

Siroz ve Sarkopeni

Cem CENGİZ

TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Sarkopeni, fiziksel yetersizlik, yaşam kalitesinde azalma ve artmış mortalite ile ilişkili adale kitlesi ve fonksiyonunun kaybı ile karakterize bir sendromdur. Yaşlanma ile birlikte artarak 65 yaş üzeri kişilerde sarkopeni prevalansı %6-22 arasında değişmektedir (1-4).

Önemi son yıllarda daha iyi anlaşılan bu durumun siroz hastalarındaki prevalansı %20-70 arasında değişmektedir. Bu geniş dağılımın nedeni sirozda izlenen sarkopeninin tanımı üzerinde kesin bir anlaşma sağlanamamış olmasıdır. Yakın zamanda bir grup yazar sarkopeni tanımına sirozda görülen nutrisyonel yetersizliğin bir göstergesi olarak adale kitlesi ve güç kaybına ilaveten yağ kaybını (adipopeni) da eklemiştir. Bununla beraber, günümüze kadar siroz hastalarında yapılmış çalışmaların çoğunda sarkopeni tanısında sadece iskelet kası ölçümü dikkate alınmıştır. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubunun 2018 Revize Kılavuzları'na (EWGSOP2) göre ise sarkopeni tanısında kas gücü kaybı kas kitle kaybına kıyasla istenmeyen sonuçları öngörmede daha iyi olduğu için öne çıkmıştır (Tablo 1).

Sarkopeni için Uluslar Arası Klinik Uygulama Kılavuzlarında (ICFSR) da yürüme hızı ve el sıkma gücü kas kuvveti ve fiziksel performansı değerlendirerek sarkopeni tanısında kuvvetle tavsiye edilmiştir. Sonuçta, sarkopeni tanısı azalmış kas kuvveti ve kas kitlesi ile performansının kombinasyonu ile konur. Kas kitlesi kaybı için bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve dual-enerji X-ışını absorptiometri görüntüleme

teknikleri kullanılır. Dual-enerji X-ışını absorptiometri, dekompanse siroz hastalarında sık görülen, batında asit ve alt ekstremitelerde ödemden etkilenmemesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır (5).

Çoğu çalışmada, normalin 20 ile 5. persentil arası değerler orta derecede, 5 persentilin altındaki değerler şiddetli sarkopeni olarak kabul edilmiştir.

Kas kuvvetinin değerlendirilmesi için ise en pratik metod non-dominant el sıkma testi olup yürüme hızı ve merdiven çıkma testleri gibi testler de uygulanır.

SİROZLA İLİŞKİLİ SARKOPENİNİN MEKANİZMALARI

Sirozdaki sarkopeninin klinik önemine dair birçok çalışma olmasına rağmen, sarkopeninin nasıl geliştiği ve karaciğer-kas aksındaki mediatörlerle ilgili bilgilerimiz daha sınırlıdır. Bununla birlikte, siroza sekonder gelişen sarkopeni birçok mekanizmayı içeren multifaktöriyel bir süreçtir (Şekil 1).

Sağlıklı iskelet kası, protein sentezi, protein yıkımı ve miyojenik kök hücreleri olan satellit hücrelerin aracılık ettiği rejenerasyon potansiyeli ile korunur. Sirozda ise azalmış protein sentezi ve artmış otofaji aracılı protein yıkımı adale kaybına katkıda bulunur. Siroz hastalarında, protein sentezini inhibe eden ve otofajiyi artıran dolaşımdaki ve adaledaki miyostatin düzeyleri artmıştır.

Tablo 1. 2018 Operasyonel sarkopeni tanımı

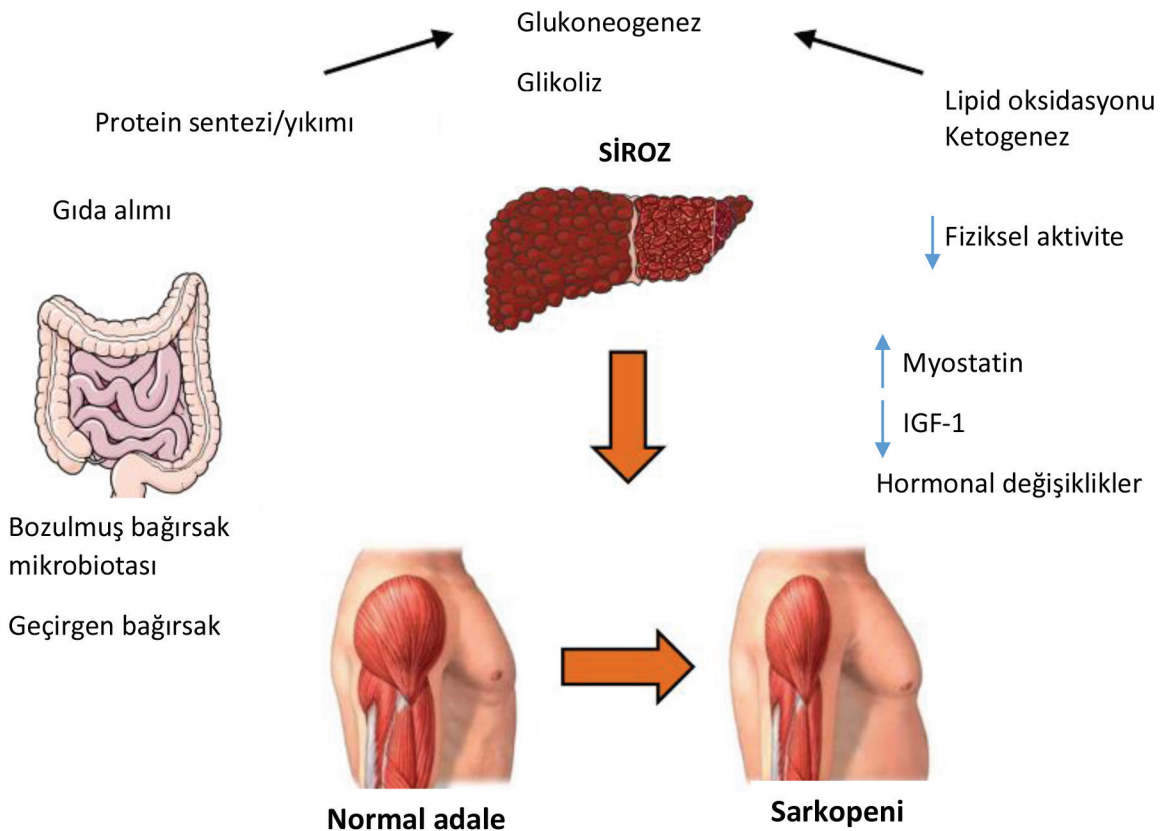
Muhtemel sarkopeni I. kriter ile anlaşılır.
2. kriterin eklenmesi ile tanı kesinleşir.
Üç kriterin birlikte olması şiddetli sarkopeniyi gösterir.
(1) Düşük kas gücü
(2) Düşük kas miktarı ve kalitesi
(3) Düşük fiziksel performans

Hiperamonemi de çeşitli mekanizmalarla sarkopeni gelişimine katkıda bulunur (6). Önemli bir nokta ise, amonyağın uzaklaştırılmasında iskelet kası, alfa-ketoglutarat ve asetil coA'yı içeren metabolik yollar ile önemli rol oynar.

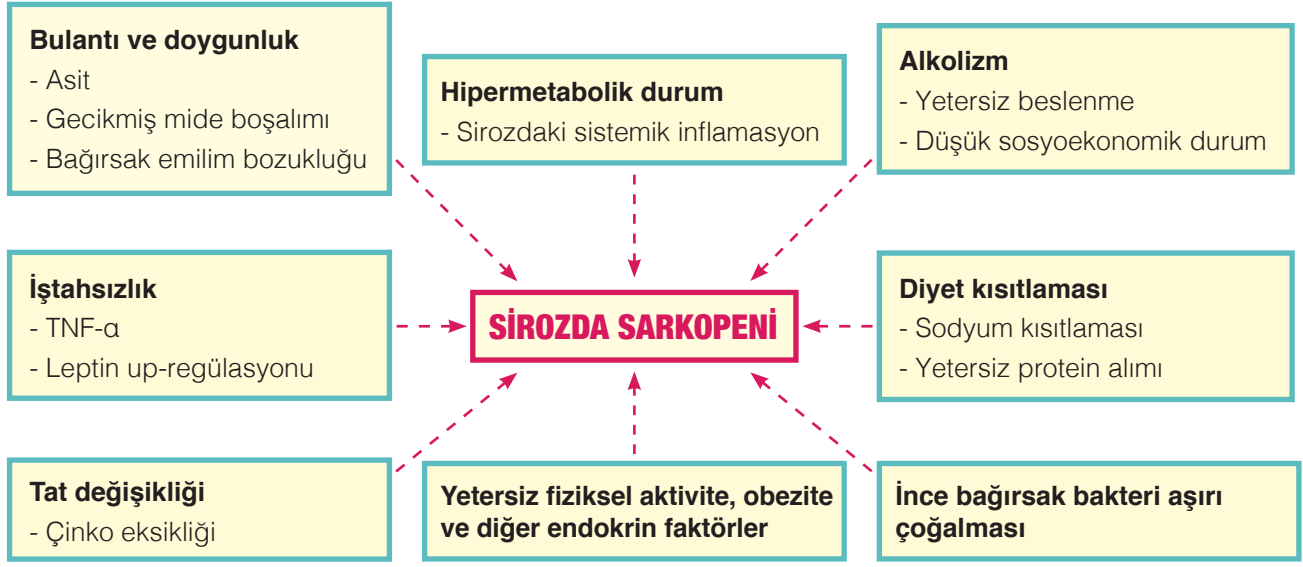
Sirozdaki metabolik bozukluklar, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez ve glukoneogenezde artış, protein sentezinde azalma ve amino asit sentezindeki değişikliklerle karakterizedir. Siroz hastalarında aromatik amino asit düzeylerinde artış ve lösin, izölösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerde (BCAA) azalma ile birlikte protein yıkımı söz konusudur. Aslında, sirozdaki metabolik durum açlıktakine benzer; yetersiz glikojen deposu nedeniyle kullanıma hazır glukoz miktarı

oldukça az olduğundan alternatif enerji kaynakları olan protein ve lipitler tüketilmeye başlar. Bu hastalardaki oral alım yetersizliği de eklendiğinde, yağ ve kas dokusunda sürekli bir yıkım söz konusudur.

Siroz hastalarındaki yetersiz oral alımın birçok nedeni vardır. Gecikmiş gastrik boşalım ve asite sekonder artmış intraabdominal basınç erken doygunluğa neden olur. Beyinde artmış triptofan, çinko eksikliği ve diyetle tuz kısıtlaması ile ilişkili tat duyusu bozukluğu, hepatik ensefalopati ile ilişkili mental durum bozukluğu, bulantı-kusma, diyare-konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar ve hepatik ensefalopati nedeniyle aşırı protein kısıtlaması bu hastalarda görülen iştah kaybının nedenleridir. Ayrıca, portal hipertansiyona sekonder konjestif enteropati bozulmuş intestinal absorpsiyona neden olur. Siroz hastalarında görülen azalmış safra asidi sentezi ve artmış ince bağırsak bakteri aşırı çoğalması (SIBO) sonucu ortaya çıkan yağ malabsorpsiyonu da proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanılmasına yol açan diğer bir faktördür (Şekil 2).



Şekil 1. Siroza sekonder gelişen sarkopeni mekanizması.



Şekil 2. Sirozda sarkopeni.

HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER ve SARKOPENİ

İskelet kasının gelişmesi bazı hormonal uyarılar ile düzenlenir. Bunlardan en önemlileri miyostatin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1'dir (IGF-1). Deneysel siroz modellerinde, miyostatin ekspresyonu artmıştır ve iskelet kası kaybı ve bozulmuş satellit hücre fonksiyonu ile ilişkilidir (7,8). Öte yandan, IGF-1 iskelet kası protein sentezini ve satellit hücre proliferasyonunu stimüle eder. Siroz hastalarında IGF-1 düzeyleri hastalık şiddeti ile ters orantılı olarak azalmıştır (9-11).

Erkek siroz hastalarının %90'ında testosteron düzeyleri azalmıştır ve hipogonadizmde olduğu gibi iskelet kası üzerindeki anabolik etkinin kaybına katkıda bulunur (12).

Vitamin D'nin iskelet kasında direk ve indirek etkileri söz konusudur. İskelet kasında vitamin D reseptörleri vardır ve bunların aktivasyonu protein sentezini ve miyogenezi artırır. Siroz hastalarında vitamin D eksikliği vardır ve hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (13,14).

Dahası, sarkopeni olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarında, sarkopeni olmayanlara kıyasla vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmuştur ve bu durum vitamin D'nin sarkopeni patogenezindeki rolüne işaret etmektedir (15).

OBEZİTE, NAFLD ve SARKOPENİ

Paradoksik olarak, son zamanlarda yapılan çalışmalar sarkopeninin obezite ve NAFLD'e sekonder sirozla da ilişkili olabildiğini göstermektedir (16,17). NAFLD, batı ülkelerinde en sık görülen karaciğer patolojisi olup yakın zamanda karaciğer nakillerinin de önde gelen nedeni haline gelmiştir. Bu hastalarda kilo alımı ve adale kaybı sıklıkla bir aradadır ve yeni bulgular adale kaybının siroz gelişiminden önce başlayabileceğini göstermektedir (18). Sarkopenik obezite karaciğer nakli bekleyen non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalarının %42'sinde bildirilmiştir (19). NAFLD, NASH ve sarkopeni, kronik inflamasyon, oksidatif stres, hormonal değişiklikler ve azalmış fiziksel aktivite gibi bazı ortak özellikler paylaşırlar (20,21). NAFLD ve NASH'te artmış bulunan birçok sitokin protein katabolizmasını arttırmaktadır (22). Ayrıca, NAFLD ve NASH'teki insülin rezistansı veya eksikliği kas protein sentezini azaltır. Yakın zaman önce yapılmış bir çalışmada sarkopeninin yağlı karaciğer ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, büyüme hormonu (GH) ve IGF-1'in hepatik steatoz ve sarkopeni ilişkisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (23). Ek olarak, GH ve vitamin D eksikliği NASH ve NAFLD hastalarında rapor edilmiştir ve bu metabolik bozukluklarla sarkopeni arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilirler (24,25). NAFLD'a bağlı siroz hastalarında sarkopeni prevalansı 6 kat artmıştır; buna karşılık sarkopeni 5.16 kat artmış NAFLD riski ile ilişkili bulunmuştur (15,19).

Burada alkolik siroza ayrı bir parantez açacak olursak, bu hastaların %4-60'ında, kas atrofisi ve özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük ile karakterize kronik miyopati söz konusudur (26). Etanol, mTOR ve IGF-1 sinyal yollarının inhibisyonu, miyostatin salınımını arttırması, dolaşımdaki vitamin D'yi azaltması ve ubiquitin-proteasom sistemi üzerinden protein katabolizmasını stimüle ederek sarkopeni gelişimine katkıda bulunur.

SİROZDA SARKOPENİNİN PROGNOZA ETKİSİ

Yeni yapılan bir meta-analizde sirozda sarkopeninin, son dönem karaciğer hastalığı için model (MELD-Model for End-Stage Liver Disease) skoru ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, kötü prognoz ve siroz komplikasyonları ile ilişkili olduğu ve ayrıca, Asyalılarda Batılılara kıyasla sarkopeni ilişkili mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur (27).

Tatsunori ve ark. sarkopenisi olan siroz hastalarında olmayanlara göre azalmış sağ kalım bildirmişlerdir (29). Karaciğer yetmezliği sarkopenik sirozlularda en sık mortalite nedeni olup bunu sepsis ve hepatosellüler karsinom (HCC) takip etmektedir.

Son yapılan çalışmalar sarkopeninin sirozda önemli bir prognostik faktör ve bekleme listesindeki mortalitenin iyi bir göstergesi olduğunu ortaya koymasına rağmen (29) halen kullanılan klinik skorlama metodları sarkopeniyi içermemektedir. Sarkopeninin karaciğer nakli bekleyen hastaların neredeyse yarısında görüldüğü ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğunu göz önüne alarak bazı otörler sarkopeninin MELD skoruna dahil edilmesinin (MELD-sarkopeni) özellikle MELD skoru düşük (<15) veya refrakter asiti olan siroz hastalarında 3 aylık mortalitenin tek başına MELD skoruna göre daha iyi bir göstergesi olduğunu göstermişlerdir (30).

Başka çalışmalarda da psoas kası indeksinin karaciğer nakli sonrası mortalitenin iyi bir göstergesi olduğu rapor edilmiştir (31,32).

Ayrıca, pretransplant sarkopenik hastalarda, karaciğer nakli sonrası hastanede kalış süresi ve enfeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur (33,34).

Öte yandan, karaciğer transplantasyonunun sarkopeni üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Pittsburg Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, nakil öncesi sarkopenik olan hastaların

%55'inde nakil sonrası iskelet kasi ölçümlerinde anlamlı artış izlenmiştir (35). Bunun tersini iddia eden bir yayın da mevcuttur.

Düşük sağ kalım HCC tanısı almış sarkopenik siroz hastalarında da bildirilmiştir (36,37).

Ayrıca, HCC hastalarında sarkopeni tedavi sonuçlarına da etki etmektedir. Hepatosellüler karsinom nedeniyle küratif rezeksiyon veya radyofrekans ablasyon geçiren sirotik hastaların sarkopenisi olanlarında daha yüksek rekürens oranları izlenmiştir (38). Öte yandan, bir başka çalışmada ise rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonuna giden sarkopenik hastalarda daha kısa sağ kalım veya hastalıksız sağ kalım gösterilmemiştir (39). Bununla birlikte, aynı çalışmada biloma, yara yeri enfeksiyonu, karaciğer yetmezliği, sepsis, pnömoni, böbrek yetmezliği, kardiyak arrest ve kanama gibi postoperatif komplikasyonlar sarkopenik hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada da, HCC tanısı ile sorafenib tedavisi alan sirotik sarkopenik hastalarda doz sınırlayıcı toksite prevalansı sarkopenik olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (40).

FİZİK EGZERSİZ ve SARKOPENİ

İskelet kasi, miyokin denilen bazı sitokinlerin salınımı yoluyla bir çeşit endokrin organ gibi davranır. Fiziksel aktivite sırasında miyokinlerin salınımı inhibe olur, pro-inflamatuvar süreçlerdeki fiziksel inaktivite ise adale gücü ve kitlesinin kaybına neden olur.

Daha önce sözü edilen protein sentezindeki azalma ve diğer metabolik değişiklikler siroz hastasında sarkopeni ve kardiyomiyopatiye yol açar. Bu nedenle, siroz hastalarının egzersize kardiyak cevabı azalmıştır. Karaciğer hastalığının şiddeti, sarkopeni ve kardiyomiyopatinin şiddeti ve sonuç olarak egzersiz kapasitesindeki azalma ve fiziksel inaktivite ile ilişkilidir (41,42).

Fiziksel aktivite sarkopenideki adale kaybının tedavisindeki en etkili yöntemdir.

Uluslararası Kırılganlık ve Sarkopeni Araştırma Konferansı (ICFSR-International Conference on Frailty & Sarcopenia Research) 2018'de, dirence karşı yapılan egzersizsiz sarkopenide adale kuvveti, iskelet kasi kitlesi ve performansını artırması nedeniyle güçlü tavsiyede bulunulmuştur.

Düzenli egzersiz, anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkileri ile adale kaybını durdurur ve hatta geriletebilir (43). Ancak, portal hipertansiyona sekonder varisleri olup beta-bloker almayanlarda egzersiz portal basıncı artırarak varis kanaması riskini artırabilir (44). Bununla beraber, primer veya sekonder profilaksi için beta-bloker tedavi almakta olan veya varis band ligasyonu yapılmış olanlarda egzersiz programının istenmeyen etkisi olmamıştır (45). Aynı çalışmada, orta dereceli bir egzersiz programı ve lösin desteğinin birlikte egzersiz kapasitesini, bacak kas kitlesi ve yaşam kalitesini arttırdığı bulunmuştur.

Bir Japon kohort çalışmasında günde en az 5000 adımlık yürüyüşün 30 kcal/ideal kilo enerji alımının kompanse siroz hastalarında sarkopeninin önlenmesinde yeterli bir hedef olduğu gösterilmiştir. Bu standard fiziksel aktivite iskelet kasını koruma ve arttırmada gereklidir. Ancak, yetersiz gıda ve protein alımı ile birlikte yapılan fiziksel aktivitenin dekompanse siroz hastalarında, protein katabolizması ve adale kaybını daha da artırarak yıkıcı bir etkiye yol açacağına altı çizilmelidir. Bu nedenle, bu hastalarda egzersize başlamadan önce düzgün bir nütrisyonel değerlendirme ve beslenme desteği verilmesi gereklidir. Ayrıca, özellikle asiti olan siroz hastalarında artmış renin-angiotensin-aldosteron ve sempatik aktivite nedeniyle hastaya uygun olarak özelleştirilmiş sikloergometri ve kas güçlendirici egzersizler güvenilir görünmektedir (44).

DİYET ve SARKOPENİ

Malnütrisyon ve negatif enerji balansı siroz hastalarında sık görülen bir komplikasyon ve aynı zamanda önemli bir prognostik faktördür (46). Negatif enerji balansının başlıca nedeni yetersiz gıda alımıdır. Yağlı diyet tüketimi ve yetersiz fiziksel aktivite vücutta yağ birikimine ve beraberinde yağ dokusundan salınan ve iskelet kası üzerinde katabolik etkisi olan proinflamatuvar adipokinlerin salınımına neden olur. Siroz hastalarında obezite, yağlı karaciğer ve insülin rezistansı ile yakından ilişkilidir ve hepatik dekompanseasyonu ve hepatokarsinogenezi hızlandırabilir. Bu nedenle, nütrisyon yönetimi obez siroz hastalarında bir gerekliliktir. Kadınlardaki kas kitlesinin erkeklerden daha az olması nedeniyle sarkopeni

kadınlarda daha sık görülür ve vücutta yağ birikimi için yatkınlığa neden olur.

Siroz hastasında nütrisyonel durum dikkatle değerlendirilmeli, sağ kalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve komplikasyonları azaltmak için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Günlük enerji alımı 35-40 kcal/kg ve protein alımı 1.2-1.5 g/kg olmalıdır. Siroz hastaları kısa süreli açlıkta bile metabolik starvasyon durumuna yatkın oldukları için bu miktarlar 4-6 öğüne dağıtılarak optimum metabolik balans sağlanmalıdır. Bu şekilde gün boyu ve akşam geç saate yayılmış karbonhidrat ve protein öğünleri proteinlerden glukoneogenezi minimize etmede yardımcı olur (47,48). Ayrıca, randomize kontrollü bir çalışmada siroz hastalarında, akşam verilen enerji desteğinin gün içinde verilenden protein sentezi yönünden daha üstün olduğu öne sürülmüştür (49).

Siroz hastalarındaki dallı zincirli amino asid (BCAA) eksikliği adale protein katabolizmasını artırır, albümin sentezini azaltır ve hepatik ensefalopatiyi kötüleştirir (50). BCAA'lar glukoz geri döngüsünü glukoz-alanin siklusu üzerinden stimüle ederek glukozun iskelet kası tarafından oksidatif kullanımını düzenlerler. Özellikle lösin bu konuda önemli rol oynar. Ayrıca, daha önce belirtildiği üzere iskelet kası kan amonyoğının uzaklaştırılmasında çok önemli role sahiptir (51). Yeni yapılan bir çalışmada, BCAA desteğinin siroz hastalarında hipotalbüminemi iyileştirdiği, sarkopeniyi önlediği ve iskelet kasında yağ birikimini azalttığı gösterilmiştir (52).

Sonuç olarak, siroz hastalarında adale kaybına yol açan birçok mekanizmaya bağlı olarak sarkopeni sık görülen bir komplikasyondur. Şiddetli karaciğer hastalığının evresi ile artmakta olup siroza bağlı mortalite ve komplikasyonlar açısından önemli bir prognostik faktördür. Aynı şekilde pretransplant sarkopeni, çeşitli peritransplant komplikasyonların sıklığı ve düşük sağ kalım ile ilişkilidir. Sarkopeninin kesin bir tedavisi yoktur. Yetersiz beslenme ve fiziksel aktivite siroz hastalarında sarkopeniyi artırır. Bu nedenle, siroz hastalarında nütrisyonel değerlendirme ve uygun fiziksel aktivitenin belirlenmesi, sarkopeni ve diğer komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemle tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Landi F, Liperoti R, Fusco D, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:48-55.
2. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, et al; GLISTEN Group Investigators. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: The GLISTEN Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:1575-81.
3. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, et al. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: Applying the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. *Clin Nutr* 2017;36:1339-44.
4. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748-59.
5. Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, et al. Diagnosing sarcopenia in male patients with cirrhosis by dual-energy X-ray absorptiometry estimates of appendicular skeletal muscle mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:24-36.
6. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:864-9.
7. Dasarathy S, Dodig M, Muc SM, et al. Skeletal muscle atrophy is associated with an increased expression of myostatin and impaired satellite cell function in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G1124-G1130.
8. Dasarathy S, Muc S, Hisamuddin K, et al. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G1105-13.
9. Donaghy AJ, Delhanty PJ, Ho KK, Williams R, Baxter RC. Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:751-8.
10. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2740-3.
11. Khoshnood A, Nasiri Toosi M, Faravash MJ, et al. A survey of correlation between insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels and severity of liver cirrhosis. *Hepat Mon* 2013;13:e6181.
12. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:323-8.
13. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:2624-8.
14. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2013;59:344-50.
15. Lee YH, Jung KS, Kim SU, et al. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015;63:486-93.
16. Yu R, Shi Q, Liu L, Chen L. Relationship of sarcopenia with steatohepatitis and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018;18:51.
17. Petta S, Ciminnisi S, Di Marco V, et al. Sarcopenia is associated with severe liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:510-8.
18. Issa D, Alkhoury N, Tsien C, et al. The presence of sarcopenia (muscle wasting) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014;60:428-9.
19. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:628-33.
20. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014;59:1772-8.
21. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol* 2014;20:14185-204.
22. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:77-94.
23. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, et al. Fatty liver index associates with relative sarcopenia and GH/IGF-1 status in obese subjects. *PLoS ONE* 2016, 11, e0145811.
24. Koehler E, Swain J, Sanderson S, et al. Growth hormone, dehydroepiandrosterone and adiponectin levels in non-alcoholic steatohepatitis: an endocrine signature for advanced fibrosis in obese patients. *Liver Int* 2012;32:279-86.
25. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:246-54.
26. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677-87.
27. 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:e0186990.
28. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2016;46:743-51.
29. Durand F, Buyse S, Francoz C, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151-7.
30. 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:e102.
31. Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and post-liver transplant mortality. *J Am Coll Surg* 2010;211:271-8.
32. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1413-9.
33. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:640-8.
34. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1396-402.
35. Bergerson JT, Lee JG, Furlan A, et al. Liver transplantation arrests and reverses muscle wasting. *Clin Transpl* 2015;29:216-21.
36. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:861-70.

37. Antonelli G, Gigante E, Iavarone M, et al. Sarcopenia is associated with reduced survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1039-48.
38. Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res* 2016;46:201-8.
39. Valero V 3rd, Amini N, Spolverato G, et al. Sarcopenia adversely impacts postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg* 2015;19:272-81.
40. Mir O, Coriat R, Blanchet B, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e37563.
41. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2012;18:146-51.
42. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2013;43:1264-75.
43. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: Molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:197-207.
44. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatol Res* 2016;63:1026-40.
45. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: Effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1966-75.
46. Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, et al. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition* 2013;29:1252-8.
47. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986;43:213-8.
48. Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, et al. Trace elements and chronic liver disease. *J Trace Elem Med Biol* 1997;11:158-61.
49. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: A randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48:557-66.
50. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7286-97.
51. Tsien C, Davuluri G, Singh D, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:2018-29.
52. 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;53:427-37.



**JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)**

İnanç, yaşamın gücüdür.