

Профилактическая медицина
2021, Т. 24, №4, с. 57–62
<https://doi.org/10.17116/profmed20212404157>

The Russian Journal of Preventive Medicine
2021, vol. 24, no 4, pp. 57–62
<https://doi.org/10.17116/profmed20212404157>

Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени: общие патогенетические механизмы как возможные мишени терапии и профилактики

© А.Ф. ШЕПТУЛИНА, О.Н. ДЖИОЕВА, О.М. ДРАПКИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и выходит на первое место среди показаний к проведению трансплантации печени. Несмотря на тот факт, что более $1/2$ пациентов с НАЖБП страдают избыточной массой тела или ожирением, количество мышечной ткани и ее качество у таких больных, а также способность выполнять физическую нагрузку снижены. Этот феномен получил название саркопенического ожирения. Учитывая, что распространенность НАЖБП, а также риск развития саркопении увеличивается с возрастом, в возникновении саркопении и НАЖБП определенную роль играет малоподвижный образ жизни, доказана эффективность стратегий по уменьшению массы тела (за счет коррекции рациона питания и расширения физической активности) в лечении НАЖБП и саркопении, можно предположить наличие у этих состояний общих механизмов патогенеза, определяющих их взаимное влияние. Несмотря на то что в настоящее время невозможно точно установить, является ли НАЖБП причиной саркопении или ее следствием (для этого требуются дальнейшие крупномасштабные проспективные исследования), изучение и характеристика общих механизмов развития саркопении и НАЖБП позволит определить новые возможные мишени терапии НАЖБП, заболевания, для которого на данный момент не разработаны эффективные медикаментозные подходы к лечению.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, адипонектин, витамин D, гормон роста, воспаление, стеатоз печени, саркопения, фиброз.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шептулина А.Ф. — <https://orcid.org/0000-0001-7230-0780>

Джигоева О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5384-3795>

Драпкина О.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Автор, ответственный за переписку: Шептулина А.Ф. — e-mail: sheptulina.anna@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шептулина А.Ф., Джигоева О.Н., Драпкина О.М. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени: общие патогенетические механизмы как возможные мишени терапии и профилактики. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):57–62.
<https://doi.org/10.17116/profmed20212404157>

Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: shared pathogenesis mechanisms as possible targets of therapy and prevention

© A.F. SHEPTULINA, O.N. DZHIOEVA, O.M. DRAPKINA

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

At time being the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the leading causes of chronic liver disease and ranks first among the indications for liver transplantation. Despite the fact that more than $1/2$ of patients with NAFLD are overweight or obese the amount of muscle tissue and its quality in such patients, as well as the ability to perform physical activity, are reduced. This phenomenon is called sarcopenic obesity. Considering that the prevalence of NAFLD, as well as the risk of developing sarcopenia, increases with age, a sedentary lifestyle plays a role in the occurrence of sarcopenia and NAFLD, and that the effectiveness of strategies to reduce body weight (by correcting diet and increasing physical activity) in the treatment of NAFLD and sarcopenia has been proven, it can be assumed that these states have shared pathogenesis mechanisms that determine their mutual influence. Despite the fact that at present it is impossible to establish precisely whether NAFLD is the cause of sarcopenia or its consequence (this requires further large-scale prospective studies) the study and characterization of the general mechanisms of development of sarcopenia and NAFLD will make it possible to determine new promising targets for therapy of NAFLD — diseases that still has no effective drug approaches to treatment.

Keywords: insulin resistance, adiponectin, vitamin D, growth hormone, inflammation, hepatic steatosis, sarcopenia, fibrosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sheptulina A.F. — <https://orcid.org/0000-0001-7230-0780>

Dzhioeva O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5384-3795>

Drapkina O.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Corresponding author: Sheptulina A.F. — e-mail: sheptulina.anna@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheptulina AF, Dzhioeva ON, Drapkina OM. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease: shared pathogenesis mechanisms as possible targets of therapy and prevention. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):57–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212404157>

Введение

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является многофакторным заболеванием, ассоциированным с нарушением обмена жиров и углеводов [1, 2]. Определенную роль в патогенезе НАЖБП отводят характеру питания (с преобладанием насыщенных жиров и высоким содержанием фруктозы), а также малоподвижному образу жизни. Благодаря использованию различных методов обследования пациентов с НАЖБП в рамках крупных популяционных исследований, в частности ультразвукового исследования (УЗИ), биоимпедансометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), компьютерной томографии (КТ) [3–5], удалось установить, что зачастую у пациентов с НАЖБП, несмотря на избыточную массу тела или ожирение, определяется саркопения, т.е. состояние, которое характеризуется потерей скелетной мышечной массы, силы и снижением физического функционирования [6, 7]. Такой феномен получил название «саркопеническое ожирение».

Механизмы взаимосвязи между саркопенией и НАЖБП полностью неясны, однако их существование не вызывает сомнения, поскольку скелетные мышцы играют ключевую роль в обмене энергии в организме человека. Считается, что в основе развития НАЖБП и саркопении лежат некоторые общие патофизиологические процессы, в частности, инсулинорезистентность и хроническое системное воспаление [8, 9], а также дефицит витамина D, изменение регуляторного влияния адипонектина и миостатина, нарушение передачи сигнала по системе гормон роста/инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и низкий уровень физической активности [8, 10]. Далее мы подробнее остановимся на обсуждении каждого из них.

Общие механизмы в развитии неалкогольной жировой болезни печени и саркопении

Инсулинорезистентность

Хорошо известны изменения, происходящие при инсулинорезистентности в печени, к ним относятся нарушение регуляции глюконеогенеза, уменьшение синтеза гликогена, увеличение захвата свободных жирных кислот гепатоцитами и стимуляция липогенеза, нарушение транспорта триглицеридов и угнетение процессов бета-окисления жирных кислот [4]. Активация глюконеогенеза в условиях инсулинорезистентности ведет к уменьшению массы и снижению функциональной активности скелетных мышц посредством активации аутофагии, протеолиза и дисфункции митохондрий (рис. 1) [11]. Кроме того, установлено, что инсулино-

резистентность сама по себе может являться одним из факторов, способствующих развитию саркопении с возрастом.

Саркопения зачастую характеризуется также наличием миостеатоза, состояния, которое определяют как инфильтрацию мышц жировой тканью. Миостеатоз наряду с уменьшением массы скелетных мышц может способствовать усугублению инсулинорезистентности и уменьшению энергозатрат, что ведет к персистенции и прогрессированию изменений в печени при НАЖБП [10, 12].

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление и окислительный стресс являются важными компонентами патогенеза НАЖБП. Свободные радикалы кислорода, образующиеся в результате активации процессов окисления жирных кислот, участвуют в реакциях перекисного окисления липидов и стимулируют образование провоспалительных цитокинов [4]. Таким образом, хроническое воспаление оказывает прямое повреждающее действие на печень и способствует прогрессированию фиброза. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), и трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), стиму-

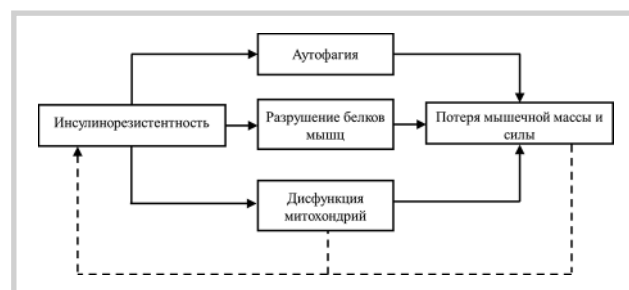


Рис. 1. Механизмы потери мышечной массы при инсулинорезистентности (адаптировано из [11]).

Инсулинорезистентность сопряжена с активацией аутофагии, разрушением белка в мышцах и дисфункцией митохондрий (сплошные линии). Эти процессы неминуемо ведут к уменьшению мышечной массы и/или силы. Потеря мышечной массы и силы, в свою очередь, служит причиной уменьшения площади поверхности, через которую осуществляется транспорт глюкозы, и усугублению инсулинорезистентности (пунктирная линия). Прогрессирование дисфункции митохондрий также способствует нарастанию выраженности инсулинорезистентности (пунктирная линия). Таким образом, замыкается порочный круг, в котором инсулинорезистентность и потеря мышечной массы и/или силы взаимно отягощают друг друга.

Fig. 1. Mechanisms of muscle loss in insulin resistance [11].

The presence of insulin resistance leads to autophagy, muscle protein degradation, and mitochondrial dysfunction (solid line). These processes ultimately lead to loss of muscle mass or muscle strength, or both. A cycle is created in which loss of muscle mass and muscle strength lead to decreased surface area for glucose transport and potential exacerbation of insulin resistance (dotted line). The progression of mitochondrial dysfunction might also worsen insulin resistance (dotted line). Increasing severity of insulin resistance then stimulates pathways resulting in accelerated loss of muscle, and the cycle starts again.

лируют катаболизм белка в мышцах, что ведет к уменьшению мышечной массы и развитию саркопении [10].

Для пациентов с саркопенией характерно повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови, что отражает наличие у них хронического воспаления [12]. Наиболее сильная взаимосвязь между саркопенией и уровнем СРБ была выявлена у женщин моложе 60 лет, имеющих избыточную массу тела [13]. Также установлено, что уровень СРБ коррелирует с наличием стеатоза печени [4]. Таким образом, хроническое воспаление является еще одним связующим звеном между саркопенией и НАЖБП.

Миокины

К миокинам, секретируемым скелетными мышцами, относятся иризин (гормон, выработка которого увеличивается при физической нагрузке), интерлейкин-6, миостатин и адипонектин. Они участвуют в регуляции обмена глюкозы и жирных кислот в печени [12].

Миостатин, член суперсемейства ТФР- β , является ингибитором синтеза белка и регенерации клеток. Миостатин активирует два основных пути протеолиза в скелетных мышцах: 1) убиквитин-протеасомную систему деградации белков, 2) протеолиз вследствие аутофагии [10]. Установлено, что рецептор миостатина обнаруживается в звездчатых клетках печени. В исследованиях на мышах было показано, что угнетение эффектов миостатина не только способствует увеличению мышечной массы, но и защищает животных от развития стеатоза печени, а также повышает чувствительность тканей к инсулину [14].

Адипонектин представляет собой гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью. При ожирении уровень адипонектина снижается. Известно, что благодаря взаимодействию адипонектина с рецепторами в мышечной ткани осуществляется регуляция сигнальных путей, активируемых инсулином, повышается чувствительность тканей к инсулину, а также интенсифицируются процессы окисления жирных кислот. Ввиду отсутствия четких доказательств, до настоящего времени остается неизвестным, существует ли перекрестное взаимодействие между адипонектином и миостатином, или эти медиаторы оказывают свое влияние независимо друг от друга [15].

Если учесть, что миостатин способствует увеличению массы жировой ткани, а это, как известно, ведет к уменьшению секреции адипонектина, можно предположить, что нарушения в системе «печень—скелетные мышцы—жировая ткань» берут свое начало в скелетных мышцах, а изменения со стороны печени и жировой ткани являются лишь следствием этих процессов. В то же время нельзя исключить и обратную ситуацию, при которой стеатоз печени является причиной увеличения выработки миостатина в мышцах, что влечет за собой развитие саркопении. Миостатин, в свою очередь, стимулирует синтез компонентов межклеточного матрикса звездчатыми клетками и развитие фиброза печени (рис. 2) [14].

Интерлейкин-6 регулирует процессы окисления жирных кислот посредством сигнального пути с участием АМФ-зависимой протеинкиназы. Кроме того, было показано, что нарушение образования других миокинов, задействованных в регуляции обмена жиров и углеводов, а именно мионектина и иризина, или работы сигнальных путей, в которых участвуют эти миокины, может способствовать развитию инсулинорезистентности и стеатоза печени [16, 17].

В покое скелетные мышцы обеспечивают поддержание основного обмена на определенном уровне, а при физической нагрузке являются ключевой структурой, обеспечивающей затраты энергии [4]. Установлено, что по мере уменьшения массы и ухудшения качества скелетных мышц возникает дисфункция митохондрий. Однако влияет ли нарушение обмена энергии в мышцах на возникновение и прогрессирование стеатоза печени, остается неизвестным. В то же время, принимая во внимание положительное влияние физической активности на НАЖБП и другие метаболические нарушения, устранение или уменьшение дисфункции митохондрий в клетках скелетных мышц может служить еще одной возможной мишенью для действия разрабатываемых лекарственных средств.

Дефицит витамина D

Согласно данным метаанализа [18], у пациентов с НАЖБП отмечается уменьшение концентрации витамина D в сыворотке крови. Показано, что даже при отсутствии изменений активности печеночных ферментов в сыворотке крови снижение уровня витамина D в значительной степени ассоциировано с развитием НАЖБП. Причем эта взаимосвязь не зависит от того, имеются ли у пациента метаболический синдром, сахарный диабет или инсулинорезистентность [8, 19]. Более того, известно, что витамин D угнетает синтез м-РНК белка, связывающегося с регуляторным элементом стеролов 1, и экспрессию регулируемых этим белком генов, ответственных за синтез ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот, которые участвуют в процессах липогенеза. В то же время витамин D активирует синтез альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, и экспрессию регулируемых им генов, продукты которых необходимы для осуществления бета-окисления жирных кислот [8]. Таким образом, дефицит витамина D способствует поддержанию нарушений липидного обмена, которые наблюдаются при НАЖБП: преобладанию процессов синтеза жирных кислот над процессами их окисления.

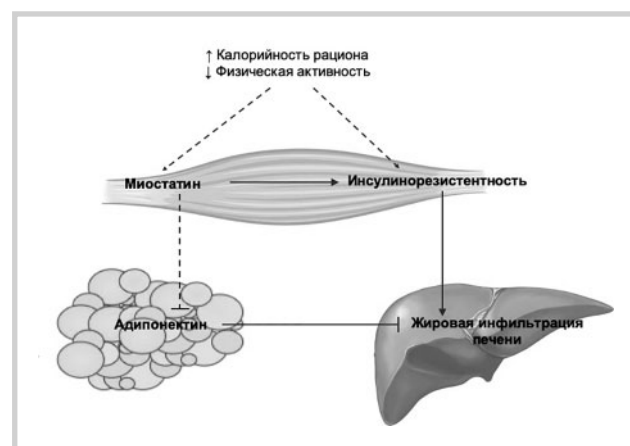


Рис. 2. Патогенез НАЖБП с точки зрения центральной роли миокинов, в частности, миостатина, и взаимодействия миокинов с адипокинами (адипонектином) (адаптировано из [14]).

Описание в тексте.

Fig. 2. Pathogenesis of NAFLD in terms of the central role of myokines, in particular myostatin, and the interaction of myokines with adipokines (adiponectin) [14].

Description in the text.

В пользу взаимосвязи НАЖБП и дефицита витамина D свидетельствуют и результаты экспериментальных исследований. В частности, в исследовании на крысах с ожирением было показано, что дефицит витамина D способствует усугублению течения НАЖБП за счет активации Toll-подобных рецепторов в печени [20]. Данные другого исследования на мышах, «нокаутных» по гену рецептора витамина D, свидетельствуют о спонтанном развитии стеатоза у таких животных [21].

Связь саркопении и дефицита витамина D была подтверждена результатами исследования D. Scott и соавт. (2010) [22], которые показали, что витамин D необходим для сохранения и поддержания мышечной функции и массы. Доказано, что более низкие уровни витамина D способствуют увеличению риска саркопении у пожилых лиц обоего пола. Витамин D принимает участие в пролиферации и дифференцировке миоцитов, образовании и увеличении массы скелетных мышц, а также в развитии воспаления в скелетных мышцах. Такие эффекты реализуются посредством связывания витамина D с его рецептором, который относится к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных гормонов и является фактором транскрипции, активируемым лигандами. Применение препаратов витамина D способствует увеличению экспрессии рецептора витамина D в скелетных мышцах и препятствует развитию саркопении [8].

Гормон роста и система гормон роста/ инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)

Секреция гормона роста приходится в основном на периоды сна (в начале медленной фазы сна) и в меньшей степени происходит после приема пищи. Гормон роста обладает анаболическим и липолитическим действием. Эти эффекты реализуются благодаря ИФР-1, основным местом образования которого является печень. После наступления 30-летнего возраста секреция гормона роста постепенно уменьшается, примерно на 1% в год. Увеличение содержания жира в организме, наряду с увеличением концентрации свободных жирных кислот в крови, ведут к дополнительному уменьшению синтеза гормона роста и содержания ИФР-1 в плазме крови, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением массы и силы скелетных мышц, уменьшением синтеза белка и способствует гибели клеток [11].

Было показано, что назначение препаратов гормона роста взрослым пациентам с гипопитуитаризмом и недостаточностью гормона роста способствует улучшению состава тела и увеличению тощей массы [23]. Авторы систематического обзора отметили, что у пациентов, получавших гормон роста, наблюдалось статистически значимое уменьшение жировой массы (–2,08 кг; 95% ДИ от –1,35 до –2,80 кг) и увеличение тощей массы (+2,13 кг; 95% ДИ от 1,32 до 2,94 кг). Однако при сравнении этих данных с данными пациентов, получавших плацебо, или пациентов, занимавшихся физической нагрузкой, изменения общей массы тела не были зарегистрированы [24].

Основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях служит ИФР-1. Он обладает пара- и аутокринным действием и стимулирует пролиферацию и регенерацию клеток, а также угнетает процесс апоптоза. Более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 образуется в печени; его продукция регулируется гормоном роста по принципу положительной обратной связи. В свою очередь,

ИФР-1 влияет на синтез гормона роста по механизму отрицательной обратной связи [25].

ИФР-1 обладает мощным антифибротическим действием, которое реализуется через систему гормон роста/ИФР-1 напрямую и опосредованно за счет регуляции гепатопротективных и профиброгенных факторов [6, 26]. В исследованиях на животных моделях было показано, что при повышении уровня ИФР-1 выраженность повреждения печени под действием ишемии/реперфузии может уменьшаться [27].

Низкий уровень физической активности

Первый этап в лечении как НАЖБП, так и саркопении, состоит в изменении образа жизни и включает расширение физической активности. Доказано, что степень снижения массы тела прямо пропорциональна степени улучшения гистологических изменений в печени при НАЖБП. Так, для того чтобы уменьшить выраженность стеатоза, долькового воспаления и баллонной дистрофии, требуется снизить массу тела как минимум на 7–10% от исходной [1]. Однако следует помнить о том, что в процессе снижения массы тела необходимо обеспечить сохранение мышечной массы, что возможно посредством сокращения употребления жира и фруктозы и употребления достаточного количества белка [28].

В исследованиях с участием пациентов в возрасте 60–80 лет с ожирением было установлено, что самыми эффективными в отношении снижения массы тела, набора мышечной массы и увеличения мышечной силы, а также повышения чувствительности тканей к инсулину являются комбинации упражнений с возрастающим сопротивлением и аэробных физических нагрузок. Считается, что упражнения с сопротивлением являются эффективными для предупреждения потери мышечной массы, а также безопасными даже у лиц пожилого возраста (средний возраст 87 лет) и ослабленных пациентов, вероятно, благодаря дополнительным механизмам: угнетению апоптоза в скелетных мышцах и улучшению функции митохондрий. Установлено, что и у пожилых лиц, и у молодых нетренированных взрослых упражнения на сопротивление способствуют увеличению размера мышечных волокон в равной степени [11].

Способность инсулина стимулировать опосредуемый GLUT4 (транспортер глюкозы 4-го типа) транспорт глюкозы в клетки скелетных мышц существенно возрастает после физической нагрузки. Кроме того, физическая нагрузка может активировать встраивание GLUT4 в мембрану клеток скелетной мускулатуры по механизму, который не зависит от действия инсулина (вероятно, за счет непосредственного влияния на сигнальный путь инсулина) [28, 29].

Одновременно повышение сократительной активности способствует трансформации фенотипа мышечных волокон с увеличением числа мышечных волокон окислительного типа, стимулирует экспрессию коактиватора 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α), биосинтез митохондрий и синтез белка в мышцах, что может сопровождаться уменьшением выраженности воспаления и оксидативного стресса [30]. Физическая нагрузка также вызывает активацию клеток-сателлитов, которые обеспечивают регенерацию мышечных волокон [31].

Вероятно, диета с высоким содержанием белка (25–30% и более от суточной калорийности рациона), даже при отсутствии нагрузок с сопротивлением, может сти-

мулировать синтез белка в мышцах. Согласно результатам предварительных исследований с участием пожилых мужчин и женщин с саркопенией, добавление в рацион питания эссенциальных аминокислот в дозировке 16 г/сут (перорально) сопровождалось увеличением тощей массы через 6 мес и ее последующим нарастанием к 18 мес, что сочеталось с увеличением чувствительности тканей к инсулину [32].

Заключение

Таким образом, и саркопения, и НАЖБП являются многофакторными состояниями с общими механизмами развития, которые при сочетании способны отягощать течение друг друга.

Обследование пациентов с НАЖБП с целью выявления саркопении и ее коррекции позволит дополнительно воздействовать на механизмы патогенеза НАЖБП с целью улучшения прогноза пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Goma A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.014>
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratziu V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
3. Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(8):885-892. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.130>
4. Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC, Cha BS. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *J Hepatol.* 2015;63(2):486-493. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.051>
5. Pan X, Han Y, Zou T, Zhu G, Xu K, Zheng J, Zheng M, Cheng X. Sarcopenia Contributes to the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Fibrosis: A Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2018;36(6):427-436. <https://doi.org/10.1159/000491015>
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinková E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSP2), and the Extended Group for EWGSP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
8. Zhai Y, Xiao Q. The Common Mechanisms of Sarcopenia and NAFLD. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6297651. <https://doi.org/10.1155/2017/6297651>
9. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016;229(2):67-81. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0533>
10. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2017;66(6):2055-2065. <https://doi.org/10.1002/hep.29420>
11. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):819-829. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70034-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70034-8)
12. Li AA, Kim D, Ahmed A. Association of Sarcopenia and NAFLD: An Overview. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;16(2):73-76. <https://doi.org/10.1002/cld.900>
13. Park CH, Do JG, Lee YT, Yoon KJ. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea. *BMJ Open.* 2018;8:e021232. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021232>
14. Merli M, Dasarthy S. Sarcopenia in non-alcoholic fatty liver disease: Targeting the real culprit? *J Hepatol.* 2015;63(2):309-311. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.014>
15. Dasarthy S. Is the adiponectin-AMPK-mitochondrial axis involved in progression of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology.* 2014;60(1):22-25. <https://doi.org/10.1002/hep.27134>
16. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
17. Park EJ, Myint PK, Ito A, Appiah MG, Darkwah S, Kawamoto E, Shimamoto M. Integrin-Ligand Interactions in Inflammation, Cancer, and Metabolic Disease: Insights Into the Multifaceted Roles of an Emerging Ligand Irisin. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:588066. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.588066>
18. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Sanguankeo A, Wijarnpreecha K, Upala S. Vitamin D and histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):618-622. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.02.003>
19. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients.* 2020;12(11):3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>
20. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, Yeh MM, Nelson JE, Kowdley KV. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology.* 2012;55(4):1103-1111. <https://doi.org/10.1002/hep.24737>
21. Jahn D, Dorbath D, Kircher S, Nier A, Bergheim I, Lenaerts K, Hermanns HM, Geier A. Beneficial Effects of Vitamin D Treatment in an Obese Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Nutrients.* 2019;11(1):77. <https://doi.org/10.3390/nu11010077>

Факт взаимосвязи саркопении и НАЖБП позволяет расширить круг возможных мишеней терапии НАЖБП, речь идет, например, о миокинах, секретируемых скелетными мышцами и обладающих комплексным влиянием на обмен глюкозы и жирных кислот в организме. Это представляется актуальным, поскольку в настоящее время эффективные медикаментозные подходы к лечению НАЖБП не разработаны, выбор препаратов ограничен, а частота ответа на экспериментальные варианты терапии является небольшой и не превышает 30%.

Участие авторов: концепция — А.Ф. Шептулина, О.М. Драпкина; сбор и обработка материала — А.Ф. Шептулина, О.Н. Джioева; написание текста, оформление рисунков — А.Ф. Шептулина; редактирование текста — О.Н. Джioева, О.М. Драпкина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

22. Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(5):581-587. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03858.x>
23. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with Growth Hormone for Adults with Growth Hormone Deficiency Syndrome: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):893. <https://doi.org/10.3390/ijms19030893>
24. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, Hoffman AR. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):104-115. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00005>
25. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Макарова Л.В., Можейко Н.П., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):44-51. Kurabekova RM, Tsioulnikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozheiko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):44-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>
26. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
27. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(11):1012-1017. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.11.m1012>
28. Yanai H. Nutrition for Sarcopenia. *J Clin Med Res*. 2015;7(12):926-931. <https://doi.org/10.14740/jocmr2361w>
29. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;2(1):e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000143>
30. Genders AJ, Holloway GP, Bishop DJ. Are Alterations in Skeletal Muscle Mitochondria a Cause or Consequence of Insulin Resistance? *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6948. <https://doi.org/10.3390/ijms21186948>
31. Thornell LE. Sarcopenic obesity: satellite cells in the aging muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(1):22-27. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283412260>
32. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, Locatelli E, Schifano N, Giustina A, Fioravanti M. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol*. 2008; 101(11A):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.03.004>

Поступила 15.12.2020

Received 15.12.2020

Принята к печати 18.12.2020

Accepted 18.12.2020