

Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и остеопороза

Л. А. Фомина

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) одно из самых распространенных хронических заболеваний печени. Отмечается ее коморбидное течение с различными патологиями. Установлено, что при НАЖБП нередко выявляются нарушения состояния костной ткани. **Цель исследования.** Уточнить влияние НАЖБП на состояние костной ткани, зависимость ее изменений и выраженности патологического процесса в печени.

Материалы и методы. Обследовано 98 женщин, средний возраст $53,3 \pm 6,24$ года. У всех лиц проводилось клиническое обследование, подсчитывался индекс массы тела, выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциметрия (DXA) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра (ШБ), эзофагогастродуоденоскопия, биохимический анализ крови. Все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа состояла из 47 человек со стеатозом печени, вторая – включала 25 человек со стеатогепатитом. В контрольную группу вошло 26 женщин с результатами биохимических показателей крови в пределах референсных значений и неизмененными данными УЗИ печени.

Результаты. Анализ клинических симптомов показал присутствие астенического синдрома/хронической усталости у всех больных с НАЖБП, при этом выраженность симптомов возрастала при стеатогепатите. По данным DXA средние значения Т-критерия и в ШБ, и в ПОП достоверно не отличались у пациентов со стеатозом печени и контрольной группы. У больных на стадии стеатогепатита отмечалось существенное снижение Т-критерия в обеих зонах исследования. Распространенность остеопороза (ОП) и остеопении в первой и контрольной группах статистически не различалась. При стеатогепатите ОП выявлялся в два раза чаще, чем при стеатозе печени.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют, что в клинической картине НАЖБП доминирует астенический синдром. Полученные результаты исследования подтверждают коморбидное течение НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, остеопороз, денситометрия, астенический синдром, минеральная плотность костной ткани.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comorbid flow non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis

L. A. Fomina

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases. Its comorbid course with various diseases is noted. It has been established that bone disorders are often detected in NAFLD.

The purpose of the study. To clarify the effect of NAFLD on the condition of bone tissue, the dependence of changes in BMD and the severity of the pathological process in the liver.

Materials and methods. 98 women were examined, with an average age of 53.3 ± 6.24 years. All individuals underwent a clinical examination, body mass index was calculated, ultrasound examination (ultrasound) of the abdominal cavity, two-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) with clarification of the value of the T-criterion, esophagogastroduodenoscopy, biochemical blood analysis were performed. All patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 47 people with liver steatosis, the second group included 25 people with steatohepatitis. The control group included 26 women with the results of biochemical blood parameters within the reference values and unchanged liver ultrasound data.

Results. The analysis of clinical symptoms showed the presence of asthenic syndrome/chronic fatigue in all patients with NAFLD, while the severity of symptoms increased with steatohepatitis. According to densitometry, the average values of the T-criterion in both SB and POP did not significantly differ in patients with liver steatosis and the control group. In patients with steatohepatitis, there was a significant decrease in the T-criterion in both study areas. The prevalence of osteoporosis (OP) and osteopenia in the first and control groups did not differ statistically. In steatohepatitis, OP was detected twice as often as in liver steatosis.

Conclusions. The presented data indicate that asthenic syndrome dominates the clinical picture of NAFLD. The results of the study confirm the comorbid course of NAFLD at the stage of steatohepatitis and OP.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, densitometry, asthenic syndrome, bone mineral density.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

В настоящее время на фоне существенного изменения жизни современного человека произошли значимые сдвиги в эпидемиологии многих заболеваний, усилились ассоциативные связи между ними, повысив возможности коморбидного течения. Это касается и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в наши дни стала одним из самых распространенных хронических заболеваний печени, присутствуя практически у четверти взрослого населения России [1, 2].

Клинические проявления НАЖБП на стадии стеатоза печени практически отсутствуют, стеатогепатит также не дает «яркой» печеночной симптоматики, протекая с астеническим и диспепсическим синдромами, лабораторными изменениями «печеночных проб», и только стадия выраженного фиброза печени с формированием цирроза не затрудняет постановку диагноза патологии печени [3].

Отмечается выраженная полиморбидность НАЖБП, установлена роль заболевания как фактора риска возникновения

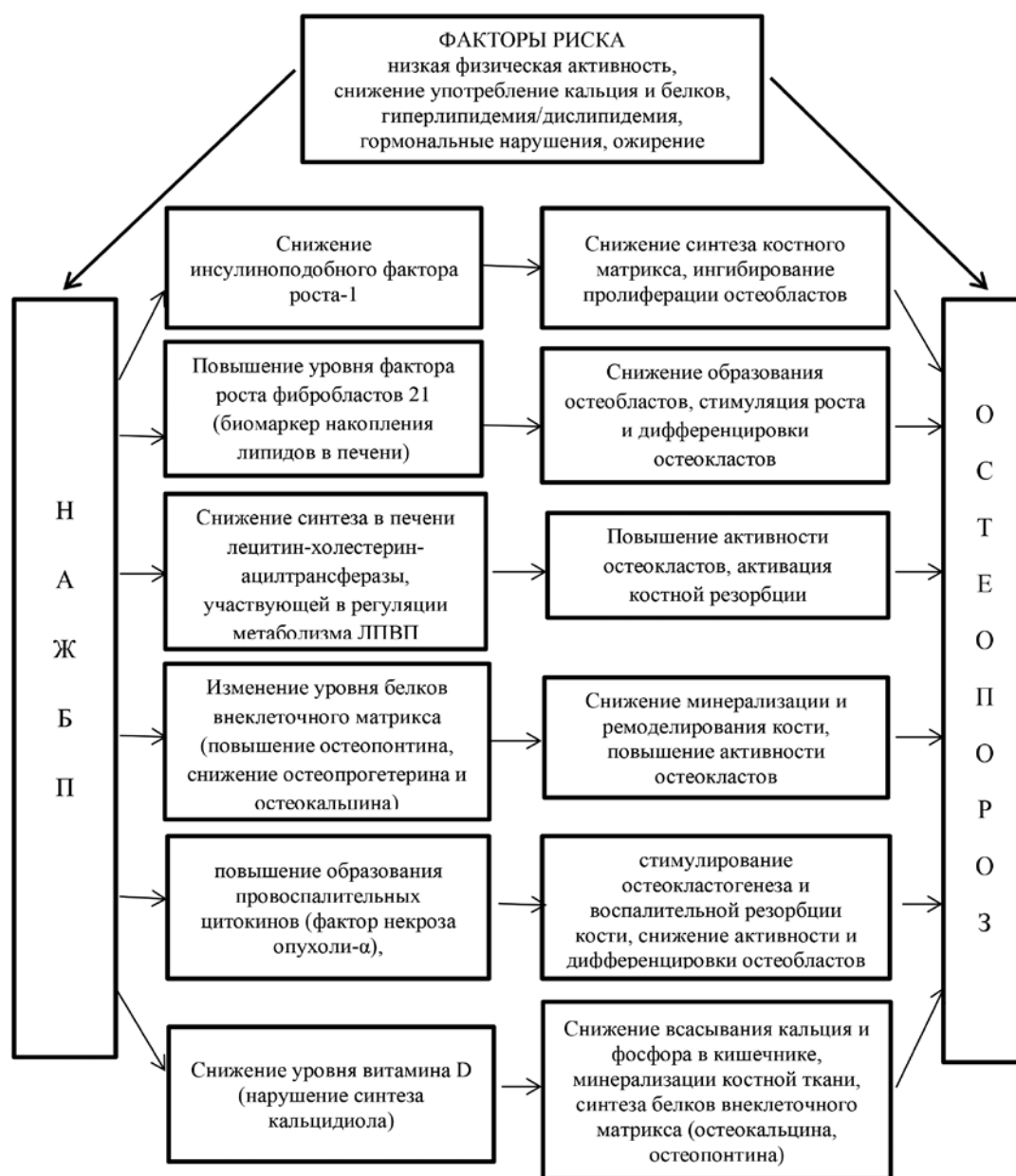


Рисунок 1. Механизмы коморбидности НАЖБП и остеопороза

и течения сердечно-сосудистых патологий, отмечается ассоциация данного страдания и сахарного диабета, хронической болезни почек, колоректального рака и других состояний [4, 5, 6], что лежит в основе ее мультидисциплинарности [7]. Высказывались предположения о патологии печени, как факторе риска развития остеопороза (ОП). Данная точка зрения основывается на результатах исследований, отмечающих, что у 45–70% пациентов с заболеванием печени определяются нарушения костной структуры [8, 9, 10].

Коморбидное течение НАЖБП и ОП связано общими пусковыми факторами, едиными патогенетическими механизмами (рис. 1). Печень активно участвует в обмене веществ, синтезирует различные мессенджеры, действующие на костную ткань (инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста фибробластов 21, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза и др) [11, 12, 13, 14]. Проведенные исследования показали, что накопление липидов в гепатоцитах

сопровождается изменением синтеза данных веществ и приводит к нарушению равновесия между процессами образования и резорбции кости [15, 16, 17, 18].

Кроме того, НАЖБП сопутствуют изменения уровня белков внеклеточного матрикса кости, приводящие к нарушению костной структуры. Стеатоз печени и стеатогепатит сопровождаются повышением уровня остеопонтинина и снижением остеопротегерина, что усиливает процессы резорбции кости за счет повышения активности остеокластов и их дифференцировки [19, 20]. Остеокальцин, синтезируемый остеобластами и участвующий в процессах минерализации кости, снижает выраженность стеатоза гепатоцитов путем ингибирования синтеза жирных кислот в печени [21, 22].

Еще один механизм коморбидного течения патологии печени и ОП – изменение содержания провоспалительных цитокинов. Установлено, что НАЖБП протекает с повышенным образованием фактора некроза опухоли-α,

вызывающего и поддерживающего персистирующее, вялотекущее воспаление печеночной ткани и апоптоз гепатоцитов, что постепенно приводит к фиброзу печени и его прогрессированию [23, 24]. Исследования показали, что этот цитокин является ключевой молекулой, стимулирующей остеокластогенез и воспалительную резорбцию кости, подавляет образование остеобластов из клеток-предшественников и ингибирует их дифференцировку [25, 26].

Хорошо известно, что на состояние костной ткани оказывает влияние витамин D. Данный витамин принимает участие в регуляции всасывания кальция и фосфора в кишечнике, воздействует на обменные процессы в костной ткани. Одна из стадий синтеза витамина происходит в печени [27]. При патологии печени этот процесс нарушается, что негативно влияет на костную ткань, повышая ее резорбцию. У пациентов с хроническими заболеваниями печени отмечается снижение содержания витамина D в крови. [9, 28, 29].

НАЖБП, как правило, протекает на фоне ожирения, которому сопутствует нарушение синтеза тестостерона у мужчин [30], снижение которого приводит к изменению костной структуры, как результат уменьшения активности остеобластов [31].

Одним из факторов риска развития ОП у пациентов с НАЖБП является низкая физическая активность. Установлено, что физические нагрузки повышают минеральную плотность костной ткани (МПКТ), усиливают прочность кости, снижая риск переломов [32].

Таким образом, прослеживается участие различных патогенетических механизмов в ассоциативном течении патологии печени и ОП [33, 34].

Цель исследования

Уточнить влияние НАЖБП на состояние костной ткани, зависимость изменений МПКТ и выраженности патологического процесса в печени.

Материалы и методы

Проведено исследование с участием 98 женщин, средний возраст обследованных лиц составил $53,3 \pm 6,24$ года. Включение в исследование проводилось на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) печени (наличие/отсутствие признаков НАЖБП, таких как диффузное поражение печени, гепатомегалия, округлый контур нижнего края печени, повышенная эхогенность ее паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, обеднение и сглаженность сосудистого рисунка), отрицательных результатов на маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, a-HCV), исключения употребления гепатотоксических доз алкоголя. У всех лиц проводилось клиническое обследование, были сформулированы определенные вопросы по уточнению факторов риска НАЖБП и ОП, подсчитывался индекс массы тела (ИМТ), выполнялись УЗИ брюшной полости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедра (ШБ) с уточнением значения Т-критерия, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, холестерин, билирубин, общий белок и его фракции). Включение в исследование только

женщин было связано с гендерными различиями состояния костной ткани, особенно после 50 лет. Каждый пациент заполнял информированное согласие на участие в исследовании с уточнением возможности публикации результатов исследования без персонификации данных больного.

Диагностика ОП строится на основании снижения МПКТ у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Состояние костной ткани определяется по Т-критерию DXA, значение которого от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD трактуется как остеопения (ОС), ниже $-2,5$ SD – ОП.

Учитывая значения биохимических показателей крови и данных УЗИ печени, все пациенты были разделены на 3 группы: первая группа состояла из 47 человек со стеатозом печени, вторая – включала 25 человек со стеатогепатитом. В контрольную группу вошло 26 женщин с результатами биохимических показателей крови в пределах референсных значений и неизменными данными УЗИ печени. Группы были сопоставимы по возрасту.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных с использованием стандартных пакетов Microsoft Office Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью стандартной программы STATISTICA 6.1 (StatSoft).. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (P) принимался $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что НАЖБП в основном имеет стертую клиническую картину и на стадии стеатогепатоза, и при стеатогепатите. Изучение клинических симптомов у обследованных лиц с НАЖБП показало, что большинство больных не имело жалоб. Однако при активном расспросе у всех больных с НАЖБП отмечался астенический синдром/хроническая усталость с акцентом на определенные симптомы.

У пациентов первой группы, включающей больных со стеатозом печени, выявлялся неярко выраженный астенический синдром в виде повышенной утомляемости (43 человека (91,5%)) и дневной сонливости (41 человек (81,2%)), депрессивные состояния практически отсутствовали (2 человека (4,3%)), треть больных с этой стадией НАЖБП отмечали снижение памяти и нарушение внимания (16 пациентов (34%)), снижение работоспособности (15 пациентов (31,9%)).

Все пациенты со стеатогепатитом отмечали недомогание, раздражительность, повышенную сонливость днем и прерывистый ночной сон (100%). Почти у трети обследованных лиц этой группы (8 человек (32%)) присутствовали депрессии, 60% больных (15 человек) имели нарушения внимания и снижение памяти, 40% (10 человек) – невозможность быстрого переключения мышления, снижение возможности выполнять простые задания (вычитание и сложение простых чисел).

В контрольной группе у трети пациентов (9 обследованных) отмечались небольшая слабость, эмоциональная лабильность, нарушение засыпания с отсутствием дневной сонливости. Депрессии отсутствовали, снижение памяти отмечали около четверти пациентов (6 человек), невнимательность выявлялась у 40% (11 человек) обследованных лиц.

Эти данные подтверждают присутствие астенического синдрома/хронической усталости у больных с НАЖБП, при этом выраженность симптомов возрастала при стеатогепатите.

Отмечался высокий ($p<0,05$) процент встречаемости депрессий по сравнению со стеатозом печени, НАЖБП на стадии стеатогепатита сопровождалась более выраженными нарушениями сна и когнитивными расстройствами.

Изучение значения ИМТ показало (рис. 2), что в первой группе преобладали пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), четверть больных имели ожирение (ИМТ более 30 кг/м²). В группе со стеатогепатитом доля лиц с ожирением значимо ($p<0,05$) увеличилась и составила 60%, треть больных имели повышенную массу тела, и только у 8% пациентов вес был в пределах нормальных значений (ИМТ 18–24,9 кг/м²), что также существенно ($p<0,05$) отличалось от доли этого показателя в первой и контрольной группах. Большая часть пациентов контрольной группы (15 человек (60%)) имела нормальный вес, у остальных отмечалась избыточная масса тела, ожирение отсутствовало.

Изучение биохимических показателей крови показало, что у больных со стеатозом печени (первая группа) их значения не выходили за референсные границы. В группе пациентов со стеатогепатитом у всех больных отмечался синдром цитолиза. Преобладало повышение АЛТ, при этом у 15 (60%) больных оно было больше двух верхних границ нормы (ВГН). У 16 (64%) лиц выявлялся синдром холестаза, у 5 (20%) – желтушный синдром, который протекал без клинических проявлений, а увеличение билирубина не превышало 1,5 ВГН.

Анализ данных денситометрии показал, что среднее значение Т-критерия и в ШБ, и в ПОП достоверно не отличалось у пациентов со стеатозом печени и контрольной группы (табл. 1). У больных со стеатогепатитом были выявлены значимые изменения МПКТ по сравнению с пациентами контрольной и первой групп, отмечалось существенное снижение Т-критерия в обеих зонах исследования.

Рассматривая индивидуальные значения МПКТ, было выявлено, что у 22 (22,4%) обследованных лиц определялся ОП, у 31 (31,6%) – остеопения (ОС), эти данные сопоставимы с частотой встречаемости нарушений МПКТ по нашим предыдущим исследованиям [35].

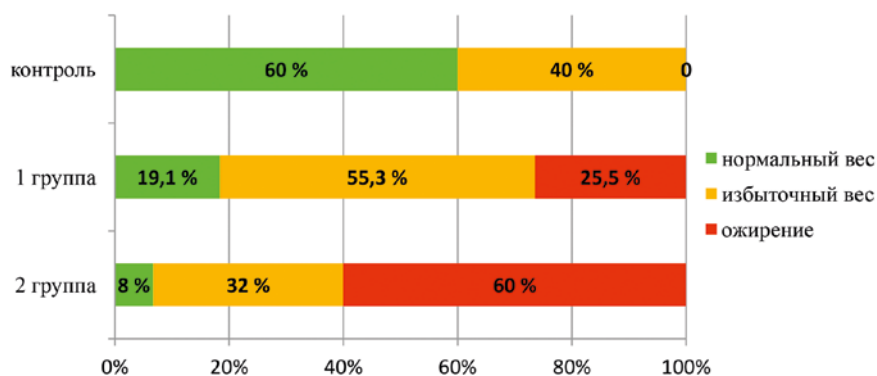


Рисунок 2. Доли пациентов с различными значениями ИМТ в группах (%)

Таблица 1
Состояние костной ткани у обследованных лиц в группах (М±SD)

Показатель МПКТ	1-я группа (стеатоз печени), n=47		2-я группа (стеатогепатит), n=25		Контроль n=26
Т-критерий ШБ, SD	-0,57±0,44	P=0,571	-1,78±1,01	P=0,017 P1=0,013	-0,32±0,37
Т-критерий ПОП, SD	-0,81±0,62	P=0,783	-1,64±0,98	P=0,039 P1=0,031	-0,78±0,39

Примечание. Р – статистическая значимость с контрольной группой; P1 – статистическая значимость между первой и второй группами.

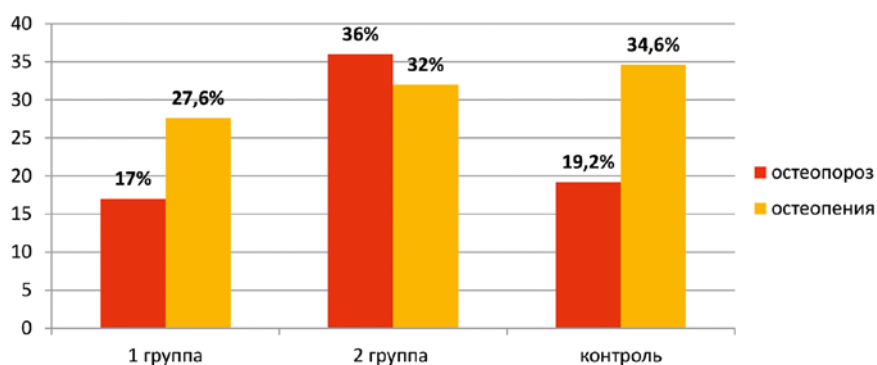


Рисунок 3. Распространенность остеопороза и остеопении у обследованных лиц в группах (%)

Изучение состояния костной ткани в группах показало, что распространенность ОП и ОС в первой и контрольной группах статистически не различалась (рис. 3). Иные данные получены в группе больных со стеатогепатитом: ОП отмечался у 9 (36%) обследованных лиц, что значимо ($p<0,05$) выше по сравнению с первой и контрольной группами.

Эти данные свидетельствуют о коморбидности НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП, что связано с активацией патогенетических механизмов, участвующих в развитии этих заболеваний, а именно с развертыванием воспалительных аспектов стеатозной болезни печени.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных со стеатозом печени распространенность нарушения МПКТ (ОП+ОС) составила 44,6%, в контрольной группе это значение достигало 53,8%. Это, вероятно, обусловлено влиянием такого фактора риска нарушения костной ткани, как масса тела. Установлено, что при ее увеличении происходит усиление прочности кости, так как возрастает нагрузка на кость и костная плотность повышается на каждый килограмм массы приблизительно на 0,5%. Кроме того, жировая ткань является основным периферическим источником эстрогенов, что особенно важно в периоды менопаузы и постменопаузы [12]. Для подтверждения этого постулата мы уточнили вес каждого пациента с ОП первой и контрольной групп. Установлено, что в первой группе из 8 больных с ОП пятеро имели нормальный вес, а трое – повышенный. В контрольной группе отмечалась такая же тенденция: из пяти обследованных лиц с ОП четверо имели нормальный вес, и лишь один пациент – повышенный.

Выводы

Представленные данные свидетельствуют, что в клинической картине НАЖБП доминирует астенический синдром, симптомы которого в большей степени отмечались у пациентов со стеатогепатитом. Полученные результаты исследования подтверждают коморбидное течение НАЖБП на стадии стеатогепатита и ОП. И хотя скрининг нарушения МПКТ при НАЖБП не проводится, учитывая накапливающиеся клинические и экспериментальные данные, можно рекомендовать проведение денситометрии пациентам со ставтогепатитом для выяснения состояния костной ткани и возможной коррекции выявленных нарушений.

Список литературы / References

1. Povsic M., Wong O. Y., Perry R. et al. Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019; 36(7):1574–94. DOI: 10.1007/s12325-019-00960-3
2. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 2(4): 282–291. PMID: 28286458; PMCID: PMC5335683.
3. Цуканов В. В., Осипенко М. Ф., Белобородова Е. В. с соавт. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(4):7–13. doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
4. Tsukanov V. V., Osipenko M. F., Beloborodova E. V. et al. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(4):7–13. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
5. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M. A. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689
6. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2014;59:713–23. DOI: 10.1002/hep.26672
7. Targher G., Byrne C. D. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:297–310. DOI: 10.1038/nrneph.2017.16
8. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А. с соавт. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170(10): 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
9. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A. et al. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;11(10):57–65. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
10. Салихова С. Б., Каримов М. М., Собирова Г. Н. с соавт. Параметры минеральной плотности костной ткани при неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник врача.* 2014;3:182–184. извлечено от https://linlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/49595
11. Salikhova S. B., Karimov M. M., Sobirova G. N. et al. Parameters of bone mineral density in non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the doctor.* 2014;3:182–184. (In Russ.)
12. Очеретина Р. Ю. Взаимосвязь морфофункционального состояния печени с метаболизмом костной ткани. *Успехи современного естествознания.* 2015;2:89–93 URL: <https://natural-sciences.ru/article/view?id=34708> (дата обращения: 04.11.2024).
13. Ocheretina R. Y. The relationship of the morphofunctional state of the liver with bone metabolism. *The successes of modern natural science.* 2015;2:89–93. (In Russ.)
14. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(42): e12835. DOI: 10.1097/JMD.00000000000012835
15. Беляя Ж. Е., Рожинская Л. Я., Гребенников Т. А. с соавт. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатия.* 2020;23(2):4–21
16. Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Y., Grebennikova T. A. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4–21. (In Russ.)
17. Казакова В. С., Жияякова Е. Т., Новиков О. О. Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани. *Обзор литературы. Научный результат. Серия Медицина и фармация.* 2015; 1(3):151–158. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158
18. Kazakova V. S., Novikov O. O., Zhiyakova E. T. et al. Prospects for the use of growth factors in bone tissue regeneration. *Literature review. Research Result. Medicine and Pharmacy Series.* 2015;1(3):151–158 (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158
19. Игнатенко Г. А., Немсадзе И. Г., Мирвич Е. Д. с соавт. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России.* 2020;11(2):6–18 DOI.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
20. Ignatenko G. A., Nemsadze I. G., Mirovich E. D. et al. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):6–18. (In Russ.) doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18
21. Yuchen T., Shenghong W., Qiong Yi. et al. High-density Lipoprotein Cholesterol Is correlated with bone mineral density and has potential predictive value for bone loss. *Lipids in Health and Disease.* 2021; 20:75 doi.org/10.1186/s12944-021-01497-7

22. Ильюшенко А. К., Мачехина Л. В., Стражеско И. Д. с соавт. Роль ИФР-1/СГП в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2023;20(2):149–157. https://doi.org/10.14341/omef12934
23. Ilyushchenko A. K., Machekhina L. V., Strazhesko I. D. et al. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and metabolism.* 2023;20(2):149–157. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/omef12934
24. Yuan S, Wan ZH, Cheng SL et al. Insulin-like Growth Factor-1, Bone Mineral Density, and Fracture: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(4): e1552-e1558. doi: 10.1210/clinem/dgaa963.
25. Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R. et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: A longitudinal analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(6):2143–2150. doi: 10.1210/jc.2012-1221.
26. Florén CH, Chen CH, Franzén J. et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase in liver disease.. *Scand J Clin Lab Invest* 1987; 47(6):613–7. doi: 10.1080/00365518709168477.
27. Nardo A. D., Grun N. G., Zeyda M. et al. Impact of osteopontin on the development of nonalcoholic liver disease and related hepatocellular carcinoma *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1620–1633doi: 10.1111/liv.14464
28. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R. et al. Serum levels of osteoprotegerin in the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70(8):541–6. doi: 10.3109/00365513.2010.524933.
29. Moser S. C., van der Eerden. Osteocalcin – A Versatile Bone-Derived Hormone Citation: *BCJ. Endocrinol.* 2019;9:794. doi: 10.3389/endo.2018.00794
30. Ofani T., Mizocami A., Kawakudo-Yasukochi T et al. The roles of osteocalcin in lipid metabolism in adipose tissue and liver *Adv. Biol. Regul.* 2020;78:100762 doi: 10.1016/j.bior.2020.100762
31. Ruhl K., Saif Q., Haque S. F. et al. TNF-α is an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2011;5(6):1237–1240. DOI: 10.7860/JCDR/2011/1621.
32. Ilias D., Vachliotis M., Stergios A. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Obes Rep.* 2023; 12(3):191–206. doi: 10.1007/s13679-023-00519.
33. Yao Z., Stephen J., Gettling J. et al. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* 2022;11(1):132. DOI: 10.3390/cells11010132
34. Тополянская С. В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины.* 2020; 10(6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421
35. Topolyanskaya S. V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(6): 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
36. Мольцев С. В. Современные данные о витамине D – метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина.* 2020; 18(4): 8–22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
37. Maltsev S. V. Modern data on vitamin D – metabolism, role in the organism, and features of application in a doctor's practice. *Practical medicine.* 2020; 18(4): 8–22. (In Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22
38. Targher G, Bertolini L, Scala L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:517–24. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
39. Gad A. I., Elmedames M. R., Abdelhai A. R. et al. The association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a hospital-based study. *Egyptian Liver Journal* 2020;10:25–31 doi.org/10.1186/s43066-020-00033-z
40. Кузнецова Е. А., Есауленко Е. Е., Быков И. М. Биохимические механизмы развития дефицита тестостерона у мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2021;11(4):98–105 DOI: 10.3727/9/2224-6444-2021-11-4-98-105
41. Kuznetsova E. A., Esaulenko E. E., Bykov I. M. Biochemical mechanisms of testosterone deficiency in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2021;11(4):98–105 DOI: 10.3727/9/2224-6444-2021-11-4-98-105
42. Fink H. A., Ewing S. K., Ensrud K. E. et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(10): 3908–15. doi: 10.1210/jc.2006-0173.
43. Гальченко А. В. Влияние факторов образа жизни на метаболизм костной ткани и риск развития остеопороза. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):96–107. doi.org/10.17116/profmed2022506196.
44. Galchenko AV. Influence of lifestyle factors on bone metabolism and the risk of osteoporosis. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):96–107. (In Russ.) doi.org/10.17116/profmed2022506196.
45. Rosato V., Masarone M, Dallio M, et al. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3415. DOI:10.3390/ijerph16183415.
46. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1879–91. DOI:10.2147/CIA.S170533
47. Фомина Л. А., Зябрева И. А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98(3): 343–348. DOI: 10.17750/KMJ2017-343
48. Fomina L. A., Zybrev I. A. Gender aspects of osteoporosis and their relationship to calcium balance. *Kazan medical journal.* 2017; 98(3): 343–348. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2017-343

Статья поступила / Received 06.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 04.12.2024
Принята в печать / Accepted 09.12.2024

Сведения об авторе

Фомина Людмила Артуровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии. E-mail: Ludmifom@mail.ru. ORCID 0000-0002-0461-2691

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь

Для переписки: Фомина Людмила Артуровна. E-mail: Ludmifom@mail.ru

Для цитирования: Фомина Л. А. Коморбидное течение неалкогольной жировой болезни печени и остеопороза. *Медицинский алфавит.* 2024; (34): 42–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-42-46

About author

Fomina Lyudmila A., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Deptnt of Faculty Therapy. E-mail: Ludmifom@mail.ru. ORCID 0000-0002-0461-2691

Tver State Medical University, Tver, Russia

For correspondence: Fomina Lyudmila A. E-mail: Ludmifom@mail.ru

For citation: Fomina L. A. Comorbid flow non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Medical alphabet.* 2024; (34): 42–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-42-46

