

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73

## Роль саркопении в развитии неалкогольной жировой болезни печени

Гриневич В. Б., Сас Е. И.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

## The role of sarcopenia in the development of non-alcoholic fatty liver disease

V. B. Grinevich, E. I. Sas

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

**Для цитирования:** Гриневич В. Б., Сас Е. И. Роль саркопении в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 70–73. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73

**For citation:** Grinevich V. B., Sas E. I. The role of sarcopenia in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 70–73. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-70-73

✉ Corresponding author:

**Сас Евгений Иванович**

Evgeny I. Sas

doctorsas@rambler.ru

**Гриневич Владимир Борисович**, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор**Сас Евгений Иванович**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)Vladimir B. Grinevich, Head of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;

Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787

Evgeny I. Sas, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-8445-8363

### Резюме

В настоящее время опубликовано большое количество исследований дополняющий наши знания по саркопении и ее влиянию на развитие метаболических нарушений, в том числе, на формирование НАЖБП. Это данные позволяют по новому посмотреть на фармакологические и нефармакологические подходы к терапии НАЖБП, основываясь на базовых физиологических процессах, в том числе на биологической оси «мышцы — печень». Это дает убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве основной терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** саркопения, НАЖБП, метаболический синдром

### Summary

Currently, a large number of studies have been published supplementing our knowledge of sarcopenia and its effect on the development of metabolic disorders, including the formation of NAFLD. This data allows a new look at the pharmacological and non-pharmacological approaches to the treatment of NAFLD, based on basic physiological processes, including the biological axis of the muscle — the liver. This provides a compelling rationale for studying skeletal muscle as the main therapeutic target for NAFLD and metabolic syndrome.

**Keywords:** sarcopenia, NAFLD, metabolic syndrome

В последнее десятилетие наблюдается экспоненциальный интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как причине хронической болезни печени [1]. Эпидемия ожирения из-за изменений в образе жизни и привычках питания в современном мире в значительной степени способствовала быстрому росту распространенности НАЖБП. Помимо ожирения, НАЖБП тесно связана с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью, одной из причин развития которых являются низкая физическая активность и увеличения процентной доли жира (особенно висцерального) [2, 3].

Первое наблюдение, что сокращение мышечной ткани (саркопения) может быть связано с НАЖБП,

было получено в исследовании Lim S. с соавт., в котором рассматривался вариант развития саркопенического ожирения [4]. Авторы обнаружили, что у лиц с возрастной саркопенией, которая была связана с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и жировой массой, была повышенная распространенность НАЖБП. Анализ последующих исследований показал, что в процессе старения увеличение жировой массы и уменьшение мышечной массы приводят к значительному ускорению метаболических нарушений [5]. Также было установлено, что риск развития диабета 2 типа достоверно повышался у лиц, страдающих саркопенией [6]. Эти исследования привели к гипотезе, что

лептин и другие адипоцитокينات из жировой ткани усиливают катаболизм мышц и, как следствие, саркопению. Снижение физической активности, в свою очередь, приводит к увеличению накопления жира и увеличению веса, что замыкает этот патологический круг.

Kim S. W. и коллеги [7] предоставили дополнительную информацию о взаимосвязи между саркопенией и НАЖБП, проанализировав данные Национального обследования здоровья и питания Кореи.

Возможность получения данных из этого большого популяционного исследования была основана на применении неинвазивных показателей с приемлемым прогностическим индексом для диагностики НАЖБП. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия использовалась для оценки состава тела с целью определения изменений мышечной массы. Саркопению диагностировали с использованием индекса скелетных мышц (SMI) и определяли, как  $<1$  стандартное отклонение ниже среднего значения для молодой контрольной популяции.

Ключевым выводом этого исследования была тесная связь между саркопенией и НАЖБП, даже независимо от ожирения или метаболического синдрома. Пациенты без ожирения и с ожирением показали значительно более высокую распространенность НАЖБП при наличии саркопении (без саркопении + без ожирения: 4–14% по сравнению с саркопенией + без ожирения: 9–30%;  $p < 0,001$ ; и без ожирения + саркопении 50–72% против ожирения + саркопении 61–83%;  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены, когда пациенты были стратифицированы по наличию или отсутствию метаболического синдрома вместо ожирения. Интересно, что авторы также изучили влияние регулярных физических упражнений на пациентов с НАЖБП и обнаружили, что у субъектов с ожирением с сохраненной массой скелетных мышц регулярные физические упражнения были связаны со сниженной вероятностью НАЖБП (46% против 55%  $p < 0,001$ ). Кроме того, среди пациентов с НАЖБП наличие саркопении также было независимо связано с более высокой вероятностью прогрессирующего фиброза печени (оцениваемого с помощью неинвазивных предикторов фиброза).

Важно отметить, что в исследовании Issa D. с соавт. диагноз саркопении был установлен с использованием SMI. Относительная масса скелетных мышц, представленная индексом массы скелетных мышц или «скелетно-мышечным индексом» (SMI), равным отношению полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела L III позвонка к квадрату показателя роста пациента. SMI может уменьшаться при увеличении жировой массы, как при ожирении, так и при старении, из-за увеличения массы тела, и поэтому абсолютное уменьшение мышечной ткани может быть ниже указанного [8]. За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопение, принимается  $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для мужчин и  $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$  для женщин [9, 10].

Наиболее известной проблемой определения компонентного состава массы тела является

сложность точного количественного определения мышечной массы и воспроизводимость метода [11, 12]. Были описаны несколько методов, включая двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA) и анализ изображений с использованием КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющий точно определять мышечную массу. Основное ограничение КТ и МРТ, несмотря на их признанную точность определения скелетных мышц, связано с их стоимостью и логистикой в популяционных исследованиях. DEXA остается более доступным вариантом, хотя и измеряет не жировую компоненту массы тела, а не мышечную массу напрямую. Кроме того, авторы признают, что мышечную массу можно измерить с помощью DEXA, но данный метод не определяется качеством мышц. Это особенно актуально при сахарном диабете 2 типа, поскольку за счет развития инсулинорезистентности, повышается меж- и внутримиклеточное содержание жира, в том числе и в скелетных мышцах. Сократительная функция мышц действительно коррелирует с развитием ряда хронических заболеваний, но в настоящее время неизвестно, существует ли такая связь при метаболических нарушениях.

Чтобы понять, является ли связь между саркопенией и НАЖБП причиной или следствием, необходимо определить возможный патофизиологический механизм, связывающий скелетные мышцы, жировую ткань и печень. Признание того, что скелетная мышца является эндокринным органом, секретирующим различные миокины, может помочь понять его роль в развитии жирной болезни печени [13].

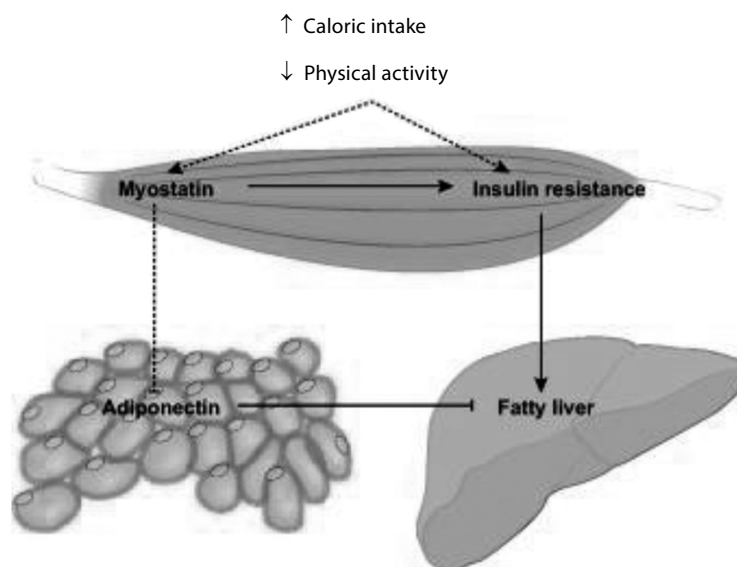
Сосредоточение внимания на скелетных мышцах и медиаторах, которые связывают ось мышцы – печень – жировая ткань, вероятно, предоставит очень новую и интересную область для терапевтического развития [14, 15].

Во-первых, скелетные мышцы играют решающую роль в реализации сигналов инсулина в качестве основной ткани, ответственной за инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы. Уменьшение массы скелетных мышц приводит к инсулинорезистентности и более значимым колебаниям уровня глюкозы в крови (особенно у людей, злоупотребляющих углеводами), что в конечном итоге сопровождается развитием НАЖБП. Во-вторых, скелетные мышцы представляют собой эндокринный орган, синтезирующий пептиды, называемые миокинами [16]. Так, иризин, оказывает значительное влияние на активность ключевых ферментов, определяющих активность  $\beta$ -окисления жирных кислот в печени [17].

Ряд исследований показал, что миоостатин (один из миокинов, член суперсемейства  $\text{TGF}\beta$ ), который был первоначально открыт в качестве регулятора массы скелетных мышц, обладает значительными печеночными эффектами. Блокада миоостатина не только увеличивает мышечную массу, но также защищает мышцу от развития НАЖБП и повышает чувствительность к инсулину [16, 17]. Кроме того, миоостатин в раннем детском возрасте ускоряет развитие и рост адипоцитов [18]. Рецептор миоостатина ACVR2B (activin type II receptor) был обнаружен

**Рисунок 1.**

Влияние скелетной мускулатуры на патогенез развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Influence of skeletal muscles on the pathogenesis of the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Миостатин (один из миокинов, который вырабатывается при отсутствии физической нагрузки и блокирует рост мышц) усиливает инсулинорезистентность и ингибирует выработку адипонектина. В свою очередь, адипонектин основной протектор развития и прогрессирования НАЖБП.



также в печеночных звездчатых клетках. Это поднимает вопрос о возможности взаимного влияния скелетных мышц и печени. Развитие воспалительных изменений в печени у пациентов с НАЖБП может стимулировать активацию миостатина и приводить к развитию, либо ускорению развития саркопении. Сдругой стороны, первичное развитие саркопении может опосредовано через миостатин активировать фиброгенные звездчатые клетки печени. Адипонектин является еще одним потенциальным посредником в оси скелетная мышечная ткань – печень. Рецепторы адипонектина в мышцах, как сообщается, регулируют передачу сигналов инсулина и усиливают окисление жирных кислот, но существует ли перекрестная связь между адипонектином и миостатином [15]. Ожирение и воспаление жировой ткани сопровождаются гипoadипонектием. Поскольку миостатин увеличивает массу жировой ткани, а это, в свою очередь, снижает секрецию адипонектина, иницироваться этот процесс может фактически в скелетных мышцах и воздействовать как на печень, так и на жировую ткань. Интерлейкин-6 – это еще один миокин, который регулирует окисление жирных кислот в печени с помощью АМРК-зависимого механизма. Предполагается, что секреторные и сигнальные нарушения других миокинов, которые регулируют метаболизм липидов и глюкозы, включая мионектин и иризин, способствуют развитию резистентности к инсулину и ожирению печени [19, 20]. Помимо миокинов, регулирующих обмен веществ, скелетные мышцы способствуют увеличению

основного обмена и максимальному расходу энергии [21]. Митохондриальная дисфункция скелетных мышц коррелирует с атрофией мышц, а также то, насколько нарушенный субстрат скелетных мышц и использование энергии способствуют развитию и прогрессированию жировой печени. Учитывая положительное влияние повышенной физической активности, как на печеночные, так и на внепеченочные компоненты метаболического синдрома, коррекция митохондриальную дисфункции скелетных мышц является еще одним привлекательным подходом для лечения метаболических нарушений, включая НАЖБП.

В настоящее время опубликовано большое количество исследований дополняющий наши знания по саркопении и ее влиянию на развитие метаболических нарушений, в том числе, на формирование НАЖБП. Это данные позволяют по-новому посмотреть на фармакологические и нефармакологические подходы к терапии НАЖБП основываясь на базовых физиологических процессах, в том числе на биологической оси мышцы – печень. Это дает убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве основной терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме. Хотя некоторые исследования имеют определенные допущения, включая отсутствие гистологического контроля эффективности терапии НАЖБП, изучение вклада скелетных мышц в процесс формирования и прогрессии заболеваний печени приведет к более эффективному лечению НАЖБП.

## Литература | References

1. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; no. 140, pp. 124–131.
2. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005. No.42, pp. 44–52
3. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015. No. 42, pp. 44–52
4. Hong H. C., Hwang S. Y., Choi H. Y. et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014; 59: 1772–1778.
5. Lim S., Kim J. H., Yoon J. W. et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010. No. 33, pp. 1652–1654.
6. Kim T. N., Park M. S., Yang S. J. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010; 33: 1497–1499.
7. Lee Y. H., Jung K. S., Kim S. U. et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES2008–2011). *J Hepatol*. 2015; 63: 486–493.
8. Kim S. W., Jung H. W. Which one is associated with non-alcoholic fatty liver disease? Small muscle mass or large fat mass. *Hepatology*. 2015; 61: 1764
9. Issa D., Alkhouri N., Tsien C. et al. Presence of sarcopenia (muscle wasting) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 60: 428–4299.
10. Bredella M. A., Ghomi R. H., Thomas B. J. et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 2227–2233
11. Giusto M., Lattanzi B., Albanese C., et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 328–334.
12. Henningsen J., Rigbolt K. T., Blagoev B., Pedersen B. K., Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010; 9: 2482–2496.
13. McPherron A. C., Guo T., Bond N. D., Gavrilova O. Increasing muscle mass to improve metabolism. *Adipocyte*. 2013; 2: 92–98.
14. Dasarthy S. Is the adiponectin-AMPK-mitochondrial axis involved in progression of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology*. 2014; 60: 22–25.
15. Bonala S., McFarlane C., Ang J. et al. Pdl1 induces insulin resistance in both human and mouse skeletal muscle during obesity. *Mol Endocrinol*. 2013; 27: 1518–1535.
16. Zhang C., McFarlane C., Lokireddy S. et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011; 54: 1491–1501.
17. Dasarthy S, Muc S, Runkana A, Mullen KD, Kaminsky-Russ K, McCullough AJ. Alteration in body composition in the portacaval anastomosis rat is mediated by increased expression of myostatin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Oct;301(4): G731–8. doi: 10.1152/ajpgi.00161.2011. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799182; PMCID: PMC3774342.
18. Seldin M. M., Peterson J. M., Byerly M. S., Wei Z., Wong G. W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem*. 2012; 287: 11968–11980.
19. Polyzos S. A. Kountouras J., Anastasilakis A. D., Geladari E. V. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014; 63: 207–217
20. Glass C., Hipkind P., Tsien C., Malin S. K. et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol*. 1985; 2013: 559–565.