

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Sarkopenija ir kepenų cirozė  
Sarcopenia and Liver Cirrhosis**

**Kristina Ketlėriūtė, VI kursas, 7 gr.**

**Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Dr. Ilona Savlan

Klinikos vadovas

Prof. dr. Kęstutis Strupas

2024-05-10

Studento elektroninio pašto adresas: kristina.ketleriute@gmail.com

## TURINYS

SANTRAUKA .....	3
SUMMARY .....	4
SANTRUMPOS .....	5
ĮVADAS .....	6
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA .....	6
SARKOPENIJOS PATOGENEZĖ KEPENŲ CIROZĖS FONE .....	7
Mitybos nepakankamumas .....	7
Su kepenų ciroze susiję veiksniai .....	7
Kitos sistemos .....	9
Fizinis neaktyvumas .....	10
Aplinkos/ organizaciniai faktoriai .....	10
SARKOPENIJOS ĮTAKA SERGANČIŲJŲ KEPENŲ CIROZE PROGNOZEI .....	11
SARKOPENIJOS DIAGNOSTIKA .....	11
Skeletinio raumens stiprumo matavimas .....	13
Skeletinio raumens kiekio/kokybės matavimas .....	14
Fizinės funkcijos matavimas .....	15
Sarkopenijos diagnozavimo ribos .....	15
SARKOPENIJOS GYDYMAS .....	16
Mityba ir papildai .....	16
Fizinis aktyvumas ir mankšta .....	18
Hormonų terapija .....	18
Hiperamonemijos mažinimas .....	18
Kepenų cirozės gydymas .....	19
IŠVADOS .....	19
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	21

## SANTRAUKA

**Darbo tikslas:** Atlikti literatūros apžvalgą apie sarkopenijos ir kepenų cirozės sąveiką, sarkopenijos diagnostinius ir gydymo metodus.

**Darbo metodai:** Literatūros paieška buvo vykdoma „Pubmed“ duomenų bazėje pasitelkiant raktažodžius. Buvo analizuojami sarkopenijos diagnostikos, su ciroze susijusių patofiziologinių mechanizmų ir gydymo bei sarkopenijos, kaip prognostinio faktoriaus cirozei, straipsniai.

**Rezultatai:** Sarkopenija ir kepenų cirozė yra glaudžiai patofiziologiniais mechanizmais susijusios būklės. Sarkopenijai įtaką daro mitybos nepakankamumas, cirozės metu pakitęs metabolizmas, sukelta hiperamonemija. Kepenų cirozės sunkumas nulemia didesnę tų mechanizmų pasireiškimą, taigi koreliuoja ir su sarkopenijos dažniu. Sarkopenija sergančiųjų ciroze prognozę veikia neigiamai – didina mirtingumą net 2,6 karto ir pasižymi dažnesnėmis ir ilgesnėmis hospitalizacijomis. Sarkopeniją reikėtų tirti visiems pacientams, kuriems nustatytas mitybos nepakankamumas ar didelė jo rizika, o gydymas remiasi tinkamos mitybos užtikrinimu, fiziniu aktyvumu ir pačios cirozės terapija.

**Išvados:** Sarkopenija ir cirozė viena kitą labai veikiančios ligos. Dėl didelio prognostinio poveikio kepenų cirozės išgyvenamumui, sarkopenijos turėtų būti stengiamasi išvengti taikant tinkamą mitybą arba laiku diagnozuoti ir taikyti tinkamus gydymo metodus.

**Raktažodžiai:** Sarkopenija, Kepenų cirozė, Hiperamonemija, Mitybos terapija, Raumenų masė, Mankšta.

## SUMMARY

**Purpose:** To conduct a literature review on the interplay between sarcopenia and liver cirrhosis, diagnostic methods of sarcopenia, and treatment options.

**Methods:** The literature search was conducted in the PubMed database using keywords. Articles on sarcopenia diagnosis, pathophysiological mechanisms related to cirrhosis, treatment, and articles on sarcopenia as a prognostic factor for cirrhosis were analysed.

**Results:** Sarcopenia and liver cirrhosis are closely related conditions with shared pathophysiological mechanisms. Among the identified pathophysiological mechanisms are malnutrition, altered metabolism during cirrhosis, and hyperammonaemia. The severity of liver cirrhosis determines a greater manifestation of these mechanisms, thus correlating with the frequency of sarcopenia. Sarcopenia negatively affects the prognosis of cirrhosis patients, increasing mortality by up to 2.6 times and leading to more frequent and longer hospitalizations. Sarcopenia should be screened for in all patients with malnutrition or at high risk, and treatment involves ensuring adequate nutrition, physical activity, and cirrhosis therapy itself.

**Conclusions:** Sarcopenia and cirrhosis are mutually influencing diseases. Due to the significant prognostic impact on survival in liver cirrhosis, efforts should be made to avoid sarcopenia by implementing proper nutrition or timely diagnosis and application of appropriate treatment methods.

**Key words:** Sarcopenia, Liver cirrhosis, Hyperammonaemia, Nutritional therapy, Muscle mass, Exercise.

## SANTRUMPOS

**SNS** – simpatinė nervų sistema.

**BCAA** – šakotų grandinių amino rūgštys (angl. *branched chain amino acids*).

**ATP** – adenozino trifosfatas.

**NASH** – nealkoholinis stetohepatitas.

**Akt** – proteinkinazė B.

**mTOR** – žinduolių rapamicino taikiny (angl. *mammalian target of rapamycin*).

**TNF- $\alpha$**  – naviką nekrotizuojantis faktorius alfa.

**KMI** – kūno masės indeksas.

**MRT** – magnetinio rezonanso tyrimas.

**KT** – kompiuterinė tomografija.

**BVA** – bioelektrinė varžos analizė.

**DXA** – dvisrautė absorbcimetrija (angl. *dual energy x-ray absorbcimetry*).

**SPPB** – trumpasis fizinės funkcijos testų rinkinys (angl. *short physical performance battery*).

**TUG** – „atsistoti ir eiti“ trukmės testas (angl. *timed-up and go*).

**TIPSS** – transjuguliarinis intrahepatinis portosisteminis šuntas.

**SIBO** – plonojo žarnyno bakterijų išvešėjimo sindromas.

## ĮVADAS

Kepenų cirozė yra būklė, sukelta lėtinio kepenų uždegimo ir difuziškai vykstančios fibrozės kepenyse (1). Kepenų cirozė gali išsivystyti iš skirtingų kepenis veikiančių būklių – alkoholinės kepenų ligos, nealkoholinio steatohepatito, virusinių hepatitų ir kt., bet, nepriklausomai nuo etiologijos, kepenų cirozė turi aukštą mirtingumo lygį. Sergant kompensuota ligos forma mirtingumas padidėja penkis kartus, o cirozei dekompensavusis – net iki 10 kartų (2). Lietuvoje kiekvienais metais registruojama maždaug 1500 naujų atvejų ir 400 mirčių dėl cirozės, o sergančiųjų ciroze gydymas, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos skaičiavimu, kainuoja apytiksliai 11 milijonų eurų per metus (3).

Sarkopenija – tai skeleto raumenų sutrikimas, kurio metu netenkama raumenų masė ir funkcija paprastai atsirandanti su senyvu amžiumi. Sarkopenija su kepenų ciroze yra glaudžiai patofiziologiniais mechanizmais susijusios ligos. Jos paplitimas tarp ciroze sergančiųjų priklauso nuo ligos sunkumo laipsnio ir pažengusioje ligoje gali siekti iki 52% (4), o pats sutrikimas yra nepriklausomas prediktorius dažnesniam hospitalizavimui, prastesnei gyvenimo kokybei ir padidintam mirtingumui tarp ciroze sergančių pacientų (5). Nors ir pastebėta, kad sarkopenija yra susijusi su ligos prognoze ir gydymo atsaku, tiek terapinio, tiek chirurginio, tačiau išlieka mažai vertinama sveikatos priežiūroje (6).

**Darbo tikslas.** Šio darbo tikslas yra apžvelgti literatūroje sarkopenijos ir kepenų cirozės sąveiką. Išsiaiškinti sarkopenijos patogenezę kepenų cirozės fone, jos įtaką kepenų cirozei, aprašyti diagnostiką ir gydymą.

### **Uždaviniai:**

1. Išsiaiškinti sarkopenijos patogenezę kepenų cirozės fone.
2. Išsiaiškinti sarkopenijos įtaką kepenų cirozės prognozei.
3. Aprašyti sarkopenijos diagnostiką ir gydymą.

## LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška buvo vykdoma „Pubmed“ duomenų bazėje naudojant „*Liver cirrhosis*“, „*Sarkopenia*“, „*hyperammonemia*“, „*Nutritional therapy*“, „*Muscle mass*“ ir „*Exercise*“ raktažodžius bei jungiant juos tarpusavyje. Buvo analizuojami sarkopenijos diagnostikos, su ciroze susijusių patofiziologinių mechanizmų ir gydymo bei sarkopenijos, kaip prognostinio faktoriaus cirozei straipsniai.

## SARKOPENIJOS PATOGENEZĖ KEPENŲ CIROZĖS FONE

Mechanizmai nulemiantys sarkopeniją, sergant kepenų ciroze, yra daugybiniai, kompleksiniai ir ne iki galo žinomi. Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija suskirstė sarkopeniją keliančius faktorius į 5 plačias kategorijas – mitybos nepakankamumas, su ciroze susiję, su kitomis sistemomis susiję, fizinis neaktyvumas ir aplinkos/organizaciniai faktoriai (7). Sarkopenija atsiranda kai sutrinka anabolitinių ir katabolitinių veiksnių pusiausvyra (8), todėl vėliau aprašomi patofiziologiniai mechanizmai prisideda prie katabolinės būklės sukėlimo.

### **Mitybos nepakankamumas.**

**Sutrikęs maisto suvartojimas.** Cirozei būdinga suprastėjusi uoslė ir disgeuzija (skonio jutimo sutrikimas), pykinimas, pilvo skausmas ir pūtimas. Be to, pacientams dažnai yra ribojamas druskos kiekis, kas gali pabloginti valgomo maisto skonį. Dėl šitų sutrikimų, pacientas gali net ir nenorėdamas vartoti per mažai kalorijų ir taip padidinti sarkopenijos tikimybę (9).

**Sutrikęs mitybos elementų pasisavinimas.** Kepenų cirozė pažeidžia intrahepatinius tulžies latakus ir taip gali sukelti cholestazę. Cholestazė sukelia sutrikusias tulžies rūgščių druskų enterohepatinę cirkuliaciją ir reguliaciją (10). Padidėję toksiškų tulžies rūgščių druskų kiekiai sutrikdo ilgų grandinių riebalų rūgščių ir riebaluose tirpių vitaminų absorbciją ir metabolizmą (10,11). Cirozei būdinga portinės hipertenzija sukelta enteropatija – atsiranda žarnų mikrobiotos pakitimai, kurie dar labiau sutrikdo maistinių medžiagų įsisavinimą ir panaudojimą. (12)

**Mikroelementų trūkumas.** Ciroze sergantiems pastebėtas daugelio mikroelementų trūkumas. Kai kurie iš tų mikroelementų prisideda prie sarkopenijos vystymosi (7). Vitamino D trūkumas susijęs su susilpnėjusiu raumenų susitraukimu (13). Cinkas dalyvauja amonio jonų metabolizme kaip kofaktorius. Tyrimuose pastebima, kad cinko ir amonio jonų kiekiai kraujyje atvirkščiai koreliuoja (14). Padidėję amonio jonai svarbūs tiek sarkopenijos, tiek hepatinės encefalopatijos patogenezėje. Magnio trūkumas siejamas su sutrikusia kognityvine funkcija ir sumažėjusia raumenų jėga. Magnio trūkumą gali sukelti ne tik sutrikęs elementų įsisavinimas bet ir diuretikų, kurie paprastai naudojami vandens kaupimu mažinti, vartojimas (15,16). Sergantiems ciroze dažnai būdingas šių elementų sumažėjimas (7).

### **Su kepenų ciroze susiję veiksniai**

**Hipermetabolizmas.** Kepenų cirozė sukelia pakitusią katabolinę būklę, kuri nulemia energijos gaminimo ir suvartojimo disbalansą (7). Ši būseną dalinai sukelia simpatinės nervų sistemos (SNS) aktyvavimo – padidėja katecholaminų kiekis ir SNS nervų laidumas (17). Katecholaminai veikia panašiai kaip gliukagonas ir skatina gliukoneogenezę naudojant proteolizės ir lipozės procesus (18). SNS hiperstimuliacija padidina energijos naudojimą ramybės metu, todėl, kad palaikytų šiems

procesams reikalingą energijos kiekį, paskatinamas katabolizmas, dažnai tam naudojant raumenų audinį (19). Ramybės metu sunaudojamas energijos kiekis taip pat pagreitina badavimo būsenos atsiradimą – ji gali atsirasti per trumpą, sveikiems žmonėms nebūdingą, laikotarpį, pavyzdžiui, nakties miego metu. 9 valandų laikotarpiu sveikiems žmonėms būdingas kūno baltymų skaidymas nuo  $1,8 \pm 0,3$ g liesos kūno masės, sergant kepenų ciroze padidėja iki  $3,14 \pm 1,2$ g (20). Dėl tokio baltymų skaidymo gliukoneogenezei, sumažėja šakotų grandinių amino rūgščių (angl. *branched chain amino acids*, BCAA) kiekis (21). Šios amino rūgštys yra pirminis energijos šaltinis skeleto raumenų gamyboje, todėl jų trūkumas tik prisideda prie raumenų masės mažėjimo (22).

**Hiperamonemija.** Vienas didžiausių su ciroze susijusių veiksnių, kuris nulemia sarkopeniją yra hiperamonemija (23). Amoniakas susidaro amino rūgščių katabolizmo, žarnų mikrobu metabolizmo ir purinų skaidymo metu ir yra citotoksinis produktas (24). Amoniaką hepatocitai nukenksmina pakeisdami į šlapalą, tačiau šis procesas yra sutrikdomas dėl cirozės metu atsirandančios hepatocitų disfunkcijos ir portosisteminų šuntų (25). Padidėję amoniako kiekiai paskatina miostatino, inhibuojančio raumenų augimą ir masę, ekspresiją (9).

Amoniako kaupimasis raumenyse taip pat sumažina  $\alpha$ -ketoglutarato produkciją.  $\alpha$ -Ketoglutaratas yra svarbus trikarboksi- rūgščių ciklo, gaminančio adenozino trifosfatą (ATP), substratas. Kadangi ATP svarbus proteinų sintezės metu, sumažėja ir proteinų sintezė (26).

**Kepenų cirozės etiologija.** Polinkis į sarkopeniją priklauso ir nuo kepenų cirozės etiologijos. Didžiausią polinkį turi Child-Pugh C klasės alkoholine kepenų ciroze sergantys žmonės (27).

Alkoholine kepenų ciroze sergantys pacientai pasižymi mažesne bazine raumenų mase ir didesniu raumenų masės netekimu palyginus su kitų etiologijų ciroze sergančiais (28). Alkoholio vartojimas padidina raumenų skaidymą ir veikia sinergiškai kartu su hiperamonemija (29).

Sergantis nealkoholinio steatohepatito (NASH) sukelta kepenų ciroze taip pat turi padidėjusią sarkopenijos riziką dėl būdingo atsparumo insulinui ir lėtinio sisteminio uždegimo (30). Dėl padidėjusio atsparumo insulinui, sumažėja gliukozės įsisavinimas ir paskatinama gliukoneogenezė naudojant raumenis (31). Dėl naudojimo gliukoneogenezei sumažėjusi raumenų masė sugeba pasisavinti dar mažesnę gliukozės kiekį ir taip dar labiau didėja atsparumas insulinui. Taip pat padidėjęs atsparumas insulinui gali paskatinti miosteatozės (patologinio riebalinio audinio kaupimosi raumenyse) procesus, kurie prisideda prie raumenų skaidulų pažeidimo (30). Lėtinis sisteminis uždegimas sukliamas visceralinių riebalų kiekio padidėjimo. Padidėjęs riebalų kiekis padidina prouždegiminių citokinų ir į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 išskyrimą (32). Šie veiksniai toliau paskatina raumenų skaidymą.



**Kepenų cirozės komplikacijos.** Hepatinė encefalopatija su sarkopenija yra labai susijusios – turi bendrus etiologinius faktorius ir patogenezę susijusią su hiperamonemija (33). Turintiems hepatinę encefalopatiją pacientams sutrinka kasdieninių funkcijų vykdymas. Net ir mažai sutrikusi neurokognityvinė funkcija gali nulemti mitybos nepakankamumą ir sarkopeniją (34). Dėl neužtikrinamos pakankamos mitybos, paskatinamas raumenų skaidymas ir skatinama sarkopenija. Sarkopenija toliau didina hiperamonemiją ir blogina hepatinės encefalopatijos simptomus taip užsukamas vis blogėjantis sarkopenijos ir hepatinės encefalopatijos ciklas (33).

Pacientui turinčiam ascitą būdingas sumažėjęs suvalgomo maisto kiekis. Ascitas fiziškai limituoja skrandžio išsiplėtimo galimybes ir sukelia diskomfortą pavalgius (33). Pacientai su sunkiai gydomais ascitais pasižymi mažiausiai suvalgomu kalorijų skaičiumi iš visų kepenų ligomis sergančių pacientų (35). Sergančiojo kūnas taip pat turi išnaudoti didelius energijos kiekius ascito šilumos palaikymui, o pats ascito skystis savyje turi daug iš kūno pasisavintų medžiagų, kurių netekimas paracentezės metu sukelia didelę kalorijų skolą (36).

### **Kitos sistemos**

**Hormonų disbalansas.** Leptinas ir grelinas – hormonai atsakingi už apetito reguliavimą. Leptinas gaminamas riebalinio audinio ir yra atsakingas už sotumo jausmą. Grelinas yra išskiriamas skrandyje ir skatina alkį. Pacientai sergantys ciroze pasižymi padidėjusiais leptino ir sumažėjusiais grelino kiekiais (37). Šie pakitimai lemia padidėjusį sotumo ir sumažėjusį alkio jausmus, kurie nulemia sumažėjusį maisto kiekio suvartojimą. Leptinas taip pat didina ramybės būsenos energijos sunaudojimą, todėl dar labiau prisideda prie hipermetabolizmo (37).

Atsparumas insulinui kepenų cirozėje išsivysto nepriklausomai nuo etiologijos (38). Insulinas raumenyse atlieka svarbią funkciją – sumažina proteolizę ir padidina baltymų funkciją. Jis veikia per Akt (proteinkinazė B)/ mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) kelią suvalgius nepakeičiamųjų aminorūgščių (39). Atsparumas insulinui sumažina fosfatidilinositol 3-kinazės, Akt ir mTOR kelių aktyvumą – taip sumažina raumenų sintezę ir padidina ubikvitino-proteosomų raumenų skaidymo procesus (40,41).

Insulinas ir gliukagonas yra vienas kitą reguliuojantys hormonai. Insulinas stabdo gliukagono sekreciją ir taip stabdo gliukoneogenezę. Atsparumas insulinui lemia, kad gliukagono sekrecija būna padidėjusi (42). Dauguma gliukagono receptorių yra kepenyse, kurios, dėl cirozės metu vykstančių procesų, turi sumažėjusią funkcinę masę. Mažesnė funkcinė masė apriboja kepenų atliekamų glikogenezės ir glikolizės procesų galimybes bei gliukagono poveikį kepenims. Kadangi gliukagono kiekis yra padidėjęs, o jo įtaka kepenis sumažėjus, gliukoneogenezės procesai suintensyvėja raumenyse – vykdant jų katabolizmą (43,44).

Testosteronas per Akt/mTor kelius skatina raumenų sintezę (45). Tačiau sergančiuose ciroze randamas sumažėjęs testosterono kiekis dėl gonadotropinus atpalaiduojančio ir liuteinizuojančio hormonų sumažėjimų. Estrogeno kiekis ir testosterono konversija periferijoje padidėja. Estrogenas ir sumažėjęs testosteronas padidina hormonų surišančio hormono globulino kiekius, kuris suriša testosteroną ir taip dar labiau padidina jo trūkumą (46).

**Uždegiminiai faktoriai.** Sergant ciroze kepenyse vyksta lėtiniai uždegiminiai procesai, kurių metu yra pažeidžiamas kepenų audinys. Šie pažeidimai sukelia imuninės sistemos atsaką, kurio metu makrofagai ir neutrofilai gamina citokinus taip sukeldami vietinį ir sisteminį uždegimą (47). Makrofagų ir neutrofilų gaminami citokinai – ypač interleukinas-6 ir naviką nekrotizuojantis faktorius (TNF-alfa) aktyvuoja ubikvitino-proteosomų degradacijos kelią raumenyse ir sukelia jų skaidymą (48).

Kepenų funkcijos sutrikimas taip pat sutrikdo ir imunologines funkcijas, sukeldamas sutrikimą vadinamą „su ciroze asocijuojamas imuninis sutrikimas“. Šiam sutrikimui būdinga sutrikusi imuninių ląstelių funkcija, padidėjęs oksidacinis stresas ir padidėjusi bakterinių infekcijų rizika (47).

### **Fizinis neaktyvumas**

Ciroze sergantiems būdingas neaktyvus gyvenimo būdas – jie vidutiniškai 76% dienos laiko praleidžia sėsliai ir nueina tik 3000 žingsnių per dieną (49). Tarp kepenų transplantacijos eilėse laukiančių pacientų mažas judėjimo lygis yra dar labiau paplitęs ir asocijuojamas su dažnesne mirties išėjimu nesulaukiant transplantacijos (50). Nors nėra padaryta išsėstinių tyrimų apie sporto naudą būtent sarkopenijai ir cirozei, tačiau yra įrodymų, apie fizinio aktyvumo naudą raumenų masei ir fizinei funkcijai (7).

### **Aplinkos/ organizaciniai faktoriai**

Socioekonominiai faktoriai daro didelę įtaką žmogaus sveikatai. Jie nulemia žmogaus sveikatos raštingumą, motyvaciją ir galimybes pasirūpinti savimi, savo sveikata ir mityba (51). Sergantys ciroze dėl ligos gali nesugebėti dirbti, todėl jų aplinka nulemia galimybes gauti vaistus cirozei gydyti ar tinkamą mitybą, taip svarbią sarkopenijos prevencijai, užtikrinti (7).

Dauguma ciroze sergančių pacientų atžymi mažą gydytojų komunikaciją tiek apie mitybos, tiek apie judėjimo svarbą. Prastą komunikaciją gali nulemti tiek gydytojo laiko trūkumas, tiek nežinojimas, kurios srities specialistas turėtų apie tai kalbėti (7). Pacientas nežinodamas apie mitybos ir judėjimo svarbą, gali jiems neteikti prioriteto ir taip priartėti prie sarkopenijos.

## SARKOPENIJOS ĮTAKA SERGANČIŲJŲ KEPENŲ CIROZE PROGNOZEI

Sarkopenija neseniai pradėta tirti kaip kepenų cirozės prediktorius ir įtraukiama vertinant kepenų ligos sunkumo įvertinimą siekiant pagerinti prognozės tikslumą. Nustatyta, kad sarkopenija reikšmingai padidina mirtingumą – ji net 2,6 karto padidina mirties riziką pacientams su kepenų ciroze, lyginant su tais be sarkopenijos. Sarkopenija mirtingumą didino visiems pacientams nepriklausomai nuo ligos etiologijos ar laipsnio (27). Sarkopeniją pasiūlyta įtraukti į MELD balą, sukuriant MELD-sarkopenija modelį, kuris rodo tikslesnę vienerių metų mirtingumo prognozę negu vien MELD skalė (52).

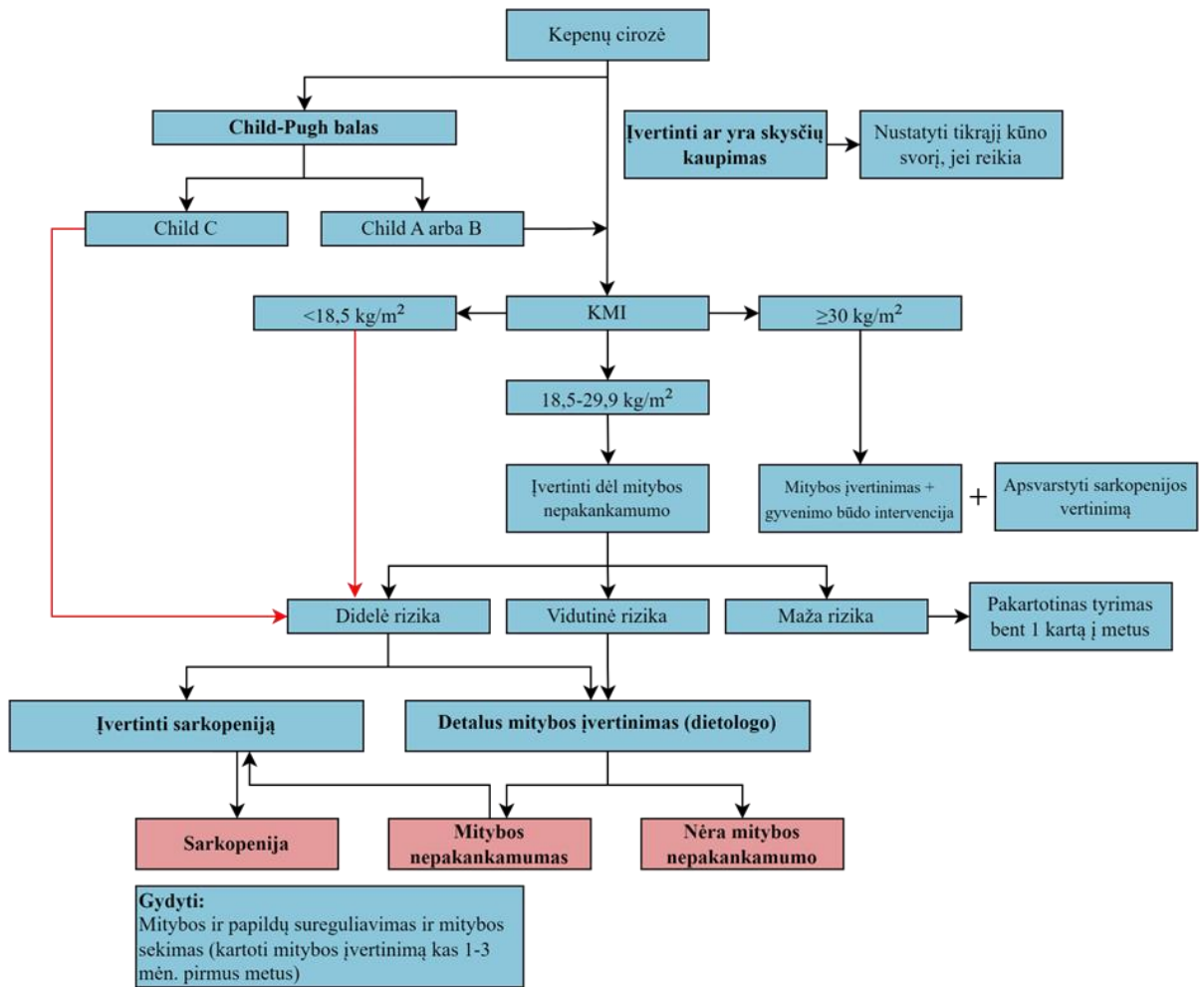
Sarkopenija padidina hepatinės encefalopatijos riziką 3-4 kartus (53). Kadangi kepenų cirozės metu kepenys nebegali tiek detoksifikuoti amoniako, šią funkciją vis labiau kompensuoja raumenys. Skeletiniai raumenys gamina fermentą glutamino sintetazę, kuri verčia amoniaką į glutaminą, kuris gali būti pašalinamas per insktus (9). Sarkopenija sergančių pacientų raumenų masė yra smarkiai apmažėjus, todėl ir šis kompensacinis mechanizmas yra sumažėjęs arba išnykęs. Tai gali nulemti hiperamonemiją ir galiausiai hepatinę encefalopatiją (53).

Raumenų masė asocijuojama su kepenų transplantacijos išėjimu – mažesnė raumenų masė padidina mirtingumą (vyrams) ir prailgina hospitalizacijos trukmę ligoninėje (ir moterimis, ir vyrams) (54). Pacientams dažniau pasitaiko bakterinių infekcijų komplikacijos (55).

Ne mažiau svarbus yra ir sarkopenijos poveikis gyvenimo kokybei. Pacientai, turintys sumažėjusią raumenų masę turi daugiau problemų atliekant kasdieninius darbus ir linkę greičiau patirti nuovargį. Tokia būseną gali pakenkti dalyvavimui visuomenėje, darbe ar net šeimos santykiams. Manoma, kad susilpnėję raumenys gali prisidėti prie mėšlungio sukėlimo (56), kurie įvardijami kaip vieni didžiausių faktorių nulemiančių gyvenimo kokybę sergant kepenų ciroze (57).

## SARKOPENIJOS DIAGNOSTIKA

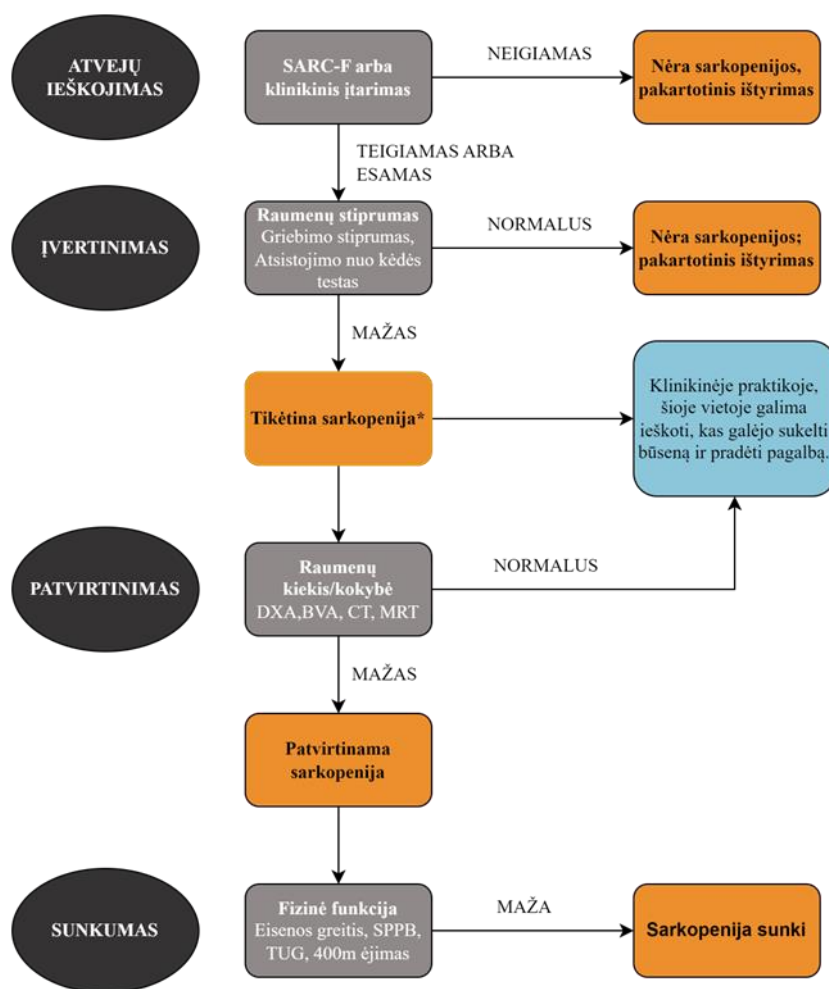
Mityba ir sarkopenija yra nepriklausomi, tačiau vienas kitam įtaką darantys, faktoriai, nulemiantys kepenų cirozės išėitį. Sergant kepenų ciroze svarbu reguliariai tikrinti paciento mitybos pakankumą, o kilus įtarimų iširti dėl sarkopenijos. **1 Paveiksle** pateikiamas algoritmas dėl mitybos nepakankamumo ir sarkopenijos vertinimo sergant kepenų ciroze.



**1 paveikslas.** Mitybos pakankamumo ir sarkopenijos įvertinimo schema (58).

Pagal šį Europos Kepenų Tyrimų asociacijos algoritmą, sarkopeniją reikėtų tirti nustačius mitybos nepakankamumą arba nustačius didelę jo riziką.

Raumenų būklės įvertinimas yra vienas pagrindinių veiksnių nustatant sarkopeniją. Sarkopeniją apibūdina trys rodikliai – 1) raumenų stiprumas, 2) raumenų kiekis/kokybė ir 3) fizinis pajėgumas. Raumenų stiprumas turėtų būti naudojamas pirminiam ištyrimui sarkopenijos diagnozei įtarti. Diagnozė yra patvirtinama randant žemą raumenų kiekį ar prastą jų kokybę. Fizinio raumenų pajėgumo rodiklis yra siūlomas sarkopenijos sunkumo laipsniui nustatyti (59). Sarkopenijos nustatymo algoritmas pavaizduotas **2 paveiksle**.



**2 paveikslas.** Sarkopenijos tyrimo algoritmas (59). \*Rekomenduojama apvarstyti kitas raumenų silpnumą nulemiančias priežastis, pvz.: depresiją, insultą, pusiausvyros sutrikimus ir t.t.

Sarkopenija sergančius pacientus identifikuoti yra siūloma naudoti savarankiško atsakinėjimo SARC-F anketą (59). Anketą sudaro 5 klausimai apie jėgą, vaikščiojimui naudojamą pagalbą, pakilimą nuo kėdės, lipimą laiptais ir kritimus. Kiekvienam klausimui duodama 0-2 balai, iš viso galima surinkti 10. Surinkus  $\geq 4$  balus jau galima įtarti sarkopeniją (60). Anketa turi aukštą specifiškumą mažam raumenų stiprumui aptikti (61), todėl gali būti naudojama kaip sarkopenijai riziką turinčių žmonių identifikavimui.

Nustačius sarkopenijos riziką turinčius pacientus atliekamas objektyvus ištyrimas, kur ištiriami trys anksčiau minėti sarkopenijos rodikliai.

### **Skeletinio raumens stiprumo matavimas**

Skeletinio raumens stiprumą išmatuoti galima naudoti du testus – rankos griebimo stiprumo ir atsistojimo nuo kėdės.

Rankos griebimo stiprumo testas turėtų būti atliekamas naudojant kalibruotą rankos dinamometrą (59). Pacientas turėtų sėdėti ant kėdės ir spausti dinamometrą iš visų jėgų. Matavimai atliekami 6 kartus – po 3 kiekvienai rankai. Matuoti rekomenduojama su hidrauliniu dinamometru, kuri laikomas auksiniu šio tyrimo standartu (60).

Kėdės atsistojimo testas parodo keturgalvio raumens stiprumą. Testo metu yra matuojama per kiek laiko asmuo atsistoja nuo kėdės ir atsisėda penkis kartus nenaudodamas rankų (62).

### **Skeletinio raumens kiekio/kokybės matavimas**

Raumenų kiekiui apskaičiuoti auksiniais standartais yra laikomi magnetinio rezonanso tomografija (MRT) arba kompiuterinė tomografija (KT). Įprastai, senatvinei sarkopenijai šie tyrimai nenaudojami, nes yra sunkiau prieinami (60), tačiau sergant ciroze pacientai yra dažnai skenuojami jų ligos eigai įvertinti, kartu sudarant galimybę įvertinti ir jų raumenų masę (58). Paprastai matuojama ties L3 slanksteliu, o raumenų masei nustatyti matuojami juosmens raumuo, paraspinaliniai ir pilvo sienos raumenys. Šie raumenys pakankamai nepriklausomi ir atsparūs skysčių kaupimui, tačiau yra nuolatos veikiami kepenų cirozės metabolitinių ir molekulinų perturberacijų. Atliekama skersinė nuotrauka, ir atliekant vaizdo analizę apskaičiuojamas skeletinių raumenų plotas ( $\text{cm}^2$ ). Gautas matmuo dalinamas iš ūgio<sup>2</sup> ir gaunamas prie ūgio normalizuotas skeletinių raumenų indeksas ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). KT tyrimo ribos sarkopenijai buvo nustatytos tiriant ciroze sergančiuosius laukiančius kepenų transplantacijos sąrašuose. Siūlomoms riboms yra 50  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  vyrams ir 39  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  moterims (63). Vis dėlto jos nėra ištirtos pakankamai ir turėtų būti toliau validuotos. MRT sarkopenijos ribos dar nėra nustatytos.

Dvisrautė absorbcimetrija (angl. *dual energy x-ray absorptiometry*, DXA) testas yra labiau prieinamas tyrimas raumenų masei išmatuoti. DXA būdu galima išmatuoti tiek viso kūno suminę (angl. *skeletal muscle mass*, SMM), tiek keturių galūnių suminę – apendikulinę (angl. *appendicular muscle mass*, ASM) raumenų masę. Taip pat šiuo tyrimu, galima pakoreguoti gautus rezultatus pagal kūno dydį, kadangi kūno masė koreliuoja su raumenų mase (64). Šio tyrimo trūkumas yra, kad skirtingi DXA aparatai nerodo pastovių rezultatų (65). Todėl pakartotiniai tyrimai turėtų būti atliekami tuo pačiu įrenginiu. Taip pat jie gali būti paveikiami paciento hidratacijos lygio (59).

Bioelektrinės varžos analizė (BVA) nematuoja raumenų masės tiesiogiai, tačiau apytikriai apskaičiuoja pagal viso kūno elektros laidumą (66). Šio tyrimo rezultatams reikalingi specialūs apskaičiavimo algoritmai. Lietuvos populiacijai galėtų tikti Sergi apskaičiavimo (angl. *Sergi equation*) reikšmės, kurios buvo paskaičiuotos pagal vyresnes Europos populiacijas naudojant DXA rezultatus (67). Tačiau amžius, tautybė arba kitos priežastys gali iškreipti BVA rezultatus (68,69). Šis

tyrimas yra prieinamesnis nei DXA, todėl jam gali būti suteikiama pirmenybė, tačiau DXA gali būti tikslesnis populiacijoms, kurioms BVA dar nėra sukalibruotas (59).

Raumenų masės įvertinti galima išmatuojant antropometrinius duomenis. Galima atlikti žasto vidurio raumenų apimtį, žasto vidurio raumeningo ploto ir tricepso odos raukšlės testus (58). Atliekant gerai išmokytam personalui, šie testai yra greiti, pigūs ir pateikia visai tikslius rodmenis. Vis dėlto, jie nėra rekomenduojami dėl mažesnės pakartojimo galimybės ir prasto objektyvumo (7).

Echoskopinis tyrimas labai paplitęs klinikinėje praktikoje, tačiau diagnozuojant sarkopeniją dar naudojamas neseniai. Matuojamas didelių raumenų, tokio kaip šlaunies keturgalvio, storumas ir galima pastebėti jo plonėjimą (70). Echoskopas turi privalumų prieš kitus tyrimus, nes gali matuoti ir raumens kokybę – miosteatozės paveiktos skaidulos yra nekontraktiškos ir pasižymi hiperechogeniškumu. Nors ultragarsiniu tyrimu gauti rezultatai yra validūs lyginant su DXA, KT ir MRT, tačiau dar trūksta duomenų apie šio tyrimo ribas įvairių sveikatos būklių pacientams tirti (71).

### **Fizinės funkcijos matavimas**

Fizinis pajėgumas paima ne tik raumenų funkciją, tačiau ir centrinę ir periferinę nervines funkcijas bei pusiausvyrą (72). Šis rodiklis matuojamas eisenos greičio, Trumpąjį fizinės funkcijos testų rinkinio (angl. *short physical performance battery*, SPPB) ir „Atsistoti ir eiti“ trukmės (angl. *timed-up and go*, TUG) bei kt. (59,73).

Eisenos greitis yra greitas, lengvai pritaikomas ir labai patikimas testas sarkopenijai. Dažniausiai naudojamas 4 metrų ėjimo testas, apskaičiuojant ėjimo greitį (74). Jei greitis išmatuojamas  $\leq 0,8$  m/s sarkopenija laikoma pažengusia (59).

SPPB – sudedamasis testas, į kurį įeina anksčiau minėti eisenos greičio ir atsistojimo nuo kėdės bei papildomas pusiausvyros testai. Pusiausvyros testas atliekamas pacientui bandant išstovėti trijose skirtingose pėdų padėtyse su vis mažesniu pėdu atramos plotu (73). Šie testai sudaro 12 taškų, surinkus  $\leq 8$  taškus – sarkopenija yra pažengusi (60,75).

TUG testo metu pacientai yra prašomi atsikelti nuo kėdės, paeiti 3 metrus, tada grįžti ir vėl atsistoti (76). Jeigu pacientas užtrunka  $\geq 20$  s, sarkopenija laikoma pažengusia (77).

### **Sarkopenijos diagnozavimo ribos**

Sarkopenijos testų rezultatų režiai pateikiami 1 lentelėje.

**1 lentelė.** Sarkopenijos diagnozavimo testai ir jų rezultatų režiai sarkopenijai diagnozuoti (59).

Rodiklis	Matavimo testas	Rėžiai vyrams	Rėžiai moterims
Skeleto raumenų stiprumas	Griebimo stiprumas	<27 kg	<16kg
	Atsistojimo nuo kėdės testas	>15s penkiems atsistojimams	
Skeleto raumenų kiekos/kokybė	ASM	<20kg	<15kg
	ASM/aukštis <sup>2</sup>	<7kg/m <sup>2</sup>	<5,5kg/m <sup>2</sup>
	KT	50 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	39 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Fizinė funkcija	Eisenos greitis	≤0,8m/s	
	SPPB	≤8 taškai	
	TUG	≥20s	

## SARKOPENIJOS GYDYMAS

Sarkopenijos mažinimui yra siūlomos įvairios strategijos, pateikiančios įvairių rezultatų – mitybos suderinimas ir tam tikrų papildų vartojimas, didesnis judėjimas bei mankšta, hormonų terapija, hiperamonemijos mažinimas bei pačios kepenų ligos gydymas (58).

### Mityba ir papildai

Sergant kepenų ciroze, normalaus svorio žmonėms (KMI <30kg/m<sup>2</sup>) rekomenduojama suvartoti bent 35kcal/kg baziniam kūno svoriui per dieną (58). Kepenų cirozė sukelia pagreitintą badavimą - 10 valandų nevalgymo laikotarpis yra prilyginamas kaip sveikų žmonių 3 dienų badavimas (78,79). Todėl rekomenduojama maitintis dažnai – turėti tris pagrindinius valgymus paros metu (pusryčius,



pietus ir vakariene) ir tris užkandžius (po pusryčių, po pietų ir vėlyvąjį po vakarienės). Manoma, kad dažnas maitinimasis turėtų stabdyti energijos netekimą. Ypač svarbus vėlyvo vakaro užkandis, nes jis padengia ilgą nesimaitinimo laiką miego metu (58). Nutukę pacientai turėtų laikytis hipokalorinės dietos, kuri padėtų progresyviai sumažinti svorį. Turintiems KMI 30-40kg/m<sup>2</sup> rekomenduojama laikytis 25-35kcal/kg per dieną. Jei KMI viršija 40kg/m<sup>2</sup> rekomenduojama 20-25kcal/kg per dieną (7,58). Jei pacientai neturi galimybių pasiekti pakankamos mitybos rodiklių maitinantis įprastu metu, rekomenduojama papildomai pridėti enterinę mitybą ar net veninę mitybą, jei enterinės dėl tam tikrų virškinamojo trakto sutrikimų tuo metu negalima užtikrinti (58,80).

Druskos ribojimas dažnai turi mažą ar vidutinišką poveikį ascitų valdymui, tačiau turi įtakos maisto skoniui, kuris gali nulemti mažesnę maisto suvartojimą (81). Kai kuriems pacientams tai gali nulemti net iki 20% mažesnio kalorijų suvartojimo (82). Jei druskos ribojimas yra priežastis mažo maisto suvartojimo, druskos vartojimo ribos turi būti praplėstos (7).

Baltymų suvartojamas dažnai vertinamas kartu su hepatine encefalopatija. Vis dėlto rekomenduojama neriboti baltymų kiekio sergant hepatine encefalopatija ir rekomenduojama vartoti standartinį 1,2-1,5g/kg per dieną (58,83). 1,2g/kg per dieną yra labiau rekomenduojama kompensuota ciroze sergantiems pacientams. Labiau dekompensuotiems, sarkopeniją turintiems pacientams rekomenduojama 1,5g/kg per dieną baltymų (80). Sergant hepatine encefalopatija mityba turėtų būti panaši kaip sergantiems kompensuota ciroze 35-40kcal/kg/d ir 1,2-1,5 g/kg baltymų (84). Manoma, kad vartojamų baltymų tipas gali būti svarbus, taikant pirmenybę augaliniams baltymams. Tačiau duomenų tam patvirtinti nepakanka, o augalinių baltymų pranašumas gali būti tiesiog susijęs su didesniu skaidulų kiekiu ir jų sukeliama vidurius laisvinančiu poveikiu (58).

Kadangi ciroze sergantiems sunku pasiekti reikiamą kalorijų ir proteinų pasisavinimą su įprasta mityba, rekomenduojama vartoti papildus. Sergančiųjų organizme stebimas sumažėjęs šakotų grandinių aminorūgščių (leucino, izoleucino ir valino) kiekiai kraujo plazmoje (81,85). Manoma, kad jie prisideda hepatinės encefalopatijos, sarkopenijos ir sutrikusios kepenų funkcijos patogenezės (86). BCAA rekomenduojama dozė 0,25 g/kg/d (58).

Dėl kepenų funkcinio sutrikimo, dažnai mažėja mikronutrientų atsargos, o su nepakankama mityba ir malabsorbicija atsiranda jų trūkumas. Dažnai trūksta riebaluose tirpių vitaminų. Vitamino D trūkumas pasireiškia iki 92% sergančiųjų kepenų ciroze (87). Rekomenduojama kasdien vartoti 2000TV vitamino D2/D3 ir 1200-1500mg kalcio. Jei jau nustatytas vitamino D nepakankamumas (25-hidroksivitamin D <20 ng/mL), rekomenduojama vartoti 50 000 TV kas savaitę 8-12 savaitių, iki kol 25-hidroksivitaminas D pasiektų bent 30ng/mL (88).

Karnitino papildai geriant 1000 mg/per dieną daugiau nei 6 mėnesiams sumažino skeleto raumenų netekimą, o didelės dozės ( $\geq 1274$  mg/per dieną) gali padėti sumažinti amoniako kiekį kraujyje (31).

### **Fizinis aktyvumas ir mankšta**

Fizinio aktyvumo padidėjimas ir mankšta padeda pagerinti raumenų masę ir funkciją. Ištvėmės arba aerobiniai pratimai pagerina skeleto raumenų funkcinę pajėgumą, tačiau ne jų masę. Tačiau pasipriešinimo pratimai didina skeleto raumenų masę (89). Nors yra įrodymų, kad sportas taip pat padidina ir amoniako gaminimą raumenyse, kuris padidina šalutinių poveikių galimybę, tačiau vis dėlto teigiamas sporto poveikis nusveria neigiamą (90). Manoma, kad vidutinio intensyvumo ištvėmės ir pasipriešinimo pratimų užtenka teigiamo poveikio užtikrinimui ir sumažina šalutinių poveikių galimybes (90).

Fizinis aktyvumas turėtų susidėti iš kasdieninio pajudėjimo ir suplanuotų treniruočių (91). Pacientai turėtų būti skatinami vaikščioti, pradedant 4 dienas per savaitę. Du kartus į savaitę turėtų vykti suplanuotos treniruotės pasipriešinimo, lankstumo ir pusiausvyros pratimams. (91). Treniruočių dienomis siūloma padidinti suvartojamo maisto kiekį 250-300kcal (92,93). Svarbu paminėti, kad pratimai turėtų būti pritaikomi pagal paciento fizines galimybes.

### **Hormonų terapija**

Testosterono vartojimas gali paskatinti raumens masės didėjimą (94). Jis aktyvuoja androgenų receptorius raumenyse, inhibuoja miostatina ir aktyvuoja proteinų sintezę (18). Intraraumeninė androgenų pakaitinė terapija gali būti naudinga ciroze sergantiems vyrams, kuriems būdingas ir hipogonadizmas, o transdermalinio testosterono gelio naudojimas gali padėti palaikyti raumenų masę vyresniems vyrams (95). Vis dėlto, testosterono naudojimas nepateikia nuolatinių rezultatų kepenų cirozėje, o ir hormono vartojimas turėtų būti atsargus sergant šia liga, dėl tikimybės, kad paskatina hepatoceliulinės karcinomos išsivystymą (96).

Augimo hormonas manoma galėtų būti taikomas sarkopenijos gydymui, nes padidina raumenų masę. Tačiau šiuo metu trūksta informacijos kokią įtaką augimo hormonas darytų ciroze sergantiems pacientams ilguoju laikotarpiu (97).

### **Hiperamonemijos mažinimas**

Hiperamonemija per skirtingus mechnizmas prisideda prie daugelio kepenų cirozės komplikacijų, tarp jų ir sarkopenijos. Hiperamonemijos mažinimo terapija rifaksiminu ir laktulioze buvo naudojama hepatinės encefalopatijos gydymui. Pagal veikimo mechanizmus, šie vaistai galėtų turėti teigiamą poveikį ir raumenų masei, tačiau šis poveikis dar nėra ištirtas (18). Tačiau bandymuose su gyvūnais kombinuota rifaksimino ir L-ornitino L-aspartato terapija sumažino amoniako kraujyje

kiekį ir turėjo teigiamą įtaką raumenų masei ir funkcijai (98), todėl vertėtų patyrinėti šią įtaką ir žmonėms.

### **Kepenu cirozės gydymas**

Beta blokatoriai sumažina portinę hipertenziją ir padidina žarnų judrumą (99). Šiuo poveikiu jie taip pat sumažina SIBO (plonojo žarnyno bakterijų išvešėjimo sindromas) ir bakterinio peritonito rizikas, kurie gali sukelti cirozės dekompensaciją ir jai būdingą sarkopeniją (100). Taip pat pastebėta, kad beta blokatoriai palengvina širdies nepakankamumu sergančiųjų kacheksijos simptomus, todėl potencialiai gali tapti ir sarkopeniją gydančiu vaistu (101).

Transjuguliarinis intrahepatinis posrtsisteminis šuntas (TIPSS) palengvina portinę hipertenziją ir turi teigiamą poveikį raumenų masei. Pacientai po TIPSS operacijos pasižymi geresniu išgyveninamu ir padidėjusiu raumenų kiekiu (102). Kiti tokios operacijos paveikiami faktoriai, kaip sumažėję ascitai ir metabolizmo greitis taip pat gali prisidėti prie teigimų rezultatų (103). Vis dėlto, pati sarkopenija yra rizikos veiksnys šuntavimo operacijos komplikacijoms, todėl turėtų būti taikoma atsargiai (104,105).

Ascitai apriboja suvalgomo maisto kiekį ir judėjimo galimybes. Kai kuriems pacientams paracentezė gali palengvinti anoreksijos simptomus ir pagerinti suvartojamo maisto kiekį bei mankštos toleravimą, bei sumažinti ramybės energijos naudojimą (106). Kilpiniai diuretikai, kurie irgi galėtų palengvinti ascitų simptomus, remiantis tam tikrais duomenimis yra asocijuojami su raumenų masės netekimu, todėl turėtų būti labiau ištirti (107).

## **IŠVADOS**

Sarkopenija ir cirozė viena kitą labai veikiančios ligos. Sarkopenija padidina sergančiųjų ciroze mirtingumą, hospitalizacijų dažnį ir trukmę bei pooperacinių išeičių galimybes. Kadangi vienas iš didžiausių sarkopeniją nulemiančių veiksnių yra mitybos nepakankamumas, būtų naudinga pacientus supažindinti su tinkamos mitybos principais ir stebėti dėl galimo medžiagų trūkumo. Įtariant mitybos nepakankamumą vertėtų iškart tirti ir sarkopeniją.

Ne ką mažiau svarbus veiksnys sarkopenijai yra hiperamonemija. Amoniako mažinimo strategijos yra naudojamos hepatinės encefalopatijos gydymui, tačiau dar yra per mažai duomenų apie jų naudą ir pritaikymą sarkopenijos gydymui. Hiperamonemiją mažinančios strategijos turėtų būti tyrinėjamos sarkopenijos gydymui.

Sarkopeniją geriausia diagnozuoti atliekant KT tyrimą, jei kartu norima įvertinti ir kepenų funkciją. Jei kepenų funkcija nevertinama – atliekamas DXA arba BVA tyrimai. Ateityje

echoskopijos tyrimas galėtų tapti pagrindinis sarkopenijos nustatymui. Tam reikia daugiau tyrimų, kurie nustatytų sarkopenijos ribas, bei treniruoto personalo.

Pacientai turėtų būti skatinami judėti ir mankštintis pagal savo galimybes, kadangi fizinis aktyvumas teigiamai veikia raumenų masę, o sėslumas lemia mažą raumenų masę. Raumenyse veikia dėl kepenų pažeidimo svarbūs kompensaciniai mechanizmai, tad maža raumenų masė sumažina ir šių mechanizmų veikimą, taip pablogindama ir kepenų cirozės išėitis.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014 m. kovo;14(3):181–94.
2. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Walker AJ, West J. Causes of death in people with liver cirrhosis in England compared with the general population: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 m. rugpjūčio;110(8):1149–58.
3. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Suaugusiųjų kepenų cirozės ir komplikacijų (stemplės ir skrandžio varikozinių venų, ascito, hepatinės encefalopatijos, hepatorenalinio sindromo) diagnostika ir gydymas. [Prieiga per internetą]. 2021 [žiūrėta 2024 m. balandžio 27 d.]. Adresas:  
[https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Asmens\\_sveikatos\\_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/SUAUGUSI%C5%B2J%C5%B2%20KEPEN%C5%B2%20CIROZ%C4%96S%20IR%20KOMPLIKACIJ%C5%B2%20\(STEMPL%C4%96S%20IR%20SKRAND%C5%BDIO%20VARIKOZINI%C5%B2%20VEN%C5%B2%2C%20ASCITO%2C%20HEPATIN%C4%96S%20ENCEFALOPATIJOS%2C%20HEPATORENALINIO%20SINDROMO\)%20DIAGNOSTIK%A%20IR%20GYDYMAS.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Methodiniai%20dokumentai/SUAUGUSI%C5%B2J%C5%B2%20KEPEN%C5%B2%20CIROZ%C4%96S%20IR%20KOMPLIKACIJ%C5%B2%20(STEMPL%C4%96S%20IR%20SKRAND%C5%BDIO%20VARIKOZINI%C5%B2%20VEN%C5%B2%2C%20ASCITO%2C%20HEPATIN%C4%96S%20ENCEFALOPATIJOS%2C%20HEPATORENALINIO%20SINDROMO)%20DIAGNOSTIK%A%20IR%20GYDYMAS.pdf)
4. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med*. 2020 m. rugsėjo;20(5):489–92.
5. Tuo S, Yeo YH, Chang R, Wen Z, Ran Q, Yang L, ir kt. Prevalence of and associated factors for sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2024 m. sausio 1 d.;43(1):84–94.
6. Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing*. 2022 m. spalio 6 d.;51(10):afac220.
7. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, ir kt. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 m. rugsėjo;74(3):1611–44.
8. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in Cirrhosis: Contribution and Consequences of Sarcopenia on Metabolic and Clinical Responses. *Clin Liver Dis*. 2012 m. vasario;16(1):95–131.
9. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, ir kt. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis: *International Journal of Molecular Sciences*. *Int J Mol Sci*. 2020 m. rugpjūčio;21(15):5357.
10. Wenniger LM de B, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis*. 2010 m. birželio 1 d.;42(6):409–18.
11. Venu M, Martin E, Saeian K, Gawrieh ES. High Prevalence of Vitamin A and D Deficiency in Patients Evaluated for Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 m. birželio;19(6):627–33.
12. Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol*. 2013 m. gegužės 1 d.;58(5):1020–7.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 m. liepos 19 d.;357(3):266–81.

14. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, ir kt. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases. *J Clin Med*. 2019 m. kovo 11 d.;8(3):336.
15. Aagaard NK, Andersen H, Vilstrup H, Clausen T, Jakobsen J, Dørup I. Muscle strength, Na,K-pumps, magnesium and potassium in patients with alcoholic liver cirrhosis -- relation to spironolactone. *J Intern Med*. 2002 m. liepos;252(1):56–63.
16. Aagaard NK, Andersen H, Vilstrup H, Clausen T, Jakobsen J, Dørup I. Decreased muscle strength and contents of Mg and Na,K-pumps in chronic alcoholics occur independently of liver cirrhosis. *J Intern Med*. 2003 m. kovo;253(3):359–66.
17. Amir M, Yu M, He P, Srinivasan S. Hepatic Autonomic Nervous System and Neurotrophic Factors Regulate the Pathogenesis and Progression of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Med*. 2020 m.;7:62.
18. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis – aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 m.;43(7):765–77.
19. Dufour S, Lebon V, Shulman GI, Petersen KF. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis by epinephrine in humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2009 m. liepos;297(1):E231–5.
20. Dichi JB, Dichi I, Maio R, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, ir kt. Whole-body protein turnover in malnourished patients with child class B and C cirrhosis on diets low to high in protein energy. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2001 m. kovo;17(3):239–42.
21. Dam G, Sørensen M, Buhl M, Sandahl TD, Møller N, Ott P, ir kt. Muscle metabolism and whole blood amino acid profile in patients with liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 m.;75(8):674–80.
22. Dejong CHC, van de Poll MCG, Soeters PB, Jalan R, Olde Damink SWM. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *J Nutr*. 2007 m. birželio;137(6 Suppl 1):1579S-1585S; discussion 1597S-1598S.
23. Chen HW, Dunn MA. Muscle at Risk: The Multiple Impacts of Ammonia on Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 m. gegužės;7(5):e170.
24. Dasarathy S, Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 m. sausio;21(1):30–6.
25. Shangraw RE, Jahoor F. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. *Am J Physiol*. 1999 m. gegužės;276(5):G1145-1152.
26. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 m. gruodžio;65(6):1232–44.
27. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, ir kt. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022 m. kovo;76(3):588–99.
28. Welch N, Dasarathy J, Runkana A, Penumatsa R, Bellar A, Reen J, ir kt. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis- impact of etiology of liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 m. gegužės;40(5):1178–88.

29. Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, Nagy LE, McDonald C, Prasad SVN, ir kt. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy*. 2014 m. balandžio 1 d.;10(4):677–90.
30. 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 m. gruodžio;66(6):2055–65.
31. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019 m. spalio;54(10):845–59.
32. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 m. sausio;15(1):12–22.
33. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol*. 2020 m. lapkričio 27 d.;12(11):883–96.
34. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, ir kt. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2009 m. rugpjūčio;28(4):436–44.
35. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2003 m. birželio;19(6):515–21.
36. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, ir kt. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 m. balandžio;27(4):813–22.
37. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Öhman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2007 m. kovo 1 d.;85(3):808–15.
38. Deep HS, Babbar N, Mahajan DS. Prevalence of insulin resistance in cirrhosis of liver. *Int J Adv Med*. 2018 m. kovo 21 d.;5(2):375–9.
39. Warner Ii ER, Satapathy SK. Sarcopenia in the Cirrhotic Patient: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 m. sausio;13(1):162–77.
40. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin Resistance Accelerates Muscle Protein Degradation: Activation of the Ubiquitin-Proteasome Pathway by Defects in Muscle Cell Signaling. *Endocrinology*. 2006 m. rugsėjo 1 d.;147(9):4160–8.
41. James HA, O'Neill BT, Nair KS. Insulin Regulation of Proteostasis and Clinical Implications. *Cell Metab*. 2017 m. rugpjūčio 1 d.;26(2):310–23.
42. Thiessen SE, Derde S, Derese I, Dufour T, Vega CA, Langouche L, ir kt. Role of Glucagon in Catabolism and Muscle Wasting of Critical Illness and Modulation by Nutrition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 m. lapkričio 1 d.;196(9):1131–43.
43. Suppli MP, Bagger JI, Lund A, Demant M, van Hall G, Strandberg C, ir kt. Glucagon Resistance at the Level of Amino Acid Turnover in Obese Subjects With Hepatic Steatosis. *Diabetes*. 2020 m. birželio;69(6):1090–9.
44. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 m. gegužės;15(5):248–54.

45. White JP, Gao S, Puppa MJ, Sato S, Welle SL, Carson JA. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a Signaling in Skeletal Muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 m. sausio 30 d.;365(2):174–86.
46. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 m. vasario;30(2):244–51.
47. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol*. 2019 m.;10:293.
48. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, ir kt. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992 m. liepos;103(1):264–74.
49. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, ir kt. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2016 m. spalio;22(10):1324–32.
50. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty Predicts Wait-List Mortality in Liver Transplant Candidates. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014 m. rugpjūčio;14(8):1870–9.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Social Determinants of Health at CDC. 2022 [žiūrėta 2024 m. gegužės 10 d.]. Social Determinants of Health. Adresas: <https://www.cdc.gov/about/sdoh/index.html>
52. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, ir kt. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 m. liepos;6(7):e102.
53. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatanan P, Kroner PT, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, ir kt. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020 m. gegužės;19(3):245–50.
54. DiMartini A, Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, ir kt. Muscle Mass Predicts Outcomes Following Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2013 m. lapkričio;19(11):1172–80.
55. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CMM, Ma M, Meeberg G, ir kt. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014 m.;20(6):640–8.
56. MEHTA SS, FALLON MB. Muscle Cramps in Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 m. lapkričio;11(11):1385-e80.
57. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, ir kt. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001 m. sausio 1 d.;120(1):170–8.
58. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, ir kt. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 m. sausio;70(1):172–93.
59. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, ir kt. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 m. sausio;48(1):16–31.



60. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, ir kt. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016 m. spalio 5 d.;16:170.
61. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging.* 2018 m.;22(8):898–903.
62. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, ir kt. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 m. vasario;57(2):251–9.
63. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, ir kt. A Multicenter Study to Define Sarcopenia in Patients With End-Stage Liver Disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2017 m. gegužės;23(5):625–33.
64. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med.* 2016 m. liepos;31(4):643–50.
65. Hull H, He Q, Thornton J, Javed F, Wang J, Pierson RN, ir kt. iDXA, Prodigy, and DPXL dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans: a cross-calibration study. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2009 m.;12(1):95–102.
66. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clin Nutr.* 2003 m. gruodžio 1 d.;22(6):537–43.
67. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, ir kt. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015 m. rugpjūčio 1 d.;34(4):667–73.
68. Gonzalez MC, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 m. balandžio;8(2):187–9.
69. Reiss J, Iglseider B, Kreutzer M, Weilbuchner I, Treschnitzer W, Kässmann H, ir kt. Case finding for sarcopenia in geriatric inpatients: Performance of bioimpedance analysis in comparison to dual X-ray absorptiometry. *BMC Geriatr.* 2016 m. vasario 29 d.;16.
70. Galindo Martín CA, Monares Zepeda E, Lescas Méndez OA. Bedside Ultrasound Measurement of Rectus Femoris: A Tutorial for the Nutrition Support Clinician. *J Nutr Metab.* 2017 m.;2017:2767232.
71. Ismail C, Zabal J, Hernandez HJ, Woletz P, Manning H, Teixeira C, ir kt. Diagnostic ultrasound estimates of muscle mass and muscle quality discriminate between women with and without sarcopenia. *Front Physiol.* 2015 m. spalio 29 d.;6:302.
72. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, ir kt. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice. *Calcif Tissue Int.* 2019 m. liepos 1 d.;105(1):1–14.
73. Akelaiytė E, Tamulaitienė M. Liemens stabilizavimo ir Otago pratimų programų poveikio senyvo amžiaus asmenų fizinei funkcijai ir griuvimo rizikai palyginimas. *Health Sci [Prieiga per internetą].* 2020 m. kovo 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 21 d.];30(1). Adresas: <https://sm->

hs.eu/liemens-stabilizavimo-ir-otago-pratimu-programu-poveikio-senyvo-amziaus-asmenu-fizinei-funkcijai-ir-griuvimo-rizikai-palyginimas/

74. Bruyère O, Beaudart C, Reginster JY, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, ir kt. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med*. 2016 m. birželio;7(3):243–6.
75. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, ir kt. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 m. liepos;39(4):412–23.
76. Podsiadlo D, Richardson S. The timed „Up & Go“: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 m. vasario;39(2):142–8.
77. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, ir kt. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed „up and go“ test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*. 2003 m. gegužės;32(3):315–20.
78. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, ir kt. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest*. 1983 m. lapkričio;72(5):1821–32.
79. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997 m.;21(2):96–9.
80. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, ir kt. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020 m. gruodžio 1 d.;39(12):3533–62.
81. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 m.;51(1):64–77.
82. Tapper EB, Baki J, Parikh ND, Lok AS. Frailty, Psychoactive Medications, and Cognitive Dysfunction are Associated with Poor Patient-Reported Outcomes in Cirrhosis. *Hepatology*. 2019 m. balandžio;69(4):1676–85.
83. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, ir kt. ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Liver Disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019 m. balandžio;38(2):485–521.
84. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, ir kt. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016 m. birželio;61(6):1735–43.
85. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2010 m. gegužės;26(5):482–90.
86. Palmer LB, Kuftinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition in Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 m. rugpjūčio;21(8):38.
87. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010 m. rugsėjo;55(9):2624–8.

88. Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarathy S. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Low Response Rate to Vitamin D Supplementation. *J Nutr*. 2017 m. spalis;147(10):1938–46.
89. Baar K. Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 m. lapkričio;38(11):1939–44.
90. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, ir kt. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017 m. balandžio;65(4):1293–305.
91. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, ir kt. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatology*. 2018 m. lapkričio;69(5):1164–77.
92. Kruger C, McNeely ML, Bailey RJ, Yavari M, Abraldes JG, Carbonneau M, ir kt. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. *Sci Rep*. 2018 m. sausio 8 d.;8(1):99.
93. Zenith L, Meena N, Ramadi A, Yavari M, Harvey A, Carbonneau M, ir kt. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatology: Off J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 m. lapkričio;12(11):1920–1926.e2.
94. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatology*. 2016 m. lapkričio;65(5):906–13.
95. Atkinson RA, Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, Adams JE, Oldham JA, ir kt. Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. *J Gerontology: Biol Sci Med Sci*. 2010 m. lapkričio;65(11):1215–9.
96. Nagasue N, Yukaya H, Chang YC, Ogawa Y, Kohno H, Ito A. Active uptake of testosterone by androgen receptors of hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer*. 1986 m. birželio 1 d.;57(11):2162–7.
97. Fox R, Stenning K, Slee A, Macnaughtan J, Davies N. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies. *Anal Biochem*. 2022 m. birželio;647:114581.
98. Kumar A, Davuluri G, deSilva RN, Engelen MP, TenHave G, Prayson R, ir kt. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017 m. birželio;65(6):2045–58.
99. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, ir kt. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatology*. 2013 m. gegužės;58(5):911–21.
100. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, ir kt. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int: Off J Int Assoc Study Liver*. 2015 m. vasario;35(2):362–9.
101. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, ir kt. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 m. rugpjūčio;8(4):549–56.

102. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 m. sausio;25(1):85–93.
103. Dasarathy J, Alkhoury N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2011 m. spalio;31(9):1250–8.
104. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, ir kt. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017 m. birželio;15(6):934–6.
105. Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, ir kt. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 m. balandžio;10(4):e00025.
106. Makhoul NA, Mahran ZG, Sadek SH, Magdy DM, Makhoul HA. Six-minute walk test before and after large-volume paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites: A pilot study. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol*. 2019 m. birželio;20(2):81–5.
107. Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, ir kt. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2019 m. sausio;49(1):82–95.