

САРКОПЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тихонравова Д.В., Бикбавова Г.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

Тихонравова Дарья Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. SPIN-код: 6103-6690.

Автор, ответственный за переписку:

Тихонравова Дарья Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. nobrainnogain@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-35-43

С появлением термина «саркопения» и его дефиниции, обновленной в 2010 и 2018 годах, началось активное изучение данного феномена. Саркопения – это генерализованное, прогрессирующее снижение массы скелетных мышц, силы и работоспособности, ведущее к снижению качества жизни, повышенному риску падений, госпитализации и смертности. Изначально потеря мышечной массы рассматривалась как ассоциированное с возрастом состояние. Сегодня растет интерес к преждевременно развившейся саркопении, что наблюдается на фоне злокачественных новообразований, недостаточности питания и хронических воспалительных процессов, в числе которых воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Данные, касательно саркопении у пациентов с ВЗК, ограничены. Тем не менее, опубликованные исследования указывают на взаимосвязь саркопении с неблагоприятными послеоперационными исходами, потребностью в оперативном лечении и активностью заболевания. Стоит отметить, что саркопения – довольно распространенное явление среди больных ВЗК, и наблюдается в 20-70% случаев. Характер нарушений нутритивного статуса у пациентов, страдающих ВЗК, претерпевает изменения в связи с распространенной повсеместно эпидемией ожирения. Саркопения у таких пациентов может протекать под маской ожирения, длительно оставаясь недиагностированной.

Целью обзора был анализ актуальной информации о частоте встречаемости саркопении у пациентов с ВЗК, влиянии ее на течение заболевания и исходы оперативного лечения. Вопросы, требующие решения на сегодняшний день: разработка диагностических критериев для оценки саркопении у пациентов с ВЗК; включение саркопении в существующие модели прогнозирования операционных рисков; проведение многоцентровых проспективных исследований, подтверждающих влияние саркопении на характер течения и активность ВЗК.

Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: саркопения, воспалительные заболевания кишечника, нутритивный статус, мальнутриция, язвенный колит, болезнь Крона.

Ключевые слова: саркопения, воспалительные заболевания кишечника, нутритивный статус.

SARCOPENIA AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CURRENT INFORMATION.

Tikhonravova D.V., Bikbavova G.R..

Omsk State Medical University

With the appearance of the term "sarcopenia" and its definition, updated in 2010 and 2018, an active study of this phenomenon began. Sarcopenia is a generalized, progressive decline in skeletal muscle mass, strength, and performance leading to reduced quality of life, increased risk of falls, hospitalization, and mortality. Initially, loss of muscle mass was considered an age-associated condition. Today, there is growing interest in premature sarcopenia, which is seen in the setting of malignancy, malnutrition, and chronic inflammatory processes, including inflammatory bowel disease (IBD). Data regarding sarcopenia in patients with IBS are limited. However, published studies suggest a relationship between sarcopenia and unfavorable postoperative outcomes, need for surgical treatment, and disease activity. It is worth noting that sarcopenia is a fairly common phenomenon among patients with CKD, and is observed in 20-70% of cases. The nature of nutritional status disorders in patients suffering from CLC is undergoing changes due to the widespread epidemic of obesity. Sarcopenia in such patients may occur under the mask of obesity, remaining undiagnosed for a long time.

The aim of the review was to analyze the current information on the incidence of sarcopenia in patients with IBS, its impact on the course of the disease and outcomes of surgical treatment. The following issues need to be addressed today: development of diagnostic criteria for the evaluation of sarcopenia in patients with ICD; inclusion of sarcopenia in the existing models of predicting surgical risks; conducting multicenter prospective studies confirming the influence of sarcopenia on the course and activity of ICD.

Literature search containing information on relevant studies was conducted in PubMed and Google Scholar by keywords: sarcopenia, inflammatory bowel disease, nutritional status, malnutrition, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Keywords: sarcopenia, inflammatory bowel disease, nutritional status.

Введение

Саркопения рассматривается как ассоциированное с возрастом прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением функции скелетных мышц и уменьшением их массы, сопровождающееся повышенным риском падений, переломов, госпитализации и смертности [14, 55]. По современным представлениям на первый план выступает именно функциональная активность, наиболее надежными показателями которой являются мышечная сила и работоспособность [17]. Несмотря на то, что саркопения часто является следствием старения

организма, в определенных случаях она может развиваться вторично, в связи с системными воспалительными процессами, ограничением физической активности и дефицитом нутриентов.

Ряд исследований в последние годы продемонстрировал взаимосвязь саркопении с развитием послеоперационных осложнений, удлинением сроков госпитализации, и снижением показателя общей выживаемости в онкологической практике [32, 41, 53]. Саркопения при ВЗК изучена мало, но уже были получены данные о ее влиянии на послеоперационные исходы,

необходимость в хирургическом лечении.

Саркопения при ВЗК. Механизмы развития.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – групповое понятие, объединяющее болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), общим для которых является развитие хронического, рецидивирующего иммунного воспаления в стенке полых органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно эпидемиологическим исследованиям показатель заболеваемости ВЗК в урбанизированных странах неуклонно растет, поражая преимущественно молодых пациентов, тем самым обуславливая социальную значимость этой группы заболеваний [1].

Среди пациентов с ВЗК по данным разных исследований саркопения встречается от 20 до 70% наблюдений [46, 56, 57]. В роли ведущего звена патогенеза в ее развитии выступает мальнутриция [46]. Синдром недостаточности питания наблюдается у пациентов, страдающих ВЗК, в 20-85% случаев, являясь результатом хронического неспецифического воспаления, ограничений в еде, обусловленных плохой переносимостью некоторых пищевых продуктов, синдромом мальабсорбции и повреждения кишечного эпителия.

В рамках синдрома мальнутрии развивается также дефицит витамина D, роль которого в последние годы активно изучается. Помимо обеспечения минеральной плотности костной ткани, витамин D участвует в мышечном сокращении, регулируя концентрацию внутриклеточного кальция, пролиферацию и дифференцировку миоцитов. В слизистой ЖКТ он участвует в модуляции иммунного ответа, оказывая противовоспалительно действие [4, 20], а также обеспечивает целостность эпителиального барьера слизистой оболочки посредством регуляции белков плотных контактов

[38, 68]. Дефицит витамина D среди больных ВЗК нередкое явление и встречается у 30-47% пациентов [28]. Отмечена корреляция между дефицитом витамина D и риском развития саркопии, сердечнососудистых заболеваний, ожирения, остеопороза [63]. Механизмы, посредством которых дефицит витамина D ведет к потере мышечной массы, включают снижение экспрессии рецептора витамина D [8], угнетение окислительного фосфорилирования [5], митохондриальную дисфункцию и повышенное образование активных форм кислорода [19], что прямо или опосредовано ведет к распаду мышечных волокон.

Вклад в развитие мальнутриции вносит также резекция участка тонкой или толстой кишки, что в совокупности с хроническим воспалением ведет к снижению времени контакта пищевого комка и всасывающей поверхности. БК характеризуется вовлечением в патологический процесс всех отделов ЖКТ, включая тонкий отдел кишечника, где преимущественно происходит всасывание нутриентов, что закономерно сопровождается большей частотой развития синдрома недостаточности питания [35, 54, 56]. Механизм развития саркопии при ВЗК складывается также из неконтролируемого высвобождения в кровь провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 [64], синтезируемых в том числе и адипоцитами мезентериальной жировой ткани [11, 39], лекарственных воздействий и ограничения физической активности [65].

Динамическое равновесие между синтезом и распадом белков скелетных мышц поддерживается за счет постоянного поступления аминокислот с пищей. В их усвоении непосредственную роль играет кишечная микрофлора, изменения состава и разнообразия которой могут сказываться на биодоступности аминокислот [47]. Вырабатываемые в процессе

жизнедеятельности кишечных бактерий вещества, наиболее изученными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), также способны оказывать влияние на синтез мышечных волокон [44]. Попадая в системный кровоток и усваиваясь скелетными мышцами, КЦЖК воздействуют на митохондрии, стимулируя синтез мышечных белков [50, 61]. Сигнальные пути, посредством которых микробиота кишечника влияет на мышечную систему, объединены названием «ось скелетная мускулатура-кишечник». Для больных ВЗК характерно снижение количества и видового разнообразия кишечных бактерий, дисбаланс между бактериями, продуцирующими про- и противовоспалительные цитокины, что закономерно ведет к изменениям в работе сигнальных путей [43, 45]. Таким образом, дисбиоз кишечника у пациентов с ВЗК рассматривается как один из механизмов, индуцирующих развитие саркопении.

Для оценки массы скелетной мускулатуры в клинических исследованиях используют двух-энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, биоимпедансный анализ и площадь поперечного сечения поясничной мышцы на уровне 3-го поясничного позвонка, полученную методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Преимуществом лучевых методов является возможность одновременной диагностики состояния органов брюшной полости и оценка мышечной системы. Подчеркивается необходимость разработки диагностических критериев саркопении для пациентов с ВЗК, поскольку существующие на данный момент критерии были разработаны для диагностики первичной, возраст-ассоциированной, саркопении.

Больные ВЗК составляют группу высокого риска развития нутритивной недостаточности. В связи с этим при установлении диагноза ВЗК и затем не

реже 1 раза в год им рекомендованы скрининговые исследования [29]. Такое пристальное внимание объясняется тем, что развитие мальнутриции у пациентов с ВЗК ухудшает прогноз и качество жизни, а также повышает частоту осложнений и смертность [29]. Валидизированные скрининговые инструменты, позволяющие оценить нутритивный статус у больных ВЗК, на сегодняшний день отсутствуют [27]. Тем не менее, в число используемых инструментов входят скрининг нутритивного риска (NRS-2002), универсальный скрининг недостаточности питания (MUST), скрининг недостаточности питания (MST), оценка риска мальнутриции при воспалении (MIRT), а также скрининг нутритивного риска при ВЗК (SaskIBD-NR) [52].

Саркопения и периоперационный риск у больных ВЗК.

Разработанные на сегодняшний день шкалы для стратификации периоперационного риска чаще учитывают наличие коморбидных состояний, которые не всегда адекватно отражают физиологические резервы организма. Основная задача на этом этапе – оценить способность организма противостоять операционному стрессу. Особенности пациентов с ВЗК являются преимущественно молодой возраст, активное воспаление, потребность в иммуносупрессивной терапии и оперативном лечении. Для улучшения исходов хирургических вмешательств рекомендуется адекватная оценка предоперационных рисков с учетом нутритивного статуса больного.

В предоперационном периоде среди пациентов с саркопенией наблюдали снижение показателя индекса массы тела (ИМТ) и уровня альбумина и высокий показатель СРБ ($p < 0,001$) [24, 67]. Согласно другим публикациям 40% таких больных имели нормальный показатель ИМТ и 20% имели избыточный вес, так называемое саркопеническое ожирение [4]. Авторы

отмечают необходимость оценки указанных параметров при невозможности использования более точных методов диагностики саркопении.

Исследования, включающие исключительно пациентов с ЯК, продемонстрировали, что саркопения выступает в роли маркера, свидетельствующего о необходимости эскалации медикаментозной терапии и проведении колэктомии у пациентов с тяжелой атакой [18]. Результаты о высокой частоте колэктомии среди пациентов с саркопенией были получены также в исследовании T Zhang с соавт. ($p=0,003$) [67]. Кроме того, саркопения рассматривается в качестве независимого фактора, определяющего необходимость в оперативном вмешательстве ($p=0,027$) [8, 24].

Ретроспективные когортные исследования показали, что саркопения выступает в роли независимого предиктора неблагоприятных послеоперационных исходов среди больных ВЗК моложе 40 лет [30, 48]. А послеоперационные осложнения III и выше класса по Clavien-Dindo чаще развивались у пациентов с саркопенией ($p=0,027$; $p=0,005$) [48, 66]. Отмечено также, что ведущее значение в развитии послеоперационных осложнений имеют мальнутриция и гипоальбуминемия [9].

Саркопения и степень активности ВЗК.

В исследовании, проведенном в Китае, пациенты с ЯК были разделены на 2 группы в зависимости от степени активности заболевания – пациенты с индексом Мейо менее 6 и более 6 [67]. Саркопения значительно чаще наблюдалась у больных с высоким индексом активности заболевания ($p<0,001$), выступая в роли независимого предиктора высокого индекса Мейо (ОШ 8,49; $p=0,007$). После колэктомии уровень альбумина, концентрация гемоглобина и процент мышечной массы значимо возрастали, тогда как тяжесть саркопении уменьшалась, тем самым

подтверждая роль активного воспаления [67]. Эти данные согласуются с полученными в другом исследовании данными, где наблюдали обратное развитие саркопении на фоне терапии инфликсимабом у пациентов с БК [59].

Саркопения и компонентный состав тела у больных ВЗК.

ВЗК в значительной степени влияют на состояние питания пациентов, что сопровождается изменениями компонентного состава тела. Для рутинной оценки нутритивного статуса в клинической практике используют ИМТ. Антропометрические данные не позволяют определить состояние мышечной системы, объем висцеральной, подкожной и межмышечной жировой ткани, поэтому расчет ИМТ в качестве основного метода в контексте ВЗК неинформативен [2, 31]. Это объясняется тем, что у пациентов, страдающих ВЗК, отмечено уменьшение мышечной массы, в то время как индекс жировой массы и висцерального жира возрастает [11]. При этом увеличение висцеральной жировой ткани не обязательно коррелирует с ИМТ [22].

Пролиферация брыжеечной жировой ткани, наиболее характерная для БК, сопровождается четырехкратным увеличением количества адипоцитов на единицу площади [26, 49]. Ряд исследователей связывают увеличение массы висцерального жира с более агрессивным течением заболевания, плохим ответом на медикаментозную терапию и, как следствие, необходимостью в хирургическом лечении [13, 33, 34]. Наряду с саркопенией висцеральное ожирение выступает в роли независимого фактора риска развития послеоперационных осложнений [58, 62]. Также увеличение количества висцерального жира ассоциировано с послеоперационным рецидивом БК [40]. В то же время для пациентов с ЯК подобных взаимосвязей обнаружено не было, что, вероятно, связано с локализацией патологического процесса исключительно в слизистой

оболочке и отсутствием трансмурального поражения [18].

Саркопеническое ожирение или саркопения при ожирении у больных ВЗК?

Ожирение сопровождается гиперплазией и гипертрофией адипоцитов, инфильтрацией жировой ткани иммунокомпетентными клетками [25] и, что особенно важно, образованием адипокинов. Способность жировой ткани вырабатывать сигнальные молекулы и влиять на метаболизм внутренних органов, то есть работать как орган эндокринной системы, была открыта относительно недавно, став одним из главных достижений в этой области [37]. Одним из эффекторных органов является мышечная ткань, паракринная регуляция которой осуществляется адипоцитами, расположенными меж- и внутримышечно. Дизрегуляция работы эндокринной функции жировой ткани сопровождается развитием местного воспаления за счет продукции свободных жирных кислот, ФНО- α и ИЛ-6 [60]. Провоспалительные цитокины жировой ткани индуцируют митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся нарушением β -окисления липидов, образованием активных форм кислорода, тем самым запуская и поддерживая дисфункцию скелетных мышц [36].

Учитывая подобные влияния адипокинов на мышечную ткань, возникает вопрос о том, насколько справедливым является термин «саркопеническое ожирение». Способность клеток жировой ткани вызывать дисфункцию скелетной мускулатуры и апоптоз миоцитов смещает равновесие в сторону первичного развития ожирения, а затем, как следствие, саркопии. Чтобы подчеркнуть механизм и последовательность этапов патогенеза, был предложен термин «саркопения при ожирении» [36].

Обсуждение и выводы.

Риск развития саркопии у пациентов с ВЗК повышен, что объясняется длительным течением воспалительного процесса, сопутствующим синдромом недостаточности питания, приемом медикаментов. Ее наличие не всегда очевидно в связи с распространенным как в популяции, так и среди больных ВЗК, ожирением [15, 42], а использование стандартных методов оценки нутритивного статуса зачастую не позволяет распознать саркопию. Однако имеющиеся на данный момент диагностические критерии были разработаны для оценки первичной саркопии, поэтому исследователи отмечают необходимость разработки специфических критериев для пациентов с ВЗК. В изученных публикациях диагностика саркопии основывалась на оценке массы мышц без учета силы и выносливости, и, вследствие отсутствия диагностических критериев, нижняя граница нормы варьирует в разных исследованиях. Сегодня уже не вызывают сомнения негативные эффекты, ассоциированные с этим состоянием. Однако многоцентровые проспективные исследования о влиянии саркопии на характер течения, активность заболевания и исходы оперативного лечения у пациентов, страдающих ВЗК, не проводились. Анализ имеющихся на данный момент литературных данных позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Саркопения ассоциирована с большей частотой послеоперационных осложнений у больных ВЗК и выступает в роли независимого предиктора оперативного вмешательства.
2. Саркопения ассоциирована с высокой активностью ВЗК.
3. Саркопеническое ожирение является одной из особенностей современного фенотипа больного с ВЗК.
4. Оценка наличия и лечение саркопии и мальнутриции у больных ВЗК в будущем может стать одной из терапевтических целей в дополнение к

клинической и эндоскопической ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. (Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66-73.) doi: 10.17116/dokgastro2020902166.
2. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Скрытое пресаркопеническое ожирение у пациента с воспалительными заболеваниями кишечника // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):59–62. (Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Latent presarcopenic obesity in a patient with inflammatory bowel disease. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 59–62.) doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-59-62.
3. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, et al. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1182–1186. doi: 10.1097/MIB.0000000000001128.
4. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80–90. doi: 10.1038/ncpendmeto716.
5. Ashcroft SP, Bass JJ, Kazi AA et al. The vitamin D receptor regulates mitochondrial function in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;1;318(3):C536–C541. doi: 10.1152/ajpcell.00568.2019.
6. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020;31;12(2):372. doi: 10.3390/nu12020372.
7. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;23;12(6):e0180036. doi: 10.1371/journal.pone.0180036.
8. Bass JJ, Nakhuda A, Deane CS et al. Overexpression of the vitamin D receptor (VDR) induces skeletal muscle hypertrophy. *Mol Metab*. 2020;42:101059. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101059.
9. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx061.
10. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):895–906. doi:10.1111/apt.13156.
11. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia. *Nutrients*. 2018; 10(9):1192. doi:10.3390/nu10091192.
12. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):213–25. doi:10.1111/apt.12372.
13. Büning C, von Kraft C, Hermsdorf M et al. Visceral Adipose Tissue in Patients with Crohn's Disease Correlates with Disease Activity, Inflammatory Markers, and Outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590–7. doi: 10.1097/MIB.0000000000000527.
14. Cederholm T, et al., ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, *Clinical Nutrition* (2016), doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004.
15. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
16. Clark R, Johnson R. Malabsorption Syndromes. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):361–374. doi: 10.1016/j.cnur.2018.05.001.
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.
18. Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS et al. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2018;29;12(9):1036–1041. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy064.
19. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol*. 2021;146:111247. doi: 10.1016/j.exger.2021.111247.
20. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.
21. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9.
22. Dhaliwal A, Quinlan JI, Overthrow K et al. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. *Nutrients*. 2021;17;13(2):656. doi: 10.3390/nu13020656.

23. Ding Z, Wu XR, Remer EM et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Dis.* 2016;18(2):163-72. doi: 10.1111/codi.13128.
24. Erős A, Soós A, Hegyi P et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today.* 2020;50(10):1138-1150. doi: 10.1007/s00595-019-01893-8.
25. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
26. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K et al. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1550-7. doi: 10.1002/ibd.22893.
27. Fiorindi C, Dragoni G, Scaringi S et al. Relationship between Nutritional Screening Tools and GLIM in Complicated IBD Requiring Surgery. *Nutrients.* 2021;30;13(11):3899. doi: 10.3390/nu13113899.
28. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S et al. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients.* 2019;7;11(5):1019. doi: 10.3390/nu11051019.
29. Forbes A, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
30. Ge X, Jiang L, Yu W et al. The importance of sarcopenia as a prognostic predictor of the clinical course in acute severe ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis.* 2021;53(8):965-971. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.031.
31. Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2020;39(10):3024-3030. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.001.
32. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(11):1523-30. doi: 10.1002/bjs.9258.
33. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2118-24. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829cf401.
34. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD et al. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):482-8. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.015.
35. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P et al. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1556-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07520.x.
36. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:200-221. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008.
37. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
38. Kong J, Zhang Z, Musch MW et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):G208-16. doi: 10.1152/ajpgi.00398.2007.
39. Li F, Li Y, Duan Y et al. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:73-82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.10.003.
40. Li Y, Zhu W, Gong J et al. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2015;17(3):225-34. doi: 10.1111/codi.12798.
41. Liefvers JR, Bathe OF, Fassbender K et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012;107(6):931-6. doi: 10.1038/bjc.2012.350
42. Morgan PT, Smeuninx B, Breen L. Exploring the Impact of Obesity on Skeletal Muscle Function in Older Age. *Front Nutr.* 2020;7:569904. doi: 10.3389/fnut.2020.569904.
43. Nardone OM, de Sire R, Petito V et al. Inflammatory Bowel Diseases and Sarcopenia: The Role of Inflammation and Gut Microbiota in the Development of Muscle Failure. *Front Immunol.* 2021;12:694217. doi: 10.3389/fimmu.2021.694217.
44. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Steves CJ. Dietary Protein and Muscle in Aging People: The Potential Role of the Gut Microbiome. *Nutrients.* 2018;10(7):929. doi: 10.3390/nu10070929.
45. Nishida A, Inoue R, Inatomi O et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.
46. Nishikawa H, Nakamura S, Miyazaki T et al. Inflammatory Bowel Disease and Sarcopenia: Its Mechanism and Clinical Importance. *J Clin Med.* 2021;10(18):4214. doi: 10.3390/jcm10184214.
47. Oliphant, K., Allen-Vercoe, E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 7, 2019; 7(91):1-15. doi:10.1186/s40168-019-0704-8.
48. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1867-1872. doi: 10.1097/MIB.0000000000001166.

49. Peyrin-Biroulet L, Chamailard M, Gonzalez F et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*. 2007;56(4):577-83. doi: 10.1136/gut.2005.082925.
50. Picca A, Fanelli F, Calvani R et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7026198. doi: 10.1155/2018/7026198.
51. Pizzoferrato M, de Sire R, Ingravalle F et al. Characterization of Sarcopenia in an IBD Population Attending an Italian Gastroenterology Tertiary Center. *Nutrients*. 2019; 11(10):2281. doi:10.3390/nu11102281.
52. Power L, Mullally D, Gibney ER et al. MaNuEL Consortium. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;24:1-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.02.005.
53. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2015;261(2):345-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000000628
54. Rocha R, Santana GO, Almeida N et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr*. 2009;101(5):676-9. doi: 10.1017/S0007114508032224.
55. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
56. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8646495. doi: 10.1155/2017/8646495.
57. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1562-8. doi: 10.1002/ibd.20504
58. Shimizu A, Tani M, Kawai M et al. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1401-10. doi: 10.1007/s11605-011-1436-7.
59. Subramaniam K, Fallon K, Ruut T et al. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):419-28. doi: 10.1111/apt.13058.
60. Takahashi Y, Sato S, Kurashima Y et al. Reciprocal Inflammatory Signaling Between Intestinal Epithelial Cells and Adipocytes in the Absence of Immune Cells. *EBioMedicine*. 2017;23:34-45. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.07.027.
61. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017;9(12):1303. doi: 10.3390/nu9121303.
62. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1757-65; discussion 1765-7. doi: 10.1007/s10350-008-9395-0.
63. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2020;12(10):3189. doi: 10.3390/nu12103189.
64. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
65. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):665-73. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.017.
66. Zhang T, Cao L, Cao T et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Postoperative Outcome in Patients With Crohn's Disease Undergoing Bowel Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(4):592-600. doi: 10.1177/0148607115612054.
67. Zhang T, Ding C, Xie T et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1586-1592. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.004.
68. Zhang YG, Wu S, Lu R et al. Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Sci Rep*. 2015;5:10642. doi: 10.1038/srep10642.