

ACTUALIZACIÓN / Review

MARCADORES BIOQUÍMICOS PROPUESTOS PARA EL ESTUDIO DE LA SARCOPENIA¹

Silvina Mastaglia*

Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) CONICET-UBA. Hospital de Clínicas. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La sarcopenia asociada a la edad es una condición clínica caracterizada por una disminución en la fuerza, calidad y cantidad de masa muscular así como también en la función muscular. Un biomarcador se define como una característica que es medible objetivamente y evaluable como indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta terapéutica a una intervención farmacológica. Los marcadores bioquímicos propuestos para el estudio de la sarcopenia pueden ser categorizados en dos grupos. El primero de ellos evalúa el estatus musculoesquelético; este panel de marcadores está formado por miostatina/folistatina,

procolágeno aminoterminal tipo III e índice de sarcopenia. El segundo grupo de marcadores bioquímicos evalúa factores causales, para lo cual se sugiere medir el factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1), dehidroepiandrosterona (DHEAS), cortisol, factores inflamatorios [proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF- α)]. Las recomendaciones realizadas están basadas en la evidencia científica disponible en la actualidad y la disponibilidad de la metodología apropiada para cada uno de los biomarcadores.

Palabras clave: sarcopenia, marcadores bioquímicos, recomendaciones.

*E-mail: mastagliasilvina@gmail.com

1. El contenido de la presente actualización forma parte del reciente Consenso sobre marcadores bioquímicos para el estudio de la sarcopenia de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) y Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL) auspiciado por la World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging.



Abstract

Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder defined by decrease in the strength, quality and quantity of muscle mass as well as in muscle function. A biomarker is defined as a feature objectively measured and evaluated as an indicator of a normal biologic process, a pathogenic process or a pharmacologic response to therapeutic intervention. The biochemical markers proposed for the study of sarcopenia may be classified in two groups. The first group evaluates the musculoskeletal status, made up by myostatin/follistatin, N-terminal

Type III Procollagen and the sarcopenia index. The second evaluates causal factors, where the measurement of the following is suggested: hormones insulin-like growth factor-1 (IGF-I), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), cortisol, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)]. The recommendations made are based on scientific evidence currently available and the appropriate methodology availability for each biomarker.

Keywords: sarcopenia, biochemical markers, recommendations.

Introducción

La sarcopenia asociada a la edad es una condición clínica caracterizada por una disminución en la fuerza, calidad y cantidad de masa muscular, así como también en la función muscular. Esta condición conlleva un empeoramiento de la movilidad, mayor tasa de caídas, incremento del riesgo de fracturas, pérdida de calidad de vida, hospitalización y muerte. Dadas las consecuencias que tiene la sarcopenia en la salud musculoesquelética de los adultos mayores y su impacto en la salud pública, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios clínicos, con el fin de evaluar el potencial terapéutico de nuevas moléculas para alcanzar un tratamiento farmacológico efectivo y seguro para esta entidad clínica. Sin embargo, a la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico aprobado por las agencias regulatorias tanto de la Unión Europea como de los Estados Unidos.

Un biomarcador se define como “una característica que es medible objetivamente y evaluable como indicador de un proceso biológico normal, patológico o respuesta terapéutica a una intervención farmacológica”.¹ Por lo

tanto, los biomarcadores incluyen a biomarcadores bioquímicos o también denominados solubles, que son analitos medibles en muestras biológicas tales como sangre u orina, y los biomarcadores anatómicos como la masa y fuerza muscular. Recientemente, la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) junto al Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL)² convocaron a un grupo de expertos con el objetivo de generar un consenso sobre los biomarcadores bioquímicos que permitan evaluar el estatus musculoesquelético en estudios clínicos farmacológicos de fase II y III para el tratamiento de la sarcopenia.

La utilización de los biomarcadores bioquímicos permitirá un mayor conocimiento sobre el mecanismo de acción del producto en investigación, una evaluación de su respuesta terapéutica y de los posibles eventos adversos. Para la redacción de este consenso los marcadores bioquímicos propuestos fueron analizados especialmente como biomarcadores específicos del tejido muscular, grasa y factores causales de sarcopenia. El objetivo de la presente actualización es realizar

una breve reseña del perfil bioquímico, limitaciones y recomendaciones sobre su utilidad en el desarrollo de estudios clínicos (Tabla 1).

Biomarcadores específicos del tejido muscular

Prueba de dilución de creatinina marcada con deuterio (D3-Cr)

Esta prueba se basa en la medición de creatinina urinaria total marcada con deuterio (D3) previo y cuatro días posterior a la ingestión de una solución oral de creatinina marcada con deuterio en condición de ayuno. Esta prueba fue desarrollada para estimar la masa muscular. Desde la perspectiva clínica, la prueba de D3-Cr surge como un predictor independiente de la incidencia de incapacidad motriz asociada a la velocidad de marcha y riesgo de fractura de cadera.^{3,4} Desde el punto de vista analítico, este método es impracticable durante el desarrollo de un estudio clínico, ya que solo se realiza en laboratorios altamente especializados y carece además de estandarización de la ingesta de D3 y recolección de la muestra de orina.

Recomendación: no es recomendada su utilización por el grupo de expertos debido a sus limitaciones metodológicas; su evaluación ha sido realizada en escasas cohortes de pacientes y, de acuerdo con la definición del European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), la medición de la masa muscular no requiere pruebas adicionales para su estimación.⁵

Mioquinas

Las mioquinas son proteínas de bajo peso molecular (5-20 kDa) secretadas por el músculo con efecto autocrino, paracrino y endocrino. Las mioquinas son moléculas que contribuyen con la integridad del tejido muscular actuando sobre su metabolismo, angiogénesis e inflamación.⁶ En el envejecimiento, la secreción y sensibilización del músculo a estas se encuentran alteradas, provocando un desequilibrio entre el efecto anabólico y catabólico, lo

que conduce a atrofia muscular asociada a la edad.⁷ Algunas mioquinas han sido evaluadas como posibles blancos terapéuticos; entre ellas se encuentran las siguientes:

Miostatina

También denominada GDF8 (por su sigla en inglés *factor de crecimiento y diferenciación*), es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) a la que se le atribuye la función de suprimir el crecimiento muscular. Los estudios sobre miostatina han brindado resultados contradictorios en cuanto a su papel en la atrofia muscular asociada a la edad. Una de las razones que podría explicar esta discrepancia entre los resultados observados es que la miostatina presenta un patrón de expresión dependiente del género.⁸ Ejemplo de ello es la disminución de la concentración de miostatina con la edad observada en hombres, pero no así en mujeres. Otro punto para considerar es la heterogeneidad de la metodología utilizada para su medición. En la actualidad se sugiere utilizar el método de cromatografía líquida y espectrometría en masa para evitar reacciones cruzadas con otros miembros de la superfamilia TGF- β .⁹

Folistatina

Es un antagonista de los ligandos de la superfamilia TGF- β , incluida la miostatina. La folistatina correlaciona con la masa y función muscular en mujeres, pero no está confirmada en hombres.⁸ En estudios clínicos, la miostatina y la folistatina son consideradas como posible blanco terapéutico para sarcopenia ya que permiten conocer el mecanismo de acción del producto de investigación, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Pero la evidencia disponible en la actualidad no permite aseverar que estas moléculas sean biomarcadores apropiados para monitorear la respuesta terapéutica.

Recomendación: para aquellos estudios clínicos que incluyan medicamentos, ambas mioquinas deberían ser medidas, pero es



opcional el cálculo de la proporción miostatina/folistatina. Se sugiere realizar el análisis estadístico en función del género de los participantes. En el caso específico de folistatina, si se estudia en el contexto de entrenamiento físico junto con la utilización de terapias farmacológicas, se recomienda que la extracción de la muestra de sangre sea realizada 24 horas después de haber finalizado la última actividad física.¹⁰ Ambas mioquinas pueden ser medidas tanto en suero como en plasma.

Biomarcadores bioquímicos del remodelamiento muscular

Procolágeno amnioterminal tipo III (PIIINP)

El PIIINP es un subproducto de la síntesis del colágeno tipo III que se mide en suero y se expresa en el músculo liso y en el endomisio del músculo esquelético.¹¹ Este contribuye a mejorar las propiedades de estiramiento muscular, remodelamiento muscular así como también la respuesta anabólica bajo tratamiento con testosterona u hormona de crecimiento.¹² Con respecto a la sarcopenia, se asocia con índice del músculo esquelético (masa muscular apendicular/talla) y función muscular pero no así con fuerza muscular.^{13,14}

Índice de sarcopenia

El índice de sarcopenia (IS) fue diseñado para evaluar la masa muscular a partir de dos fórmulas. La primera de ellas se define como $IS = \frac{\text{creatinina sérica (mg/dL)}}{\text{cistatina C sérica (mg/L)}} \times 100$, mientras que la segunda fórmula calcula IS a partir de la creatinina sérica \times cistatina C sérica basada en la tasa de filtrado glomerular (GFR_{cysC}).¹⁵ Esta última muestra una mejor correlación con masa muscular y fuerza de puño, pero no se recomienda, ya que su uso introduce en el IS potenciales factores confundidores.¹⁶ Si bien el IS no es lo suficientemente específico para la estimación de la masa muscular, podría ser considerado como un estimador de estratificación de riesgo. Dado que a la fecha se carece de estudios intervencionistas que hayan

utilizado este biomarcador, su utilidad para el seguimiento de la respuesta terapéutica no está definida aún.

Recomendación: el grupo de expertos recomienda utilizar PIIINP como un biomarcador de seguimiento en aquellos estudios de fase II y III que evalúen el remodelamiento muscular mientras que la utilización del IS (preferentemente calculado con la fórmula original) es recomendado para la estratificación de riesgo basal.

Biomarcadores no específicos

La sarcopenia es una enfermedad multifactorial provocada no solo por la disfunción del metabolismo muscular, sino también por causas hormonales o metabólicas sistémicas. Por lo tanto, no solo es importante la evaluación de los biomarcadores específicos del tejido muscular, sino también aquellos que permitan conocer el estado metabólico, endocrino e inflamatorio del paciente. En los estudios clínicos farmacológicos, la medición basal de estos últimos podría ser de utilidad para la estratificación de riesgo y eventualmente en la evaluación de objetivos secundarios establecidos en el estudio.

Adipoquinas

Son proteínas secretadas por el tejido adiposo involucradas en la fisiopatología de la insulinoresistencia, regulación de la glucosa a través del tejido muscular, lipólisis e inflamación. Aún no está claramente establecida la utilidad de estas en la estratificación del riesgo, monitoreo del tratamiento o eventos adversos. Las adipoquinas de mayor interés para el estudio de la sarcopenia son:

•Adiponectina

Se encuentra vinculada a los procesos de inflamación a través de la síntesis de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y a la insulinoresistencia a través de la reducción de la glucosa, efecto alcanzado por su capacidad para modular la interacción entre el receptor AdopIR1 y APPL1. En estudios

realizados con ratones, la adiponectina induce regeneración muscular mediada por *T-cadherina*.

La adiponectina se asocia inversamente con la masa muscular apendicular, pero dicha asociación no persiste cuando la composición corporal es considerada en el análisis.¹⁷ Analíticamente, la adiponectina se mide fácilmente en suero o plasma; para ello existen métodos automatizados disponibles en la actualidad. Las variables fisiológicas que deben tenerse en cuenta al momento de la interpretación de los resultados son: edad, índice de masa corporal (IMC), masa grasa y género.¹⁸

Recomendación: la adiponectina es un biomarcador opcional en la evaluación de los procesos que vinculan el tejido graso y sarcopenia. Los cambios en el IMC, la densidad muscular, y la composición corporal deberían ser incorporados en el análisis estadístico, ya que son potenciales confundidores de la asociación entre adiponectina y sarcopenia.

•Leptina

Es una adipocina proinflamatoria con efecto antagónico a adiponectina. Diversos estudios observaron que la leptina de origen exógeno produce atrofia muscular por disminución de la síntesis proteica en el miocito, mientras que la leptina endógena se asocia a menor masa apendicular en pacientes con sarcopenia, quienes presentan niveles elevados de leptina.¹⁹ Otros autores comunicaron una reducción de los niveles de leptina después de la actividad física sola o combinada con intervención nutricional.²⁰

Analíticamente, la leptina puede ser medida en suero o plasma por el método de ELISA. La edad, género e IMC son factores que deben ser considerados al momento de interpretar los resultados. De acuerdo con la evidencia actual que disponemos, se conoce que los niveles de leptina son mayores en mujeres aun después de ajustar por edad y masa grasa. La obesidad claramente es un factor condicionante de los niveles de leptina: se observan mayores niveles de esta en los

pacientes obesos sarcopénicos comparados con otros de causas distintas de la obesidad.

Recomendación: la leptina debe ser considerada preferentemente para el estudio del “cross-talk” entre masa muscular y grasa, ya que los resultados son más robustos en la literatura comparados con la adiponectina. Deben ser considerados en el análisis estadístico el IMC, la densidad muscular y la composición corporal, adicionándose –en el caso específico de la leptina– la masa grasa corporal ya que se consideran como posibles factores confundidores.

Hormonas

Factor de crecimiento insulino-símil tipo 1(IGF-1)

IGF-1 se considera una mioquina de baja especificidad, con propiedades anabólicas especialmente después de una actividad física. La disminución de los niveles de IGF-1 es una causa de sarcopenia. Sin embargo, la especificidad de la medición sola de IGF-1 para el diagnóstico de sarcopenia es baja, aunque podría ser promisoria cuando se mide en combinación con otros marcadores bioquímicos.²¹ Los niveles séricos de IGF-1 se encuentran disminuidos en los pacientes con sarcopenia, correlacionando estos con masa muscular, fuerza de puño y velocidad de marcha.²²

Analíticamente, IGF-1 puede ser medido en suero o plasma tanto en su forma total como libre. Debe tenerse en cuenta la edad del paciente, al momento de interpretar los resultados. Debido a la secreción pulsátil de GH, la variabilidad biológica intraindividual es elevada y a la fecha no existe un procedimiento preanalítico que pueda reducirla.

Recomendación: el grupo de expertos sugiere evaluar IGF-1 solo en aquellos estudios dirigidos a investigar el eje GH/IGF-1.

Hormonas esteroideas

La disminución de los niveles de testosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona



(DHEAS) asociada a la edad está vinculada con la pérdida de masa muscular, así como también el hipogonadismo en hombres jóvenes. Los niveles elevados de cortisol se asocian con sarcopenia debido a sus propiedades catabólicas. DHEAS, como biomarcador de sarcopenia, es el más estudiado en ensayos clínicos sobre nutrición y ejercicio.²³ En cambio, la utilidad de la testosterona como biomarcador de sarcopenia es más conceptual que basada en la evidencia.²⁴

Análiticamente, estas hormonas son medibles en suero y plasma por métodos de automatización. La edad del paciente y también el ritmo circadiano del cortisol deben tenerse en cuenta al momento de la interpretación de los resultados. Se ha propuesto una relación DHEAS/cortisol, pero se requiere más información antes de realizar una recomendación con respecto a su utilidad clínica.

Recomendación: dado que DHEAS es un precursor de testosterona, el grupo de expertos recomienda solo medir testosterona en aquellos estudios que evalúen a esta como tratamiento. Para las tres hormonas esteroideas se prefiere su medición en sangre antes que en saliva y su fracción total antes que la libre. Existe estandarización con respecto a los horarios de toma de la muestra de sangre para el dosaje de cortisol.

Biomarcadores inflamatorios

La inflamación crónica se considera un mecanismo implicado en la fisiopatología de la sarcopenia. Entre los factores inflamatorios de interés, como biomarcadores de sarcopenia, se encuentran la proteína C reactiva (PCR), IL-6 y TNF- α .²⁵ Se asocian a la pérdida de masa muscular y baja fuerza muscular. Son factores predictores de pérdida de fuerza muscular los niveles elevados de PCR e IL-6.²⁶ En estudios realizados en pacientes sarcopénicos y adultos mayores, cuya intervención fue nutricional, se observó una disminución de estos marcadores.²⁷ Cuando la intervención fue la actividad física, se observó una disminución

de PCR, pero no de IL-6 y TNF- α ,²⁸ mientras que el entrenamiento intenso mostró un incremento de estos factores inflamatorios a corto plazo. Desde la perspectiva clínica, la PCR es el biomarcador de inflamación crónica en sarcopenia de preferencia. Analíticamente, la PCR se mide en suero y plasma por métodos de automatización ampliamente disponible en laboratorios generales.

Recomendación: los expertos sugieren la utilización de la PCR para la evaluación de la inflamación crónica, mientras que la IL-6 y el TNF- α son biomarcadores opcionales. En cuanto a la metodología de medición de PCR, se prefiere el método ultrasensible al clásico debido a que este último presenta menor sensibilidad para detectar cambios clínicamente relevantes.

Consideraciones finales

Aspectos preanalíticos y analíticos deben considerarse para garantizar la precisión de la medición de los diferentes biomarcadores de sarcopenia propuestos. Entre ellos se recomienda establecer: procedimiento estandarizado de toma de muestra de sangre, tipo de tubo que se va a utilizar, horario de la toma de muestra, horas de ayuno y 24 horas libres de actividad física antes de la toma de sangre y estandarización de almacenamiento de la muestra. En relación con el procesamiento de la muestra se recomienda que el análisis sea realizado en lotes para limitar la variabilidad. En cuanto al análisis estadístico deben realizarse los ajustes necesarios por posibles confundidores en función del biomarcador con que se esté trabajando. Finalmente, las recomendaciones fueron realizadas sobre la base de la evidencia científica disponible en la actualidad y la disponibilidad de la metodología apropiada para cada uno de los biomarcadores.

Conflictos de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: mayo 2023

Tabla 1. Características analíticas correspondientes a los biomarcadores de salud musculoesqueléticas.

Determinación	Ensayo	Muestra biológica	Condición preanalítica	Automatización	Variabilidad biológica	Limitaciones
Músculo						
D3-Cr	CL/ SM	Orina	Ayuno	Ninguna	Desconocida	Corrección con creatinina
Mioquinas						
Miostatina	CL/ SM/ ELISA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Ninguna	Dependiente del género	Especificad con ELISA es controvertida
Folistatina	ELISA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Ninguna	Dependiente del género	No referida
Otros						
PIIINP	RIA/ELISA/ECLIA	Suero	Ayuno	Con ECLIA	Desconocida	Variabilidad alta entre los métodos
IS	Colorimétrico	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Basada en creatinina	No se recomienda GFR
Adipoquinas						
Adiponectina	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	Ayuno	Solo con ECLIA	Edad/IMC/Género	No referida
Leptina	ELISA	Suero/ Plasma	Ayuno	Ninguna	Edad/IMC/Género	No referida
Hormonas						
IGF-1	ECLIA	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Edad/Género	No referida
DHEAS	CL/ SM/ ECLIA	Suero/ Plasma	Ninguna	Sí	Edad/Género	No referida
Cortisol	CL/SM/ECLIA	Suero/ Plasma/ Saliva/Orina	Horario de toma de muestra	Sí	Ritmo circadiano	Se prefiere suero/ plasma. Fracción total sobre libre
Testosterona	CL/SM/ECLIA	Suero/ Plasma	Ayuno/ horario de toma de muestra	Sí	Edad/Género	Se prefiere fracción total sobre libre
Inflamación						
PCR	Inmunoturbidimetría	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	Método ultrasensible es de elección
IL-6	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	No referida
TNF- α	ELISA/ ECLIA	Suero/ Plasma	24 h libres de ejercicios	Sí	VB descripta	No referida

CL: cromatografía líquida; SM: espectrometría de masa; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima; ECLIA: electroquimioluminiscencia, RIA: radioinmunoensayo; VB: variabilidad biológica (modificada de la ref. #2).



Referencias

1. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred, definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.
2. Ladang A, Beaudart C, Reginster JY, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia: Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcified Tissue International* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01054-z>.
3. Zanker J, Patel S, Blackwell T, et al. Walking speed and muscle mass estimated by the D3-creatine dilution method are important components of sarcopenia associated with incident mobility disability in older men: a classification and regression tree analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21:1997-2002
4. Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, et al. Association between muscle mass determined by D3-creatine dilution and incident fractures in a prospective cohort study of older men. *J Bone Miner Res* 2022; 37:1213-20.
5. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48:16-31.
6. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. *Int J Mol Sci* 2021; 22:8520.
7. Paris MT, Bell KE, Mourtzakis M. Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue and the role of exercise. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 52:61-6.
8. Fife E, Kostka J, Kroc Ł. et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatr* 2018;18:200.
9. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM et. al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle* 2015; 5:21
10. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine response to high-intensity interval vs resistance exercise: an individual approach. *Front Physiol* 2018; 9:1735.
11. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene* 2019; 707:151-71.
12. Bhasin S, He EJ, Kawakubo M, et al. N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4224-33.
13. Santanasto AJ, Cvejkus RK, Wojczynski MK, et al. Circulating procollagen type III N-terminal peptide and physical Function in adults from the long-life family study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76:1273-79.
14. Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study. *J Frailty Aging* 2013; 2:129-34.
15. Yang J, Zhang T, Feng D, et al. A new diagnostic index for sarcopenia and its association with short-term postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Color Dis* 2019; 21:538-47.
16. Fu X, Tian Z, Wen S, et al. A new index based on serum creatinine and cystatin C is useful for assessing sarcopenia in patients with advanced cancer. *Nutrition* 2021; 82:111032.
17. Baker JF, Newman AB, Kanaya A, et al.

- The Adiponectin Paradox in the elderly: associations with body composition, Physical functioning, and mortality. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2019; 74:247-53.
18. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
 19. Curcio F, Ferro G, Basile C, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016; 85:1-8.
 20. Kim H, Kim M, Kojima N, et al. Exercise and nutritional supplementation on community-dwelling elderly Japanese women with sarcopenic obesity: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17:1011-19.
 21. Kwak JY, Hwang H, Kim SK, et al. Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers. *Sci Rep* 2018; 8:8574.
 22. Bagheri R, Moghadam BH, Church DD, et al. The effects of concurrent training order on body composition and serum concentrations of follistatin, myostatin and GDF11 in sarcopenic elderly men. *Exp Gerontol* 2020; 133:110869.
 23. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Mail-based intervention for sarcopenia prevention increased anabolic hormone and skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese older adults: the INE (Intervention by Nutrition and Exercise) Study. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:654-60.
 24. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:3-13.
 25. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2020; 64:101185.
 26. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.049>
 27. Lu Y, Niti M, Yap KB, et al. Effects of multi-domain lifestyle interventions on sarcopenia measures and blood biomarkers: secondary analysis of a randomized controlled trial of community-dwelling pre-frail and frail older adults. *Aging* 2021; 13:9330-47.
 28. Sardeli AV, Tomeleri CM, Cyrino ES, et al. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: a metanalysis. *Exp Gerontol* 2018; 111:188-96.
-