

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-110-118>

Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени — сложные патогенетические взаимосвязи

Ахмедов В.А.¹, Мариненко В.С.²¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, д. 12 г. Омск, Омская область, 644099, Россия)² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», (ул. Первомайская, 191, г. Майкоп, 385000, Россия)

Для цитирования: Ахмедов В.А., Мариненко В.С. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени — сложные патогенетические взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 110–118. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-110-118

✉ Для переписки:

Ахмедов**Вадим Адильевич**

v_akhmedov@mail.ru

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования**Мариненко Вячеслав Сергеевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии и последипломного образования

Резюме

Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) являются частыми проблемами, ассоциированными со старением. Несмотря на различия в методах диагностики, в последние годы появилась серия исследований в которых была выявлена тесная связь между саркопенией и НАЖБП. Саркопения и НАЖБП связаны целым рядом общих патогенетических механизмов, которые рассмотрены в представленной статье, включая роль резистентности к инсулину как на уровне печени, так и на уровне мышц, гормональный дисбаланс, роль системного воспаления, нарушения регуляции миокинов, дефицит витамина Д, роль неправильного питания и гиподинамии, роли гепатокинов и гипераммониемии, что указывает на двунаправленную взаимосвязь между саркопенией и НАЖБП.

EDN: UNOISM



Ключевые слова: Саркопения, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, гепатокины, тестостерон

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease — complex pathogenetic relationships

V.A. Akhmedov, V.S. Marinenko

Omsk State Medical University, (12, Lenina st., Omsk, Omsk region, 644099, Russia)

Maikop State University of Technology, (191, Pervomaiskaya St., Maykop, 385000, Russia)

For citation: Akhmedov V.A., Marinenko V.S. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease — complex pathogenetic relationships. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 110–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-110-118

✉ Corresponding

author:

Vadim A.**Akhmedov**

v_akhmedov@mail.ru

Vadim A. Akhmedov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-7603-8481, Scopus Author ID: 6603891660, SPIN: 1678-6093**Vyacheslav S. Marinenko**, graduate student of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education

Summary

Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are common problems associated with aging. Despite the differences in diagnostic methods, a series of studies have appeared in recent years that have revealed a close relationship between sarcopenia and NAFLD. Sarcopenia and NAFLD are associated with a number of common pathogenetic mechanisms, which are discussed in the present article, including the role of insulin resistance at both the liver and muscle levels, hormonal imbalance, the role of systemic inflammation, dysregulation of myokines, vitamin D deficiency, the role of malnutrition and inactivity, the role of hepatokines and hyperammonemia, which indicates the bidirectional relationship between sarcopenia and NAFLD.

Keywords: Sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, hepatokines, testosterone

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

Введение

В настоящее время под термином саркопения понимается поражение скелетных мышц с генерализованной и прогрессирующей потерей мышечной массы, силы и функций, что повышает риск неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность и более высокие показатели госпитализации и смертности [1]. Исходно данный термин впервые был использован в 1980-х годах и использовался для обозначения возрастного снижения мышечной массы [2]. На сегодняшний день понимание термина саркопии изменилось с состояния истощения мышц с низкой мышечной массой на термин, который включает не только мышечную силу, но и учитывает функцию мышц, и это не случайно, так как в современном понимании мышечная функция является более влиятельным клиническим биомаркером, чем просто мышечная масса [3].

Общая распространенность саркопии составляет около 10% как у мужчин, так и у женщин, что указывает на то, что значительная часть пожилых людей, даже в здоровой популяции, страдает

саркопией [4]. В настоящее время было показано, что саркопения может являться значительным фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), независимо от ожирения или метаболического синдрома [5]. Данная взаимосвязь на сегодняшний день считается весьма убедительной, поскольку между саркопией и НАЖБП существуют сходные патологические факторы, включая инсулинорезистентность и воспаление [6].

Кроме того, саркопения может быть клинически значимым предиктором более высоких показателей смертности и инфицирования у пациентов, более длительной госпитализации и увеличения экономического бремени, а также значительным снижением качества жизни больных [7, 8, 9]. Вместе с тем тонкие патогенетические механизмы формирования саркопии при хронических заболеваниях печени изучены все еще недостаточно, а одобренных и эффективных терапевтических средств для противодействия саркопии не существует, что послужило целью написания данной обзорной статьи.

Основная часть

Исследования, проведенные в последние годы, показали существенную взаимосвязь между патогенетическими путями неалкогольной жировой болезни печени и саркопией по оси мышцы-печень-жировая ткань. Потенциальные взаимодействия между жировой тканью и скелетными мышцами могут играть существенную роль в механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП. На взаимодействие между мышцами и печенью влияют сразу несколько факторов, таких как инсулинорезистентность (ИР), ожирение, хроническое воспаление, а также ряд гепатокинов и миокинов [10]. Другими ключевыми патогенетическими факторами, которые могут существенно

повлиять на перекрестные механизмы между мышцами и печенью, являются дефицит витамина D, несбалансированный состав питания, окислительный стресс, старение, гиподинамия и некоторые гормональные факторы, в частности гормон роста, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), тестостерон и остеокальцин [11]. Нарушение регуляции физиологических взаимоотношений между скелетными мышцами и печенью носит двусторонний характер и потенциально играет роль в прогрессировании НАЖБП, однако вопрос о том, способствует ли НАЖБП непосредственно саркопии или наоборот, все еще остается предметом дискуссий [12].

Влияние инсулинорезистентности на уровне печени

ИР играет важную роль в патогенезе НАЖБП, вызывая индуцированное адипокинами повреждение печени через усиление воспаления, окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, анаболическую резистентность и повышенное отложение эктопического жира. Все вышеупомянутые патогенетические механизмы ответственны за прогрессирование НАЖБП и объясняют связь между повреждением мышц и печени [13]. Содержание жира в печени является на сегодняшний день самым высоковалидным предиктором ИР как в скелетных мышцах, так и в жировой ткани. Наличие стеатоза печени является также независимым предиктором развития сахарного диабета 2 типа (СД2) [14]. ИР жировой ткани коррелировала с выраженностью

чувствительности мышц и печени к инсулину, а также со стеатозом печени, а поскольку более высокая мышечная масса связана с большей чувствительностью к инсулину и более низким риском преддиабета, саркопения может быть ранним предиктором предрасположенности к диабету независимо от ожирения [15]. Таким образом, пациенты с саркопией имеют более высокое количество общей жировой массы тела, больше компонентов метаболического синдрома, индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР и более высокие уровни С-реактивного белка по сравнению с теми, у кого не выявлялась саркопения [16]. Кроме того, была обнаружена отрицательная взаимосвязь между индексом НОМА-ИР и индексом массы скелетных

мышц, в противоположность положительной корреляции между НОМА-IR и С реактивным белком, что указывает на потенциальную воспалительную роль оси мышцы-печень [16]. Следовательно, в настоящее время терапевтический акцент в лечении таких пациентов заключается в уменьшении вялотекущего воспаления путем изменения образа жизни и физической активности, способствующих уменьшению висцерального жира и жировой дистрофии печени в сочетании с большими затратами энергии и увеличением массы скелетной мускулатуры [17]. Учитывая ограниченную способность

жировой ткани к растяжению, избыточное накопление липидов происходит в других отделах, таких как печень и скелетные мышцы. Таким образом, во время аэробных упражнений накопленные липиды используются в качестве источника топлива, что может привести к снижению уровня миостатина [18]. Миостатин был предложен в качестве диагностического биомаркера для прогнозирования сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, из-за его повышенной концентрации в скелетных мышцах и его значительной корреляции со степенью тяжести ИР [19].

Влияние инсулинорезистентности на уровне скелетных мышц

Принимая во внимание, что саркопения является многофакторным состоянием [1], характеризующимся генерализованной и прогрессирующей потерей массы скелетных мышц, снижением физической работоспособности и силы, она может усугубляться ассоциацией с некоторыми сопутствующими заболеваниями, которые имеют общие патофизиологические предпосылки. Более того, состояние, известное как саркопеническое ожирение доказывает, что неблагоприятные последствия саркопении усиливаются, когда они связаны с ожирением [20]. Таким образом, ИР считается не только основным распространенным патологическим механизмом, ответственным за развитие саркопении, но также является ключевым механизмом в развитии и прогрессировании НАЖБП/НАСГ [20]. Кроме того, скелетные мышцы являются основными участниками инсулин-опосредованного гомеостаза глюкозы во всем организме и имеют самую высокую потребность в постпрандиальной глюкозе, усваиваемой инсулинозависимым образом [21]. В условиях нормальной физиологии скелетных мышц инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах. Он также связывается с трансмембранным рецептором инсулина и активирует путь через протеинкиназу С, поддерживающий транслокацию глюкозы через мембрану транспортера-4 (GLUT4) и, таким образом, способствует синтезу гликогена [21]. Более того, инсулин играет важную роль в метаболизме белков, способствуя транспорту аминокислот в тканях, улучшает синтез белка и ингибирует протеолиз, главным образом

через активируемую митогеном протеинкиназу р38 (МАРК) и мишень пути рапамициновой киназы р70S6 (mTOR/p70S6) [22]. Скелетные мышцы в значительной степени участвуют и в энергетическом обмене. У здорового человека периоды голодания характеризуются снижением уровня инсулина и потреблением жирных кислот в качестве предпочтительного питательного субстрата [23]. После приема пищи уровень инсулина повышается, способствуя усвоению глюкозы клетками и переключая источник питания с жиров на глюкозу. Метаболическая гибкость представляет собой способность распознавать подходящий топливный субстрат и периодически переключаться между этими двумя механизмами на жирные кислоты (во время голодания) и глюкозу (после приема пищи) для необходимой выработки энергии [24]. Отсутствие соответствующих периодических сдвигов в окислении глюкозы и жиров в соответствии с энергетическим состоянием приводит к негибкости метаболизма и в этих условиях нарушается циклическая секреция инсулина, что приводит к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [25]. ИР может развиваться до формирования НАЖБП в результате избыточного ожирения или может возникнуть уже после развившейся НАЖБП из-за липидной инфильтрации печени, приводящей к нарушению метаболизма глюкозы и триглицеридов [26]. Миостеатоз является следствием избыточной циркуляции жирных кислот и ИР, а липидная инфильтрация мышечных клеток в свою очередь напрямую связана со снижением синтеза белка [27].

Влияние вялотекущего воспаления

Как НАЖБП, так и ожирение в настоящее время считаются субклиническими воспалительными состояниями [28]. Увеличенная жировая ткань выделяет адипокины и провоспалительные цитокины, которые способствуют инфильтрации макрофагами, являющимися основным источником медиаторов воспаления [29]. Клиническая важность воспаления, опосредованного макрофагами, признается в качестве причины ИР [29]. Таким образом, макрофаги высвобождают провоспалительные факторы, такие как ФНО-а, интерлейкин-1 бета, ИЛ-6, что приводит к токсическому воздействию на миоциты и, в конечном счете, саркопении [30]. По-видимому, эти цитокины индуцируют атрофию мышц, способствуя апоптозу и усиливая протеасомный распад филаментных белков [30].

Интерлейкин-6 и ФНОа способны ингибировать активность анаболического гормона инсулиноподобного фактора роста-1 и индуцировать инсулинорезистентность, что приводит к катаболическому состоянию и снижению миогенеза [30]. Кроме того, ФНОа также может индуцировать апоптоз в мышечных клетках [30]. Что касается интерлейкина-6 имеются данные, что этот цитокин может секретироваться скелетными мышцами во время физической нагрузки, а после его поступления в кровоток усиливает глюконеогенез в печени и липолиз жировой ткани [31]. Вместе с тем не было обнаружено значимых ассоциаций между уровнями СРБ и ИЛ-6 и ожирением или саркопенией, что свидетельствует о том, что роль воспалительных цитокинов в развитии саркопенического ожирения

все еще недостаточно изучена [31]. Аналогичным образом формирование НАЖБП сопровождается воспалением печени и инсулинорезистентностью [32]. Макрофаги и клетки Купффера вносят свой вклад в общий воспалительный процесс в печени и способствуют снижению чувствительности печени к инсулину за счет секреции провоспалительных молекул, которые в свою очередь активируют пути, участвующие в передаче сигналов инсулина [32]. Воспалительные цитокины способствуют липогенезу “de novo” и повышению

Участие гепатокинов в патогенезе

Гепатокины являются белками, секретируемыми печенью, которые посредством аутокринной, паракринной и эндокринной сигнализации воздействуют на печеночные и внепеченочные метаболические процессы. Белковый секрет гепатоцитов претерпевает заметные изменения в ответ на стеатоз печени [36]. Наиболее изученными гепатокинами являются: гепассоцин (HPS), адропин, ангиопоэтиноподобный белок 4 (ANGPTL4), глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), фетуин-А и -В, ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4), селенопротеин Р, фактор роста фибробластов 21 (FGF21), производный лейкоцитарных клеток хемотаксин 2.

Гепассоцин или фибриноген, связанный с гепатоцитами может опосредовать ИР как в печени, так и в скелетных мышцах и увеличивать накопление липидов в печени и показатели активности НАЖБП [37]. Кроме того, повышенные уровни HPS в гепатоцитах индуцируют ИР в скелетных мышцах посредством пути рецептора эпидермального фактора роста/c-Jun N-концевых киназ (JNK) [38].

Повышенный уровень фетуина-А при стеатозе стимулирует выработку провоспалительных цитокинов адипоцитами и макрофагами, а также может вызывать инсулинорезистентность [39].

Что касается роли FGF21, то в отношении данного гепатокина были полученные противоречивые данные. В экспериментальных исследованиях, введение FGF21 мышам способствовало улучшению печеночной и периферической чувствительности к инсулину, подавлению липолиза в жировой ткани и снижению уровней триглицеридов в печени и скелетных мышцах [40]. Однако эти благоприятные эффекты, полученные при ожирении, СД2 и жировой болезни печени на экспериментальных животных, по-видимому, контрастируют с высокими уровнями FGF21, выявленными при этих заболеваниях у людей с данными метаболическими заболеваниями и в настоящее время трудно определить, отражает ли это устойчивость к FGF21 или

Роль гипераммониемии

Гипераммониемия, представляющая увеличение содержания аммиака в крови, при заболеваниях печени является результатом дисфункции печени и нарушением уреагеноза [47]. Поскольку скелетные мышцы выступают в качестве основного места истощения внепеченочного аммиака, мышечная атрофия обычно возникает у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая НАЖБП [47]. Механизмы истощения мышечной массы, связанные с гипераммониемией, на сегодняшний день

внутригепатоцитарных уровней церамидов, которые могут снижать передачу сигналов инсулина путем ингибирования активации АКТ/РКВ (протеинкиназы В) [33]. Таким образом, развитие хронического воспаления и окислительного стресса, индуцированного разнонаправленными молекулярными сигналами цитокинов, секретируемых избыточным образом, может усугубить нарушение регуляции оси мышца-печень, приводя к потере мышечной массы [34], и одновременно играя причинную роль в прогрессировании НАЖБП [35].

это компенсаторная реакция на основной метаболический стресс [41].

В отношении другого гепатокина – хемотаксина 2 было доказано, что его уровень положительно коррелирует с ожирением и тяжестью стеатоза печени и опосредует инсулинорезистентность на уровне скелетных мышц и печени [42].

Ретинолсвязывающий белок 4 RBP4 секретируется гепатоцитами и жировой тканью и увеличивается при стеатозе, при этом сверхэкспрессия RBP ассоциировалась с воспалением и ИР у экспериментальных животных и была подтверждена в качестве биомаркера ряда метаболических заболеваний, включая СД2 и ожирение [43].

Селенопротеин Р индуцирует периферическую и печеночную ИР и в настоящее время считается биомаркером целого ряда заболеваний, включая НАЖБП, ожирение, СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [44].

Положительное метаболическое действие зарегистрировано у адропина, гепатокина, который улучшает чувствительность к инсулину, стеатоз печени и уменьшает ожирение, при этом низкие уровни адропина связаны с общим ожирением, стеатозом печени, ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями [45].

Ангиопоэтиноподобный белок 4 – ANGPTL4, как правило, вырабатывается в печени и жировой ткани и снижается при ЖКБ. В настоящее время доказано, что ANGPTL стимулирует липолиз жировой ткани, увеличивает уровни липидов в плазме крови и может вызвать стеатоз печени [46].

Таким образом, гепатокины оказывают непосредственное патогенетическое влияние на печеночные и внепеченочные метаболические нарушения и являются важными факторами нарушения метаболических процессов, особенно в формировании ИР, тем самыми непосредственно влияя на патофизиологию различных компонентов оси мышца-печень.

рассматриваются следующим образом. Уровни аммиака в скелетных мышцах существенно повышаются у пациентов диффузными заболеваниями печени, что приводит, таким образом, к индукции фактора транскрипции NF-В и дальнейшему увеличению экспрессии миостатина с последующим ингибированием миогенеза и усилением аутофагии [48]. Таким образом, ключевым фактором саркопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени является индуцированная

гипераммониемией повышенная экспрессия миостатина. Кроме того, элиминация аммиака происходит в скелетных мышцах за счет синтеза глутамина, который обменивается на аминокислоты с разветвленной цепью, такие как лейцин [49]. Это также объясняет тенденцию к снижению содержания аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови у пациентов с циррозом печени [50]. Дисфункция митохондрий также может объяснить вклад гипераммониемии в снижение синтеза мышечного белка. Из-за более высокого уровня аммиака в мышцах преобладает катаплероз (удаление промежуточных метаболитов в цикле трикарбоновых кислот), который вызывает снижение уровня альфа-кетоглутарата, что приводит к митохондриальной дисфункции [50]. Кроме того,

Участие витамина D в патогенезе

Недавно проведенные исследования выявили, что дефицит витамина D сопровождается метаболическими нарушениями, связанные как с мышцами, так и с печенью [52]. Было установлено, что ядерные рецепторы витамина D (VDR) присутствуют в скелетных мышцах человека. Кроме того, передача сигналов витамина D с помощью VDRs участвует в миогенезе, пролиферации и дифференцировке миобластов, а также в росте скелетных мышц. Уровни витамина D были значительно ниже у лиц с саркопенией, независимо от наличия ожирения [53]. При этом прием добавок витамина D увеличивал экспрессию VDRs в скелетных мышцах, что сопровождалось уменьшением

Роль гормонального дисбаланса

Физиологический процесс старения связан со снижением уровня анаболических гормонов (гонадотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста -1, тестостерона), что напрямую влияет на потерю мышечной массы с возрастом [57]. В настоящее время также широко признано, что пожилой возраст коррелирует с развитием НАЖБП в общей популяции [57]. Процесс старения и висцеральное отложение жировой ткани вызывают снижение уровня гонадотропного гормона, что в свою очередь, снижает регуляцию пути PI3K-AKT/PKB-mTOR и запускает процесс снижения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и нарушение синтеза белка в мышцах [58]. Уровни инсулиноподобного фактора роста -1 в плазме положительно коррелируют с величиной мышечной массы тела и отрицательно с величиной жировой массы. Белки, связывающие инсулиноподобный фактора роста-1, которые вырабатываются печенью, также влияют на биологическую активность данного гормона [59].

Роль физической активности и нездорового питания

Снижение физической активности независимо коррелирует с саркопенией у пациентов с НАЖБП [65]. Физические упражнения, необходимые для уменьшения саркопении у пациентов с НАЖБП, должны быть направлены на повышение мышечной силы, мышечной массы и физической работоспособности. При оценке влияния физических упражнений на саркопению у пациентов с НАЖБП, было показано, что упражнения на выносливость и комбинированные

сообщалось, что гипераммониемия вызывает окислительный стресс за счет увеличения количества активных форм кислорода (АФК) [51]. В условиях с высоким содержанием аммиака образование АФК может привести к увеличению количества карбонилированных белков и веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в скелетных мышцах [51]. Учитывая высокую распространенность гипераммониемии, вышеупомянутые исследования предполагают, что подходы, снижающие уровень аммиака, ингибиторы NF- κ B, ингибиторы миостатина и анаплеротические субстраты против митохондриальной дисфункции, являются потенциальными терапевтическими средствами для противодействия саркопении при хронических заболеваниях печени.

саркопении. Качественно проведенный метаанализ демонстрирует, что ежедневная добавка витамина D полезна для мышечной силы, походки и поддержания равновесия [54], снижая риск падений, особенно у тех, у кого исходный уровень витамина D <25 нмоль/л [55]. Более того имеются данные позволяющие предполагать, что дефицит витамина D связан с тяжестью травматизации у пациентов с НАЖБП [56]. Данные результаты подтверждают гипотезу о том, что витамин D является одним из ключевых медиаторов патогенетической связи между НАЖБП и саркопенией и может быть потенциальной многообещающей терапевтической мишенью.

Более того, сниженные уровни гонадотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 способствуют накоплению висцерального жира, способствуя развитию НАЖБП [60].

В физиологических условиях тестостерон увеличивает мышечную массу, стимулируя синтез белка, экспрессию андрогенных рецепторов клетками скелетных мышц и секрецию инсулиноподобного фактора роста-1 [61]. Однако из-за повышенной активности ароматазы ожирение способствует превращению тестостерона в эстрадиол, вызывая гипогонадизм [62]. Гипогонадизм в свою очередь способствует центральному ожирению за счет увеличения провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6, тем самым способствуя развитию саркопенией ожирения [63]. Аналогичным образом, у женщин в период менопаузы низкий уровень эстрогена и высокий уровень фолликулостимулирующего гормона и андрогенов способствуют аналогичному процессу [64].

(выносливость и сопротивление) улучшают физические функции, но не влияют на мышечную массу, а упражнения на выносливость увеличивают поступление и потребление мышцами кислорода, синтез митохондрий и капилляров скелетных мышц, улучшая сердечно-сосудистую систему и энергообеспечение [66]. В настоящее время окончательно не выделены наилучшие типы тренировок, которые бы улучшали все три параметра саркопении.

Несбалансированная диета, богатая липидами, фруктозой или сахарозой, играет важную роль в возникновении НАЖБП, способствуя развитию подкожного и висцерального ожирения, гипертонии, ИР, дислипидемии и гиперурикемии [67]. Даже одна неделя диеты с высоким содержанием фруктозы (>1,5 г/кг/день) может удвоить уровень внутрипеченочных липидов, а диета, богатая жирами, в течение того же периода времени оказывает аналогичный эффект, приводя к увеличению внутрипеченочного жира на 90,0% [68]. Снижение же потребления фруктозы на 50,0% улучшает содержание жира в печени, трансаминазы в плазме крови, ИМТ и метаболизм глюкозы [69]. Рациональное питание при наличии саркопенического ожирения предполагает снижение жировой массы в сочетании с увеличением

мышечной массы и силы. В этих случаях белковое питание является наиболее обоснованным для предотвращения катаболизма и потери мышечной массы [70]. Более того, в случаях саркопенического ожирения рекомендуется довольно гипокалорийная диета и поздний вечерний перекус (50,0 г углеводов ± 20,0 г белка), чтобы свести к минимуму ночное голодание и предотвратить дополнительное разрушение мышц [71]. В недавно проведенном крупном и репрезентативном Корейском исследовании, было показано, что участники с более высоким потреблением натрия в составе поваренной соли имели более высокий риск как НАЖБП, так и саркопении. Уровни экскреции натрия с мочой за 24 часа показали большую точность при прогнозировании как НАЖБП, так и саркопении [72].

Патофизиологическая роль миокинов

Миостатин – это миокин, который, как известно, играет решающую роль в негативной регуляции мышечной массы. Повышенные уровни миостатина способствуют катаболизму белков, подавляют рост скелетных мышц и ассоциируются с ожирением и ИР [73]. В эксперименте было продемонстрировано, что удаление миостатина у мышей увеличивало мышечную массу и уменьшало ожирение, повышало чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы, а также защищало от стеатоза печени [74]. Миостатин оказывает как местное, так и эндокринное действие, которое может связывать саркопению и НАЖБП посредством сложного патофизиологического процесса, включающего несколько клеточных сигнальных систем пути, приводящих к подавлению экспрессии миогенных факторов, снижению синтеза белка и активации протеасом–убиквитинлигаз [74]. Недавно было показано, что миостатин может быть ключевым молекулярным медиатором перекрестных реакций

между мышцами и печенью. Миостатин модулирует биологические свойства звездчатых клеток человека профиброгенным образом и может быть важным компонентом для пути передачи от мышц к печени, вовлеченным в патогенез фиброза печени при НАЖБП [75].

Другими миокинами, которые могут связывать саркопению и НАЖБП, являются иризин и мионектин. Иризин улучшает метаболизм глюкозы, увеличивает энергетические затраты адипоцитов, модулирует экспрессию ферментов, которые ингибируют накопление липидов, способствует снижению веса и оказывает положительное влияние на стеатоз печени [76].

Мионектин способствует усвоению жирных кислот и связывает скелетные мышцы с липидным гомеостазом в печени и жировой ткани в ответ на изменения энергетического состояния, открывая новый метаболический контур, опосредованный мионектином [77].

Заключение

В настоящее время трудно сделать окончательный вывод, является ли саркопения фактором риска или следствием НАЖБП. Вместе с тем согласно данным современной литературы саркопения и НАЖБП связаны несколькими общими патогенетическими механизмами, предполагающими двунаправленную взаимосвязь между ними. Для более глубокого понимания тонких патогенетических связей необходимы

дальнейшие исследования для изучения влияния последствий гиподинамии, недостаточной физической активности на прогрессирование НАЖБП и саркопенического ожирения. Кроме того требуют продолжения проспективных стандартизированных исследований с точной диагностикой саркопении и НАЖБП для детального выяснения причинно-следственной связи между саркопенией и НАЖБП.

Литература | References

1. Cruz-Jentoft AJ., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
2. Rosenberg, IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 1997; 127: 990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
3. Cruz-Jentoft AJ., 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: 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
4. Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta-analysis of general population studies. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017; 16: 21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x.
5. Roh E., Hwang S.Y., Yoo H.J. et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on the risk of sarcopenia: a na-

- tionwide multicenter prospective study. *Hepatal Int.* 2022;16(3):545–554. doi: 10.1007/s12072–021–10258–8.
6. Zambon Azevedo V., Silaghi C.A., Maurel T. et al. Impact of Sarcopenia on the Severity of the Liver Damage in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Nutr.* 2022;8:774030. doi: 10.3389/fnut.2021.774030.
 7. Lee HJ., Lee D.C., Kim C.O. Association Between 10-Year Fracture Probability and Nonalcoholic Fatty Liver Disease With or Without Sarcopenia in Korean Men: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:599339. doi: 10.3389/fendo.2021.599339.
 8. Moon J.H., Koo B.K., Kim W. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a Korean nationwide survey. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Aug;12(4):964–972. doi: 10.1002/jcsm.12719.
 9. Charatcharoenwithaya P., Karaketklang K., Aekplakorn W. Muscle strength, but not body mass index, is associated with mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(5):2393–2404. doi: 10.1002/jcsm.13001.
 10. Kuchay M.S., Martínez-Montoro J.I., Kaur P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease-related fibrosis and sarcopenia: An altered liver-muscle crosstalk leading to increased mortality risk. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101696. doi: 10.1016/j.arr.2022.101696.
 11. Joo SK., Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(Suppl): S68–S78. doi: 10.3350/cmh.2022.0358.
 12. Iwaki M., Kobayashi T., Nogami A. et al. Impact of Sarcopenia on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2023;15(4):891. doi: 10.3390/nu15040891.
 13. Kawaguchi T., Takahashi H., Gerber L.H. Clinics in Liver Disease: Update on Nonalcoholic Steatohepatitis: Sarcopenia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2023;27(2):275–286. doi: 10.1016/j.cld.2023.01.005.
 14. Sung MJ., Lim TS., Jeon MY. et al. Sarcopenia Is Independently Associated with the Degree of Liver Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gut Liver.* 2020;14(5):626–635. doi: 10.5009/gnl19126.
 15. ElSherif O., Dhaliwal A., Newsome P.N. et al. Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: new challenges for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(3):197–205. doi: 10.1080/17474124.2020.1731303.
 16. Chung GE., Kim MJ., Yim JY. et al. Sarcopenia Is Significantly Associated with Presence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2019;28(2):129–138. doi: 10.7570/jomes.2019.28.2.129.
 17. Lee I., Kim J., Kang H. Estimated Cardiorespiratory Fitness Attenuates the Impacts of Sarcopenia and Obesity on Non-Alcoholic Fatty Liver in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3902. doi: 10.3390/ijerph17113902.
 18. Lee YH., Kim SU. Sarcopenia: an emerging risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatal Int.* 2020;14(1):5–7. doi: 10.1007/s12072–019–09999–4.
 19. Hittel DS., Berggren JR., Shearer J. et al. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes.* 2009;58:30–8. doi: 10.2337/db08–0943
 20. Kim H.K., Bae S.J., Lee M.J. et al. Association of Visceral Fat Obesity, Sarcopenia, and Myosteatosis with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease without Obesity. *J Clin Mol Hepatol.* 2023;29(4):987–1001. doi: 10.3350/cmh.2023.0035.
 21. Chung G.E., Oh S., Ahn D.W. et al. Effects of additive interactions among obesity, visceral adiposity, and sarcopenia on nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2023;13(1):3628. doi: 10.1038/s41598–023–30833–3.
 22. Chung H.H. Enhanced muscle function in cause-specific mortality among patients with NAFLD-related sarcopenia. *Liver Int.* 2023;43(8):1837–1838. doi: 10.1111/liv.15617.
 23. Cahill G.F., Herrera M.G., Morgan A.P. et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest.* 1966; 45:1751–69. doi: 10.1172/JCI105481
 24. Goodpaster BH., Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 2017; 25:1027–36. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.015
 25. Polyzos S.A., Vachliotis I.D., Mantzoros C.S. Sarcopenia, sarcopenic obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2023;147:155676. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155676.
 26. Bali T., Chrysavgis L., Cholongitas E. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Sarcopenia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):497–508. doi: 10.1016/j.ecl.2023.02.004.
 27. Nachit M., Lanthier N., Rodriguez J. et al. A dynamic association between myosteatosis and liver stiffness: Results from a prospective interventional study in obese patients. *JHEP Rep.* 2021;3(4):100323. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100323.
 28. Kouvari M., Polyzos SA., Chrysohoou C. et al. Skeletal muscle mass and abdominal obesity are independent predictors of hepatic steatosis and interact to predict ten-year cardiovascular disease incidence: Data from the ATTICA cohort study. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1281–1289. doi: 10.1016/j.clnu.2022.03.022.
 29. Seo J.Y., Cho E.J., Kim M.J. et al. The relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and low muscle mass in an asymptomatic Korean population. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(6):2953–2960. doi: 10.1002/jcsm.13099.
 30. Shirakami Y., Kato J., Maeda T. et al. Skeletal muscle atrophy is exacerbated by steatotic and fibrotic liver-derived TNF- α in senescence-accelerated mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(5):800–808. doi: 10.1111/jgh.16171.
 31. Kob R., Bollheimer LC., Bertsch T. et al. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? *Biogerontology.* 2015;16:15–29. doi: 10.1007/s10522–014–9539–7.
 32. Kim TH., Jeong CW., Lee C. et al. Association between Body Composition Contents and Hepatic Fibrosis in Sarcopenic Obesity. *J Clin Med.* 2023;12(13):4279. doi: 10.3390/jcm12134279.
 33. Obstfeld AE., Sugaru E., Thearle M. et al. Chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis. *Diabetes.* 2010;59:916–25. doi: 10.2337/db09–1403.
 34. Zhao Q., Yin Y., Deng Y. Metabolic associated fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a real-world study. *Nutr Diabetes.* 2023;13(1):21. doi: 10.1038/s41387–023–00250–6.
 35. Yan F., Nie G., Zhou N. et al. Association of fat-to-muscle ratio with non-alcoholic fatty liver disease: a single-centre retrospective study. *BMJ Open.* 2023;13(10):e072489. doi: 10.1136/bmjopen-2023–072489.
 36. Lee JH., Lee HS., Lee BK. et al. Relationship between Muscle Mass and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biology (Basel).* 2021;10(2):122. doi: 10.3390/biology10020122.

37. Wu H.T., Ou H.-Y., Hung H.-C. et al. Novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016; 59:1732–1742. doi: 10.1007/s00125–016–3991–7.
38. Jung T.W., Chung Y.H., Kim H.-C. et al. Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;470:26–33. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.014.
39. Mukhopadhyay S., Bhattacharya S. Plasma fetuin-A triggers inflammatory changes in macrophages and adipocytes by acting as an adaptor protein between NEFA and TLR-4. *Diabetologia*. 2016; 59:859–860. doi: 10.1007/s00125–016–3866-y.
40. Camporez J.P.G., Jornayvaz F.R., Petersen M.C. et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology*. 2013;154:3099–109. doi: 10.1210/en.2013–1191.
41. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13:509–520. doi: 10.1038/nrendo.2017.56.
42. Kim S.H., Jeong J.B., Kang J. et al Association between sarcopenia level and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2021;16(3): e0248856. doi: 10.1371/journal.pone.0248856.
43. Yang Q., Graham T.E., Mody N. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356–362. doi: 10.1038/nature03711.
44. Han E., Kim M.K., Im S.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia is associated with the risk of albuminuria independent of insulin resistance, and obesity. *J Diabetes Complications*. 2022;36(8):108253. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108253.
45. Cho Y., Park H.S., Huh B.W. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Sarcopenia and Carotid Plaque Progression Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2023;47(2):232–241. doi: 10.4093/dmj.2021.0355.
46. Dijk W., Beigneux A.P., Larsson M. et al. Angiopoietin-like 4 promotes intracellular degradation of lipoprotein lipase in adipocytes. *J Lipid Res*. 2016; 57:1670–1683. doi: 10.1194/jlr.M067363.
47. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J. et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep*. 2023;5(7):100780. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.
48. Musio A., Perazza F., Leoni L. et al. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7517. doi: 10.3390/ijms24087517.
49. Chen M., Cao Y., Ji G. et al. Lean nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1217249. doi: 0.3389/fendo.2023.1217249.
50. Tajiri K., Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 3: 47. doi: 10.21037/tgh.2018.07.06.
51. Davuluri G., Allaway A., Thapaliya S. et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J. Physiol*. 2016; 594: 7341–7360. doi: 10.1113/JP272796.
52. Yang Y.J., Kim D.J. An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease: Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2604. doi: 10.3390/ijms22052604.
53. Pang Q. Qu K. Liu C. et al. Sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: New evidence for low vitamin D status contributing to the link. *Hepatology*. 2016;63:675. doi: 10.1002/hep.28010.
54. Muir S.W., Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:2291–300. doi: 10.1111/j.1532–5415.2011.03733.x.
55. Stockton K.A., Mengersen K., Paratz J.D. et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011; 22:859–71. doi: 10.1007/s00198–010–1407-y.
56. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N. Metaanalysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38:246–254. doi: 10.1111/apt.12377.
57. Lai R., Nguyen M.H. Risk Stratification for Sarcopenic Obesity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(11):2984. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.012.
58. Cabrera D., Ruiz A., Cabello-Verrugio C. et al. Diet-induced nonalcoholic fatty liver disease is associated with sarcopenia and decreased serum insulin-like growth factor-1. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:3190–8. doi: 10.1007/s10620–016–4285.
59. Nachit M., De Rudder M., Thissen J-P. et al. Myosteatosis rather than sarcopenia associates with non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease pre-clinical models. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021; 12:144–158. doi: 10.1002/jcsm.12646.
60. Poggiogalle E., Lubrano C., Gnessi L. et al. Fatty liver index associates with relative sarcopenia and GH/IGF-1 status in obese subjects. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0145811. doi: 10.1371/journal.pone.0145811.
61. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol*. 2008; 154:522–8. doi: 10.1038/bjp.2008.118.
62. Nettleship J.E., Pugh P.J., Channer K.S. et al. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2007; 39:366–71. doi: 10.1055/s-2007–976543.
63. Kalyani R.R., Corriere M., Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:819–29. doi: 10.1016/S2213–8587(14)70034–8.
64. Abdunour J., Doucet E., Brochu M. et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause N Y N*. 2012; 19:760–767. doi: 10.1097/gme.0b013e318240f6f3.
65. Kim D., Dennis BB., Wijarnpreecha K. et al. Muscle strength in non-alcoholic fatty liver disease and all-cause and cause-specific mortality. *Liver Int*. 2023;43(2):513–516. doi: 10.1111/liv.15498.
66. Chun H.S., Lee M., Lee H, A. et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):358–369. e12. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.043.
67. Yamamoto S., Honma K., Fujii M. et al. al. SHRSP5/Dmcr rats fed a high-fat and high-cholesterol diet develop disease-induced sarcopenia as nonalcoholic steatohepatitis progresses. *Ann Anat*. 2023;249:152104. doi: 10.1016/j.aanat.2023.152104.
68. Lecoultre V., Egli L., Carrel G. et al. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity

- and intrahepatic lipids in healthy humans. *Obes Silver Spring Md.* 2013; 21:782–785. doi: 10.1002/oby.20377.
69. El Sherif O., Dhaliwal A., Newsome P.N. et al. Sarcopenia in nonalcoholic fatty liver disease: new challenges for clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(3):197–205. doi: 10.1080/17474124.2020.1731303.
70. Chun H.S., Lee M., Lee H.A. et al. Risk Stratification for Sarcopenic Obesity in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(9):2298–2307.e18. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.031.
71. Gonzalez A., Valero-Breton M., Huerta-Salgado C. et al. Cabello-Verrugio C. Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol.* 2021; 31:9630. doi: 10.4081/ejtm.2021.9630.
72. Han E., Kim M.K., Im S.S. et al. High Sodium Intake, as Assessed by Urinary Sodium Excretion, Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Sarcopenia. *Gut Liver.* 2023;17(3):456–465. doi: 10.5009/gnl220133.
73. Ha N.B., Lai J.C. The bidirectional relationship between nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia. *Hepatol Int.* 2022;16(3):489–491. doi: 10.1007/s12072-022-10333-8.
74. Elkina Y., von Haehling S. Anker S.D. et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011; 2:143–151. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
75. Delogu W., Caligiuri A., Provenzano A. et al. Myostatin regulates the fibrogenic phenotype of hepatic stellate cells via cjun N-terminal kinase activation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2019; 51:1400–1408. doi: 10.1016/j.dld.2019.03.002.
76. Huh J.Y., Dincer F., Mesfum E. et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes.* 2014; 38:1538–44. doi: 10.1038/ijo.2014.42.
77. Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S. et al. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem.* 2012; 287:11968–11980. doi: 10.1074/jbc.M111.336834.