

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ОСТЕОПОРОЗ: ДВУНАПРАВЛЕННАЯ СВЯЗЬ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

УДК: 616.01-099

Дудинская Е.Н. ^{1, 2*}, Онучина Ю.С. ¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Лаборатория возрастных метаболических и эндокринных заболеваний, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Кафедра болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФДПО, Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, Дудинская Екатерина Наильевна. E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Резюме

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире, характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к увеличению частоты низкотравматичных переломов. Остеопороз чаще выявляют у пожилых людей, но он может возникнуть и в более раннем возрасте вследствие нарушения усвоения кальция и витамина Д при различных желудочно-кишечных (ЖКТ) заболеваниях.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является фактором риска снижения минеральной плотности кости (МПК). Представлены новые данные о патофизиологических изменениях костной ткани при НАЖБП: высвобождение воспалительных цитокинов, снижение секреции молекул, непосредственно влияющих на кость, нарушение метаболизма витамина Д, нарушение кишечной микробиоты. НАЖБП является фактором риска снижения МПК.

Подтверждение физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей требует дальнейшего изучения. Возможно, обязательный скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП будет возможен в будущих стратегиях и руководствах.

Ключевые слова: остеопороз; неалкогольная жировая болезнь печени; остеосаркопения.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и остеопороз: двунаправленная связь. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):171-180. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OSTEOPOROSIS: A BI-DIRECTIONAL ASSOCIATION

Dudinskaya E.N.^{1, 2*}, Onuchina Yu.S.¹

¹ Laboratory of Endocrine and Metabolic Disorders, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

² Department of Aging Diseases, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author: Dudinskaya E.N. E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Abstract

Osteoporosis is a serious public health concern worldwide, characterized by decreased bone mineral density (BMD) and impaired microarchitecture of bone tissue, leading to an increased incidence of low-trauma fractures. Osteoporosis typically affects older adults, but it can also occur at younger ages due to impaired absorption of calcium and vitamin D in various gastrointestinal (GI) diseases. NAFLD is a risk factor for decreased bone mineral density (BMD). New data on the pathophysiological changes in bone tissue in NAFLD are presented: release of inflammatory cytokines, decreased secretion of molecules directly affecting bone (strengthening bone) from the liver affected by NAFLD, impaired vitamin D metabolism, and impaired intestinal microbiota. NAFLD is a risk factor for decreased BMD.

Further research is needed to confirm the physiological significance of NAFLD with regard to the risk of osteoporotic bone fractures. Mandatory osteoporosis screening and bone health monitoring in patients with NAFLD may be possible in future NAFLD management strategies and guidelines.

Keywords: osteoporosis; non-alcoholic fatty liver disease; osteosarcopenia.

For citation: Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a bi-directional association. *Problems of Geroscience*. 2024; 4(8):171-180. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-171-180

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире и характеризуется низкой МПК и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению частоты низкотравматичных переломов. Международный фонд остеопороза подсчитал, что в России заболевание диагностировано у 14 млн человек, или у 10% населения. Еще 20 млн человек страдают остеопенией — начальной стадией остеопороза. Таким образом, в группе риска по остеопоротическим переломам уже 34 млн человек. Это количество, как прогнозируют эксперты фонда, к 2050 году вырастет на треть и составит 45 млн человек [1].

Хотя считается, что остеопороз поражает в основном женщин в постменопаузе и пожилых людей, он может возникнуть и в более раннем возрасте

вследствие различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее важные патогенетические механизмы связаны с нарушением пищеварения и мальабсорбцией, хроническим воспалением и некоторыми фармакологическими методами лечения патологий ЖКТ.

Популяция людей с заболеваниями ЖКТ увеличивается, а их диагностика и лечение сказываются на расходах на медицинское обслуживание врачей общей практики и специалистов. Одним из важных аспектов физического здоровья людей с заболеваниями ЖКТ является здоровье костей, поскольку эти люди имеют, помимо общепринятых факторов риска остеопороза, дополнительные факторы риска, связанные с их основным заболеванием.

Было установлено, что у лиц с различными заболеваниями ЖКТ повышена распространенность низкой МПК, остеопороза и остеопении. Например, ряд

исследований подтвердил связь между низкой МПК и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая включает спектр заболеваний, связанных с усилением хронического воспаления [2].

В недавних эпидемиологических исследованиях было показано, что НАЖБП связана с заболеваниями, которые обычно не зависят от ожирения, такими как саркопения и остеопороз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клиническое бремя НАЖБП не ограничивается заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью, но затрагивает несколько органов системным образом. В последние годы все больше данных свидетельствует о наличии сложного взаимодействия между процессами костного ремоделирования и НАЖБП (как с точки зрения снижения минеральной плотности кости (МПК), так и повышенного риска остеопороза).

Большинство исследований, описывающих взаимоотношения между НАЖБП и костной тканью, проводились в Азии. В китайском населении была обнаружена отрицательная связь между НАЖБП и МПК как у женщин в постменопаузе, так и у мужчин. У пациентов с НАЖБП МПК только шейки бедренной кости была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми. Подобные результаты были также обнаружены в популяции корейских мужчин [3]. Однако неясно, можно ли экстраполировать эти результаты на другие группы населения, поскольку есть исследования, показывающие противоположные результаты, например, исследование, проведенное в Индии, где была выявлена положительная связь НАЖБП с МПК. Причина этого несоответствия может заключаться в том, что ни индекс массы тела (ИМТ), ни содержание жира в организме не учитывались при сравнении МПК между группами.

В настоящее время связь между НАЖБП и остеопорозом изучена как у детей, так и у взрослых с инсулинорезистентностью и ожирением [4]. Было показано, что НАЖБП может оказывать негативное влияние на МПК у подростков с ожирением, вероятно, за счет повышенной инсулинорезистентности.

Также ассоциация между МПК и НАЖБП была доказана у 381 женщины: средняя МПК в поясничных позвонках была ниже у пациенток с НАЖБП, чем у пациенток без НАЖБП. В совокупности эти результаты указывают на то, что НАЖБП связана со снижением МПК как у детей с ожирением, так и у женщин в постменопаузе.

ПАТОГЕНЕЗ СНИЖЕНИЯ МПК ПРИ НАЖБП

Патогенез снижения МПК при НАЖБП является многофакторной проблемой. При данном заболевании печени изменение состояния костной ткани может развиваться вследствие нарушений ряда метаболических механизмов: высвобождения

воспалительных цитокинов; снижения секреции молекул, укрепляющих кость; нарушения метаболизма витамина D, приводящего к его дефициту в организме; повышения резистентности к инсулину; нарушения кишечной микробиоты, что приводит к повышенной проницаемости кишечного барьера, изменениям в содержании и профиле короткоцепочечных жирных кислот [5].

Инсулиноподобный фактор роста I типа (ИФР-1) — полипептид, секретируемый печенью и скелетными мышцами, а также многими другими тканями в ответ на их стимуляцию соматотропным гормоном (СТГ) по принципу отрицательной обратной связи. ИФР-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной [6]. Печень является основным, но не единственным источником циркулирующего ИФР-1. В костной ткани локально секретируется ограниченное количество ИФР-1. В норме уровни ИФР-1 быстро повышаются в подростковом возрасте, а затем неуклонно снижаются с возрастом. Перекрестное исследование 168 детей и подростков с ожирением и НАЖБП показало, что уровни ИФР-1 в группе с НАЖБП ниже, чем в контрольной группе [7]. Снижение ИФР-1 выявлено при НАЖБП и в других возрастных группах [8, 9].

Снижение уровня ИФР-1 у пациентов с остеопорозом. В 1995 году Ravn et al. измерили концентрацию ИФР-1 в сыворотке у 107 здоровых женщин и 116 женщин с остеопорозом. Они обнаружили, что уровень сывороточного ИФР-1 у женщин с остеопорозом был на 30% ниже, чем у здоровых женщин [10]. Kurland ES et al. обнаружили, что из 14 пациентов мужского пола с идиопатическим остеопорозом у 11 наблюдалось значительное снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови [11]. Таким образом, снижение уровня ИФР-1 наблюдалось как у мужчин, так и у женщин с остеопорозом.

Хроническое воспаление и протеины внеклеточного матрикса. Известно, что простая жировая дистрофия печени не связана с остеопорозом. Фактически более низкие значения МПК выявляются у пациентов со стеатозом печени, связанным с повышенным уровнем сывороточной аланинаминотрансферазы и высокочувствительными уровнями С-реактивного белка, что свидетельствует о неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Эти взаимосвязи были подтверждены у детей, женщин в постменопаузе и мужчин с НАЖБП различной степени тяжести, что указывает на роль вялотекущего хронического воспаления в процессах потери костной массы.

Хронический воспалительный процесс, связанный с патогенезом НАЖБП, напрямую участвует в снижении МПК. Перегрузка клеточных липидов, приводящая к липотоксичности адипоцитов, запускает каскад воспаления, опосредованный звездчатыми и дендритными клетками печени, генерируя множество провоспалительных, прокоагулянтных и профиброгенных молекул. Это так называемое «стерильное воспаление» связано с местным повреждением и приводит

к фиброзу печени и воспалительным процессам, приводящим к развитию остеопороза.

Одним из изученных провоспалительных факторов, играющих важную роль в процессах потери МПК, является фактор некроза опухоли- α (TNF- α), который зачастую повышен у пациентов с НАЖБП. Было показано, что ингибирование TNF- α при НАЖБП снижает воспаление гепатоцитов. Одновременно TNF- α является фактором, ингибирующим остеобластогенез параллельно с индукцией остеокластогенеза, и при воспалительных процессах вызывает потерю МПК, подчеркивая роль других провоспалительных молекул, таких как IL-6, и факторов, стимулирующих колонии макрофагов. Эти данные могут указывать на то, что воспаление связывает НАЖБП и остеопороз, но исследования, объясняющие этот сложный патофизиологический процесс, малочисленны.

N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) является предшественником коллагена I типа и маркером остеогенеза. Известно, что органический матрикс кости представлен преимущественно коллагеном I типа, который образуется из проколлагена I типа, синтезируемого фибробластами и остеобластами. P1NP высвобождается в межклеточное пространство и кровотока во время образования коллагена I типа и его включения в костный матрикс. Таким образом, содержание P1NP в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и включенного в костную ткань коллагена [12]. Продукция коллагена I типа и, соответственно, P1NP изменяется при заболеваниях костей, сопровождающихся метаболическими нарушениями костной ткани (остеопороз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, метастатическое поражение и остеомалация). В клинической практике исследование крови на P1NP используют перед началом антирезорбтивной терапии, а также для оценки эффективности лечения.

Изменения концентрации P1NP в крови также тесно связаны с фиброзом печени. Установлено, что содержание P1NP статистически значимо связано со стадией фиброза печени у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом. При повышении P1NP вероятность наличия тяжелого фиброза печени у женщин была в 3,65 раза выше. Установлено, что у пациентов со средним индексом массы тела 44 кг/м^2 более тяжелые стадии фиброза печени независимо ассоциировались с более высоким уровнем в крови P1NP [13]. Опубликованы данные, указывающие на то, что концентрация P1NP может быть маркером фиброза печени и при других хронических заболеваниях печени, например, высокий уровень P1NP выявлен у пациентов с первичным билиарным холангитом [14–15]. Пациенты с алкогольным циррозом печени продемонстрировали значительно более высокое среднее содержание P1NP в сыворотке по сравнению с контрольной группой, и уровень P1NP был значительно выше у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [класс Чайлд-Пью C] по сравнению с пациентами

с компенсированным циррозом печени [класс Чайлд-Пью A] [16]. Увеличение концентрации P1NP в крови, в свою очередь, способствует прогрессированию фиброза печени у пациентов с НАЖБП за счет увеличения содержания коллагена I типа. Во время увеличения фиброгенеза содержание коллагена I типа увеличивается значительно, коллаген интегрируется во внеклеточный матрикс, что приводит к прогрессированию фиброза, порочный круг замыкается [17].

Остеопонтин — протеин внеклеточного матрикса, секретируемый фосфопроtein-1 (SPP1), сиалопротеин-1, принадлежит к семейству малых интегрин-связывающих лигандов N-связанных гликопротеинов (SIBLING). Считается, что физиологически он регулирует биоминерализацию в костной ткани и снижает рост и агрегацию кристаллов кальция в эпителиальных тканях. Однако за последние 10 лет было показано, что остеопонтин является важным фактором и в других процессах, таких как воспалительный и иммунный ответ, злокачественные новообразования, диабет 2 типа и ангиогенез. Остеопонтин сверхэкспрессируется у пациентов с ожирением и/или НАЖБП, что является прямой связью между воспалением, вызванным ожирением, и остеопорозом и было доказано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [18].

Наибольшее количество остеопонтина было обнаружено в костной ткани, составляющей примерно 2% неколлагенового органического матрикса. Он также обнаруживается почти во всех жидкостях организма, а в костной ткани он секретируется как остеобластами, так и остеокластами. Остеопонтин в костной ткани стимулирует миграцию и адгезию остеокластов к костному матриксу за счет взаимодействия $\alpha\nu\beta3$ и CD44 и увеличивает экспрессию CD44 на остеокластах, что может привести к резорбции, поскольку экспрессия CD44 является обязательной для активности остеокластов.

Некоторые авторы предполагают, что остеопонтин может быть фактором, который напрямую связывает вызванное ожирением хроническое воспаление с метаболическими нарушениями. Действительно, было показано, что в печени повышенная экспрессия остеопонтина присутствует не только в гепатоцитах, но также и в воспалительных клетках. Более того, эксперименты на животных моделях продемонстрировали, что в печени мышей с ожирением экспрессия остеопонтина значительно повышается и что уровни остеопонтина в печени коррелируют с уровнями триацилглицерина, играющего важную роль в развитии НАЖБП [19].

Другие исследования показали, что снижение концентрации остеопонтина может оказывать защитный эффект против жировой инфильтрации печеночных макрофагов, вызванной НАЖБП. Также экспериментальное исследование показало, что остеопонтин-дефицитные мыши устойчивы к остеопорозу, вызванному овариэктомией. Таким образом, можно

предположить, что молекула остеопонтин может быть не только мишенью для лечения метаболического синдрома, но также из-за сверхэкспрессии при НАЖБП может приводить к потере костной массы и остеопорозу.

Остеопротегерин. Другой молекулой внеклеточного матрикса является остеопротегерин, который играет центральную роль в обмене костной ткани, подавляя дифференцировку и активацию остеокластов и способствуя их апоптозу. Концентрация остеопротегерина снижается при абдоминальном ожирении, инсулинорезистентности и НАЖБП [20]. Связь остеопротегерина и риска остеопоротических переломов все еще остается спорной, поскольку данные клинических исследований противоречивы, однако ведущая роль остеопротегерина в дифференцировке и активации остеокластов через путь RANK/RANKL/остеопротегерин и в поддержании костного гомеостаза остается неоспоримой.

Биологическая активность остеопротегерина не ограничивается только костной тканью, но также действует в других клетках и типах тканей, например, Т-лимфоцитах и эндотелии крупных артериях. Доказана связь остеопротегерина, метаболических нарушений и изменения костного метаболизма: в клиническом исследовании у пациентов с НАСГ и пограничным НАСГ концентрации остеопротегерина были снижены у пациентов с более тяжелыми формами НАЖБП. Более того, уровень остеопротегерина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с НАСГ, чем у пациентов без НАСГ, и это сильно коррелировало с жировой дегенерацией гепатоцитов, баллонной дегенерацией, внутрилобулярным воспалением, воспалением воротной вены, а также со степенью фиброза.

Остеокальцин. Сывороточный остеокальцин, продуцируемый и высвобождаемый остеобластами в костной ткани, традиционно считается одним из маркеров образования кости. Хотя большинство исследований было сосредоточено на его роли в качестве предиктора переломов, в последние годы остеокальцин был признан потенциальной молекулой регулирования энергетического метаболизма. Имеющиеся данные показывают роль остеокальцина при нарушенной толерантности к глюкозе, при инсулинорезистентности за счет выработки адипонектина в жировой ткани и увеличения секреции инсулина, опосредованно через ослабление стресса эндоплазматического ретикула посредством ингибирования пути NF- κ B [21]. Однако, несмотря на накапливающиеся экспериментальные исследования на животных о роли остеокальцина в метаболизме глюкозы, результаты клинических данных на людях противоречивы, а роль этого протеина у человека остается спорной.

Тем не менее было обнаружено, что у пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП наблюдается значительное снижение концентраций остеокальцина

в сыворотке (по сравнению с группой контроля), ассоциированное со степенью увеличения гепатоцитов, независимо от инсулинорезистентности и наличия метаболического синдрома. Предполагается, что остеокальцин играет важную протективную роль в процессе возникновения и прогрессирования НАЖБП. Более того, большинство эпидемиологических исследований показывает, что сниженный уровень остеокальцина сам по себе является фактором риска НАЖБП [22]. Поскольку общепринято считать, что снижение уровня остеокальцина связано с усилением костной резорбции и потери костной массы, разумно предположить, что у пациентов с НАЖБП более низкие концентрации остеокальцина могут быть одним из факторов, связывающих НАСГ, НАЖБП и остеопороз.

Адипонектин представляет собой адипоцитокин, который интенсивно экспрессируется в жировой ткани человека [23–26]. Секретируется почти исключительно адипоцитами, преимущественно висцеральной жировой тканью и, в меньшей степени, периферической жировой тканью и костным мозгом. Уровень адипонектина зависит от многих факторов, таких как возраст, пол, масса тела и сопутствующие заболевания.

Адипонектин секретируется в виде мономера, называемого «полноразмерным» адипонектином (fAd), который связан с образованием комплексов с разной молекулярной массой, циркулирующих в плазме [53]. «Полноразмерный» fAd может расщепляться в «глобулярную форму» адипонектина (gAd) за счет секреции моноцитами, нейтрофилами и макрофагами — эластазы, что позволяет предположить, что превращение fAd в gAd может быть вызвано местным воспалением [27].

В здоровой печени адипонектин контролирует метаболизм глюкозы и липидов, уменьшая глюконеогенез и стимулируя гликолиз и окисление жирных кислот. Эти метаболические эффекты происходят за счет связывания gAd с рецептором адипонектина 1 (AdipoR1) и fAd со специфическим печеночным рецептором AdipoR2 (рецептором адипонектина 2) [27].

Звездчатые клетки печени и клетки Купфера экспрессируют одинаковое количество AdipoR1 и AdipoR2. Звездчатые клетки печени активируются после травмы и приводят к секреции коллагена и образованию рубцовой ткани, что способствует развитию хронического фиброза или цирроза печени. Купферовские клетки являются ключевыми медиаторами как повреждения, так и восстановления печени [28].

Исследования на животных показали, что адипонектин обладает мощной защитной активностью против различных форм повреждений печени [29–31]. Хотя механизм еще не ясен, некоторые данные свидетельствуют о том, что адипонектин напрямую противодействует повреждающему эффекту TNF α в ткани печени. На животных моделях как алкогольного, так и неалкогольного стеатогепатита экзогенный

адипонектин уменьшает гепатомегалию, снижает количество липидов, подавляет воспаление в печени, снижает концентрацию TNF α в плазме, что позволяет предположить, что адипонектин может противодействовать накоплению липидов в печени посредством антагонизма TNF α [27].

Известно, что концентрация адипонектина обратно пропорциональна наличию и тяжести НАЖБП.

Установлена корреляция между снижением концентрации глутатиона и адипонектина у лиц с НАЖБП и/или СД2. Более низкие уровни адипонектина наблюдаются при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, инсулинорезистентности и дислипидемии. В своем исследовании T. Yatagai et al. (2003) продемонстрировали, что низкие уровни адипонектина в крови у мужчин с СД2 связаны с накоплением висцерального (а не подкожного) жира [24], тогда как N. Sandhya et al. (2010) выявили связь между повышенным окислительным стрессом и низкими концентрациями адипонектина у пациентов с НАЖБП с СД2 и без него [25].

Адипонектин также проявляет антиостеопоротическую активность, способствуя дифференцировке и минерализации остеобластов и ингибируя секрецию остеопрогерина [32]. Адипонектин стимулирует экспрессию остеокальцина, который действует как гормон, регулирующий метаболизм глюкозы и жировую массу [26–28, 29–31]. Потенциальное воздействие адипонектина на остеобласты и остеокласты и, следовательно, на ремоделирование кости может осуществляться через эндокринную систему и влиять на липидный обмен. Некоторые авторы отметили, что адипонектин может быть независимым предиктором МПК, а его концентрация положительно коррелирует с биохимическими маркерами костного метаболизма у женщин в постменопаузе, но не у женщин в пременопаузе [33]. По-видимому, существует связь между концентрацией половых гормонов, метаболизмом адипонектина, выработкой провоспалительных факторов и переходом к менопаузе [34–35]. В других сообщениях указано, что общий уровень адипонектина у женщин в постменопаузе был значительно ниже при наличии ожирения. Это открытие предполагает, что адипонектин является потенциальным биомаркером остеопороза у женщин в постменопаузе с ожирением. Адипонектин также рассматривается как фактор, способный индуцировать пролиферацию и дифференцировку остеобластов посредством его взаимодействия с AdipoR1. В результате взаимодействия адипонектина с его рецептором наблюдается временное дозозависимое повышение активности щелочной фосфатазы, остеокальцина и продукции коллагена I типа. Таким образом, можно предположить, что вероятное снижение уровня адипонектина при НАЖБП будет способствовать снижению МПК и снижать дифференцировку остеобластов [36].

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) представляет собой белок, секретируемый преимущественно печенью, но он также может экспрессироваться

в белой жировой ткани, поджелудочной железе, адипоцитах и скелетных мышцах в ответ на физиологические стимулы и/или патологические состояния [37–38]. FGF21 в первую очередь участвует в регуляции клеточной пролиферации, росте и дифференцировки клеток, а также клеточного метаболизма, но он также является важным эндокринным регулятором метаболизма гликолипидов, играя важную роль в усилении β -окисления, кетогенезе, глюконеогенезе и синтезе инсулина в поджелудочной железе. В клинических исследованиях на людях выявлено, что синтетический рекомбинантный человеческий аналог FGF21 может усилить костную резорбцию [39], ингибировать образование остеобластов [44]. Недавно другие исследования показали, что FGF21 способствует экспрессии белка (IGFBP1) в печени, связывающего оба инсулиноподобных фактора роста I и II. Продемонстрировано, что гепатокин IGFBP1 может способствовать образованию остеокластов и резорбции кости [40–41].

Предполагается, что FGF21 может быть потенциальной молекулой для лечения метаболических заболеваний, таких как диабет, НАЖБП. В 2023 году начаты клинические испытания по применению синтетического рекомбинантного человеческого аналога FGF21. Несмотря на то что FGF21 может быть вероятно полезен как при НАЖБП, так и сахарном диабете 2 типа, при длительном использовании он может привести к повышению костной резорбции [41]. Требуется больше информации для понимания, может ли синтетический аналог FGF21 привести к остеопорозу.

Кишечная микробиота. Данные, накопленные за последние годы, позволяют предположить, что между гомеостазом костей и микробиотой кишечника может существовать неразрывная связь. Этот вопрос исследовался при различных патологических состояниях, включая, помимо прочего, ожирение [42], которое, как известно, тесно связано с НАЖБП. Считается, что при изменении микробиоты кишечника ухудшение нормального метаболизма костной ткани происходит вследствие нарушения всасывания питательных веществ из-за изменений кишечной проницаемости и поломки иммунного ответа, ухудшения синтеза некоторых метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот [КЦЖК]), гормонов или нейротрансмиттеров (например 5-гидрокситриптамина) [43].

Известно, что липополисахариды (ЛПС) являются частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий, участвуют в активации врожденного иммунного ответа хозяина и играют важную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Последнее может быть связано со способностью ЛПС стимулировать и поддерживать системное вялотекущее воспаление, которое, как известно, также участвует в нарушении метаболизма костной ткани. Липополисахариды могут стимулировать секрецию различных провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β и TNF- α , индуцируя тем самым экспрессию рецептора-активатора лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL). Это

приводит к активации резорбции кости и ингибированию костеобразования [44].

В настоящее время высказано предположение, что желчные кислоты можно рассматривать как важные сигнальные молекулы, участвующие в патогенезе НАЖБП. Микробиота кишечника участвует в метаболизме желчных кислот, поскольку способствует образованию вторичных желчных кислот в кишечнике. Более того, посредством передачи сигналов фарнезоеидного X-рецептора (FXR) и рецептора 5 желчных кислот, связанного с G-белком (TGR5), микробиота кишечника способна изменять количество и тип вторичных желчных кислот, тем самым влияя на их метаболические эффекты [45]. В свою очередь, вторичные желчные кислоты, являющиеся мощными агонистами TGR-5 за счет стимуляции TGR5, могут увеличивать выработку глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), который способствует секреции кальцитонина, тем самым ингибируя резорбцию кости. Кроме того, этот гормон может стимулировать пролиферацию остеобластов и ингибировать остеокласты [46].

Накопленные данные о роли короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе НАЖБП представляются противоречивыми. Некоторые исследования предполагают благотворное влияние бутирата на ослабление НАСГ за счет модуляции микробиоты кишечника, барьерной функции кишечника и усиления экспрессии рецептора GLP-1, тогда как другие показывают, что ацетат и пропионат могут способствовать прогрессированию НАЖБП за счет поддержания воспаления низкой степени [47]. Производство короткоцепочечных жирных кислот также может быть механизмом, с помощью которого микробиота кишечника влияет на гомеостаз костей. Этот эффект объясняется способностью короткоцепочечных жирных кислот увеличивать синтез и секрецию IGF-1, а также противовоспалительным действием этих молекул [45].

Недостаточность витамина D. Роль витамина D в процессах костного ремоделирования хорошо изучена. Недостаточность витамина D вызывает снижение абсорбции кальция и транзиторную гипокальциемию, что запускает компенсаторные процессы в виде активации паратиреоцитов и увеличения синтеза паратормона. Это приводит к усилению резорбции костной ткани, остеопорозу и патологическим переломам.

Основным источником витамина D является эндогенное образование холекальциферола (витамина D₃) из 7-дегидрохолестерола в кератиноцитах кожи под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения средней длины волны. Некоторое количество витамина D также поступает с пищей и добавками витамина D. Витамин D или депонируется в жировой ткани, или превращается в 25-гидроксивитамин D (25 (ОН) D или кальцидиол) в печени. Сниженный уровень витамина D обычно встречается у лиц с темной кожей, у вегетарианцев и веганов, у пожилых людей, при заболеваниях почек и т.д.

Ряд клинических исследований показал, что дефицит витамина D может играть роль в патофизиологии

печени и НАЖБП. Так, в некоторых клинических работах было показано, что сывороточные уровни 25 (ОН) D были ниже у лиц с НАЖБП или НАСГ по сравнению со здоровыми людьми. Отмечается, что это снижение было тесно связано с гистопатологическими особенностями НАЖБП, независимо от наличия или отсутствия метаболического синдрома, диабета и инсулинорезистентности. Два недавних количественных метаанализа (включая двадцать три и девять исследований соответственно) пришли к выводу, что уровни 25 (ОН) D были ниже у субъектов с НАЖБП или НАСГ, чем у лиц без ожирения печени [48].

Если перекрестные исследования подтверждают потенциальное влияние статуса витамина D на НАЖБП, существуют ограниченные доказательства эффективности добавок витамина D у пациентов с НАЖБП. Однако результаты на животных моделях показали, что прием добавок витамина D препятствует активации звездчатых клеток печени, которые ответственны за отложение коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса, что приводит к фиброзу. Кроме того, исследование модели НАЖБП и НАСГ на крысах продемонстрировало, что искусственный солнечный свет, который вызывал повышение уровня активной формы витамина D, снижал прогрессирование НАЖБП и НАСГ, уменьшал апоптоз гепатоцитов и выраженность процессов воспаления [49].

Низкая физическая активность. В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Различные исследования показали, что аэробная нагрузка снижает уровень висцерального ожирения при отсутствии общей потери веса, что может быть ключевым механизмом защиты от НАЖБП. Поэтому изменение образа жизни с увеличением физической активности считается лечением первой линии у пациентов с жировым стеатозом и стеатогепатитом. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Метаанализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, по сравнению с группой без значимой физической активности [50].

Остеосаркопения и НАЖБП. В последнее время особое внимание уделяется сочетанию остеопороза и саркопии, которое обозначено термином «остеосаркопения». Распространенность остеопороза и саркопии значительно выше у пациентов с заболеваниями печени. При этом остеопороз и саркопения

отрицательно влияют на исход при заболеваниях печени, однако эти скелетно-мышечные нарушения часто упускаются из виду в клинической практике. Взаимодействия между мышцами и костями включают взаимодействие остеоклинов, выделяемых костями, мышечных миокинов и цитокинов, которые запускают общие сигнальные пути, ведущие к фиброзу, воспалению, или синтезу, или деградации белка. Остеосаркопения, сочетающая в себе потерю мышечной и костной массы, является нередкой клинической проблемой при хронических заболеваниях печени. Установлена патогенетическая связь между саркопенией, остеопорозом и неалкогольной жировой болезнью печени. Остеосаркопения и НАЖБП имеют несколько общих патофизиологических путей, а именно высокую резистентность к инсулину, хроническое системное воспаление (особенно при повышенных уровнях воспалительных цитокинов, т.е. IL-1, IL-6 и TNF- α), низкую физическую активность. Эти важные предрасполагающие факторы связаны с наличием и тяжестью НАЖБП [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патофизиологические механизмы, которые могут играть роль в связи между НАЖБП и костной системой, многочисленны и разнообразны, включают и хроническое воспаление, и дефицит витамина D, и инсулинорезистентность, и ожирение, и сниженную физическую нагрузку. Перечень уже велик и продолжает расти, хотя вопрос подтверждения физиологической значимости НАЖБП в отношении риска остеопоротических переломов костей остается открытым. НАЖБП является фактором риска снижения МПК.

Новые данные, даже несмотря на их некоторую противоречивость (в том числе возрастные и региональные особенности проведенных исследований), все больше свидетельствуют о наличии патогенетической связи между НАЖБП и остеопорозом. Но так как большинство исследований сосредоточено на исследовании МПК, а не на частоте переломов костей, необходимы дополнительные исследования для понимания, следует ли обследовать пациентов с НАЖБП на наличие остеопороза в обязательном порядке. Возможно, скрининг остеопороза и наблюдение за состоянием костей у пациентов с НАЖБП будет возможен в будущих стратегиях и в руководствах по ведению НАЖБП. Более того, многообещающие результаты некоторых клинических исследований по эффективности витамина D у пациентов с НАЖБП помогут оправдать его добавление в медикаментозное лечение основного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источники финансирования. Источники финансирования отсутствуют.

Funding Sources. This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Благодарность журналу «Проблемы геронауки» за возможность публикации статьи.

ORCID АВТОРОВ:

Дудинская Е.Н. — 0000-0001-7891-6850

Онучина Ю.С. — 0000-0002-0556-1697

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Filip R, Radzki RP, Bieńko M. Novel insights into the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018 Oct 4;13:1879-1891. doi: 10.2147/CIA.S170533
2. Zhu X, Yan H, Chang X, Xia M, Zhang L, Wang L, Sun X, Yang X, Gao X, Bian H. Association between non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatic fibrosis and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug;8(1):e000999. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000999
3. Mikami K, Endo T, Sawada N, Igarashi G, Kimura M, Hasegawa T, Iino C, Sawada K, Nakaji S, Ishibashi Y, Matsuzaka M, Fukuda S. Association of Bone Metabolism with Fatty Liver Disease in the Elderly in Japan: A Community-based Study. *Intern Med*. 2020 May 15;59(10):1247-1256. doi: 10.2169/internalmedicine.3906-19
4. Chen HJ, Yang HY, Hsueh KC, Shen CC, Chen RY, Yu HC, Wang TL. Increased risk of osteoporosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12835. doi: 10.1097/MD.00000000000012835
5. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and Extra-Hepatic Comorbidities: Current Evidence on a Multi-Organ Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 14;16(18):3415. doi: 10.3390/ijerph16183415
6. Bartke A. Growth hormone and aging: Updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30. doi: 10.5534/wjmh.180018
7. Liang S, Cheng X, Hu Y, Song R, Li G. Insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters are associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Acta Paediatr* (2017) 106:298-303. doi: 10.1111/apa.13685
8. Dichtel LE, Corey KE, Misdraji J, Bredella MA, Schorr M, Osganian SA, et al. The association between IGF-1 levels and the histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* (2017) 8:e217. doi: 10.1038/ctg.2016.72 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Yao Y, Miao X, Zhu D, Li D, Zhang Y, Song C, et al. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* (2019) 65:227-37. doi: 10.1007/s12020-019-01982-1
10. Ravn P, Overgaard K, Spencer EM, Christiansen C. Insulin-like growth factors I and II in healthy women with and without established osteoporosis. *Eur J Endocrinol* (1995) 132:313-9. doi: 10.1530/eje.0.1320313
11. Kurland ES, Chan FK, Rosen CJ, Bilezikian JP. Normal growth hormone secretory reserve in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83:2576-9. doi: 10.1210/jcem.83.7.4971

12. Szulc, P. Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018, 32, 725–738. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Luger, M.; Kruschitz, R.; Kienbacher, C.; Traussnigg, S.; Langer, F.B.; Schindler, K.; Würger, T.; Wrba, F.; Trauner, M.; Prager, G.; et al. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes. Surg.* 2016, 26, 2425–2432. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Bukhari, T.; Jafri, L.; Majid, H.; Khan, A.H.H.; Siddiqui, I. Determining Bone Turnover Status in Patients With Chronic Liver Disease. *Cureus* 2021, 13, e14479. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Wang, N.; Wang, Y.; Chen, X. Bone turnover markers and probable advanced nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly men and postmenopausal women with type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 2020, 10, 926. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Caserza, L.; Casula, M.; Elia, E.; Bonaventura, A.; Liberale, L.; Bertolotto, M.; Artom, N.; Minetti, S.; Contini, P.; Verzola, D.; et al. Serum osteopontin predicts glycaemic profile improvement in metabolic syndrome: A pilot study. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13403. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Veidal, S.S.; Vassiliadis, E.; Bay-Jensen, A.C.; Tougas, G.; Vainer, B.; Karsdal, M.A. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010, 3, 5. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017 Jun;66(6):1138-1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884
19. Yilmaz Y. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis—clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Aug;36(4):345-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x.
20. Poggiogalle E, Donini LM, Lenzi A, Chiesa C, Pacifico L. Non-alcoholic fatty liver disease connections with fat-free tissues: A focus on bone and skeletal muscle. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 14;23(10):1747-1757. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1747
21. Sung J, Ryu S, Song YM, Cheong HK. Relationship Between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Decreased Bone Mineral Density: A Retrospective Cohort Study in Korea. *J Prev Med Public Health.* 2020 Sep;53(5):342-352. doi: 10.3961/jpmph.20.089
22. Chen DZ, Xu QM, Wu XX, Cai C, Zhang LJ, Shi KQ, Shi HY, Li LJ. The Combined Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome on Osteoporosis in Postmenopausal Females in Eastern China. *Int J Endocrinol.* 2018 Jul 29;2018:2314769. doi: 10.1155/2018/2314769
23. Tai, T.Y.; Chen, C.L.; Tsai, K.S.; Tu, S.T.; Wu, J.S.; Yang, W.S. A longitudinal analysis of serum adiponectin levels and bone mineral density in postmenopausal women in Taiwan. *Sci. Rep.* 2022, 12, 8090. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Sandhya, N.; Gokulakrishnan, K.; Ravikumar, R.; Mohan, V.; Balasubramanyam, M. Association of hypo adiponectinemia with hypoglutathionemia in NAFLD subjects with and without type 2 diabetes. *Dis. Markers* 2010, 29, 213–221. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Ramezani-Moghadam, M.; Wang, J.; Ho, V.; Iseli, T.J.; Alzahrani, B.; Xu, A.; Van der Poorten, D.; Qiao, L.; George, J.; Hebbard, L. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion. *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 5533–5542. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Burkhardt, L.M.; Bucher, C.H.; Löffler, J.; Rinne, C.; Duda, G.N.; Geissler, S.; Schulz, T.J.; Schmidt-Bleek, K. The benefits of adipocyte metabolism in bone health and regeneration. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023, 11, 1104709. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
27. Gamberi, T.; Magherini, F.; Modesti, A.; Fiaschi, T. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicines* 2018, 6, 52. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
28. Alzahrani, B.; Iseli, T.; Ramezani-Moghadam, M.; Ho, V.; Wankell, M.; Sun, E.J.; Qiao, L.; George, J.; Hebbard, L.W. The role of AdipoR1 and AdipoR2 in liver fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta* 2018, 1864, 700–708. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Xu, H.; Zhao, Q.; Song, N.; Yan, Z.; Lin, R.; Wu, S.; Jiang, L.; Hong, S.; Xie, J.; Zhou, H.; et al. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. *Nat. Commun.* 2020, 11, 5807, Erratum in *Nat. Commun.* 2021, 12, 2036. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
30. Okada-Iwabu, M.; Yamauchi, T.; Iwabu, M.; Honma, T.; Hamagami, K.; Matsuda, K.; Yamaguchi, M.; Tanabe, H.; Kimura-Someya, T.; Shirouzu, M.; et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 2013, 503, 493–499. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Kim, Y.; Lim, J.H.; Kim, M.Y.; Kim, E.N.; Yoon, H.E.; Shin, S.J.; Choi, B.S.; Kim, Y.S.; Chang, Y.S.; Park, C.W. The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 1108–1127. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Adhyatmika, A.; Beljaars, L.; Putri, K.S.S.; Habibie, H.; Boorsma, C.E.; Reker-Smit, C.; Luangmonkong, T.; Guney, B.; Haak, A.; Mangnus, K.A.; et al. Osteoprotegerin Is more than a Possible Serum Marker in Liver Fibrosis: A Study into Its Function in Human and Murine Liver. *Pharmaceutics* 2020, 12, 471. [Google Scholar] [CrossRef]
33. Kleerekoper, M.; Nelson, D.A.; Peterson, E.L.; Wilson, P.S.; Jacobsen, G.; Longcope, C. Body composition and gonadal steroids in older white and black women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, 79, 775–779. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Di, F.; Gao, D.; Yao, L.; Zhang, R.; Qiu, J.; Song, L. Differences in metabonomic profiles of abdominal subcutaneous adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Front. Endocrinol.* 2023, 14, 1077604. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Ward, L.J.; Nilsson, S.; Hammar, M.; Lindh-Åstrand, L.; Berin, E.; Lindblom, H.; Spetz Holm, A.C.; Rubér, M.; Li, W. Resistance training decreases plasma levels of adipokines in postmenopausal women. *Sci. Rep.* 2020, 10, 19837. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Caserza, L.; Casula, M.; Elia, E.; Bonaventura, A.; Liberale, L.; Bertolotto, M.; Artom, N.; Minetti, S.; Contini, P.; Verzola, D.; et al. Serum osteopontin predicts glycaemic profile improvement in metabolic syndrome: A pilot study. *Eur. J. Clin. Investig.* 2021, 51, e13403. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, et al.. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J Clin Invest* (2014) 124:515–27. doi: 10.1172/JCI67353 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 38.41. Lin Z, Tian H, Lam KS, Lin S, Hoo RC, Konishi M, et al.. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab* (2013) 17:779–89. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005
39. Talukdar S, Zhou Y, Li D, Rossulek M, Dong J, Somayaji V, et al.. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab* (2016) 23:427–40. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.001
40. Wei W, Dutchak PA, Wang X, Ding X, Wang X, Bookout AL, et al.. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2012) 109:3143–8. doi: 10.1073/pnas.1200797109
41. Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Haring HU. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men. *Endocr Rev* (2017) 38:468–88. doi: 10.1210/er.2017-00016
42. Lu, L.; Chen, X.; Liu, Y.; Yu, X. Gut microbiota and bone metabolism. *FASEB J.* 2021, 35, e21740. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Yan, Q.; Cai, L.; Guo, W. New Advances in Improving Bone Health Based on Specific Gut Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 821429. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Wu, X.; Zhao, K.; Fang, X.; Lu, F.; Zhang, W.; Song, X.; Chen, L.; Sun, J.; Chen, H. Inhibition of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Bone Loss by Saikosaponin D is Associated with Regulation of the RANKL/RANK Pathway. *Drug Des. Devel Ther.* 2021, 15, 4741–4757. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

45. Li, L.; Rao, S.; Cheng, Y.; Zhuo, X.; Deng, C.; Xu, N.; Zhang, H.; Yang, L. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *Microbiologyopen* 2019, 8, e00810. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Grüner, N.; Ortlepp, A.L.; Mattner, J. Pivotal Role of Intestinal Microbiota and Intraluminal Metabolites for the Maintenance of Gut-Bone Physiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5161. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Ji, Y.; Yin, Y.; Li, Z.; Zhang, W. Gut Microbiota-Derived Components and Metabolites in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2019, 11, 1712. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу / Ж. Е. Беляя, Л. Я. Рожинская, Т. А. Гребенникова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2020. — Т. 23. — № 2. — С. 4-21. — doi: 10.14341/osteo12710
49. 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
50. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011; 9: 85
51. Musio A, Perazza F, Leoni L, Stefanini B, Dajti E, Menozzi R, Petroni ML, Colecchia A, Ravaioli F. Osteosarcopenia in NAFLD/MAFLD: An Underappreciated Clinical Problem in Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 19;24(8):7517. doi: 10.3390/ijms24087517. PMID: 37108675; PMCID: PMC10139188
52. Drapkina OM, Elkina AY, Sheptulina AF, Kiselev AR. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Bone Tissue Metabolism: Current Findings and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023 May 8;24(9):8445. doi: 10.3390/ijms24098445. PMID: 37176153; PMCID: PMC10178980