

Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени

Е. И. Сас, проф. 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей

В. А. Барнакова, доцент 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease

E. I. Sas, V. A. Barnakova

Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

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 неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эти данные позволяют по-новому посмотреть на фармакологические и нефармакологические подходы к терапии НАЖБП, основываясь на базовых физиологических процессах, в том числе на биологической оси «мышцы – печень». Это дает убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве основной терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме.

Ключевые слова: саркопения, НАЖБП, метаболический синдром, орнитин.

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 non-alcoholic fatty liver disease (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 the 'muscle – the liver'. This provides a compelling rationale for studying skeletal muscle as the main therapeutic target for NAFLD and metabolic syndrome.

Key words: sarcopenia, NAFLD, metabolic syndrome, ornithine.

В последнее десятилетие наблюдается экспоненциальный интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как причине ее хронической болезни [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 увеличение процентной доли жира (особенно висцерального) [2, 3].

Первое наблюдение, что сокращение мышечной ткани (саркопения) может быть связано с НАЖБП, было получено в исследовании S. Lim с соавт., в котором рассматривался вариант развития саркопенического ожирения [4]. Авторы обнаружили, что у лиц с возрастной саркопенией, которая 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 второго типа достоверно повышался у лиц, страдающих саркопенией [6]. Эти исследования привели к гипотезе, что лептин и другие адипоцитокينات из жировой ткани усиливают ката-

болизм мышц и, как следствие, саркопению. Снижение физической активности в свою очередь приводит к увеличению накопления жира и увеличению веса, что замыкает этот патологический круг.

S. W. Kim и соавт. [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 менее единицы 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 + саркопения – 50–72 % против ожирения + саркопения – 61–83 % [$p < 0,001$]).

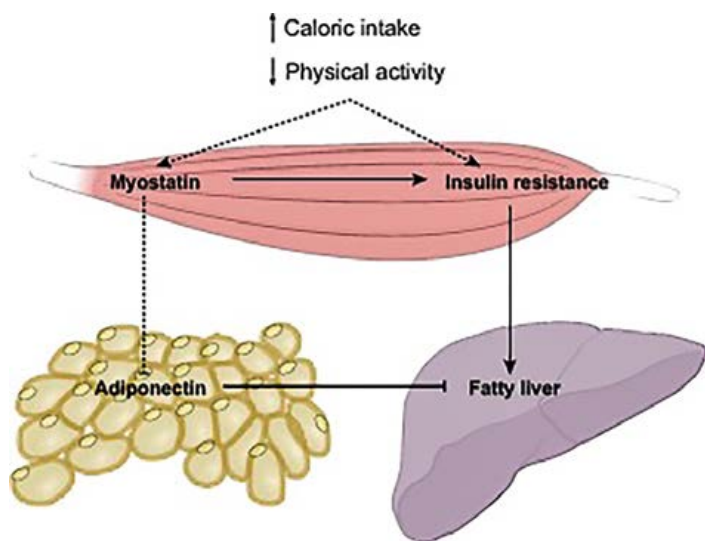


Рисунок. Влияние скелетной мускулатуры на патогенез развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Миостатин (один из миокинов, который вырабатывается при отсутствии физической нагрузки и блокирует рост мышц) усиливает инсулинорезистентность и ингибирует выработку адипонектина. В свою очередь, адипонектин – основной протектор развития и прогрессирования НАЖБП.

Аналогичные результаты 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 D. Issa с соавт. диагноз саркопении был установлен с использованием SMI. Относительная масса скелетных мышц, представленная индексом массы скелетных мышц или скелетно-мышечным индексом (СМИ), равна 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, поэтому абсолютное уменьшение мышечной ткани может быть ниже указанного [8]. За пороговое значение СМИ, 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 известными проблемами определения компонентного состава массы тела являются 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), позволяющих 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 нежировую компоненту массы тела, а не мышечную массу напрямую. Кроме того, авторы признают, что мышечную массу можно измерить с помощью DEXA, но данный метод не определяет качество мышц. Это особенно актуально при сахарном диабете второго типа, поскольку за счет развития инсулинорезистентности повышается меж- и внутриклеточное 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 показали, 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 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 опосредованно 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 гипoadипонектинемией. 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 AMPK-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 митохондриальной дисфункции скелетных мышц является еще одним привлекательным подходом для лечения метаболических нарушений, включая НАЖБП.

Несмотря на признание высокой клинической значимости нарушения сократительной функции скелетных мышц, отсутствуют эффективные методы лечения из-за недостаточного понимания специфических механизмов функциональной активности клеток скелетной мускулатуры.

Ранее было установлено, что гипераммониемия в связи с гепатоцеллюлярной дисфункцией и портосистемным шунтированием при гепатите и (или) цирротических изменениях является медиатором оси «печень – мышцы» и ответственна за развитие саркопении у данной категории пациентов [21]. Гипераммониемия активирует протеолиз скелетных мышц путем аутофагии и усиливает экспрессию миостатина, что нарушает синтез белков в мышцах с последующей саркопенией [21, 22]. Аналогичные изменения наблюдались в группе практически здоровых пациентов при высоких физических нагрузках. Однако критичность физической нагрузки во многом определяется исходным уровнем

толерантности к нагрузке (уровнем тренированности). Таким образом, для пациента с ожирением обычная или даже незначительная нагрузка может оказаться довольно высокой, исходя из его личного уровня подготовленности.

Основными источниками образования аммиака в нашем организме являются деятельность микробиоты кишечника и распад белков и аминокислот в процессе физической нагрузки. Синтез мочевины, проходящий в гепатоците – основной путь обезвреживания аммиака. На долю мочевины приходится до 80–85 % от всего выводимого из организма азота. Таким образом, у пациента с ожирением и НЖБП мы наблюдаем нарушения практически на всех уровнях: значительный дисбиоз кишечника, обусловленный нарушением питания; снижение толерантности к физической нагрузке и закономерный рост распада белка; снижение функциональной активности гепатоцита. Печеночная энцефалопатия будет наблюдаться только при увеличении содержания аммиака в 1,5–2,0 раза вследствие токсического действия этого метаболита на ткань мозга, поэтому на первой стадии роста аммиака в крови мы не получим ожидаемого центрального эффекта. Однако это отразится на выносливости, адаптации к физическим нагрузкам, а также на метаболизме скелетной мускулатуры, которая оказывает значительное влияние на формирование и прогрессию НЖБП.

Современные исследования предоставляют убедительные данные того, что гипераммониемия нарушает сократительную функцию скелетных мышц и усиливает утомление вне зависимости от потери мышечной массы. Важно, что на этом этапе гипераммониемия оказывает большое влияние и на синтез миокинов [23]. Утилизация аммиака может быть достаточной в течение ограниченного периода времени выработки аммиака в ходе интенсивной физической нагрузки, но при гепатите (независимо от генеза) скелетные мышцы становятся главным органом, накапливающим аммиак. Усиленный мышечный захват аммиака непосредственно нарушает сократительный ответ – главную неметаболическую механическую функцию скелетных мышц [23].

В 1989 году R. P. Elam и соавт. провели исследование, в котором оценивали влияние L-орнитина и L-аргинина на выносливость и увеличение мышечной массы у здоровых мужчин при нагрузках высокой интенсивности. Двадцать два взрослых волонтера принимали участие в интенсивных силовых тренировках в течение 5 недель. Одна половина субъектов получала аминокислоты (2 г L-аргинина и 1 г L-орнитина), а другая – плацебо. В конце исследования оценивались выносливость, объем мышечной массы и мочевой гидроксипролин (показатель деструкции мышц). Исследуемые, принимавшие L-орнитин и L-аргинин, набрали достоверно больший объем мышечной массы ($p < 0,05$), показали большую выносливость ($p < 0,05$) и имели значительно меньший уровень мочевого гидроксипролина ($p < 0,05$), чем

в группе контроля. В 1990 году L. Висси и соавт. также сообщили о значительном увеличении сывороточного уровня гормона роста на 45-й и 90-й минутах после интенсивных анаэробных нагрузок на фоне приема 170 мг/кг L-орнитина [24].

В нашей клинике было проведено исследование по изучению клинической эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата у пациентов с ожирением.

В состав анализируемой выборки было привлечено 96 больных НАСГ, средний возраст которых составил $44,6 \pm 11,4$ года. Соотношение мужчин и женщин среди больных НАСГ было 45,8 и 54,2 % (44 и 52 человека соответственно). Средний возраст мужчин составил $45,1 \pm 11,4$ года, женщин – $41,1 \pm 12,1$ года.

В ходе проведения исследования пациенты были разделены на две группы. Программа лечения пациентов первой группы включала, помимо диетотерапии и модификации образа жизни, дополнительное назначение L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма» ГмбХ) 0,06–0,08 г/кг (3 г по 2–3 пакетика) на ночь сроком 2 месяца. Программа лечения группы сравнения заключалась в диетотерапии и модификации образа жизни. Все больные группы сравнения с выявленным СД второго типа и гипотиреозом исключались из исследования.

Итогом данного исследования был вывод, что применение препарата L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) в составе комплексной терапии НАСГ способствовало не только нормализации биохимической активности, но и уменьшению атерогенных изменений фракций липопротеидов сыворотки крови. Важно, что эти изменения были сопряжены с достоверным повышением уровня соматотропного гормона ($p < 0,03$). Однако базовым в терапии неалкогольной жировой болезни печени является соблюдение диетических и режимных рекомендаций, которые могут как усиливать действие L-орнитина-L-аспартата, так и в значительной степени нивелировать его положительное действие.

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. Эти 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 приводит к более эффективному лечению НАЖБП.

Список литературы

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; N140. S. 124–131.
2. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015. N42. S. 44–52.
3. 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.
4. 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. N33. S. 1652–1654.
5. 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.
6. Lee Y.H., Jung K.S., Kim S.U. et al. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *J Hepatol*. 2015; 63: 486–493.
7. Kim S.W., Jung H.W. Which one is associated with nonalcoholic fatty liver disease? Small muscle mass or large fat mass. *Hepatology*. 2015; 61: 1764.
8. Issa D., Alkhouiri N., Tsien C. et al. Presence of sarcopenia (muscle wasting) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 60: 428–429.
9. Dasarthy J., Periyalwar P., Allampati S. et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014; 34: e118–e127.
10. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J. et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 2227–2233.
11. Giusto M., Lattanzi B., Albanese C. et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 328–334.
12. Henningsen J., Rigbolt K.T., Blagoev B., Pedersen B.K., Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010; 9: 2482–2496.
13. McPherron A.C., Guo T., Bond N.D., Gavrilova O. Increasing muscle mass to improve metabolism. *Adipocyte*. 2013; 2: 92–98.
14. Dasarthy S. Is the adiponectin-AMPK-mitochondrial axis involved in progression of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology*. 2014; 60: 22–25.
15. Bonala S., McFarlane C., Ang J. et al. Pdl1 induces insulin resistance in both human and mouse skeletal muscle during obesity. *Mol Endocrinol*. 2013; 27: 1518–1535.
16. Zhang C., McFarlane C., Lokreddy 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 K.D. 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.
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.
21. Dasarthy S., Muc S., Hisamuddin K., Edmison J.M., Dodig M., McCullough A.J., Kalhan S.C. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 302: G1105–G1113, 2007.
22. Sanzgiri UY, Srivatsan V, Muralidhara S, Dallas CE, Bruckner JV. Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997; 143: 120–129, 1997.
23. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., Narayanan A., Wehl CC, Ching JK, Eghtesad B, Singh K, Fu X, Dubyak G, McDonald C, Almasan A, Hazen SL, Naga Prasad SV, Dasarthy S. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303: E983–E993, 2012.
24. Bucci L, Hickson JF, Pivarnik JM, Wolinsky I, McMahon JC, Turner SD. Ornithine ingestion and growth hormone release in bodybuilders. // *Nutrition Research* 1990; 10 (3): 239–245.

Для цитирования: Сас Е.И., Барнакова В.А. Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени. Медицинский алфавит. 2020; (17): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34>.

For citation: Sas E.I., Barnakova V.A. Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2020; (17): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34>.

