

Pastukhova V. A., Zinchenko S. V.

Abstract. According to the modern concept of neurophysiology, a dental cap is a protective device for the prevention of injuries to the facial area and teeth, today it is offered as a way to increase performance in sports by improving strength, speed indicators, endurance, accuracy and balance. However, at the same time as the introduction of this invention, many contradictions were discovered, such as a negative effect on aerobic endurance and oxygen consumption. Yes, a thorough review of current and past publications is needed to establish truth and fiction regarding the use of neuromuscular braces in sports.

The aim of the work was to conduct a review of the literature on the issues of neuromuscular conceptology in modern odontological practice, to assess the positive and negative effects of the use of neuromuscular mouthguards in sportsmen and to find prospects for the development of this topic for domestic doctors and physiologists.

A review of more than twenty scientific works by foreign and domestic authors was conducted, relating to data that highlight neuromuscular approaches in dentistry, modern instrumental research and the facts of the use of neuromuscular mouthguards in athletes of various professional orientations. Most of the works were covered by foreign researchers on the relationship between wearing caps to improve performance during physical activity.

Conclusions. The concept of neuromuscular occlusive balance and its various systemic influence on the state of the body is well-founded today, at the same time, there is no evidence of the effectiveness of caps on the sports results of athletes. After reviewing the literature, it can be said that the neuromuscular cap can be recommended to those athletes who need explosive strength and balance, peak, short-term loads in the anaerobic strength regime. In the same sports where mouth breathing is required to maintain adequate ventilation, intraoral devices will only hinder peak performance.

Further work is planned to investigate the impact of intraoral devices on the morpho-functional state of highly qualified athletes.

Key words: neuromuscular mouthguards, dentistry, sport performances.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Pastukhova V. A.: ORCID 0000-0002-4091-913X ^{ABCDEF}

Zinchenko S. V.: – ^{ABCD}

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Пастухова Вікторія Анатоліївна

Національний університет фізичного виховання і спорту України

Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Фізкультури 1

Тел.: 0661752387

E-mail: Pastuhova_V@ukr.net

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 22.03.2022 року
Стаття прийнята до друку 15.09.2022 року

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-79-86

UDC 616.36-003.826+616.74-007.23+616.71-007.234

Pivtorak K. V., Marchuk O. V.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND SARCOPENIA

National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)

ek3727@gmail.com

In recent years, there has been an increase in the prevalence of sarcopenia in chronic liver diseases, obesity, diabetes, and metabolic syndrome. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is also increasing due to an increasingly sedentary lifestyle, the globalization of the "Western" diet, and the increase in obesity worldwide. Clinical studies describe a strong association between NAFLD and sarcopenia, although causality remains to be determined. Low skeletal muscle mass is associated with "worse" histological findings and more severe non-alcoholic fatty liver disease on liver biopsy in men. Four large meta-analyses estimated that patients with sarcopenia had a 1.3- to 1.5-fold increased risk of NAFLD compared with those without sarcopenia.

Sarcopenia is observed in almost half of the patients with liver cirrhosis and negatively affects the prognosis of liver disease, increasing mortality in this population. In addition, multivariate analysis showed that sarcopenic obesity significantly correlates with NAFLD in women over 50 with an average body mass index.

Therefore, fatty infiltration of muscles leads to loss of muscle mass and strength and contributes to the emergence of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. Oxidative stress, chronic inflammation, a decrease in the level of insulin-like growth factor, and the content of sex hormones and adiponectin cause muscle atrophy and

lead to stress responses in hepatocytes, which contributes to the progression of liver fibrosis in NAFLD. Restoring the relative mass of skeletal muscles can help prevent the onset of NAFLD or its further development in people without pathology and in patients with existing sarcopenia.

Key words: liver, non-alcoholic fatty liver disease, sarcopenia, insulin-like growth factor, physical activity.

Connection of the publication with planned research works. This work is a fragment of the science topic «Effectiveness and safety of chemotherapeutic agents and metabolic correctors in conditions of comorbid pathology.» State registration number: 0119U000069.

Introduction. Several pathological processes underlie sarcopenia. These include a decrease in the number and size of muscle fibers, a violation of the innervation of myofibrils, as well as fatty infiltration of muscles, that is, myosteatosis.

One of the features of sarcopenia associated with aging is considered to be a relative discrepancy between muscle mass and muscle function, which may be partially due to myosteatosis [1]. Fatty infiltration of muscles is also considered as part of the aging process, and it does not always depend on the presence of systemic obesity. The basis of myosteatosis may be a decrease in physical activity, and fatty infiltration of muscles leads, in turn, to an additional weakening of their contractile activity, a reduction in muscle strength and functional abilities of the elderly. Adipokines, sex hormones, glucocorticoids, and impaired glucose metabolism also play a role in developing myosteatosis (as well as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)). Several studies have shown that fatty infiltration of muscles leads to loss of muscle mass and strength and contributes to the emergence of insulin resistance, NAFLD, and type 2 diabetes [2]. According to meta-analyses, patients with sarcopenia have an increased risk of developing NAFLD [3, 4, 5]. Approximately 50 percent of patients with NAFLD at the stage of cirrhosis have sarcopenia, which negatively affects the prognosis of the course of the disease [6]. In a Korean study, sarcopenia was also associated with significant fibrosis independent of body mass index and insulin resistance [7]. Therefore, one of modern medicine's tasks is determining the causal relationship between NAFLD and sarcopenia [8].

The work aims to analyze the scientific literature on common mechanisms of the development of sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease.

Main part. According to the classic definition, sarcopenia is a loss of muscle mass, strength, and function. In 2018, the European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP) revised the definition of sarcopenia. In the revised version, low muscle strength (the most reliable indicator of muscle function) replaced low muscle mass as the main parameter of sarcopenia [9].

It is known that skeletal muscles act as endocrine organs. Under normal physiological conditions, skeletal muscle mass and protein metabolism are maintained by a controlled balance between protein anabolism and catabolism. A decrease in protein synthesis and an increase in proteolysis cause a loss of muscle mass. Sarcopenia in NAFLD is multifactorial [10]. There is a weakening of protein anabolism due to impaired liver function, increased gluconeogenesis due to depletion of glycogen reserves, excessive breakdown of muscle proteins, a decrease in the level of anabolic hormones such as IGF-1 and testosterone, and an increase in the content of in-

flammatory and catabolic cytokines. Skeletal muscle plays a crucial role in insulin signaling as the primary tissue responsible for insulin-mediated glucose utilization. A decreased skeletal muscle mass can cause insulin resistance and impaired carbohydrate metabolism, leading to NAFLD and its characteristic components and signs [11]. Chronic inflammation and oxidative stress simultaneously cause muscle atrophy and lead to stress reactions of hepatocytes, which, in turn, contribute to the progression of liver fibrosis associated with steatohepatitis and NAFLD [12]. Several studies have shown that low skeletal muscle mass can affect the pathophysiology of NAFLD regardless of the presence and degree of obesity and insulin resistance and also contribute to a poor prognosis in patients with end-stage liver disease [13, 14].

Considering the mechanism of occurrence, there is a classification of sarcopenia. Primary sarcopenia is caused only by aging processes, and secondary, which occurs in the presence of any pathology that can affect the state of muscle tissue (for example, with systemic inflammatory diseases). To date, many studies have been conducted to study this problem in the elderly and patients with several chronic diseases [15, 16]. In women over 50 years of age, even with an average body mass index, sarcopenic obesity has a reliable relationship with the development of NAFLD [17].

The anthropometric studies of men and women with NAFLD, with the help of step-by-step discriminant analysis, revealed the most informative parameters for diagnosing NAFLD. They are body mass index, the ratio of waist circumference to thighs circumference, the height of the suprasternal point, the difference between the height of the suprasternal point and the height of the pubic point, muscle mass (calculated according to Matejko formulas) [18]. It was established that the fat component of the body mass in patients with NAFLD was statistically significantly higher, and the muscle and bone mass of the body was statistically significantly lower than in healthy men and women of the same sex [19].

Recent studies have revealed that skeletal muscles secrete specific peptides (myokines) that have a protective effect on the development and progression of NAFLD. For example, such a myokine as irisin is known, which takes part in the β -oxidation of fatty acids in the liver, performing a protective role for the liver. Therefore, a decrease in the number of skeletal muscles may be one of the causes of NAFLD due to the reduction in the secretion of myokines [20]. Interactions between cells and body tissues include the interaction of muscle myokines and cytokines, which trigger common signaling pathways leading to fibrosis, inflammation, or protein synthesis or degradation. That is, if skeletal muscles secrete less "myokines," fat metabolism may be disrupted, as well as kidney function, and even the testosterone level may change, affecting the functions of many organs, which is usually interpreted as "consequences of

aging.” All this creates the need to supplement and expand our understanding of the pathogenesis of NAFLD.

The decrease in body muscle mass, which leads to sarcopenia, is an age-related process. The prevalence of NAFLD also increases with age. In addition to physiological aging, these pathological conditions have common underlying mechanisms, and their explanation may be of primary importance for developing more effective strategies for treating and preventing NAFLD [21].

Despite the high prevalence and clinical significance of disturbances in the structure and functioning of muscles in patients with liver diseases, treating these diseases of the musculoskeletal system is often neglected in clinical practice. Currently, there is no specific treatment for sarcopenia [22].

In the course of a meta-analysis, which included 34 randomized clinical trials, the authors evaluated the effect of exercise on muscle mass in the elderly. They found that in almost 80% of cases, muscle mass increased with the help of exercise. Physical exercises stimulate muscle protein synthesis, especially those with gradually increasing strength loads [23].

It should be emphasized that although increasing protein intake effectively increases muscle mass [24], the effects on sarcopenia-related parameters such as strength and functional capacity are less amenable to correction by diet alone [25]. The effects of dosed muscle load have a more significant impact [26].

Conclusions. Fatty infiltration of muscles leads to loss of muscle mass and strength and contributes to the emergence of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease.

Oxidative stress, chronic inflammation, a decrease in the level of insulin-like growth factor, and the content of sex hormones and adiponectin cause muscle atrophy and lead to stress responses in hepatocytes, which leads to the progression of liver fibrosis in NAFLD.

Restoring relative skeletal muscle mass may help prevent the onset of NAFLD or its progression in individuals without pathology and patients with existing sarcopenia.

Physical exercises with load significantly reduce muscle mass loss and improve the course of NAFLD itself.

Prospects for further research. The molecular mechanisms involved in the pathogenesis of muscle lesions in NAFLD are numerous and still subject to study. Further studies of mechanical and biochemical signals caused by aerobic exercises of muscle load can become a starting point for developing new strategies to improve the quality of life of patients with NAFLD with sarcopenia and the invention of appropriate drugs. And there is also a need to develop and implement specific dosed physical exercises that can be performed by patients with various degrees of severity of NAFLD.

References

- Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019 Feb;20(2):205-217.
- Pivtorak KV. Endotelialna dysfunktsiia ta nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. Vinnytsia: Nova knyha; 2022. 192 s. [in Ukrainian].
- Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Apr 19;18(1):51. DOI: 10.1186/s12876-018-0776-0.
- Wijampreecha K, Panjawan P, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Sarcopenia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 Jan-Feb;24(1):12-17. DOI: 10.4103/sjg.SJG_237_17.
- Pan X, Han Y, Zou T, Zhu G, Xu K, Zheng J, et al. Sarcopenia Contributes to the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- Related Fibrosis: A Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2018;36(6):427-436. DOI: 10.1159/000491015.
- Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* 2019 Oct;54(10):845-859. DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6.
- Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol.* 2017;66(1):123-131. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
- Fernández-Mincone T, Contreras-Briceño F, Espinosa-Ramírez M, García-Valdés P, López-Fuenzalida A, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: Pathophysiological connections and therapeutic implications. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2020;14(12):1141-1157. DOI: 10.1080/17474124.2020.1810563.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- Pivtorak K, Monastyrskyi V, Kuleshov O, Fedzhaga I, Pivtorak N. Relationship between sarcopenia and osteoporosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Georgian Med News.* 2022 May;326:12-17.
- Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2017 Dec;66(6):2055-2065. DOI: 10.1002/hep.29420.
- Masarone M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Jun 11;2018:9547613.
- Pan XY, Liu WY, Zhu PW, Li G, Tang LJ, Gao F, et al. Low skeletal muscle mass is associated with more severe histological features of non-alcoholic fatty liver disease in male. *Hepatol Int.* 2022;2022:201.
- Gan D, Wang L, Jia M, Ru Y, Ma Y, Zheng W, et al. Low muscle mass and low muscle strength associate with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2020 Apr;39(4):1124-1130. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.023.
- Kashiwagi K, Takayama M, Fukuhara K, Shimizu-Hirota R, Chu PS, Nakamoto N, et al. A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clin Nutr ESPEN.* 2020 Aug;38:86-93. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.05.025.
- Bahat G, Kilic S, Ozok S, Ozturk S, Karan MA. Associations of sarcopenic obesity versus sarcopenia alone with functionality. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2851-2859. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.002.
- Kashiwagi K, Takayama M, Ichikawa H, Takaishi H, Iwao Y, Kanai T. A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with osteosarcopenic obesity in females 50 years and older. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Apr;42:166-172.
- Pivtorak KV. Antropometryчне дослідження хворих на неalkohолну зhyrovу khvorobу. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal.* 2017;19(5):623-628. [in Ukrainian].
- Pivtorak KV. Component composition of body weight in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2019;35:5-10.
- Cai C, Song X, Chen Y, Chen X, Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020 Jan;14(1):115-126.
- Trenell MI, Marchesini G. Does the liver accelerate ageing: Talking muscles and liver? *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):8-10. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.018.

22. Ghoch M, Pellegrini M. Why should sarcopenic obesity be included in a routine assessment during weight-management programmes? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:962895. DOI: 10.3389/fendo.2022.962895.
23. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun*. 2021 Jan 12;12(1):330.
24. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018 Mar;52(6):376-384.
25. Kemmler W, Weineck M, Kohl M, von Stengel S, Giessing J, Fröhlich M, et al. High Intensity Resistance Exercise Training to Improve Body Composition and Strength in Older Men With Osteosarcopenia. Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST). *Front Sports Act Living*. 2020 Jan 28;2:4.
26. Lichtenberg T, von Stengel S, Sieber C, Kemmler W. The Favorable Effects of a High-Intensity Resistance Training on Sarcopenia in Older Community-Dwelling Men with Osteosarcopenia: The Randomized Controlled FrOST Study. *Clin Interv Aging*. 2019 Dec 16;14:2173-2186.

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА САРКОПЕНІЯ

Півторак К. В., Марчук О. В.

Резюме. У даній роботі проведено аналіз сучасних наукових літературних джерел, щодо спільних механізмів розвитку саркопенії та неалкогольної жирової хвороби печінки. Пацієнти з неалкогольною хворобою печінки мають високу поширеність саркопенії, що характеризується прогресуючою втратою м'язової маси та функції та впливає на якість життя і прогноз захворювання. У статті висвітлено різноманітні варіанти патогенезу саркопенії та НАЖХП. Загально відомо, що печінка приймає участь у метаболізмі та накопиченні поживних речовин, синтезі та знешкодженні багатьох біологічно активних речовин, гормонів, цитокінів, детоксикації аміаку. Накопичені дані свідчать про те, що порушення функції печінки призводить до дисбалансу між синтезом м'язового білка та його лізисом. Інші сигнальні молекули (гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, деякі міокіни), що продукуються у великій кількості, а також окислювальний стрес запускають спільні сигнальні шляхи, що сприяє запаленню та фіброзу. Доведено, що абдомінальне та вісцеральне ожиріння сильно впливає на пригнічення секреції гормону росту, а пацієнти з ожирінням із найнижчим рівнем цього гормону мають найважчі метаболічні ускладнення. Отже, знижені рівні гормону росту та інсуліноподібного фактору росту-1, які спостерігаються у пацієнтів з ожирінням, можуть бути шкідливими як для скелетних м'язів, так і для печінки, сприяючи ектопічному накопиченню жиру. Скелетні м'язи виконують ключову роль передачі сигналів інсуліну як основна тканина, відповідальна за інсулін-опосередковану утилізацію глюкози. Зниження маси скелетних м'язів може викликати резистентність до інсуліну та порушення вуглеводного обміну, що зрештою призводить до НАЖХП та її характерних компонентів і ознак. Хронічне запалення та окислювальний стрес одночасно і викликають атрофію м'язів, і призводять до стресових реакцій гепатоцитів, що , в свою чергу, сприяє прогресуванню фіброзу печінки, пов'язаного зі стеатогепатитом та НАЖХП. Встановлено патогенетичний зв'язок між саркопенією та НАЖХП. Численними дослідженнями доведено, що аеробні фізичні вправи, зниження рівня системного запалення сприяють зменшенню втрати м'язових компонентів маси тіла та покращенню клініко-лабораторних показників при НАЖХП.

Ключові слова: печінка, неалкогольна жирова хвороба печінки, саркопенія, інсуліноподібний фактору росту, фізичні навантаження.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND SARCOPENIA

Pivtorak K. V., Marchuk O. V.

Abstract. In this paper, an analysis of modern scientific literary sources was carried out regarding common mechanisms of development of sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. Patients with non-alcoholic liver disease have a high prevalence of sarcopenia, which is characterized by progressive loss of muscle mass and function and affects quality of life and disease prognosis. The article highlights various variants of the pathogenesis of sarcopenia and NAFLD. It is generally known that the liver takes part in the metabolism and accumulation of nutrients, the synthesis and detoxification of many biologically active substances, hormones, cytokines, and ammonia detoxification. Accumulated data indicate that liver dysfunction leads to an imbalance between muscle protein synthesis and its lysis. Other signaling molecules (growth hormone, insulin-like growth factor-1, some myokines) produced in large quantities, as well as oxidative stress, trigger common signaling pathways that promote inflammation and fibrosis. Abdominal and visceral adiposity have been shown to have a strong effect on suppression of growth hormone secretion, and obese patients with the lowest levels of this hormone have the most severe metabolic complications. Therefore, the reduced levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 seen in obese patients may be detrimental to both skeletal muscle and liver, promoting ectopic fat accumulation. Skeletal muscle plays a key role in insulin signaling as the primary tissue responsible for insulin-mediated glucose utilization. Decreased skeletal muscle mass can cause insulin resistance and impaired carbohydrate metabolism, which ultimately leads to NAFLD and its characteristic components and signs. Chronic inflammation and oxidative stress simultaneously cause muscle atrophy and lead to hepatocyte stress reactions, which, in turn, contributes to the progression of liver fibrosis associated with steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. A pathogenetic connection between sarcopenia and NAFLD has been established. Numerous studies have proven that aerobic physical exercises, reducing the level of systemic inflammation contribute to reducing the loss of muscle components of body weight and improving clinical and laboratory indicators in NAFLD.

Key words: liver, non-alcoholic fatty liver disease, sarcopenia, insulin-like growth factor, physical activity.

ORCID and contributionship:

Pivtorak K. V.: 0000-0001-9187-7964 ^{AEF}

Marchuk O. V.: 0000-0002-8033-0653 ^{BD}

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author
Pivtorak Kateryna Volodymyrivna
National Pirogov Memorial Medical University
Ukraine, 21018, Vinnytsya, 56 Pyrohova st.
Tel.: +380962703224
E-mail: ek3727@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 25.03.2022
Accepted 17.09.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-79-86

УДК 616.36-003.826+616.74-007.23+616.71-007.234

Півторак К. В., Марчук О. В.

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА САРКОПЕНІЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

ek3727@gmail.com

Протягом останніх років спостерігається зростання поширеності саркопенії при хронічних захворюваннях печінки, ожирінні, цукровому діабеті, та метаболічному синдромі. Зростає також поширеність і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) внаслідок все більш сидячого способу життя, глобалізації «західної» дієти та збільшення частоти ожиріння у всьому світі. Клінічні дослідження описують стійкий зв'язок між НАЖХП і саркопенією, хоча причинно-наслідковий зв'язок ще має бути визначений. Відомо, що низька маса скелетних м'язів пов'язана з «гіршою» гістологічною картиною та більш важким ступенем неалкогольної жирової хвороби печінки при біопсії печінки у чоловіків. Чотири великих мета-аналізи підраховали, що пацієнти з саркопенією мали від 1,3 до 1,5-кратного збільшення ризику НАЖХП у порівнянні з тими, хто не мав саркопенії.

Саркопенія спостерігається майже у половини пацієнтів з цирозом печінки і негативно впливає на прогноз захворювання печінки, збільшуючи смертність у цій популяції. Багатофакторний аналіз показав, що саркопенічне ожиріння має достовірний зв'язок із НАЖХП у жінок старше 50 років з нормальним індексом маси тіла.

Отже, жирова інфільтрація м'язів не лише призводить до втрати м'язової маси і сили, а й сприяє виникненню інсулінорезистентності, неалкогольної жирової хвороби печінки. Окислювальний стрес, хронічне запалення, зниження рівня інсуліноподібного фактору росту, вмісту статевих гормонів та адипонектину викликають атрофію м'язів і призводять до стресових відповідей у гепатоцитах, що сприяє прогресуванню фіброзу печінки при НАЖХП. Відновлення відносної маси скелетних м'язів може допомогти запобігти початку НАЖХП або її подальшому розвитку як у людей без патології, так і у пацієнтів з наявною саркопенією.

Ключові слова: печінка, неалкогольна жирова хвороба печінки, саркопенія, інсуліноподібний фактору росту, фізичні навантаження.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР ««Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології». № державної реєстрації: 0119U000069.

Вступ. Декілька патологічних процесів лежать в основі саркопенії. До них відноситься зменшення кількості та розміру м'язових волокон, порушення іннервації міофібрил, а також жирова інфільтрація м'язів, тобто міостеатоз.

Однією з особливостей асоційованої зі старінням саркопенії вважають відносну невідповідність між м'язовою масою та м'язовою функцією, що може бути частково обумовлено міостеатозом [1]. Жирову інфільтрацію м'язів також розглядають як частину процесів старіння, причому це не завжди залежить

від наявності системного ожиріння. В основі міостеатозу може лежати зменшення фізичної активності, а жирова інфільтрація м'язів призводить, в свою чергу, до додаткового ослаблення їх скорочувальної активності, зменшення м'язової сили та функціональних здібностей людей похилого віку. У виникненні міостеатозу (як і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП)) певну роль відіграють також адипокіни, статеві гормони, глюкокортикоїди і порушення метаболізму глюкози. У ряді досліджень показано, що жирова інфільтрація м'язів не тільки призводить до втрати м'язової маси і сили, а й сприяє виникненню інсулінорезистентності, НАЖХП та цукрового діабету 2-го типу [2]. За даними мета-аналізів пацієнти з саркопенією мають підвищений ризик розвитку НАЖХП [3, 4, 5]. У пацієнтів НАЖХП на стадії цирозу

приблизно у 50 відсотків винайдена саркопенія, яка негативно впливає на прогноз перебігу захворювання [6]. Саркопенія також була пов'язана зі значним фіброзом незалежно від індексу маси тіла та інсулінорезистентності у корейському дослідженні [7]. Однією з задач сучасної медицини є визначення причинно-наслідкового зв'язку між НАЖХП і саркопенією [8].

Мета роботи – аналіз наукової літератури щодо спільних механізмів розвитку саркопенії та неалкогольної жирової хвороби печінки.

Основна частина. За класичним визначенням саркопенія – це втрата м'язової маси, сили і функції. У 2018 році Європейська робоча група з саркопенії (EWG SOP) переглянула визначення саркопенії. У переглянутій версії низька м'язова сила (найнадійніший індикатор м'язової функції) замінила низьку м'язову масу в якості основного параметра саркопенії [9].

Відомо, що скелетні м'язи діють як ендокринні органи. У нормальних фізіологічних умовах маса скелетних м'язів та обмін білка підтримуються за рахунок контрольованого балансу між анаболізмом та катаболізмом білка. Зниження синтезу білка та посилення протеолізу викликають втрату м'язової маси. Саркопенія при НАЖХП є мультифакторною [10]. Відбувається ослаблення анаболізму білків через порушення функції печінки, посилення глюконеогенезу через виснаження запасів глікогену, надмірний розпад м'язових білків, зниження рівня анаболічних гормонів таких, як IGF-1 та тестостерону, підвищення вмісту запальних та катаболічних цитокінів. Скелетні м'язи виконують ключову роль передачі сигналів інсуліну як основна тканина, відповідальна за інсулін-опосередковану утилізацію глюкози. Зниження маси скелетних м'язів може викликати резистентність до інсуліну та порушення вуглеводного обміну, що зрештою призводить до НАЖХП та її характерних компонентів і ознак [11]. Хронічне запалення та окислювальний стрес одночасно і викликають атрофію м'язів, і призводять до стресових реакцій гепатоцитів, що, в свою чергу, сприяє прогресуванню фіброзу печінки, пов'язаного зі стеатогепатитом та НАЖХП [12]. Ряд досліджень довели, що низька маса скелетних м'язів може впливати на патофізіологію НАЖХП незалежно від наявності і ступеня ожиріння та резистентності до інсуліну, а також сприяти поганому прогнозу у пацієнтів з термінальною стадією захворювання печінки [13, 14].

Враховуючи механізм виникнення, існує класифікація саркопенії. Первинна саркопенія, яка обумовлена лише процесами старіння, та вторинна, що виникає за наявності будь-якої патології, здатної вплинути на стан м'язової тканини (наприклад, при системних запальних захворюваннях). На сьогоднішній день проведено безліч досліджень із вивчення даної проблеми як у осіб похилого віку, так і у хворих із низькою хронічних захворювань [15, 16]. У жінок старше 50 років, навіть з нормальним індексом маси тіла, саркопенічне ожиріння має достовірний зв'язок із розвитком НАЖХП [17].

Проведені антропометричні дослідження чоловіків і жінок, хворих на НАЖХП за допомогою покрокового дискримінантного аналізу виявили найбільш інформативні параметри для діагностики НАЖХП.

Ними є: показник індексу маси тіла, співвідношення обводу талії до обводу стегон, висота надгрудниної точки, різниця між висотою надгрудниної точки та висотою лобкової точки, м'язова маса (розрахована за формулами Матейко) [18]. Встановлено, що жировий компонент маси тіла у хворих на НАЖХП, була статистично значуще більша, а м'язова та кісткова маса тіла виявився статистично значуще меншим, ніж у відповідних за статтю здорових чоловіків і жінок [19].

Нещодавні дослідження виявили, що скелетні м'язи секретують певні пептиди (міокіни), які володіють захисним ефектом щодо розвитку та прогресування НАЖХП. Відомий такий міокін, як ірісін, який приймає участь у β-окисленні жирних кислот у печінці, виконуючи протекторну роль для печінки. Отже, зменшення кількості скелетних м'язів може бути однією з причин виникнення НАЖХП через зниження секреції міокінів [20]. Взаємодії між клітинами та тканинами організму включають взаємодію м'язових міокінів та цитокінів, які запускають загальні сигнальні шляхи, що ведуть до фіброзу, запалення чи синтезу чи дегградації білка. Тобто, якщо скелетні м'язи виділяють менше «міокінів», може порушитися жировий обмін, а також робота нирок, може змінитися навіть рівень тестостерону, що позначається на функціях багатьох органів, що зазвичай трактується як «наслідки старіння». Усе це формує необхідність доповнити і розширити наші уявлення про патогенез НАЖХП.

Зниження м'язової маси тіла, що призводить до саркопенії є віковим процесом. Поширеність НАЖХП також збільшується з віком. Крім фізіологічного старіння, у цих патологічних станів є загальні основні механізми, і їх пояснення може мати першорядне значення для розробки більш ефективних стратегій лікування і профілактики НАЖХП [21].

Незважаючи на високу поширеність та клінічну значущість порушення структури і функціонування м'язів у пацієнтів із захворюваннями печінки, у клінічній практиці часто нехтують лікуванням цих захворювань опорно-рухового апарату. На даний час специфічного лікування саркопенії немає [22].

В ході метааналізу, що включав 34 рандомізованих клінічних дослідження, автори оцінювали вплив фізичних вправ на м'язову масу у літніх людей, виявили, що майже у 80% випадків м'язова маса збільшилася з допомогою фізичних вправ. Фізичні вправи, особливо ті, де поступово збільшуються силові навантаження, є стимулом для синтезу м'язового білка [23].

Слід підкреслити, що хоча збільшення споживання білка ефективно збільшує м'язову масу [24], вплив на показники, пов'язані з саркопенією, такі як сила та функціональна здатність, менш піддаються корекції лише дієтою [25]. Ефекти від дозованого м'язового навантаження мають більш значний вплив [26].

Висновки. Жирова інфільтрація м'язів не тільки призводить до втрати м'язової маси і сили, а й сприяє виникненню інсулінорезистентності, неалкогольної жирової хвороби печінки.

Окислювальний стрес, хронічне запалення, зниження рівня інсуліноподібного фактору росту, вмісту статевих гормонів та адипонектину викликають атрофію м'язів і призводять до стресових відповідей у гепатоцитах, що призводить до прогресування фіброзу печінки при НАЖХП.

Відновлення відносної маси скелетних м'язів може допомогти запобігти початку НАЖХП або її прогресуванню як у людей без патології, так і у пацієнтів з наявною саркопенією.

Фізичні вправи з навантаженням істотно знижують втрату м'язової маси, а також покращують перебіг власне НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Молекулярні механізми, що мають місце в патогенезі уражень м'язів при НАЖХП, численні і ще досі підляга-

ють вивченню. Подальші дослідження механічних і біохімічних сигналів, що викликаються аеробними вправами м'язового навантаження, можуть стати відправною точкою для розробки нових стратегій поліпшення якості життя хворих на НАЖХП з саркопенією, винайденню відповідних лікарських препаратів. А також є необхідність розроблення і впровадження специфічних дозованих фізичних вправ доступних для виконання пацієнтами при різних ступенях важкості НАЖХП.

Література

1. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019 Feb;20(2):205-217.
2. Pivtorak KV. Endotelialna dysfunktsiia ta nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky. Vinnytsia: Nova knyha; 2022. 192 s. [in Ukrainian].
3. Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Apr 19;18(1):51. DOI: 10.1186/s12876-018-0776-0.
4. Wijampreecha K, Panjawatanan P, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Sarcopenia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018 Jan-Feb;24(1):12-17. DOI: 10.4103/sjg.SJG_237_17.
5. Pan X, Han Y, Zou T, Zhu G, Xu K, Zheng J, et al. Sarcopenia Contributes to the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- Related Fibrosis: A Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2018;36(6):427-436. DOI: 10.1159/000491015.
6. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* 2019 Oct;54(10):845-859. DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6.
7. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol.* 2017;66(1):123-131. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.019.
8. Fernández-Mincone T, Contreras-Briceño F, Espinosa-Ramírez M, García-Valdés P, López-Fuenzalida A, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: Pathophysiological connections and therapeutic implications. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2020;14(12):1141-1157. DOI: 10.1080/17474124.2020.1810563.
9. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
10. Pivtorak K, Monastyrskyi V, Kuleshov O, Fedzhaga I, Pivtorak N. Relationship between sarcopenia and osteoporosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Georgian Med News.* 2022 May;326:12-17.
11. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2017 Dec;66(6):2055-2065. DOI: 10.1002/hep.29420.
12. Masarone M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglietti A, Loguercio C, et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Jun 11;2018:9547613.
13. Pan XY, Liu WY, Zhu PW, Li G, Tang LJ, Gao F, et al. Low skeletal muscle mass is associated with more severe histological features of non-alcoholic fatty liver disease in male. *Hepatol Int.* 2022;2022:201.
14. Gan D, Wang L, Jia M, Ru Y, Ma Y, Zheng W, et al. Low muscle mass and low muscle strength associate with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2020 Apr;39(4):1124-1130. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.023.
15. Kashiwagi K, Takayama M, Fukuhara K, Shimizu-Hirota R, Chu PS, Nakamoto N, et al. A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clin Nutr ESPEN.* 2020 Aug;38:86-93. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.05.025.
16. Bahat G, Kilic C, Ozkok S, Ozturk S, Karan MA. Associations of sarcopenic obesity versus sarcopenia alone with functionality. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2851-2859. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.002.
17. Kashiwagi K, Takayama M, Ichikawa H, Takaishi H, Iwao Y, Kanai T. A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with osteosarcopenic obesity in females 50 years and older. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Apr;42:166-172.
18. Pivtorak KV. Antropometrychne doslidzhennia khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal.* 2017;19(5):623-628. [in Ukrainian].
19. Pivtorak KV. Component composition of body weight in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2019;35:5-10.
20. Cai C, Song X, Chen Y, Chen X, Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020 Jan;14(1):115-126.
21. Trenell MI, Marchesini G. Does the liver accelerate ageing: Talking muscles and liver? *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):8-10. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.018.
22. Ghoch M, Pellegrini M. Why should sarcopenic obesity be included in a routine assessment during weight-management programmes? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:962895. DOI: 10.3389/fendo.2022.962895.
23. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nat Commun.* 2021 Jan 12;12(1):330.
24. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Helms E, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med.* 2018 Mar;52(6):376-384.
25. Kemmler W, Weineck M, Kohl M, von Stengel S, Giessing J, Fröhlich M, et al. High Intensity Resistance Exercise Training to Improve Body Composition and Strength in Older Men With Osteosarcopenia. Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST). *Front Sports Act Living.* 2020 Jan 28;2:4.
26. Lichtenberg T, von Stengel S, Sieber C, Kemmler W. The Favorable Effects of a High-Intensity Resistance Training on Sarcopenia in Older Community-Dwelling Men with Osteosarcopenia: The Randomized Controlled FrOST Study. *Clin Interv Aging.* 2019 Dec 16;14:2173-2186.

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ ТА САРКОПЕНІЯ

Півторак К. В., Марчук О. В.

Резюме. У даній роботі проведено аналіз сучасних наукових літературних джерел, щодо спільних механізмів розвитку саркопенії та неалкогольної жирової хвороби печінки. Пацієнти з неалкогольною хворобою печінки мають високу поширеність саркопенії, що характеризується прогресуючою втратою м'язової маси та функції та впливає на якість життя і прогноз захворювання. У статті висвітлено різноманітні варіанти патогенезу саркопенії та НАЖХП. Загально відомо, що печінка приймає участь у метаболізмі та накопиченні поживних речовин, синтезі та знешкодженні багатьох біологічно активних речовин, гормонів, цитокінів, детоксикації

аміаку. Накопичені дані свідчать про те, що порушення функції печінки призводить до дисбалансу між синтезом м'язового білка та його лізісом. Інші сигнальні молекули (гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, деякі міокіни), що продукуються у великій кількості, а також окислювальний стрес запускають спільні сигнальні шляхи, що сприяє запаленню та фіброзу. Доведено, що абдомінальне та вісцеральне ожиріння сильно впливає на пригнічення секреції гормону росту, а пацієнти з ожирінням із найнижчим рівнем цього гормону мають найважчі метаболічні ускладнення. Отже, знижені рівні гормону росту та інсуліноподібного фактору росту-1, які спостерігаються у пацієнтів з ожирінням, можуть бути шкідливими як для скелетних м'язів, так і для печінки, сприяючи ектопічному накопиченню жиру. Скелетні м'язи виконують ключову роль передачі сигналів інсуліну як основна тканина, відповідальна за інсулін-опосередковану утилізацію глюкози. Зниження маси скелетних м'язів може викликати резистентність до інсуліну та порушення вуглеводного обміну, що зрештою призводить до НАЖХП та її характерних компонентів і ознак. Хронічне запалення та окислювальний стрес одночасно і викликають атрофію м'язів, і призводять до стресових реакцій гепатоцитів, що, в свою чергу, сприяє прогресуванню фіброзу печінки, пов'язаного зі стеатогепатитом та НАЖХП. Встановлено патогенетичний зв'язок між саркопенією та НАЖХП. Численними дослідженнями доведено, що аеробні фізичні вправи, зниження рівня системного запалення сприяють зменшенню втрати м'язових компонентів маси тіла та покращенню клініко-лабораторних показників при НАЖХП.

Ключові слова: печінка, неалкогольна жирова хвороба печінки, саркопенія, інсуліноподібний фактору росту, фізичні навантаження.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND SARCOPENIA

Pivtorak K. V., Marchuk O. V.

Abstract. In this paper, an analysis of modern scientific literary sources was carried out regarding common mechanisms of development of sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. Patients with non-alcoholic liver disease have a high prevalence of sarcopenia, which is characterized by progressive loss of muscle mass and function and affects quality of life and disease prognosis. The article highlights various variants of the pathogenesis of sarcopenia and NAFLD. It is generally known that the liver takes part in the metabolism and accumulation of nutrients, the synthesis and detoxification of many biologically active substances, hormones, cytokines, and ammonia detoxification. Accumulated data indicate that liver dysfunction leads to an imbalance between muscle protein synthesis and its lysis. Other signaling molecules (growth hormone, insulin-like growth factor-1, some myokines) produced in large quantities, as well as oxidative stress, trigger common signaling pathways that promote inflammation and fibrosis. Abdominal and visceral adiposity have been shown to have a strong effect on suppression of growth hormone secretion, and obese patients with the lowest levels of this hormone have the most severe metabolic complications. Therefore, the reduced levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 seen in obese patients may be detrimental to both skeletal muscle and liver, promoting ectopic fat accumulation. Skeletal muscle plays a key role in insulin signaling as the primary tissue responsible for insulin-mediated glucose utilization. Decreased skeletal muscle mass can cause insulin resistance and impaired carbohydrate metabolism, which ultimately leads to NAFLD and its characteristic components and signs. Chronic inflammation and oxidative stress simultaneously cause muscle atrophy and lead to hepatocyte stress reactions, which, in turn, contributes to the progression of liver fibrosis associated with steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. A pathogenetic connection between sarcopenia and NAFLD has been established. Numerous studies have proven that aerobic physical exercises, reducing the level of systemic inflammation contribute to reducing the loss of muscle components of body weight and improving clinical and laboratory indicators in NAFLD.

Key words: liver, non-alcoholic fatty liver disease, sarcopenia, insulin-like growth factor, physical activity.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Pivtorak K. V.: 0000-0001-9187-7964^{AEF}

Marchuk O. V.: 0000-0002-8033-0653^{BD}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Півторак Катерина Володимирівна

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Тел.: +380962703224

E-mail: ek3727@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 25.03.2022 року
Стаття прийнята до друку 17.09.2022 року