



DOI: 10.5281/zenodo.5765539

UDC: 616.74-007.23-02:616.36-004

SARCOPENIA ÎN CIROZA HEPATICĂ

SARCOPENIA IN LIVER CIRRHOSIS

Natalia Taran, Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Inna Vengher, Elena Chirvas, Gheorghe Harea, Tatiana Ghelmici

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de cercetare gastroenterologie, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Sarcopenia prezintă sindromul pierderii progresive și generalizate a masei și forței musculare, cu risc crescut de rezultate negative, caracterizate prin dizabilitate fizică, calitate scăzută a vieții și deces prematur. Scopul acestui articol este evidențierea unor aspecte noi cu privire la sindromul sarcopenic printr-o abordare actuală a diagnosticului și managementului pacientului cirotic.

Material și metode. A fost efectuată analiza literaturii contemporane axată pe principalele baze de date: PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Cuvântul cheie utilizat a fost Sarcopenia. Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale abordate: fiziopatologie, management și tratament medical al sarcopeniei. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienți.

Rezultate. Ciroza hepatică decompensată este cea mai răspândită afecțiune care poate dezvolta sarcopenia. Sarcopenia este dependentă de vârstă, provoacă reacții adverse ale funcțiilor fizice și metabolice ale individului, cu creșterea morbidității și mortalității. Ciroza hepatică decompensată se caracterizează printr-o epuizare musculară, malnutriție și declin funcțional, iar 17-43% dintre pacienți dezvoltă fragilitate. Pacienții fragili versus cei non-fragili prezintă scoruri MELD mai crescute, niveluri mai scăzute de sodiu și albumină, cu o prevalență mai mare a encefalopatiei hepatice. Testarea prealabilă a pacienților cu efectuarea măsurătorilor de fragilitate au demonstrat o ameliorare a predictibilității și o scădere a mortalității din lista de așteptare.

Concluzii. Sarcopenia este asociată cu creșterea mortalității postoperatorii și complicațiilor, infecțiilor, printr-o durată prelungită a spitalizării. Identificarea timpurie prin evaluări clinico-biochimice și imagistice este partea integră a pacienților sarcopenici cu ciroza hepatică. Managementul sarcopeniei necesită adaptat cerințelor și specificului fiecărui pacient, concentrându-se pe aportul ridicat de proteine, mese regulate, exerciții fizice combinate, consiliere psihologică și optimizarea bolii hepatice de bază.

Cuvinte cheie: sarcopenia, fragilitate, malnutriție, ciroza hepatică, transplant hepatic

Abstract

Background. Sarcopenia presents the syndrome of progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and muscle strength, with a risk of negative outcome, physical disability, poor quality of life and premature death. The aim of this article was to highlight some new issues about sarcopenia syndrome and contemporary approach in diagnostic and management approach of liver cirrhosis patients.

Material and methods. There was realized a contemporary literature analysis based on main databases: PubMed, Hinari, SpringerLink and Scopus (Elsevier). The keyword used was Sarcopenia. The inclusion criteria served clinical practice guidelines and scientific articles about the contemporary knowledge: pathophysiology, management and medical treatment approach of sarcopenia. Exclusion criteria were articles that did not correspond to the actual search and information provided for patient's needs and usage.

Results. Decompensated liver cirrhosis is the most common condition that can develop sarcopenia. Sarcopenia is an age-dependent syndrome. It causes side effects of physical and metabolic functions of the individual, with increased morbidity and mortality. Decompensated liver cirrhosis is characterized by muscle exhaustion, malnutrition and functional decline, with fragility development in 17-43% of patients. Fragile patients compared to non-fragile patients have higher MELD scores, lower levels of sodium and albumin, with a higher prevalence of hepatic encephalopathy. Preliminary testing of patients with fragility measurements at MELD-Na scores showed an improvement in predictability and a decrease in waiting list mortality.

Conclusions. Sarcopenia is associated with complications, infections, through a prolonged duration of hospitalization and increased postoperative mortality. Early identification by clinical-biochemical as well as imaging evaluations is an integral part of sarcopenic patients with liver cirrhosis. Management of sarcopenia requires tailored to the requirements and needs of each patient, focusing on high protein intake, regular meals, combined exercise, psychological counseling and optimization of basic liver disease.

Keywords: sarcopenia, fragility, malnutrition, liver cirrhosis, liver transplantation

Introducere

Sarcopenia este derivată din cuvintele grecești „sarcos” – carne și „penia” – deficiență, fiind inițial folosită pentru descrierea scăderii masei și funcției musculare în procesul de îmbătrânire. Sarcopenia prezintă sindromul caracterizat prin pierderea progresivă și generalizată a masei și forței

musculare scheletice, o cale importantă care induce fragilitate fizică. În 2010, mai multe grupuri de experți independenți au formulat consensul care definesc sarcopenia ca o condiție caracterizată prin scăderea masei musculare și a funcționalității acesteia. Aceasta este definită printr-o condiție caracterizată prin pierdere progresivă și generalizată

a masei musculare și a forței musculare, cu risc crescut de rezultate negative, cum ar fi dezabilitate fizică, calitate scăzută a vieții (QOL) și deces prematur. Sarcopenia este corelată cu QOL, simptome depresive, tulburări cognitive, translocare bacteriană intestinală și boală cronică renală [1, 2].

Ficatul este considerat organul de bază în metabolismul nutrienților și posedă multiple funcții metabolice importante [1, 3]. La pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, aceste funcții metabolice sunt afectate, manifestându-se printr-o varietate de tulburări nutriționale, cum ar fi malnutriția protein energetică (MPE) sau anomalii musculare [4, 5, 6]. Printre varietatea de anomalii musculare la pacienții cu ciroză hepatică [1, 7], sarcopenia este considerată cea mai comună formă [8, 9]. Sarcopenia se întâlnește la 30-70% dintre pacienții cirofici [1, 2, 3], cu o prevalență mai înaltă la bărbați (61,6%) vs femei (36%). Pierderea masei musculare scheletice este o componentă principală a malnutriției în afecțiunile hepatice [5, 7, 8]. Pierderea totală a masei corporale musculare scheletice afectează progresiv evoluția clinică, prin prezența complicațiilor cirotice, cu rezultate negative și prognostic nefavorabil [1, 5, 7, 8, 9]. Această pierdere progresivă și difuză a masei și forței musculare a mușchiului scheletic, precum și a capacității funcționale scăzute, sunt bine definite și diagnosticate în sarcopenie [1, 5, 6, 8, 10], fiind asociate cu astenia, pierderea ponderală, fragilitatea și epuizarea funcției fizice.

Boala hepatică decompensată este cea mai răspândită afecțiune care poate dezvolta sarcopenie. Aceasta este dependentă de vârstă și provoacă reacții adverse ale funcțiilor fizice și metabolice ale individului, cu creșterea morbidității și mortalității. Boala hepatică avansată, precum ciroza hepatică (CH), este cea mai răspândită afecțiune care poate dezvolta sarcopenie. Există mai multe cauze ale sarcopeniei la pacienții cu CH, cum ar fi:

- malnutriția;
- dereglarea metabolismului proteic datorită utilizării insuficiente ale acestuia ca sursă energetică;
- anorexia cauzată de nivelul ridicat de leptină și factorul de necroză tumorală (TNF - α);
- deficitul hormonal;
- statutul socio-economic scăzut;
- aportul alimentar inadecvat asociat alcoolismului. [1, 11, 12, 13, 14].

Kim și colaboratorii au demonstrat că prezența sarcopeniei în CH este asociată cu un prognostic slab, o rată de supraviețuire mai mică (conform modelului pentru boala hepatică în stadiul final – scorul MELD), cu dezvoltarea și progresarea complicațiilor cirotice [8, 12, 15]. Studiile emergente au demonstrat că sarcopenia, independent de starea funcțională hepatică, este un factor puternic de prognostic și un predictor al mortalității la pacienții cu ciroză [2, 5, 16], printr-un risc mai mare de encefalopatie hepatică [2, 10, 17, 18] și sinecost crescut de sănătate la pacienții care așteaptă transplantul hepatic [18]. Pentru pacienții sarcopenici cu CH, rata medie de supraviețuire la 6 luni este semnificativ mai mică comparativ cu pacienți non-sarcopenici [2, 10, 17, 18, 19]. Până în prezent, scorul Child-Pugh (CP), scorul de evaluare a bolii hepatice în stadiul final

(MELD), scorul MELD-Na și gradientul presiunii venoase hepatice (GPVH) constituie instrumentele reprezentative pentru prezicerea mortalității la pacienții cu ciroză hepatică [2, 10, 13, 17].

Scopul a fost evidențierea unor aspecte noi despre sindromul sarcopenic, precum și abordarea actuală de diagnostic și management a patologiei, la pacienții cu ciroză hepatică.

Material și metode

A fost realizată o analiză a literaturii contemporane, prin intermediul bazelor de date: *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Scopus (Elsevier)*. Cuvântul cheie utilizat a fost *Sarcopenia*. Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică și articolele științifice despre cunoștințele actuale în fiziopatologie, managementul și abordarea tratamentului medical al sarcopeniei. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor speciale furnizate pentru pacienții cirofici.

Rezultate

Definiția sarcopeniei

Societatea Europeană pentru Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) a definit sarcopenia ca un sindrom caracterizat printr-o pierdere progresivă și generalizată a masei musculare scheletice, a forței și funcției acesteia (performanță), cu un risc consecvent de reacții adverse [6, 11]. Acest termen a fost folosit pentru prima dată de către Rosenbegg în a. 1988 [1, 6].

Sarcopenia poate fi *primară* și *secundară*. Sarcopenia *primară* este frecvent legată de procesele de îmbătrânire și precede apariția așa-numitei afecțiuni de fragilitate, o stare de vulnerabilitate cu capacitate și rezervă limitată în sistemele de organe parenchimatoase [14]. Aceasta precede debutul de fragilitate și prevalează în sarcopenia secundară. Sarcopenia *secundară* este o consecință a mecanismelor patogenetice legate de mai multe boli, caracterizată prin lipsa activității fizice sau a deficiențelor nutriționale [2, 14, 20].

Metode de evaluare

Pentru diagnosticarea sarcopeniei se aplică definiția EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*), aceasta fiind definită prin următoarele caracteristici:

- o masă musculară apendiculară raportată la pătratul înălțimii (SMI) < 5,5 kg/m² pentru femei și < 7,26 kg/m² pentru bărbați, evaluate prin DXA (Absorbometria cu raze X cu energie duală).

- rezistență musculară < 20 kg pentru femei și 30 kg pentru bărbați, evaluată cu ajutorul unui dinamometru de mână sau o performanță fizică < 8 puncte pentru testul SPPB (*Short Physical Performance Battery*) sau peste 10-12 secunde la testul *Time up to Go*.

EWGSOP propune o clasificare conceptuală ca *pre-sarcopenie*, *sarcopenie* și *sarcopenie severă*.

1. Etapa de *pre-sarcopenie* se caracterizează prin masa musculară scăzută, în lipsa impactului asupra puterii musculare sau a performanței fizice.

2. Etapa de *sarcopenie* se caracterizează prin scăderea

masei musculare și forței musculare sau performanță fizică redusă.

3. Etapa de *sarcopenie severă* se identifică atunci când sunt îndeplinite toate cele 3 criterii ale definiției (masa musculară scăzută, forța musculară scăzută și performanța fizică redusă).

Sarcopenia este asociată cu un grad înalt de inflamație sistemică, raportată prin creșterea citochinelor pro-inflamatorii (IL-1, IL-6 și TNF α) și dezvoltarea stresului oxidativ, care, concomitent cu disfuncția mitocondrială, manifestă un rol de bază în patogenia sarcopeniei [1, 7, 10, 11, 17].

Boala hepatică decompensată se caracterizează printr-o epuizare musculară, malnutriție și declin funcțional, iar 17-43% dintre pacienții cu CH decompensată dezvoltă fragilitate [5, 10, 18, 19]. Pacienții fragili, în comparație cu cei non-fragili, prezintă scoruri MELD mult mai crescute, niveluri mai scăzute de sodiu și albumină, cu o prevalență mai mare a encefalopatiei hepatice. Acești pacienți, de asemenea, atestă o prevalență mai mare a comorbidităților [10, 12, 15, 16]. S-a constatat că pacienții fragili, cu scorul MELD scăzut (<18), prezintă un risc mai mare de deces în transplant vs cei non-fragili, cu scorul MELD mai crescut. Testarea prealabilă a pacienților cu efectuarea măsurătorilor de fragilitate la scorurile MELD-Na au demonstrat o ameliorare a predictibilității și o scădere a mortalității din lista de așteptare [6, 10, 14, 16].

Pierderea masei musculare scheletice se asociază cu astenia, pierderea ponderală, fragilitatea, epuizarea funcției fizice. Prin urmare, există o suprapunere între fragilitate și sarcopenie.

Conceptul de fragilitate cuprinde 3 procese-direcții care au drept efect apariția unui statut patogenic:

- Scăderea adaptabilității organismului;
- Creșterea fragilizării multiplelor sisteme de organe;
- Apariția comorbidităților care cresc reciproc severitatea.

În prezent, mecanismul etio-patogenic al fragilității nu este clar definit. Modificările care au loc la nivel molecular și celular, în contextul îmbătrânirii, prezintă un interes tot mai mare, iar rezultatele unor studii sugerează că inflamația cronică și activarea sistemului imunitar ar fi un posibil mecanism [1, 6, 14, 21]. În absența unei definiții clare și universal acceptate a fragilității, există 2 abordări utilizate cel mai frecvent: *fragilitatea ca sindrom vs fragilitatea ca entitate*. Fenotipul de fragilitate, descris pentru prima dată de către Fried și colaboratorii (2001) [12, 21], este definit printr-un sindrom clinic dominat de existența a cel puțin 3 dintre cele 5 criterii fenotipice: slăbiciune, epuizare autoraportată, activitate fizică redusă, pierderea nejustificată în greutate (4-5 kilograme în ultimul an), reducerea vitezei la mers. Prezența a cel mult 2 criterii fenotipice definește forma subclinică – pre-fragil, care are un risc crescut pentru fragilitate [1, 6, 21].

Evoluția clinică și mecanismele etiopatogenetice

1. Sarcopenia implică o mortalitate mai mare la pacienții aflați pe lista de așteptare. Prevalența sarcopeniei la adulți în pre- și post TH (transplant hepatic) a variat între 14-78% și 30-100%, respectiv. Factorii importanți de confuzie

privind prevalența/expresia sarcopeniei la adulți și copii sunt: sexul, vârsta, rasa și etiologia bolilor hepatice. Bărbații au o incidență mai mare a sarcopeniei vs femeile, după TH, aceasta datorându-se modificărilor hormonale la femei în perioada de menopauză. Aceste disfuncții pot influența rapid și negativ recircularea proteinelor pe perioade mai scurte decât la bărbați, unde scăderea testosteronului poate induce modificări mai lente [20, 22]. Disfuncțiile hormonale, starea proinflamatorie, malnutriția și modificarea expresiei genelor accelerează pierderea masei și a forței musculare [20, 22, 23]. La adulți, sarcopenia a fost asociată cu o creștere a mortalității postoperatorii, a complicațiilor și infecțiilor, o durată mai lungă a spitalizărilor în UTI (unitatea de terapie intensivă) și dependența de ventilator. În unele studii aceasta a fost raportată la 22-45% dintre pacienții cu CH aflați pe lista de așteptare, cu rate de supraviețuire la 1 an post-transplant de 50-64% în sarcopenie vs 85-94% în non-sarcopenie. Sarcopenia, de asemenea, este asociată cu rezultate clinice mai slabe post-transplant hepatic (de exemplu, rejetul acut, durata spitalizării și mortalitatea), cu o reducere a calității vieții și lipsa independenței funcționale. Studii recent realizate [7, 8, 13] cu privire la predicția mortalității post-TH, au demonstrat că DRM (malnutriția cauzată bolii) și sarcopenia sunt predictorii independenți ai ventilației mecanice mai lungi, perioadei de spitalizare prelungite în unitatea de terapie intensivă și spital, cu o incidență crescută a infecțiilor și mortalitate la 12 luni. La pacienții cu transplant hepatic, infecțiile bacteriene sunt factorii majori ai morbidității, deoarece fragilitatea este asociată cu un risc crescut de rezultate negative. Studii recente au demonstrat că scorul MELD-Na, evaluat la pacienții cu CH decompensată, poate ameliora predictibilitatea scorului MELD. Cu toate acestea, rolul sarcopeniei în alocarea organelor nu a fost niciodată luat în considerare pentru reducerea subestimării MELD în severitatea bolii hepatice la unele categorii de pacienți, spre exemplu femei sau vârstnici [7, 8, 13].

2. Sindromul de fragilitate manifestă o serie de semne și simptome care interferează cu patologia poliorganică existentă. Disfuncțiile endocrine și nivelul crescut al markerilor de inflamație au fost identificate în rândul indivizilor fragili, care asociază boli hepatice decompensate [6, 24]. Astfel, bolile hepatice decompensate pot agrava gradul de sarcopenie și favoriza apariția fragilității, în timp ce prezența fragilității crește gradul de morbiditate și mortalitate a bolilor hepatice [8, 14]. Fiziopatologia fragilității, asociată cu boli hepatice decompensate, implică prezența unui proces de inflamație cronică, ca urmare a unei disfuncții metabolice, cu creșterea stresului oxidativ și a procesului catabolic [14, 22]. Pentru a stabili fragilitatea ca entitate clinică, este necesară includerea factorilor biologici. Principalele procese implicate în apariția fragilității sunt: sistemul imunitar și prezența inflamației cronice, asociate cu sarcopenia – principala componentă a fragilității. De asemenea, este necesar de menționat că prezența osteoporozei dublează riscul de fragilitate [9, 22].

Patogenia sarcopeniei în CH implică 3 cauze principale: *aportul alimentar inadecvat, tulburările metabolice și malabsorbția*. Ciroza hepatică este o stare catabolică în care degradarea proteinelor musculare depășește sinteza,

rezultând în sarcopenie, definită prin rate mai mari de complicații cirotice (de exemplu, encefalopatie hepatică, infecții bacteriene), spitalizări repetate și mortalitate prematură. Majoritatea pacienților cu CH decompensată urmează o dietă cu aport energetic redus [4, 5, 11]. O serie de mecanisme patogenetice au fost descrise anterior, aceasta fiind frecvent cauzată de dezechilibrul fluctuației de proteine [4, 11, 17]. Masa musculară este menținută printr-un echilibru între sinteza și descompunerea proteinelor, precum și prin capacitatea sa regenerativă. În CH, scăderea aportului energetic agravează degradarea sintezei musculare și favorizează creșterea proteolizei musculare cauzată de depozitele scăzute de glicogen, printr-o necesitate crescută de gluconeogeneză [1, 6, 11, 12]. Mai mulți factori contribuie la creșterea gluconeogenezei, ca urmare a cirozei hepatice [6, 8, 23]. Datorită scăderii depozitelor de glicogen și creșterii gluconeogenezei, metabolismul energetic este modificat: de la carbohidrați, oxidare lipidică și până la insulinorezistență [6, 8, 23]. Rezistența la insulină se caracterizează în principal prin rezistența la insulina periferică în mușchiul scheletic și țesutul adipos, în timp ce absorbția glucozei în ficat este normală [6, 9, 24]. Țesuturile care sunt dependente de glucoză vor avea nevoie de gluconeogeneză din aminoacizi, deoarece acizii grași nu pot fi utilizați pentru acest proces. La pacienții cu ciroză hepatică decompensată, intoleranța la glucoză este predictorul independent de mortalitate la 30 de zile [8, 14]. Reducerea aportului energetic a fost corelat cu o prevalență mai mare a sarcopeniei, printr-o capacitate limitată de regenerare și recuperare a stării funcționale hepatice prelungite [7, 6, 9]. Alți factori responsabili pentru aportul alimentar inadecvat sunt grețurile, sațietatea timpurie, inapetența. Acest lucru poate fi explicat prin prezența ascitei, nivelul de leptină și factorul de necroză tumorală α (TNF- α), grasos, perturbările motilității intestinale și suprapopularea bacteriană excesivă a intestinului subțire, hipertensiunea portală. Restricția de sodiu, scăderea aportului alimentar, postul iatrogen pe perioadele spitalizării – toți acești factori contribuie la agravarea aportului alimentar scăzut [6, 14].

Malnutriția favorizează apariția sarcopeniei și, implicit, a fragilității [1, 7, 9]. Declinul rapid al indicelui de masă corporală se consideră factorul predictiv al deteriorării funcționalității prin pierderea autonomiei, prezența bolii cronice decompensate și, implicit, cu prognostic nefavorabil. Dereglarea metabolismului macronutrienților se consideră mecanismul de bază care contribuie la DRM în ciroza hepatică [1, 4, 14, 20]. În CH decompensată, starea catabolică se caracterizează printr-un dezechilibru dintre două grupuri de aminoacizi plasmatici:

- aminoacizi cu lanț ramificat (AALR: valină, leucină, izoleucină)
- aminoacizi aromatici (AAA: tirozină, fenilalanină, triptofan) [2, 4, 11].

Pacienții cu CH prezintă modificări serice caracteristice scăderii AALR și creșterii AAA (fenilalanină, tirozină și triptofan). Creșterea nivelului de AAA sedatorează capacitatea ficatului bolnav de a metaboliza acești aminoacizi. La pacienții cu ciroză, în timpul procedurilor, concentrațiile plasmatice de AALR scad cu 20-35%, comparativ cu subiecții sănătoși.

Sursa primară a aminoacizilor pentru gluconeogeneză este proteoliza mușchiului scheletic, care generează atât AALR cât și AAA. În progresia cirozei hepatice, epuizarea AALR inhibă sinteza proteică [2, 4, 5]. Acest lucru implică creșterea catabolismului și atrofiei musculare [2, 3, 11]. În mecanismul de apariție a sarcopeniei are loc înlocuirea fibrelor musculare striate cu celule grăsoase și creșterea fibrozei în miocite. De menționat că infecțiile favorizează creșterea catabolismului proteic prin hiperproducerea citokinelor și a altor mediatori ai inflamației, care activează proteoliza și creșterea oxidării AALR [2, 5, 6, 11]. Studii recente au raportat că persoanele vârstnice necesită o cantitate mult mai mare de AALR pentru ameliorarea metabolismului muscular vs persoanele tinere [2, 6, 11]. AALR sunt sursa de azot pentru sinteza glutamatului, care detoxifică amoniacul din mușchiul scheletic, precum și substratul esențial pentru sinteza de proteine a întregului organism [2, 11]. Hiperamonia scade nivelurile de AALR din plasmă și mușchi [2, 18]. Cel mai cunoscut factor care contribuie la sarcopenie în ciroza hepatică se consideră hiperamoniemia [2, 6, 11]. Cantitățile excesive de amoniac, în condiții fiziologice normale, sunt înlăturate aproape exclusiv de către ficat, fie prin sinteza ureei de către hepatocitele periportale, fie prin conversia în glutamină de către enzima glutaminsintetaza (GS), localizată în hepatocitele perivenoase. În bolile hepatice cronice, acest trafic de amoniac suferă modificări. În aceste cazuri, mușchiul scheletic preia rolul important de înlăturare a amoniacului și, spre deosebire de ficat, acest proces are loc exclusiv prin sinteza glutaminei, din moment ce celulele musculare nu sintetizează enzimele ciclului ureei. Dovezile pentru această trecere metabolică – din ficat la mușchiul scheletic, sunt bazate pe rezultatele cercetărilor științifice ale pacienților cu insuficiență hepatică cronică. Se formează un cerc vicios prin care hiperamoniemia provoacă leziuni musculare (sarcopenie) care limitează capacitatea mușchilor de a-și îndeplini rolul alternativ de diminuare a amoniacului în boala hepatică cronică. Prin urmare, hiperamoniemia contribuie la sarcopenie prin axul ficat-mușchi [2, 4, 6, 11, 24]. Deoarece ciroza hepatică implică scăderea capacității ficatului la detoxifierea amoniacului, mușchiul scheletic manifestă rolul compensator în metabolismul și clearance-ul amoniacului [8, 9, 14]. Mușchiul conține enzima glutaminsintetaza, care contribuie la inactivarea amoniacului, prin aceasta compensând metabolismul amoniacului în bolile hepatice cronice. Prin urmare, sarcopenia grăbește dezvoltarea encefalopatiei hepatice. Unul din principalele mecanisme care stau la baza sarcopeniei în ciroză sunt nivelurile crescute de miostatină. Cauza nivelurilor crescute de miostatină este incertă, o ipoteză fiind nivelurile ridicate de amoniac, care sunt frecvent întâlnite în bolile hepatice decompensate, acestea stimulând expresia miostatinei. [15, 16, 21].

Malabsorbția este un alt mecanism important care provoacă malnutriție și sarcopenie. Există mai mulți factori care contribuie la malabsorbția nutrienților la pacienții cu ciroză hepatică [6, 8, 9]. Aceștea includ insuficiența pancreatică datorată pancreatitei cronice alcoolice, sindromul de colestază, diareea cauzată de administrarea de lactuloză, antibiotice, diuretice, colestiramină,

administrarea drogurilor. Sindromul de colestaza contribuie la malabsorbția nutrienților [2, 8, 23], acesta fiind cauzat de perturbarea fluxului biliar, provocat de absența bilei în intestin și acumularea toxică a acizilor biliari [1, 3, 5]. Maladiile colestatice biliare, cum ar fi colangita biliară primară (CBP) și colangita sclerozantă primară (CSP), cauzează o disfuncție în metabolismul și secreția acizilor biliari, care provoacă malabsorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile [2, 3, 11]. La pacienții subnutriți, cu CH, malabsorbția lipidelor a fost frecvent raportată [3, 11]. Perturbările metabolismului acizilor biliari afectează sinteza [3, 5, 11] și absorbția limfatică a acizilor grași cu lanț lung [2, 3, 4, 11], necesari pentru digestia grăsimilor și absorbția vitaminelor liposolubile [2, 15]. Translocarea bacteriană și inflamația sistemică, de asemenea, contribuie la pierderea consecventă a masei musculare la pacienții cu CH. Pacienții cu boli hepatice cronice prezintă modificări în motilitatea intestinală, ceea ce implică dezvoltarea dispepsiei funcționale [2, 5, 10]. Modificările microbiomului intestinal sunt mult mai exprimate la pacienții cu ciroză hepatică decompensată [2, 10]. Mai mult, afectarea funcției exocrine pancreatice în ciroza hepatică alcoolică, de asemenea, este asociată cu dereglări ale microbiomului intestinal, care cauzează un efect mult mai puternic la consumul de alcool vs alți factori alimentari [2, 5, 10].

Deși mecanismul sarcopeniei în CH decompensată nu este clar definit, unele criterii, precum nivelul scăzut de AALR, testosteronul, hormonul de creștere sau autofagia musculară, hiperamoniemia sunt considerați factori potențiali ce contribuie la aceasta [2, 4, 10].

Managementul sarcopeniei

Sarcopenia în ciroza hepatică nu poate fi explicată complet printr-un simplu DRM, fiind dificilă de tratat, și, actualmente, nu există terapii eficiente dovedite pentru prevenirea sau restabilirea sarcopeniei [4, 12, 23]. Pacienții care sunt expuși riscului de malnutriție pot fi identificați prin mai multe instrumente notabile posibile. S-a demonstrat că volumul muscular are o corelație puternică cu performanța fizică, cum ar fi viteza la mers, forța musculară și rezistența la miner [12, 23, 24]. Gestionarea sarcopeniei implică o abordare multifactorială; cu accent specific pe stilul de viață, nutriție, exerciții fizice și farmacoterapie adjuvantă. Aceasta se bazează pe funcția musculară și poate fi evaluată folosind obiective ușor de aplicat: distanța la mers pe jos de 6 minute (6MWD) sau testul de exercițiu cardiopulmonar (CPET). Scorul *Royal Free Hospital-nutritional prioritizing instrument* (RFH-NPT) poate fi utilizat pentru diagnosticarea decompensării clinice, severității bolii (scor Child Pugh, scor MELD) precum și a complicațiilor clinice (ascita, sindromul hepatorenal, EH (encefalopatie hepatică)). Testele suplimentare, cum ar fi *testul de mers pe jos de 6 minute*, *Timed Up and Go*, *statul în picioare sau testele de urcare a scărilor*, pot fi utilizate pentru determinarea performanței fizice [4, 12, 23], dar sunt mai dificile de realizat la indivizii cu ascită avansată (B-C). Aceste teste sunt benefice pentru identificarea deficitelor funcționale musculare la adulții cu sarcopenie severă. Pentru identificarea pacienților cu risc

de deces în pre-TH, trebuie luată în considerare *calcularea distanței de mers pe jos de 6 minute* (6MWD) combinată cu aprecierea scorului MELD. 6MWD este un predictor excelent independent al morbidității și mortalității [17, 21, 23]. Aceasta se bazează pe funcția musculară și poate fi evaluată folosind 6MWD, sau testul de efort cardiopulmonar (CPET), un test mai costisitor, cu o perioadă mai îndelungată în timp, ce necesită echipamente costisitoare și o interpretare a specialistului. Testul de 6MWD mai < 250 m reprezintă o funcție musculară slabă / test de efort și este asociat cu o creștere de 2 ori a mortalității la pacienții aflați pe lista de așteptare a TH. Fiecare scădere cu 100 m a testului de 6MWD reprezintă o creștere de aproximativ 50% a mortalității de pe lista de așteptare, independent de severitatea bolii hepatice, etiologia cirozei, consumul de alcool și a fumatului [17, 21, 23].

Indicele de fragilitate hepatică (IFH) prezintă o variabilă continuă specifică bolii hepatice, care înlocuiește viteza mersului cu HGS (*rezistența la mâner*), și este subcaracterizat în câteva categorii: *fragil* (> 4,4), *pre-fragil* (3,2 - 4,4) și *robust* (< 3,2). IFH până în prezent este cea mai bine studiată măsurătoare de ambulator pentru aprecierea forței și funcției musculare (componente cheie ale fragilității) în cadrul TH și este un predictor independent al mortalității în pre- și post-transplant hepatic. Aceasta se bazează pe funcția musculară și poate fi evaluată folosind 6MWD, sau CPET, un test mai costisitor cu o perioadă mai îndelungată de timp, ce necesită echipamente costisitoare și o interpretare a specialistului [17, 21, 23].

Indicii antropometrici, cum ar fi IMC (indice de masă corporală), se consideră un indicator slab al stării nutriționale la pacienții cu CH, deoarece nu diferențiază masa musculară de țesutul adipos [5, 10]. Examinările utilizate pentru evaluarea stării nutriționale (indexul de masă corporală (IMC) sau evaluarea subiectivă globală (SGA)), nu au o semnificație prognostică [5, 10]. Mai mult, în prezicerea mortalității, capacitatea scorului MELD a crescut semnificativ când a fost combinat cu măsurarea grosimii mușchilor scheletici. Tehnicile de tomografie computerizată (CT) sunt capabile să evalueze și să diferențieze toate țesuturile corpului, fiind considerate standardul de aur pentru investigarea modificărilor musculare și a țesutului adipos [8, 24]. Măsurătorile secțiunii transversale la a treia (L3) și/sau a patra (L4) vertebră lombară sunt direct corelate cu masa musculară a întregului corp [8, 14, 24]. Cea mai frecvent utilizată metodă de diagnosticare a sarcopeniei în CH este indicele mușchiului scheletic L3, diagnosticată cu mai multă precizie vs indicii antropometrici, măsurătorile funcționale și scanarea cu raze X cu energie duală (DEXA) [20]. Însă, utilizarea tehnicilor CT este limitată de costurile ridicate și de expunerea la radiații. Deși s-a raportat că DEXA și BIA (*Bioimpedance Analysis*) supraestimează masa musculară datorită probabilității unei hidratări constante a țesuturilor, utilizarea acestor metode poate fi justificată clinic pentru evaluarea sarcopeniei atunci când CT / RMN sunt indisponibile, prin utilizarea testelor validate și ușor de realizat, precum *rezistența la mâner* (HGS) și *testele stand-to-stand*, care permit evaluarea forței musculare [8, 14, 23, 24].

Prevalența sarcopeniei în CH variază între 25-70%, fiind mai mare *vs* alte boli gastrointestinale, cu o consecință a tulburărilor metabolice cauzate de insuficiența hepatică. Aceasta variază în funcție de diagnostic, instrumentele utilizate și de severitatea bolii hepatice subiacente. Creșterea ratelor de sarcopenie examinate prin CT este observată concomitent cu agravarea severității bolii hepatice și este definită de scorul Child – Pugh (astfel rata de sarcopenie în scorul Child – Pugh A este 10%; B - 34%; C - 54%). [1]

Studii recente au demonstrat că sarcopenia, independent de funcția hepatică, este un factor puternic de pronostic și predictor al mortalității la pacienții cu ciroză hepatică, cu risc crescut de encefalopatie hepatică și o creștere a costurilor legate de sănătate la pacienții care așteaptă transplantul hepatic. Aceasta este direct corelată cu rate mai mici de supraviețuire la pacienții cu hepatocarcinom celular (HCC). Sarcopenia implică o mortalitate mai mare la pacienții aflați pe lista de așteptare. În unele studii aceasta a fost raportată la 22-45% dintre pacienții cu CH pe lista de așteptare, cu rate de supraviețuire la 1 an post-transplant de 50-64% în sarcopenie *vs* 85-94% în non-sarcopenie. Prevalența sarcopeniei la adulți în pre- TH variază între 14-78% și respectiv 30-100%. În post TH. [5]

Polipragmazia crește factorul de risc pentru sarcopenie [4, 7, 17, 18, 21]. S-a demonstrat că polipragmazia direct corelează cu bolile cronice decompensate cu comorbidități și implică creșterea ratei spitalizărilor, reducerea capacității de activitate fizică zilnică, provoacă tulburări cognitive și mortalitate [7, 8, 13]. Suprasolicitarea cu diuretice, utilizată pe larg la pacienții cu CH decompensată, a fost asociată cu pierderea accelerată a masei musculare care induce sarcopenie [4, 7, 13, 18, 19].

La pacienții cu transplant hepatic, infecțiile bacteriene sunt un factor major al morbidității, deoarece fragilitatea este asociată cu un risc crescut de rezultate negative postoperatorii și un impact negativ asupra capacității individului de a fi independent [13].

Sarcopenia, independent de starea funcțională hepatică, poate explica unele criterii de supraviețuire în pre- și post-TH, aceasta fiind asociată cu creșterea mortalității postoperatorii, complicațiilor, prezența infecțiilor, printr-o durată prelungită a spitalizării în terapia intensivă și dependență de ventilator. Cu toate acestea, există date limitate referitor la efectele sarcopeniei asupra riscului de infecții, stării funcționale pulmonare în pre-TH [17, 18, 21].

Mortalitatea post- transplant este asociată nu numai prin prezența disfuncțiilor hepatice anterioare transplantului, ci și cu alți factori, cum ar fi: caracteristicile primitorului, donatorului, experiența și cunoștințele echipei de transplant, complicațiile imprevizibile postoperatorii [7, 8, 21, 24]. Astfel, putem concluziona că scorurile MELD în pre-transplant prezintă un impact redus asupra supraviețuirii în post transplant [7, 8, 12, 21, 24].

Activitatea fizică se consideră factorul determinant important al anabolismului muscular la majoritatea pacienților cu CH decompensată, în special cei de pe listele de așteptare pentru transplant sunt persoane sedentare [8, 18]. Exercițiile fizice prezintă un impact asupra capacității

cardiovasculare, creșterii masei musculare și a sintezei proteice musculare. Programele de exerciții fizice la pacienții cirofici trebuie să cuprindă o combinație de exerciții aerobice (3 zile/săptămână) și de rezistență (2 zile/săptămână) efectuate la o intensitate moderată (de exemplu, în absența dispneei, dar capabil pentru a vorbi), să fie monitorizate de la distanță în propria casă a pacientului. De menționat, că optimizarea calității somnului și ameliorarea stării psihice este esențială pentru ameliorarea rezervei fiziologice și a sănătății musculare. Este important comportamentul pacientului și necesitatea unui suport psihologic pentru aderarea la management. Managementul trebuie adaptat la cerințele specifice ale pacientului, să se concentreze pe aportul ridicat de proteine, o oră fixă și regulată a mesei (inclusiv gustarea pe timp de seară), exerciții combinate, consiliere psihologică și optimizarea bolii hepatice de bază (inclusiv terapia de scădere a amoniacului). La pacienții cu ciroză hepatică, activitatea fizică efectuată regulat este considerată o strategie importantă pentru prevenirea, ameliorarea sau restabilirea sarcopeniei și complicațiilor sale [7, 18, 19, 20]. Studiile recente referitor la bolile cronice hepatice, dovezile clinice și experimentale pentru beneficiul exercițiilor fizice în ciroză hepatică, sunt promițătoare [24]. La pacienții cu CH este recomandat mersul pe jos aproximativ 30 de minute de 4 ori pe săptămână, concomitent cu antrenamentul fizic de rezistență (2-3 ori pe săptămână), în caz de toleranță și în lipsa contraindicațiilor. Ghidurile de exerciții fizice pentru acești pacienți recomandă cel puțin 1 oră pe săptămână de exercițiu moderat, cu evitarea exercițiilor de activitate intensă (la necesitate).

Proteinele sunt o componentă importantă pentru pacienții cu ciroză și este absolut esențial să se evite malnutriția calorică proteică (PCM). Managementul nutrițional include un aport ridicat de proteine (1,2-2,0 g/kg/zi), 2-3 mese pe zi și o gustare seara târziu (50 g de carbohidrați) pentru protejarea împotriva catabolismului proteic și înfometării accelerate. S-a demonstrat că o gustare seara târziu, cu un conținut complex de carbohidrați și proteine, mărește echilibrul azotului printr-o reducere minimă a degradării musculare în timpul somnului la pacienții cu CH decompensată [23]. Ghidurile actuale de practică clinică recomandă un aport energetic de 25-35 kcal/kg/zi în ciroză compensată (Child – Pugh A) și 30-35 kcal/kg/zi în ciroză decompensată (Child – Pugh B – C). Suplimentar, se recomandă un aport de proteine de 1,2-1,5 g/kg/zi în ciroză compensată, aceasta fiind crescută până la 2,0 g/kg/zi în cazurile mai severe de decompensare (de exemplu, în efectuarea paracentezelor frecvente pentru ascita refractară sau encefalopatie hepatică). Aderarea la o dietă mediteraneană poate reduce riscul de fragilitate, deoarece aceasta poate fi reversibilă printr-un aport adecvat de proteine sau prin exerciții fizice regulate și intervenții cognitive. Dar, dieta mediteraneană favorizează riscul agravării funcției renale. Prin urmare, pacienților cu disfuncții renale minime se recomandă administrarea proteinelor standard, iar pacienților cu afecțiuni renale cronice severe este recomandat un aport de proteine de 0,6 - 0,7 g/kg/zi. Regimul alimentar al pacientului cirotic constă în respectarea unei diete cu restricții frecvente, deseori

cu limitări de sodiu, frecvent indicate irațional în cazul restricției de proteine [11]. O complicație majoră a cirozei decompensate se consideră encefalopatia hepatică, cu o incidență de 30–50% [7, 8, 18, 19, 20]. Restricțiile de proteine în timpul exacerbărilor acute de encefalopatie hepatică sunt recomandate, deoarece aceasta crește catabolismul proteic și nu prezintă avantaj clinic. Însăși encefalopatia hepatică contribuie la anorexie, dificultăți de înghițire și/sau masticatie, acces limitat la alimente și apetit scăzut. Prin urmare, în CH mai mulți factori contribuie la reducerea aportului nutritiv oral, inclusiv anorexia, disgeuzia, greață, durerile abdominale și balonarea [8, 19, 20].

Datorită complicațiilor cirozei, pierderea de proteine și minerale constituie o afecțiune clinică obișnuită în ESLD. Acestea pot fi agravate sau chiar cauzate de deficiența micronutrienților, precum Zincul și Magneziul. Este importantă abordarea deficienței micronutrienților, cum ar fi vitamina D, K, A, care se dezvoltă în sindroamele colestactice. Printre obiectivele principale la acești pacienți se consideră evitarea pierderii ponderale (intenționată sau neintenționată), menținerea greutății corporale și aderarea la o dietă bogată în macro- și micronutrienți. Sinteza proteinelor, indusă de efort, se datorează stimulării vasodilației cu livrarea nutrienților către mușchi, demonstrând prin aceasta că exercițiile de rezistență sunt destul de eficiente pentru restituirea pierderii musculare și sinteza scăzută a proteinelor musculare. Studii recente promițătoare s-au efectuat în vederea administrării AALR, acestea fiind recomandate în utilizarea ameliorării sintezei proteice musculare. Tratamentul cu AALR reduce ratele medii de spitalizare; ameliorează parametrii nutriționali, testele funcționale hepatice, calitatea vieții și anorexia. Suplimentarea alimentară cu AALR ameliorează starea funcțională a mușchiului scheletic și prognosticul pacienților cu ciroză hepatică [4, 14, 19, 24]. S-a constatat că aportul de AALR combinat cu exercițiile fizice poate ameliora forța musculară a membrilor inferioare cu o eficiență mai mare chiar și la pacienții vârstnici fragili [4, 14, 23, 24]. Deoarece AALR sunt implicați în sinteza proteinelor la pacienții cu CH, aceștea pot contribui la ameliorarea stării nutriționale și la o calitate mai bună a vieții. Studii recente au demonstrat că suplimentele AALR pot îmbunătăți forța musculară, însă efectul asupra mortalității, calității vieții și parametrilor nutriționali nu a fost confirmat. S-a demonstrat că suplimentarea cu AALR ameliorează encefalopatia hepatică minoră și masa musculară. Printre AALR, leucina se consideră una din cele mai promițătoare în creșterea sintezei proteinelor musculare. Leucina activează direct mTORC1, care stimulează sinteza proteinelor și scade autofagia, ambele cu potențial de ameliorare a masei musculare. Rezultatele preliminare la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică demonstrează că suplimentele de AALR îmbogățite cu leucină sunt capabile să restabilească perturbările moleculare din mușchii scheletici. Cu toate acestea, deficitul confirmat sau suspectat clinic trebuie tratat în baza indicațiilor și recomandărilor acceptate de consensus [2, 6, 11, 14, 22, 23, 24].

Prin urmare, pentru ameliorarea sarcopeniei se recomandă o combinație de exerciții de rezistență la greutatea corporală și aerobică. Farmacoterapia (de exemplu, vitamina

D, testosteronul la bărbați) și agenții experimentali (de exemplu, inhibitori ai miostatinei) sunt opțiuni terapeutice promițătoare în viitor, dar necesită studii suplimentare. Unele studii atestă, că rifaximina ar reduce nivelurile de miostatina cu ameliorarea nivelului de amoniac seric, eliberând AALR utilizat pentru masa musculară, însă pentru validarea utilizării rifaximinei în tratamentul sarcopeniei sunt necesare cercetări suplimentare. Deși mecanismul sarcopeniei în ciroză nu este clar definit, unele criterii, precum nivelul scăzut de AALR, de testosteron, a hormonului de creștere sau autofagie musculară, hiperamoniemia sunt considerați factori potențiali ce contribuie la aceasta [2, 3, 4, 10].

Identificarea timpurie de rutină, prin evaluări, observații clinice și imagistice ușor aplicabile, este o parte integră a evaluării pacienților cu ciroză. Deoarece transplantul de ficat rămâne singurul tratament pentru pacienții cu ciroza decompensată, recunoașterea și gestionarea timpurie a sarcopeniei este un aspect critic al evaluării acestor pacienți. Managementul sarcopeniei necesită adaptat cerințelor și specificului fiecărui pacient, concentrându-se pe aportul ridicat de proteine, mese regulate (inclusiv gustare nocturnă), exerciții fizice combinate, consiliere psihologică și optimizarea bolii hepatice de bază (de exemplu terapie de scădere a amoniacului). În plus, optimizarea calității somnului și bunăstarea psihologică (diverse tehnici de atenție și relaxare) este esențială în ameliorarea sănătății fiziologice și a rezervei musculare. Deaceia este foarte importantă recunoașterea etapelor de sarcopenie, care vor contribui la selectarea tratamentelor și stabilirea unor obiective adecvate de recuperare medicală.

Concluzii

1. Sarcopenia este frecventă la pacienții cu CH decompensată (30-70%), fiind prevalentă la bărbați (61, 6%) vs femeii (36%), este dependentă de sex, vârstă, rasă și etiologia bolii hepatice.

2. Sarcopenia în CH decompensată este un factor puternic de prognostic și predictor al mortalității la pacienții cu complicații (EH, PBS (peritonita bacteriană spontană), disfuncții renale și sindroame colestactice) și la cei care așteaptă transplantul hepatic. Pacienților este recomandat tratament etiopatogenetic al bolii hepatice de bază, evitarea polipragmaziei, suprasolicității cu diuretice și medicamentelor nefro- și hepatotoxice.

3. Pentru diagnosticarea și tratamentul sarcopeniei la pacienții cu CH decompensată este recomandată evaluarea clinico-biochimică periodică (st. Child Pugh B > 9, scorurile MELD-Na), cu aprecierea măsurătorilor de fragilitate prin utilizarea Scorului *Royal Free Hospital-nutritional prioritizing instrument* (RFH-NPT).

4. Indexul de fragilitate hepatică (IFH) este cea mai bine studiată metodă de măsurare în condiții de ambulator pentru aprecierea forței și funcției musculare (componente cheie ale fragilității) în cadrul TH, fiind un predictor independent al mortalității în pre- și post-transplant hepatic. Cea mai eficientă metodă de diagnosticare a sarcopeniei în CH este indicele mușchiului scheletic L3, apreciat prin CT și diagnosticat cu mai multă precizie vs celelalte măsurători.

5. Pentru gestionarea sarcopeniei severe, determinarea performanței fizice și identificarea deficiențelor funcționale musculare la pacienții cu sarcopenie severă în CH sunt recomandate teste suplimentare: *testul de mers pe jos de 6 minute*, *Timed Up and Go*, *statul în picioare sau testele de urcare a scărilor*.

6. Pentru identificarea sarcopeniei la pacienții cu risc de deces în pre-TH, se recomandă calcularea 6MWD combinată cu scorul MELD.

7. Managementul sarcopeniei la pacienții cu CH include un complex de programe de exerciții fizice: exerciții aerobice combinate (3 zile/săptămână) și de rezistență (2 zile/săptămână) efectuate la o intensitate moderată; optimizarea calității somnului, ameliorarea stării psihice cu îmbunătățirea rezervei fiziologice și a sănătății musculare.

8. Managementul sarcopeniei la pacienții cu CH trebuie adaptat cerințelor specifice ale pacientului, prin gestionarea aportului energetic de 25-35 kcal/kg/zi în CH compensată

(Child – Pugh A) și 30-35 kcal/kg/zi în CH decompensată (Child – Pugh B – C); al aportului proteic de 1,2-1,5 g/kg/zi în CH compensată, cu creșterea acestuia până la 2,0 g/kg/zi în cazurile mai severe de decompensare; exerciții combinate, consiliere psihologică și evaluarea bolii hepatice de bază (monitorizat de către medicul de familie și gastroenterolog).

9. Este recomandată suplimentarea cu AALR la pacienții cu CH decompensată, care contribuie la reducerea ratelor de spitalizare, ameliorează parametrii nutriționali, testele funcționale hepatice, calitatea vieții și anorexia, encefalopatia hepatică minoră și masa musculară. Este recomandată suplimentarea cu vitamine D, K, A la pacienții cu sindrom colestatic.

10. Recunoașterea timpurie a etapelor de sarcopenie la pacienții cu CH decompensată este foarte importantă, deoarece va permite depistarea cât mai precoce a sarcopeniei și va contribui la selectarea corectă a tratamentelor cu stabilirea unor obiective adecvate de recuperare medicală.

Bibliografie

1. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):489-492. doi:10.7861/clinmed.2020-0089
2. Dhaliwal A, Towey J, Lord JM, Armstrong M, Elsharkawy AM. Nutrition in liver cirrhosis: a case-based overview. *Frontline Gastroenterol*. 2019;11(2):155-161. Published 2019 Sep 10. doi:10.1136/flgastro-2018-101121
3. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-1244. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70 (1):172-193. doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024.
5. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl*. 2019;25(9):1422-1438. doi:10.1002/lt.25591
6. Calapod OP, Marin AM, Tribus LC, Fierbințeanu-Braticevici C. Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Romanian Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 2019;2(2):125-129.
7. Butterworth RF. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 2019: 8182195. Published 2019 Apr 28. doi: 10.1155/2019/8182195
8. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3533-3562. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.001
9. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):845-859. doi:10.1007/s00535-019-01605-6
10. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36 (1):49-64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004
11. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990. Published 2017 Oct 24. doi: 10.1371/journal.pone.0186990
12. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med*. 2016;55(8):863-870. doi:10.2169/internalmedicine.55.5676
13. Roshni PR, Francis T. Risk factors for mortality in liver transplant recipients. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2016;40(2):68-70.
14. Ponziani FR, Gasbarrini A. Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):681-691. doi:10.2174/1389203718666170428121647
15. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(7):e102. Published 2015 Jul 16. doi:10.1038/ctg.2015.31
16. Hanai T, Shiraki M, Miwa T, et al. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2019;49(1):82-95. doi: 10.1111/hepr.13244
17. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):427-437. doi:10.1007/s00535-017-1370-x
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601.
19. Dam G, Sørensen M, Buhl M, et al. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(8):674-680.

20. Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis-Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*. 2020;12(2):547. Published 2020 Feb 20. doi:10.3390/nu12020547
21. Van Jacobs AC. Frailty Assessment in Patients with Liver Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(3):121-125. Published 2019 Oct 9. doi: 10.1002/cld.825
22. Thasneem S, Yedu Krishnan SS, Roshni PR, Sadasivan S (2020) A Review on Frailty in Patient with Liver Cirrhosis and its Management. *J Liver* 9: 241. doi: 10.35248/2167-0889.20.9.241 <https://www.longdom.org/open-access/a-review-on-frailty-in-patient-with-liver-cirrhosis-and-its-management.pdf>
23. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485–521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
24. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(9):988–1000. doi: 10.1111/apt.15491

Recepționat – 01.06.2021, acceptat pentru publicare – 26.11.2021

Autor corespondent: Natalia Taran, e-mail: natalia.taran@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Articolul a fost elaborat privind implementarea Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Citare: Taran N, Lupașco I, Dumbrava V-T, Vengher I, Chirvas E, Harea G, Ghelmici T. Sarcopenia în ciroza hepatică [Sarcopenia in liver cirrhosis]. *Arta Medica*. 2021;80(3):25-33.