля или силовые тренировки, а также другие упражнения в положении стоя, ходьбе или с частичным переносом веса), которые восстанавливают парализованные конечности и способствуют восстановлению мышц и их использованию — зависимая нейропластичность. Некоторые научные данные подтверждают способность этих режимов физической реабилитации влиять на метаболизм костной ткани или увеличивать минеральную плотность костной ткани в местах, наиболее подверженных переломам, у лиц с тяжелой формой ТСМ [86].

Knauer K. et al. в 2023 году было опубликовано исследование, посвященное оценке влияния высокоинтенсивной тренировки с отягощениями (High-Intensity Resistance Training, HIT-RT) на висцеральную жировую ткань (Visceral Adipose Tissue, VAT) и кальцификацию брюшной аорты (Abdominal Aortic Calcifications, AAC). Авторы провели апостериорный (post hoc) анализ Франконского исследования остеопении и саркопении (FrOST). 43 мужчины с остеосаркопенией в возрасте 72 лет и старше были случайным образом распределены на 2 группы. Опытная группа: высокоинтенсивные силовые тренировки (HIT-RT) два раза в неделю в течение 18 месяцев (n = 21) и контрольная группа без тренировок (n = 22). Для измерения объема VAT внутри брюшной полости были получены МРТ-снимки с усилением по Диксону, охватывающие середину L2 — середину L3 позвонков. Объем AAC и твердых бляшек в почечных артериях, чревном стволе и верхней брыжечной артерии измеряли с помощью компьютерной томографии (КТ), охватывающей от середины Th12 до середины L3. Исследование подтвердило положительное влияние HIT-RT на профиль метаболического и сердечно-сосудистого риска в отношении снижения

объема VAT. Никакого положительного влияния физических нагрузок на ААС не наблюдалось. Однако наблюдалось дальнейшее увеличение объема ААС независимо от принадлежности к группе. По мнению авторов, вопрос о том, может ли другой режим упражнений оказать положительное влияние на ААС, остается предметом дальнейших исследований [87].

В кросс-секционном исследовании (118 человек, средний возраст которых составил $71,5 \pm 9$ лет), опубликованном коллективом авторов из Германии (Schröder G. et al., 2023), изучалось влияние предшествующих остеопоротических переломов позвонков на ограничение физической работоспособности пожилых пациентов. Пациенты были разделены на группу с остеопорозом (58 пациентов) и контрольную группу (60 пациентов). Пациенты с остеопоротическими переломами позвонков и без них рассматривались отдельно при анализе подгрупп. Проводились тесты исследования физического статуса: сила хвата кисти, тест вставания со стула, тандемная стойка, тандемная походка и стойка на одной ноге. В результате у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков сила хвата кисти была ниже, чем у пациентов без них ($24,3 \pm 10,2$ кг против $29,7 \pm 9,5$ кг, $p = 0,026$). Также отмечены худшие результаты выполнения теста вставания со стула ($7,8 \pm 3,2$ с против $9,5 \pm 1,8$ с, $p = 0,008$) и тестов на равновесие ($4,8 \pm 3,0$ против $6,7 \pm 2,4$, $p = 0,014$). Авторы полагают, что у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков существует тесная взаимосвязь между костями и мышцами с ухудшением состояния опорно-двигательного аппарата. Рекомендуется программа мышечной тренировки, адаптированная к индивидуальному уровню физической подготовки пациента [48].

В обзоре «Exercise to Prevent and Manage Frailty and Fragility Fractures», опубликованном Dent E. et al. (2023), предложены рекомендации, основанные на физических упражнениях, для профилактики старческой астении и лечения хрупких переломов. Для профилактики старческой астении авторы рекомендуют контролируемые прогрессивные тренировки с отягощениями (PRT). При остеопорозе и хрупких переломах физические упражнения должны включать нагрузки с отягощением и PRT для достижения целевой минеральной плотности костной ткани в области бедра и позвоночника, а также тренировки на равновесие и подвижность, упражнения на осанку и функциональные упражнения, относящиеся к повседневной жизни, чтобы снизить риск падений. Ходьба как отдельное вмешательство имеет ограниченные преимущества для профилактики и лечения хрупких переломов. Современные научно обоснованные рекомендации по клинической практике для профилактики хрупкости, остеопороза и переломов предлагают многогранный и целенаправленный

подход к оптимизации мышечной массы, силы, функции, а также минеральной плотности костной ткани [88].

Исследование Briggs R.A. et al. (2018) показало, что у пожилых пациентов, прошедших длительную высокоинтенсивную тренировку с отягощениями после перелома шейки бедра, увеличилась мышечная масса и сила четырехглавой мышцы, в то время как внутримышечный жир остался без изменений [89].

Целью систематического обзора и метаанализа «Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis», опубликованного Shen Y. et al. в 2023 году, было сравнение эффективности различных видов физических упражнений для пожилых людей с саркопенией. Авторы проанализировали результаты 42 рандомизированных контролируемых исследований, в которых суммарно входили 3728 пациентов с саркопенией (средний возраст пациентов 72,9 года, женщины — 73,3%). Показано, что силовые упражнения с питанием или без него, а также сочетание силовых упражнений с аэробными упражнениями и тренировками равновесия были наиболее эффективными вмешательствами для улучшения качества жизни по сравнению с обычным лечением (стандартизированная средняя разница от 0,68 до 1,11). Данные с умеренной степенью достоверности показали, что упражнения с отягощениями и поддержанием равновесия плюс правильное питание (средняя разница [MD]: 4,19 кг) были наиболее эффективными для улучшения силы захвата (минимально значимая разница [MID]: 5 кг). Упражнения на сопротивление и равновесие с питанием или без него (MD: 0,16 м/с, умеренная) были наиболее эффективны для улучшения физических функций, измеряемых обычной скоростью походки (средняя: 0,1 м/с). Данные с умеренной степенью достоверности показали, что упражнения с отягощением и поддержанием равновесия (MD: 1,85 с) были промежуточно эффективны для улучшения физических функций, измеренных с помощью теста «Встань и иди» (timed up and go) MID 2,1 с. Данные с высокой степенью достоверности показали, что сопротивление и аэробика, или сопротивление и баланс, или сопротивление и аэробные упражнения плюс питание (MD от 1,72 до 2,28 с) были промежуточно эффективны для улучшения физических функций, измеренных с помощью теста пятикратного вставания со стула (MID: 2,3 с) [90].

Физическая активность считается одной из основных стратегий борьбы со старческой астенией. Физические упражнения уменьшают возрастные окислительные повреждения и хроническое воспаление, усиливают аутофагию и улучшают функцию митохондрий, профиль миокинов, сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и чувствительность к инсулину. Упражнения могут быть направлены на развитие сопротивляемости (силы

и мощностных показателей), аэробики, баланса и гибкости. Каждый тип упражнений улучшает различные аспекты физического функционирования, хотя их можно комбинировать в зависимости от необходимости и назначать в качестве многокомпонентного вмешательства. Следовательно, программы физических упражнений должны назначаться на основе физического функционирования человека и адаптироваться к последующей реакции [91].

Таким образом, современные лечебные и профилактические рекомендации по физической активности учитывают общность этиологии и патогенеза саркопении и остеопороза.

ПИТАНИЕ

Снижение потребления пищи у пожилых людей определяет потерю веса с последующим уменьшением мышечной массы и силы и ухудшением физического состояния [92]. Важность сбалансированного питания для пожилых людей была признана давно, но только недавно были проведены исследования для изучения влияния питания на мышечную массу и физическую работоспособность [93].

Диета играет важную роль в профилактике и лечении саркопении, и было проверено несколько видов вмешательств. Питательные вещества, которые наиболее тесно связаны с развитием саркопении и хрупкости, — это белок, витамин D, антиоксидантные питательные вещества (такие как каротиноиды, селен, витамины E и C) и полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью [94].

Недостаточное питание играет негативную роль в развитии низкой физической работоспособности, старческой астении и саркопении.

Некоторые исследования указывают на защитную роль белковых добавок против синдрома хрупкости, и, по мнению Hernandez Morante J.J. (2019), ежедневные добавки 30 г белка помогают предотвратить старческую астению [95].

Метаанализ, проведенный Veronese N. et al. (2019), показал, что пищевые добавки могут улучшить ряд показателей физической работоспособности. Было включено 32 РКИ с участием в общей сложности 4137 пожилых пациентов (средний возраст 76,3 года; 65% женщин). По сравнению с плацебо, добавки с несколькими питательными веществами значительно улучшали время теста пятикратного вставания со стула и силу хвата кисти, в том числе у пациентов, страдающих старческой астенией и/или саркопенией, а также у лиц с полиморбидностью [96].

По мнению Cereda E. et al. (2022), применение пищевых добавок (сывороточный протеин, лейцин и витамин D) отдельно или в сочетании с соответствующей программой физических упражнений, является эффективной терапией для пожилых пациентов с саркопенией [97].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что правильное питание имеет важное значение для развития и поддержания хорошего состояния костей и мышц. Например, еще в 2007 году Tang B.M. et al. было показано, что адекватное потребление кальция и витамина D было связано с увеличением как костной, так и мышечной массы. Было обнаружено также снижение риска переломов при приеме только кальция (ОР 0,90; 95% ДИ 0,80–1,00). При сочетании добавок кальция и витамина D ОР любого перелома составлял 0,87 (95% ДИ 0,77–добавки креатина 0,97) [98].

Однако метаанализ, проведенный Bischoff-Ferrari H.A. et al., выявил потенциально повышенный риск перелома бедра у лиц, принимающих только добавки кальция. Недостатком исследования явилось включение относительно небольшого числа участников [99].

Кроме того, метаанализ, проведенный Bolland M.J. et al. (2015), продемонстрировал, что комбинация кальция с добавками витамина D снижает риск всех переломов (ОР 0,89; 95% ДИ 0,86–0,99) и переломов позвонков (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–1,00), но не переломов предплечья или бедра [100].

По данным Beaudart C. et al. (2014), добавки с витамином D оказывают небольшое, но значимое влияние на увеличение мышечной силы, но не мышечной массы или мощности. Эффект был наиболее выражен у пациентов с исходным дефицитом витамина D [101].

Shams-White M.M. et al. (2017) показано, что потребление белка с пищей также может быть важным для поддержания костной и мышечной массы [102].

В целом эти данные свидетельствуют о том, что комбинация витамина D и добавок кальция обеспечивает умеренное снижение риска переломов и является более эффективной, чем только добавки кальция.

Следует еще раз, в контексте оценки питания, вспомнить результаты систематического обзора и метаанализа Shen Y. et al., подробно рассмотренного выше. Авторы пришли к выводу, что у пожилых людей с саркопенией силовые упражнения с питанием или без него, а также сочетание силовых упражнений с аэробными упражнениями и тренировками равновесия были наиболее эффективными вмешательствами для улучшения качества жизни. Добавление к физическим упражнениям мер по питанию оказало большее влияние на силу хвата кисти, чем только физические упражнения, при этом продемонстрировав аналогичный положительный эффект на показатели мышечной функции [90].

По мнению Cordingley D.M. et al. (2022), добавки креатина могут оказывать благоприятное воздействие на показатели биологии костей. Эти анаболические адаптации могут быть связаны с креатином, влияющим на состояние гидратации клеток, метаболизм высокоэнергетических фосфатов, факторы

роста, кинетику мышечного белка и процесс ремоделирования костей. Накопленные исследования также показывают, что добавки с креатином обладают противовоспалительными и антикатаболическими свойствами, которые могут помочь создать благоприятную среду для наращивания мышц и костей и восстановления после физических нагрузок [103].

Креатин обладает способностью снижать маркеры воспаления и, возможно, замедлять прогрессирование роста раковой опухоли. С точки зрения здоровья опорно-двигательного аппарата, есть некоторые доказательства того, что прием добавок креатина снижает показатели катаболизма мышечных белков (в первую очередь у мужчин) и резорбцию костей в сочетании с силовыми тренировками. Цель этого краткого обзора состоит в том, чтобы обобщить имеющийся объем литературы, изучающей потенциальные противовоспалительные и антикатаболические эффекты добавок креатина в различных исследуемых группах [103].

Оптимальным подходом является одновременное сочетание методов лечения остеопороза и саркопении. Так, по мнению Kirk B., Zanker J., Duque G. (2020), лечение остеосаркопении должно включать препараты от остеопороза (например, терипаратид, деносумаб, бисфосфонаты), где это показано, и прогрессивные упражнения на сопротивление и равновесие (по крайней мере, 2–3 раза в неделю). Также необходимо соблюдать рекомендации по питанию: белок 1,2–1,5 г/кг/день, витамин D 800–1000 МЕ/день, кальций 1300 мг/день и креатин 3–5 г/день [21].

Представляет интерес обзор «Anti-Inflammatory and Anti-Catabolic Effects of Creatine Supplementation: A Brief Review», выполненный Cordingley D.M. et al. (2022). Авторами показано, что прием добавок креатина оказывает благоприятное воздействие на мышцы и кости, в первую очередь в сочетании с физическими упражнениями — тренировочным стимулом. Креатин обладает способностью оказывать противовоспалительное и антикатаболическое действие. Добавки креатина могут быть полезны пожилым людям, склонным к потере мышечной и костной массы (остеосаркопении) [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований, рассмотренных в нашем обзоре литературы, подчеркивают важность борьбы как с остеопорозом, так и с саркопенией при профилактике, диагностике и лечении остеосаркопении. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что патофизиология остеосаркопении включает старение, малоподвижный образ жизни, снижение механической нагрузки и нарушение функционирования эндокринной системы, а также измененные гормональные взаимосвязи между мышечными, костными и жировыми клетками. Ожидается, что выраженность остеосаркопении

будет усиливаться при возрастных и связанных с болезнями состояниях, что, вероятно, является следствием ослабления иммунитета, совпадающего с усилением малоподвижного образа жизни, ожирением и жировой инфильтрацией мышц и костей. Клиницисты должны проводить скрининг на наличие остеосаркопении с помощью методов визуализации (т. е. двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию) для количественного определения мышечной и костной массы в дополнение к оценке мышечной силы (т. е. силы хвата) и функциональных возможностей (т. е. скорости ходьбы). Также необходимо провести всестороннюю гериатрическую оценку, включая историю болезни и факторы риска. Комбинированные упражнения с отягощениями, упражнения на равновесие и баланс в сочетании с пищевыми добавками (сывороточный протеин, витамин D, кальций, креатин) — это мощная стратегия борьбы с остеосаркопенией.

Необходимы дальнейшие исследования у лиц с остеосаркопенией с целью разработки новых подходов к диагностике и лечению. Результаты оригинальных исследований, описанных в теме исследования, подчеркивают связь между саркопенией и различными сопутствующими заболеваниями, включая неврологические и опорно-двигательные расстройства, а также ожирение, которое может привести к неблагоприятным исходам и повышенному риску смертности. Серологические биомаркеры обещают помочь в раннем выявлении саркопении и должны представлять собой ценный ресурс для клинической практики, позволяющий на ранней стадии выявлять остеосаркопению и саркопение-ожирение и смягчать прогрессирование сопутствующих состояний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID АВТОРОВ:

Курмаев Д.П. — 0000-0003-4114-5233
Булгакова С.В. — 0000-0003-0027-1786
Тренева Е.В. — 0000-0003-0097-7252
Косарева О.В. — 0000-0002-5754-1057
Шаронова Л.А. — 0000-0001-8827-4919
Долгих Ю.А. — 0000-0001-6678-6411

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(4):11-46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>. [Tkacheva O.N.,

- Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(4):41-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
2. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Что первично: старческая астения или саркопения? (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):848-856. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>. [Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Zakharova N.O. What is primary: frailty or sarcopenia? (literature review) *Advances in gerontology*. 2021;34(6):848-856. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.005>]
 3. Greco E.A., Pietschmann P., Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00255>.
 4. Dawson A., Dennison E. Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas*. 2016;93:13-17. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.014>.
 5. Merchant R.A., Morley J.E., Izquierdo M. Editorial: Exercise, Aging and Frailty: Guidelines for Increasing Function. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):405-409. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1590-x>.
 6. Rodrigues F., Domingos C., Monteiro D., Morouço P. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):874. Published 2022 Jan 13. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020874>.
 7. Benavent-Caballer V., Rosado-Calatayud P., Segura-Ortí E., Amer-Cuenca J.J., Lisón J.F. Effects of three different low-intensity exercise interventions on physical performance, muscle CSA and activities of daily living: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2014;58:159-165. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.08.004>.
 8. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И. и др. Локомоторный синдром: новое представление о хрупкости в пожилом возрасте. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(3):372-378. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-364-370>. [Naumov A.V., Khovasova N.O., Moroz V.I., et al. Locomotive syndrome: a new view of fragility in older age. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(3):372-378. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-364-370>]
 9. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В. Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией. *Современная ревматология*. 2021;15(6):41-47. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-41-47>. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Toroptsova N.V. Quality of life and fatigue in elderly patients with sarcopenia. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):41-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-41-47>]
 10. Pasco J.A., Mohebbi M., Holloway K.L., Brennan-Olsen S.L., Hyde N.K., Kotowicz M.A. Musculoskeletal decline and mortality: prospective data from the Geelong Osteoporosis Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(3):482-489. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12177>.
 11. Yoshimura N., Muraki S., Iidaka T., et al. Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study. *J Bone Miner Metab*. 2019;37(6):1058-1066. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01012-0>.
 12. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):32-41. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14004>. [Onuchina Yu.S., Gurieva I.V. Association of sarcopenia and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018; 7 (4): 32-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14004>]
 13. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Биомпедансный анализ состава тела и фазовый угол в диагностике саркопении и старческой астении (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2022;35(2):294-301. <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.2.014>. [Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Bioimpedance analysis of body composition and phase angle for the diagnosis of sarcopenia and frailty (Literature review). *Advances in Gerontology*. 2022;35(2):294-301. (In Russ.) <https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.2.014>]
 14. Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. Метаболизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(2):96-102. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2022-96-102>. [Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Muscle metabolism in older adults. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(2):96-102. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2022-96-102>]
 15. Piotrowicz K., Gaşowski J., Michel J.P., Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(10):2887-2898. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01942-8>.
 16. Kirwan R., McCullough D., Butler T., Perez de Heredia F., Davies I.G., Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *Geroscience*. 2020;42(6):1547-1578. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-5>.
 17. Edwards M.H., Dennison E.M., Aihie Sayer A., Fielding R., Cooper C. Osteoporosis and sarcopenia in older age. *Bone*. 2015;80:126-130. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.016>.
 18. Curtis E., Litwic A., Cooper C., Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2618-2625. <https://doi.org/10.1002/jcp.25001>.
 19. Clynes M.A., Gregson C.L., Bruyère O., Cooper C., Dennison E.M. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):529-537. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa755>.
 20. Исаева Б.И., Алиева-Хархарова К.М. Остеосаркопения как спутник старения. *Медицинский совет*. 2023;17(9):130-136. <https://doi.org/10.21518/ms2023-147>. [Isaeva B.I., Alieva-Kharkharova K.M. Osteosarcopenia as a satellite of aging. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):130-136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-147>]
 21. Kirk B., Zanker J., Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-618. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12567>.
 22. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S.C., et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321-335. <https://doi.org/10.1159/000521241>.
 23. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопениеческое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;(4):228-235. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>. [Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V. Sarcopenic obesity — a current problem of modern geriatrics. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(4):228-235. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235>]
 24. Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М. и др. Саркопениеческое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3576. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>. [Berns S.A., Sheptulina A.F., Mamutova E.M., et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3576. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3576>]
 25. Цыганков Д.А., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П. Ультразвуковые возможности диагностики саркопениеческого ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5345. <https://doi.org/10.15829/1560-4074-2023-5345>. [Tsygankov D.A., Krivoshepova K.E., Tsygankova D.P. Ultrasound potential in sarcopenic obesity diagnosis: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5345. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4074-2023-5345>]
 26. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А. и др. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(4):3655. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3655>. [Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., et al. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia.

- Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(4):3655. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3655>
27. Hu K., Deya Edelen E., Zhuo W., et al. Understanding the Consequences of Fatty Bone and Fatty Muscle: How the Osteosarcopenic Adiposity Phenotype Uncovers the Deterioration of Body Composition. *Metabolites*. 2023;13(10):1056. Published 2023 Oct 7. <https://doi.org/10.3390/metabo13101056>.
28. Dequeker J. Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiol*. 1976;49(587):912-920. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-49-587-912>.
29. Cameron J., Sorensson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science*. 1963;142:230-232. <https://doi.org/10.1126/science.142.3589.230>.
30. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941614>.
31. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>.
32. Kanis J.A., McCloskey E., Johansson H., Oden A., Leslie W.D., et al. FRAX(®) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s00223-011-9544-7>.
33. Шарашкина Н.В., Наумов А.В., Дудинская Е.Н. и др. Консенсус экспертов: диагностика остеопороза и саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (сокращенная версия) *Терапия*. 2023;(10):7-20. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.7-20>. [Sharashkina N.V., Naumov A.V., Dudinskaya E.N., et al. Expert consensus: Diagnosis of osteoporosis and sarcopenia in elderly and senile patients (abridged version). *Therapy*. 2023;(10):7-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.7-20>]
34. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-994S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S>.
35. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
36. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А. и др. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1149-1154. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201878>. [Samoilova I.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., et al. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(10):1149-1154. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201878>]
37. Хорошуннова Е.А., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В. и др. Оценка методов диагностики саркопении у лиц с нарушением углеводного обмена на современном этапе. *Профилактическая медицина*. 2022;25(10):116-121. <https://doi.org/10.17116/profmed202225101116>. [Khoroshunova E.A., Samoilova Y.G., Matveeva M.V., et al. Current methods for sarcopenia diagnosis in patients with impaired carbohydrate metabolism. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(10):116-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202225101116>]
38. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А. и др. Предииктивная диагностика факторов риска развития саркопении у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Архив внутренней медицины*. 2024;14(1):52-62. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62>. [Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., et al. Predictive Diagnostics of Risk Factors for the Development of Sarcopenia in Early Patients with Type 2 Diabetes. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2024;14(1):52-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-1-52-62>]
39. Сафонова Ю.А., Торощова Н.В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. *Клиницист*. 2022;16(2):40-47. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K664> [Safonova Yu.A., Toroptsova N.V. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. *The Clinician*. 2022;16(2):40-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K664>]
40. Шеберова Е.В., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А. и др. Роль компьютерной томографии в диагностике саркопении. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(3):125-133. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133> [Sheberova E.V., Silanteva N.K., Agababian T.A., et al. Role of computed tomography in sarcopenia detection. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 125-133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-125-133>]
41. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781-2790. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4151-8>.
42. Huo Y.R., Suriyaarachchi P., Gomez F., et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):290-295. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.10.018>.
43. Wang Y.J., Wang Y., Zhan J.K., et al. Sarco-Osteoporosis: Prevalence and Association with Frailty in Chinese Community-Dwelling Older Adults. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:482940. <https://doi.org/10.1155/2015/482940>.
44. Huang T., Li C., Chen F., et al. Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):369. Published 2023 Jun 15. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04085-9>.
45. Locquet M., Beaudart C., Bruyère O., Kanis J.A., Delandshere L., Reginster J.Y. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1057-1067. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4384-1>.
46. Di Monaco M., Vallero F., Di Monaco R., Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 315 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;52(4):71-74. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.02.002>.
47. Yoo J.I., Kim H., Ha Y.C., Kwon H.B., Koo K.H. Osteosarcopenia in Patients with Hip Fracture Is Related with High Mortality. *J Korean Med Sci*. 2018;33(4):e27. Published 2018 Jan 22. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e27>.
48. Schröder G., Flachsmeyer D., Bende A, Andresen J.R., Andresen R., Schober H.C. Einfluss von Osteoporose auf physische Leistungsparameter von Personen im mittleren und höheren Lebensalter — eine Querschnittstudie [Impact of osteoporosis on physical performance parameters of middle-aged and elderly individuals—a cross-sectional study]. *Orthopädie (Heidelb)*. 2023;52(1):54-64. <https://doi.org/10.1007/s00132-022-04329-3>.
49. Petermann-Rocha F., Ferguson L.D., Gray S.R., et al. Association of sarcopenia with incident osteoporosis: a prospective study of 168,682 UK biobank participants. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;12(5):1179-1188. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12757>.
50. Addison O., Marcus R.L., Lastayo P.C., Ryan A.S. Intermuscular fat: a review of the consequences and causes. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:309570. <https://doi.org/10.1155/2014/309570>.
51. De Laet C., Kanis J.A., Odén A., et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(14):1330-1338. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1863-y>.
52. Reid I.R. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):20-27. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.027>.
53. Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):414-419. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000182>.
54. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2015;116(5):687-695. <https://doi.org/10.1002/jcb.25040>.
55. Binder E.F., Yarasheski K.E., Steger-May K., et al. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1425-1431. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.11.1425>.
56. Kemmler W., von Stengel S., Engelke K., Häberle L., Mayhew J.L., Kalender W.A. Exercise, body composition, and functional ability: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2010;38(3):279-287. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.10.042>.

57. Prieto-Alhambra D., Premaor M.O., Fina Avilés F., et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):294-300. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1466>.
58. Avin K.G., Bloomfield S.A., Gross T.S., Warden S.J. Biomechanical aspects of the muscle-bone interaction. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0244-x>.
59. Karasik D., Kiel D.P. Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):788-802. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080218>.
60. Frost H.M. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003;275(2):1081-1101. <https://doi.org/10.1002/ara.10119>.
61. Brotto M., Bonewald L. Bone and muscle: Interactions beyond mechanical. *Bone.* 2015;80:109-114. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.010>.
62. Utvåg S.E., Grundnes O., Rindal D.B., Reikerås O. Influence of extensive muscle injury on fracture healing in rat tibia. *J Orthop Trauma.* 2003;17(6):430-435. <https://doi.org/10.1097/00005131-200307000-00007>.
63. Shen H., Grimston S., Civitelli R., Thomopoulos S. Deletion of connexin43 in osteoblasts/osteocytes leads to impaired muscle formation in mice. *J Bone Miner Res.* 2015;30(4):596-605. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2389>.
64. Dalle Carbonare L., Minoia A., Zouari S., et al. Crosstalk between Bone and Muscles during Physical Activity. *Cells.* 2023;12(16):2088. Published 2023 Aug 18. <https://doi.org/10.3390/cells12162088>.
65. Tiidus P.M. Benefits of estrogen replacement for skeletal muscle mass and function in post-menopausal females: evidence from human and animal studies. *Eurasian J Med.* 2011;43(2):109-114. <https://doi.org/10.5152/eajm.2011.24>.
66. Anton S.D., Woods A.J., Ashizawa T., et al. Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults. *Ageing Res Rev.* 2015;24(Pt B):304-327. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.09.005>.
67. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-1599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>.
68. Janssen I., Heymsfield S.B., Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>.
69. Hyde Z., Flicker L., Almeida O.P., et al. Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3165-3172. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2754>.
70. Vandenput L., Mellström D., Laughlin G.A., et al. Low Testosterone, but Not Estradiol, Is Associated With Incident Falls in Older Men: The International MrOS Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1174-1181. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3088>.
71. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Силютин М.В. и др. Вклад эндокринной системы в развитие остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;7(3):308-321. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9>. [Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Silyutina M.V., et al. The contribution of the endocrine system to the development of osteoporosis in the elderly and senile (review). *Research Results in Biomedicine.* 2024;7(3):308-321. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-9>]
72. Tritos N.A., Biller B.M. Growth hormone and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(6):415-422. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3285319e6d>.
73. Urban R.J. Growth hormone and testosterone: anabolic effects on muscle. *Horm Res Paediatr.* 2011;76 Suppl 1:81-83. <https://doi.org/10.1159/000329184>.
74. Girgis C.M., Mokbel N., Digirolamo D.J. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone? *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(2):142-153. <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0204-5>.
75. Cederholm T., Cruz-Jentoft A.J., Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(1):111-117. <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2013N01A0111>.
76. Moretti A., Iolascon G. Sclerostin: clinical insights in muscle-bone crosstalk. *J Int Med Res.* 2023;51(8):3000605231193293. <https://doi.org/10.1177/03000605231193293>.
77. Suo J., Zou S., Wang J., et al. The RNA-binding protein Musashi2 governs osteoblast-adipocyte lineage commitment by suppressing PPAR γ signaling. *Bone Res.* 2022;10(1):31. Published 2022 Mar 17. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00202-3>.
78. Paintin J., Cooper C., Dennison E. Osteosarcopenia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(5):253-258. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.5.253>.
79. Marzetti E., Calvani R., Bernabei R., Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty — a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(2):99-106. <https://doi.org/10.1159/000330064>.
80. Zanker J., Duque G. Osteoporosis in Older Persons: Old and New Players. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):831-840. <https://doi.org/10.1111/jgs.15716>.
81. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2015 Jul;26(7):2045-7]. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
82. Bonnet N., Bourgoin L., Biver E., Douni E., Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass [published correction appears in *J Clin Invest.* 2020 Jun 1;130(6):3329] [published correction appears in *J Clin Invest.* 2023 Feb 15;133(4)]. *J Clin Invest.* 2019;129(8):3214-3223. Published 2019 May 23. <https://doi.org/10.1172/JCI125915>.
83. Phu S., Bani Hassan E., Vogrin S., Kirk B., Duque G. Effect of Denosumab on Falls, Muscle Strength, and Function in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(12):2660-2661. <https://doi.org/10.1111/jgs.16165>.
84. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD000333. Published 2011 Jul 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2>.
85. Kortebein P., Ferrando A., Lombeida J., Wolfe R., Evans W.J. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007;297(16):1772-1774. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>.
86. Sutor T.W., Kura J., Mattingly A.J., Otzel D.M., Yarrow J.F. The Effects of Exercise and Activity-Based Physical Therapy on Bone after Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):608. Published 2022 Jan 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23020608>.
87. Knauer K., Chaudry O., Uder M., et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Visceral Adipose Tissue and Abdominal Aortic Calcifications in Older Men with Osteosarcopenia — Results from the FrOST Study. *Clin Interv Aging.* 2023;18:71-80. Published 2023 Jan 19. <https://doi.org/10.2147/CIA.S388026>.
88. Dent E., Daly R.M., Hoogendijk E.O., Scott D. Exercise to Prevent and Manage Frailty and Fragility Fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2023;21(2):205-215. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00777-8>.
89. Briggs R.A., Houck J.R., Drummond M.J., Fritz J.M., LaStayo P.C., Marcus R.L. Muscle Quality Improves with Extended High-Intensity Resistance Training after Hip Fracture. *J Frailty Aging.* 2018;7(1):51-56. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.31>.
90. Shen Y., Shi Q., Nong K., et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(3):1199-1211. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13225>.
91. Angulo J., El Assar M., Álvarez-Bustos A., Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020;35:101513. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>.

92. Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-1064. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.10.1059>.
93. Kaiser M., Bandinelli S., Lunenfeld B. Frailty and the role of nutrition in older people. A review of the current literature. *Acta Biomed.* 2010;81 Suppl 1:37-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20518190>.
94. Robinson S.M., Reginster J.Y., Rizzoli R., et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia?. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1121-1132. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.016>.
95. Hernández Morante J.J., Gómez Martínez C., Morillas-Ruiz J.M. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients.* 2019;11(4):102. Published 2019 Jan 5. <https://doi.org/10.3390/nu110410102>.
96. Veronese N., Stubbs B., Punzi L., et al. Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;51:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.005>.
97. Cereda E., Pisati R., Rondanelli M., Caccialanza R. Whey Protein, Leucine- and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia. *Nutrients.* 2022;14(7):1524. Published 2022 Apr 6. <https://doi.org/10.3390/nu14071524>.
98. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):657-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61342-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61342-7).
99. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A., et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1780-1790. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1780>.
100. Bolland M.J., Leung W., Tai V., et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ.* 2015;351:h4580. Published 2015 Sep 29. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4580>.
101. Beaudart C., Buckinx F., Rabenda V., et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-4345. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1742>.
102. Shams-White M.M., Chung M., Du M., et al. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1528-1543. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145110>.
103. Cordingley D.M., Cornish S.M., Candow D.G. Anti-Inflammatory and Anti-Catabolic Effects of Creatine Supplementation: A Brief Review. *Nutrients.* 2022;14(3):544. Published 2022 Jan 27. <https://doi.org/10.3390/nu14030544>.