

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 2nd 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 2nd Therapy department of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-8445-8363

Резюме

В настоящее время опубликовано большое количество исследований дополняющих 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 НЖБП, 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 адипоцитокнины 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 SMI, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопения, 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 качество 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].

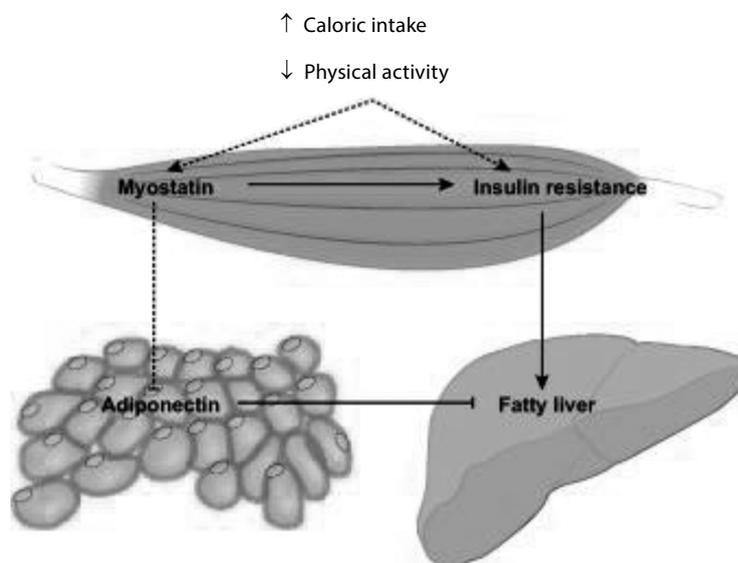
Сосредоточение внимания на скелетных мышцах и медиаторах, которые связывают ось мышцы – печень – жировая ткань, вероятно, предоставит очень новую и интересную область для терапевтического развития [14, 15].

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 β -окисления жирных кислот в печени [17].

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