

Саркопения при поражении печени: от патогенеза к диагнозу и лечению

Srinivasan Dasarathy^{1,*}, Manuela Merli²

¹Department of Gastroenterology, Hepatology and Pathobiology, Cleveland Clinic, United States; ²Gastroenterology, Department of Clinical Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Саркопения (потеря мышечной массы) — главный компонент истощения и частое осложнение цирроза, негативно влияющее на выживаемость, в т. ч. после трансплантации печени, качество жизни, риск других осложнений. В настоящее время для диагностики саркопении при циррозе используют методы лучевой диагностики. Чтобы противостоять потере мышечной массы, применяют обогащенное питание и физические упражнения, но стойкого эффекта это не дает, т. к. не влияет на лежащие в основе саркопении молекулярные и метаболические расстройства. Изменение аминокислотного профиля, гиперметаболизм, эндотоксемия, ускоренное наступление голодания и гиподинамия вносят свой вклад в развитие саркопении при циррозе, но с недавнего времени все больше внимания как патогенетический фактор, возможно опосредующий ось печень-мышцы, привлекает гипераммониемия. Повышение концентрации аммония в мышцах влечет за собой катаплероз α -кетоглутарата, усиление транспорта лейцина, замещающего глутамин, повреждение лейцином сигнального пути, усиление экспрессии миостатина (трансформирующего фактора роста из β -суперсемейства) и фосфорилирования фактора инициации эукариот 2 α . Кроме того, определенную роль играет подавление белкового синтеза и опосредованный аутофагией протеолиз вследствие дисфункции митохондрий и увеличения количества свободных радикалов. Этими молекулярными и метаболическими изменения-

ми обусловлена неэффективность анаболиков и слабая реакция на нутритивную поддержку при циррозе. Общая утомляемость и слабость скелетных мышц снижают возможности физической активности и ответной реакции на нее. Использование низкоаммониегенных белков, дотация богатых лейцином аминокислот, стратегии долговременного снижения уровня аммония и сочетание силовых физических упражнений и упражнений на выносливость для увеличения мышечной массы и улучшения функции мышц направлены на коррекцию молекулярных аномалий в мышцах. Стратегии, направленные на уменьшение эндотоксемии и коррекцию кишечной микрофлоры, пока недостаточно изучены.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Основное положение

Саркопения — частое осложнение цирроза. Она представляет собой основной компонент истощения и не только не претерпевает обратного развития после трансплантации печени, но фактически иногда усиливается.

Десятилетиями характерное для поражений печени снижение мышечной массы с потерей или без потери жира описывали как истощение [1], тогда как в большинстве случаев цирротического «истощения» наблюдается прогностически неблагоприятная атрофия скелетных мышц [2–4]. Состав тела при циррозе оценивают разными способами, но наиболее точны в количественной оценке мышечной массы и диагностике саркопении методы лучевой диагностики [5, 6]. По данным ряда исследований последних лет, саркопения наблюдается при циррозе в 30–70 % случаев [2, 7–10]. Клиническое значение саркопении при поражениях печени, в первую очередь при циррозе, определяется ее широкой распространенностью и неблагоприятным влиянием на все показатели клинического исхода: выживаемость, качество жизни, развитие других осложнений цирроза и исходы после трансплантации печени (ТП) [1, 4, 10–14]. Тяжесть саркопении зависит от этиологии и тяжести поражения печени, его продолжительности, возраста больного, сопутствующих

Ключевые слова: саркопения, гипераммониемия, миостатин, mTORC1, лейцин, клинические исходы.

Получено 8 января 2016 г.; получено с поправками 9 июля 2016 г.; принято в печать 25 июля 2016 г.

*Автор, ответственный за переписку. Адрес: Staff, Gastroenterology, Hepatology and Pathobiology, NE4 208, Lerner Research Institute, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, United States. Tel.: +1 2164442980; fax: +1 2164453889.

E-mail: dasaras@ccf.org (S. Dasarathy).

Сокращения: α КГ — α -кетоглутарат; eIF2 α — фактор инициации эукариот 2 α ; NF- κ B — ядерный фактор транскрипции каппа B; TNF- α — фактор некроза опухолей α ; АРЦ — аминокислоты с разветвленной цепью; АТФ — аденозинтрифосфат; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ТКК — трикарбоновые кислоты; ТП — трансплантация печени.

заболеваний [1, 4, 9, 15, 16]. Хотя о том, что саркопения — одно из главных осложнений цирроза, хорошо известно, ее терапия строится скорее как заместительная, чем как патогенетическая, и в целом неэффективна [17]. В применении дотаций к питанию исходят из того, что основная причина истощения и саркопии — недостаточное поступление некоторых веществ с пищей. Однако такая терапия, как правило, не повышает выживаемости [18–20]. Исходя из всесторонне интегрированной молекулярно-метаболической модели, выдвинута гипотеза, что ось печень–мышцы опосредуется гипераммониемией [21, 22]. Физические упражнения улучшают функциональную способность скелетных мышц, но влияют ли они на их массу, пока неясно [23]. В последние годы стало чаще встречаться сочетание саркопии с ожирением, особенно при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и после ТП. Единого мнения относительно патогенетической связи между ожирением и НАЖБП пока нет [24, 25]. Дефицит каких веществ играет основную роль в патогенезе цирротической саркопии, неясно. Ряд превосходных исследований последнего времени описывает клиническое значение саркопии при циррозе, но не уделяет достаточного внимания ее возможным механизмам и потенциальным точкам приложения патогенетической терапии, которая может быть перенесена в клиническую практику [1, 17, 26–29].

Мы в настоящем обзоре клинического значения саркопии при циррозе печени уделили особое внимание молекулярным и метаболическим нарушениям, лежащим в ее основе, и появившимся с их открытием новым подходам к терапии.

Диагностика саркопии при циррозе

В большинстве исследований до настоящего времени первичную потерю массы скелетных мышц, соответствующую одному или нескольким критериям, определяют как истощение, но почти никогда не дают единообразных и точных оценок изменений энергетического метаболизма и возможного снижения массы жира. Постановка диагноза саркопии требует анализа состава тела одним или несколькими доступными в настоящее время методами (табл. 1) и установления нижних границ нормы его компонентов [3, 6, 29]. Прямоу сравнению отдельных методов посвящены немногие исследования, но наиболее широко используется компьютерная томография (КТ; см. дополнительный рис. 1) с одной из программ анализа изображений, позволяющих видеть и количественно оценивать скелетные мышцы непосредственно [5, 10, 30–33]. Рекомендуется как надежный метод и магнитно-резонансная томография (МРТ), хотя объективных данных о ее информативности при циррозе пока немного [34]. Широкому применению КТ и МРТ для оценки мышечной массы препятствует дороговизна этих методов и воздействие ионизирующего излучения. Однако эти исследования выполняются при циррозе большинству больных в целях диагностики очаговых образований печени, гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и поражений сосудов, а также в рамках предтрансплантационного обследования.

Таблица 1. Методы количественной оценки скелетных мышц при циррозе

	Методы количественной оценки
Отдельная мышца или мышечная группа	Антропометрия, ДРА, биоэлектрический импедансный анализ, импедансная плетизмография, УЗИ, КТ или МРТ
Качество мышц	Аттенуация (степень ослабления сигнала) на КТ-скане
Функция мышц	Сила сокращения мышц кисти
Тип мышечных волокон	Биопсия мышц
Сократительная функция	Измерение максимальной силы сокращения, поддержания силы сокращения, утомляемости

ДРА — двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия.

Мышечная масса зависит от пола (она меньше у женщин) и уменьшается в пожилом возрасте. Недавно опубликованы нижние границы ее нормы в зависимости от пола и возраста [32]. Используют как показатель функции мышц и силу мышц кисти, но при циррозе она не поддается точной стандартизации относительно индекса массы тела из-за непостоянства содержания воды в составе тела.

Полагают, что количественное измерение мышечной массы отдельной анатомической области (конечности или живота) позволяет достаточно точно оценить мышечную массу в целом [35]. При циррозе, как и при большинстве хронических заболеваний, можно ожидать преобладание утраты волокон II типа (быстрых), но подтверждающих это исследований мышц *in vivo* пока нет. Мышечная масса конечностей сильно зависит от физической активности. Определяют массу поясничных и абдоминальных мышц по КТ на уровне III–IV поясничного позвонка, относительно независимую от уровня физической активности. Однако надо иметь в виду, что эти мышцы содержат волокна двух типов: I и IIA [36]. Кроме того, степень аттенуации на КТ свидетельствует о том, скелетные мышцы у больных с циррозом тоньше, чем у лиц контрольной группы [31]. У больных с циррозом выявлена прогностически неблагоприятная жировая инфильтрация мышц [37, 38]. Насколько отражают состояние мышц показатели сократительной функции или аттенуация на КТ, предстоит установить (табл. 2). Пока их взаимосвязь с клиническими исходами систематически не исследована.

Клиническое значение саркопии при циррозе

Ряд одномоментных и проспективных исследований, в которых разными методами проводилась количественная оценка мышечной массы, показал, что при циррозе с саркопией медианная выживаемость и вероятная продолжительность жизни меньше, чем при циррозе без саркопии (см. табл. 2) [7, 9, 10, 33, 39–52]. Судя по некоторым публикациям, саркопию следовало бы добавлять как прогностический показатель в шкалу MELD (модель терминальной стадии болезни печени) [40, 53]. Однако причины повышения смертности неочевидны, хотя оно, возможно, обусловлено возрастанием риска инфекции и энцефалопатии [54]. Кроме того, саркопия может пред-

Таблица 2. Негативное влияние саркопении на исходы при циррозе

Автор, год	n	Метод определения саркопении	Исход
Wang, 2016 [39]	292	Оценка влияния силы сокращения, качества мышц, мышечной массы, показателей SPPB на смертность внесенных в лист ожидания	На выживаемость негативно влияли сила сокращения (ОР 0,74), SPPB (ОР 0,89), качество мышц (ОР 0,77), но не мышечная масса (ОР 0,91)
Kalafateli, 2016 [40]	232	КТ поясничной мышцы на уровне L _{III} и схема оценки нутритивного статуса Royal Free Hospital Global Assessment	Более частые при циррозе с саркопенией инфекция после ОТП (ОШ 6,55), необходимость ИВЛ (ОШ 8,5), пребывание в отделении интенсивной терапии > 5 дней (ОШ 7,46)
Hanai, 2016 [41]	149	КТ поясничной мышцы на уровне L _{III} -L _{IV}	Быстрая потеря мышечной массы (> 3,1 % в год) сопровождалась увеличением смертности (ОР 2,73)
Kim, 2014 [42]	89		Повышение смертности (ОР 5,4) при саркопении
Masuda, 2014 [43]	204		Повышение при саркопении риска смерти в 2 раза, сепсиса — в 5,3 раза
DiMartini, 2013 [44]	338		Повышение смертности на каждую единицу снижения индекса скелетных мышц только у мужчин
Montano-Loza, 2012 [10]	112		Повышение смертности при саркопении (ОР 2,26)
Tandon, 2012 [7]	142		Повышение смертности при саркопении (ОР 2,36)
Englesbe, 2010 [45]	163		Снижение выживаемости после ОТП (ОР 3,7/1000 мм ² области поясничной мышцы)
Durand, 2014 [33]	376	Измерение массы поясничной мышцы посредством КТ на уровне пупка	Повышение смертности на каждую единицу уменьшения мышечной массы
Hamaguchi, 2014 [46]	200		Медиана продолжительности жизни после ОТП у больных с саркопенией 17,6 мес., без саркопении — 33,9 мес.
Hara, 2016 [47]	161	Биоэлектрический импедансный анализ	73 случая смерти при средней продолжительности наблюдения 1005 дней
Kaido, 2013 [48]	124		Выживаемость после ТП от живого донора у больных с саркопенией ниже
Selberg, 2002 [142]	305		Выживаемость ниже, если фазовый угол менее 5,4°
Merli, 2010 [9]	38	Антропометрия (окружность средней трети плеча/толщина кожной складки в области трехглавой мышцы)	При окружности средней трети плеча меньше 5-го перцентильного относительный риск смерти 1,79
Shahid, 2005 [49]	61		Повышение послеоперационной смертности
Lai, 2014 [50]	50	Индекс уязвимости, SPPB	Повышение смертности на 45 % на каждый пункт повышения индекса уязвимости, повышение смертности на 19 % на каждый пункт снижения физической работоспособности
Carey, 2010 [51]	294	Тест 6-минутной ходьбы	Уменьшение показателя теста 6-минутной ходьбы на каждые 100 м уменьшает ОР выживания на 0,48
Alvares da-Silva, 2005 [52]	121	Сила сокращения мышц кисти, антропометрия	Повышение смертности при снижении силы сокращения мышц кисти

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОР — отношение рисков; ОТП — ортотопическая трансплантация печени; ОШ — отношение шансов; SPPB — краткий набор тестов оценки физического состояния.

располагать к легочным осложнениям, особенно послеоперационным (после резекции или трансплантации печени), ослабляя функцию диафрагмы из-за уменьшения мышечной массы.

Смертность, связанная с сепсисом при циррозе с саркопенией, выше, чем без нее [10, 13, 55]. Для полноценного образования антител и цитокинов в ответ на инфекцию необходимо достаточное поступление аминокислот. При саркопении оно нарушается, но прямые патогенетические связи между саркопенией и повреждением иммунных механизмов пока не выяснены [56]. Не исключено, что факторы, вызывающие саркопению, в т. ч. гормональные и биохимические изменения, а также циркулирующие эндотоксины, нарушают функцию иммунной системы и предрасполагают к инфекции. Очевидно, играют роль и связанные с саркопенией гиподинамия и слабость [57]. Заслуживает внимания то, что больные с рефрактерным асцитом, по-видимому, особенно предрас-

положены к истощению и саркопении. Известно, что при асците повышаются энергетические затраты в покое [58], тогда как аппетит снижается в связи с быстро наступающим чувством насыщения из-за высокого внутрибрюшного давления. Лечение рефрактерного асцита путем трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования улучшает состав тела у истощенных больных с циррозом [6, 31].

Саркопения ухудшает качество жизни при циррозе, однако неясно, связано это с потерей мышечной массы, нарушением сократительной функции мышц и последующим ограничением подвижности или с повышением риска других осложнений цирроза. Для выяснения этого необходимы хорошо спланированные исследования [1, 11, 12]. По данным исследований, в которых основным оцениваемым показателем служила мышечная масса, у истощенных больных с циррозом ухудшаются все аспекты качества жизни [1].

ГЦР — частое осложнение хронических поражений печени. По последним данным, саркопения является независимым прогностическим фактором снижения выживаемости и повышения связанной с лечением смертности у больных с ГЦР [37, 59].

Радикальным методом лечения терминальной стадии цирроза в настоящее время является ТП. Саркопения негативно влияет на исходы в период ожидания ТП и в пери- и посттрансплантационный периоды [7, 9, 45, 60]. Саркопения уменьшает выживаемость больных с циррозом до трансплантации, увеличивает длительность госпитализации, пребывания в отделении интенсивной терапии и периода искусственной вентиляции легких [9, 27, 45].

Следует подчеркнуть, что негативное действие на клинические исходы ТП при циррозе оказывают и другие факторы, но саркопении принадлежит ведущая роль.

Патогенез снижения мышечной массы при циррозе

Потеря мышечной массы при циррозе вследствие изменений белкового и энергетического обмена и метаболических расстройств

Основное положение

Другие расстройства, играющие роль в развитии саркопении, включают эндотоксемию, падение уровня тестостерона из-за повышения активности ароматазы и митохондриальную дисфункцию.

Данные о высокой распространенности саркопении и ее негативном влиянии при циррозе представлены в ряде исследований и обзоров [1, 4, 7, 10, 26, 60]. Скелетные мышцы являются основным резервом белка в человеческом организме [61]. Их масса поддерживается за счет равновесия между синтезом и распадом белков, а регенеративная способность регулируется функцией сателлитных клеток [1]. Современное представление о патогенезе саркопении при циррозе сложилось в основном благодаря радиоизотопным исследованиям метаболизма и исследованиям молекулярных сигнальных путей [21, 22, 62–66]. Сочетание обеих стратегий в изучении метаболических расстройств, искажающих молекулярные сигнальные пути, позволило, в свою очередь, выявить новые возможные точки приложения терапии.

Исследования белкового обмена организма в целом, в которых меченый фенилаланин или лейцин вводили путем инфузии с постоянной скоростью, дали противоречивые результаты: усиление, снижение или отсутствие изменений распада и синтеза белков [62–64]. Исследования артериовенозной разницы и образования 3-метилгистидина для количественной оценки синтеза и распада белков указывают на нарушение белкового синтеза в скелетных мышцах [67]. Противоречивость результатов, по-видимому, обусловлена неоднородностью исследуемых групп по этиологии, длительности и тяжести поражения печени и возрасту больных, а также раз-

нородностью методов исследования белкового обмена и степенью участия в нем разных органов. Исследования утилизации субстратов организмом с помощью непрямой калориметрии показали, что цирроз сопровождается быстрым наступлением состояния голодания за счет усиления окисления жирных кислот и глюконеогенеза вскоре после всасывания питательных веществ или натошак [30, 68, 69]. Поскольку для многих тканей предпочтительным субстратом является глюкоза, а жирные кислоты не могут быть использованы для глюконеогенеза, для него требуются аминокислоты [70]. Основным источником аминокислот для глюконеогенеза — протеолиз в скелетных мышцах, за счет которого образуются как ароматические аминокислоты, так и аминокислоты с разветвленной цепью (АРЦ). Катаболизация в скелетных мышцах только АРЦ обусловлена присутствием в них кетогидрогеназы АРЦ и окислением углеродного скелета как источника энергии [71]. Вследствие этого концентрация АРЦ в плазме при циррозе снижается. Ароматические аминокислоты, напротив, метаболизируются в основном в печени, и вследствие портосистемного шунтирования и гепатоцеллюлярной дисфункции их концентрация в плазме при хроническом поражении печени повышается [62, 72–75]. В пользу такой интерпретации ускоренного наступления голодания и усиления глюконеогенеза в результате биоэнергетических расстройств при циррозе свидетельствует низкий дыхательный коэффициент у больных с циррозом и саркопенией [30]. Большинство современных методов терапии направлено скорее на коррекцию аминокислотного дисбаланса, чем на патогенетические механизмы, приводящие в конечном итоге к саркопении.

Потенциальные медиаторы оси печень–мышцы при циррозе

Одна из причин ограниченного понимания природы саркопении при циррозе — сложность идентификации медиаторов оси печень–мышцы. Рассматривается несколько потенциальных медиаторов: аммоний, снижение уровня тестостерона и гормона роста, эндотоксемия [21, 22, 76, 77]. Исследования подтверждают участие каждого из них в патогенезе саркопении, но гипераммониемия изучалась наиболее интенсивно [17, 21, 22, 78].

Из метаболических функций печени главной является обезвреживание аммония путем образования мочевины. При циррозе уреазный генез нарушается вследствие гепатоцеллюлярной дисфункции и портосистемного шунтирования [79]. В организме аммоний образуется несколькими путями, в т. ч. за счет метаболизма аминокислот и пуринов, действия глутаминазы энтероцитов и разложения мочевины в толстой кишке [80]. Наиболее изученное проявление цитотоксического действия аммония — нейротоксичность [80, 81]. Независимо друг от друга ряд исследователей сообщают о повышении захвата аммония скелетными мышцами и превращении его в глутамин и глутамат у больных и на экспериментальных моделях поражения печени [82–85]. Действие аммония на скелетные мышцы описано только недавно, хотя его цитотоксичность для нейронов и астроцитов хорошо известна [21, 22, 86, 87]. Исследование скелетных мышц человека,

экспериментальных моделей гипераммониемии у крыс с портокавальными анастомозами и у мышей, а также исследования мышечных трубочек в культурах миобластов *in vitro* показали, что аммоний накапливается в скелетных мышцах и активирует программу молекулярных изменений, приводящих к саркопении [21, 22, 86, 87]. Механизм транспорта аммония в скелетные мышцы изучен недостаточно, но обнаружена экспрессия в них белков-транспортеров аммония Rh типов В и С [88]. Проникнув через клеточную мембрану, аммоний активирует серию сигнальных реакций, точные механизмы которых пока остаются неясными.

Гипераммониемия — причина истощения мышц: внутриклеточные сигнальные пути

В мышечных трубочках и культурах клеток мышей выявлено усиление экспрессии миостатина, трансформирующего фактора роста из β -суперсемейства в ответ на опосредованную гипераммониемией активацию белка p65-NF- κ B (рис. 1) [22, 89]. Усиление экспрессии миостатина в скелетных мышцах и плазме при циррозе [89, 90] нуждается в подтверждении дальнейшими исследованиями. Опосредованный убиквитином протеолиз не активируется, но на экспериментальных моделях цирроза или гипераммониемии обнаружено усиление аутофагии в мышцах [21, 22]. В числе других потенциальных механизмов активации аутофагии опосредованная аммонием митохондриальная дисфункция и образование свободных радикалов [92]. Эти реакции молекулярных сигнальных путей пока описаны только в нервной ткани, но аналогичные расстройства возникают и в скелетных мышцах [93].

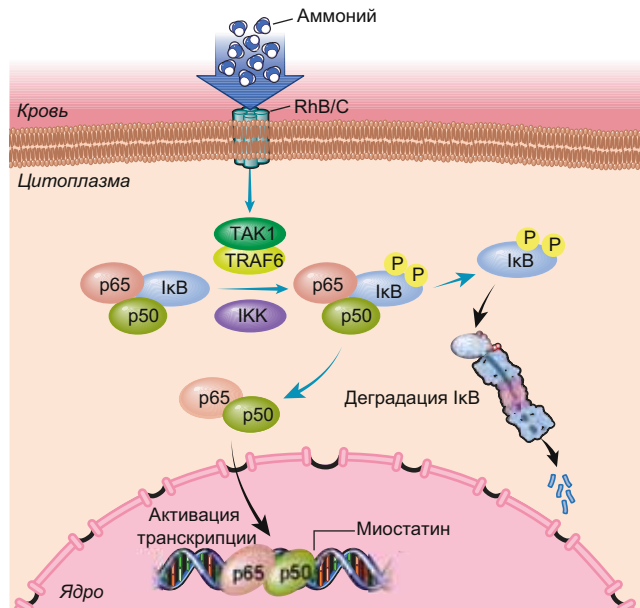


Рис. 1. Повышение транскрипции миостатина в скелетных мышцах при гипераммониемии. Аммоний проникает в миоциты посредством транспортных белков Rh В и G. В миоците аммоний активирует трансформирующий фактор роста β , активируемый киназой 1 (TAK1), который, в свою очередь, активирует TRAF6. Активированный TRAF6 активирует киназу IKK, которая фосфорилирует (P) ингибитор каппа В (IκB), ингибитор ядерного фактора каппа В (NF-κB). Фосфорилированный IκB подвергается разрушению протеосомным путем, выделяя p65-NF-κB, который проникает в ядро и повышает транскрипцию миостатина.

дукта цикла ТКК, [22], а она, в свою очередь, приводит к замедлению цикла ТКК, нарушению митохондриальной функции и снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Поскольку белковый синтез, особенно инициация трансляции, требует большого количества энергии, причиной его снижения могут быть и низкие концентрации АТФ. Другое последствие гипераммониемии, которым, возможно, объясняется ряд клинических наблюдений, — подавление аммонием оксидеогидрогеназ по тканеспецифическому типу [96], в частности пируватдегидрогеназы, катализирующей превращение пирувата в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА), и α КГ-дегидрогеназы, катализирующей превращение α КГ в сукцинил-КоА. Обзор этих путей представлен на рис. 2. Ряд клинических исследований и метаанализов не обнаружил значимого благоприятного эффекта пищевых дотаций при цирротическом истощении [18–20, 26]. По-видимому, это обусловлено нарушением образования ацетил-КоА, требующим его формирования из непириватных источников, в т. ч. аминокислот и жирных кислот. В ослаблении синтеза белка и активации аутофагии как адаптивной метаболической реакции скелетных мышц играют роль все составляющие: митохондриальная дисфункция, образование свободных радикалов и расстройство энергетического обмена.

Снижение концентрации АТФ, нарушение митохондриальной функции, низкие концентрации промежуточных продуктов цикла ТКК, усиление глюконеогенеза и окисления жирных кислот в скелетных мышцах при

Основное положение
Предполагают, что одним из факторов развития саркопении является подавление белкового синтеза и возрастание аутофагии вследствие опосредованного гипераммониемией усиления экспрессии миостатина.

Примечательно, что метаболические реакции скелетных мышц на гипераммониемию обнаруживаются все большим числом исследований, хотя и предварительных [93]. В физиологических условиях глутамин и глутамат служат в большинстве тканей субстратами анаплеротической реакции образованию α -кетоглутарата (α КГ) и аммония для поддержания достаточных концентраций промежуточных продуктов в цикле трикарбоновых кислот (ТКК) [94]. Эта реакция катализируется глутаматдегидрогеназой, двунаправленным ферментом. Он чаще действует в направлении образования α КГ, т. к. константа Михаэлиса для аммония очень высока (~ 1 ммоль) и значительно превышает физиологический уровень [95]. Однако при циррозе вследствие расстройства уреагенеза и ослабления способности печени обезвреживать аммоний скелетные мышцы функционируют как метаболический партнер печени и концентрация аммония в них становится более высокой, благоприятствующей катаплерозу, т. е. потере α КГ, критически важного промежуточного про-

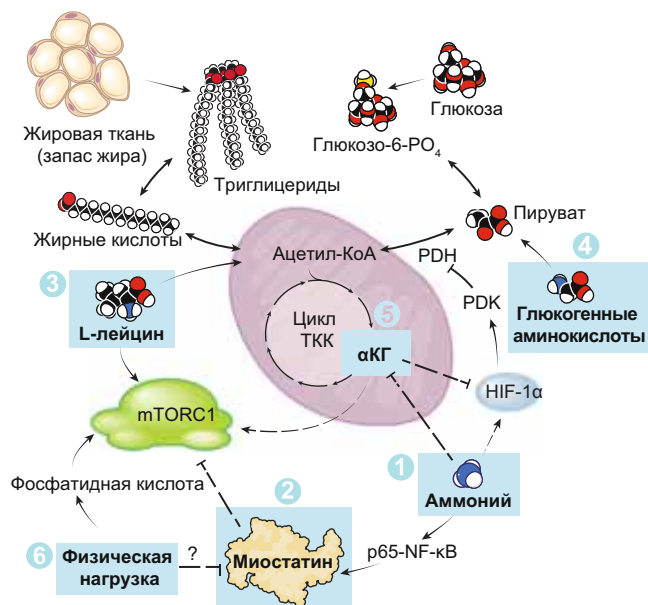


Рис. 2. Биохимические расстройства в скелетных мышцах, нарушающие белковый синтез и усиливающие аутофагию с последующей саркопенией. Метаболические и молекулярные расстройства, потенциально обратимые за счет вмешательств, направленных на определенные звенья патогенеза: 1 — стратегии долговременного снижения уровня аммония; 2 — блокаторы миостатина, в т. ч. антагомирами; 3 — дотация L-лейцина для синтеза ацетил-КоА, активации mTORC1 и белкового синтеза; 4 — глюкогенные аминокислоты, которые могут служить источником анаплеротического субстрата, обеспечивающего замещение сукцинил-КоА потери (катаплероза) αКГ, который при гипераммониемии превращается в глутамат, т. к. синтезировать мочевины скелетные мышцы не способны; 5 — проникающие в клетку эфиры αКГ, способные редуцировать катаплероз и потенциально усиливать удаление аммония из мышц новыми методами; 6 — физическая нагрузка, стимулирующая mTORC1 посредством фосфатидной кислоты.

HIF-1α — фактор 1α, индуцируемый гипоксией; PDH — пируватдегидрогеназа; PDK — киназа пируватдегидрогеназы.

гипераммониемии указывают на биоэнергетический кризис, влекущий за собой голодание. Со снижением клеточной концентрации АТФ согласуется активация клеточного энергетического сенсора 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и нарушение сигнального пути mTORC1 [66].

Низкая концентрация циркулирующих АРЦ и ожидаемо низкая их концентрация в скелетных мышцах при циррозе, по-видимому, обусловлены усилением катаплероза и мышечного катаболизма АРЦ в связи с повышенной утилизацией в качестве источника энергии. Снижение концентрации аминокислот в клетках активирует адаптивную ответную реакцию в виде усиления мышечной аутофагии, описанной при циррозе и *in vitro* в мышечных трубочках в условиях гипераммониемии. Кроме того, в ответ на внутриклеточный дефицит аминокислот возникает интегрированная стрессовая реакция, опосредованная активацией сенсора аминокислотного дефицита протеинкиназы GCN2 путем фосфорилирования фактора инициации эукариот 2α (eIF2α), усиливающегося при ги-

пераммониемии и циррозе [93]. Как ни странно, опубликованные исследования, за исключением одного, не выявили снижения концентрации АРЦ в мышцах [73–75]. По данным предварительных исследований мышечных трубочек в условиях гипераммониемии, несмотря на повышение клеточного транспорта и концентрации лейцина, дотация богатых им АРЦ подавляла активацию GCN2, препятствуя тем самым повреждению сигнального пути mTORC1 у больных с циррозом [66] и *in vitro* в мышечных трубочках при гипераммониемии. В числе других обладающих терапевтическим потенциалом аминокислот L-цитруллин — предшественник L-аргинина, стимулирующий mTORC1 и белковый синтез [97]. Благоприятное действие цитрулина, по-видимому, обусловлено сбережением аминокислот за счет ослабления уреазенеза, однако необходимы систематические исследования возможных последствий ослабления уреазенеза и усиления в связи с этим гипераммониемии при циррозе.

Опубликованные данные указывают, что гипераммониемия служит медиатором оси печень–мышцы и что скелетные мышцы функционируют не только как «метаболический сток» аммония [22]. При саркопении имеет место захват аммония мышцами и его удаление посредством синтеза глутамина и перехода последнего в кровоток. При низкой мышечной массе внепеченочная утилизация аммония нарушается, что усугубляет гипераммониемию. Это согласуется с данными некоторых исследований, сообщающих, что энцефалопатия при циррозе с саркопенией возникает чаще, чем без нее [12, 14].

Другие потенциальные медиаторы оси печень–мышцы при циррозе: тестостерон и гормон роста

Другими медиаторами оси печень–мышцы, вносящими свой вклад в развитие саркопении, являются низкий уровень тестостерона вследствие усиления активности ароматазы при поражении печени [98] и падение концентрации гормона роста или способности мышц реагировать на него [99, 100]. Известно, что гормон роста и тестостерон подавляют экспрессию миостатина и реакции сигнальных путей [101, 102], но нарушают ли упомянутые выше гормональные изменения белковый синтез и усиливают ли они экспрессию миостатина при циррозе, не установлено. По данным недавнего рандомизированного исследования, при циррозе у мужчин дотация тестостерона увеличивает мышечную массу, но не повышает выживаемость [103].

Гепатоцеллюлярная и иммунная дисфункции, так же как портосистемное шунтирование, усугубляют эндотоксемию за счет ухудшения барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки и вероятного изменения кишечного микробиома при циррозе [104]. Эндотоксемия, возможно, подавляет белковый синтез и активирует аутофагию посредством зависимых от фактора некроза опухоли α (TNF-α) и потенциально независимых от TNF путей [105, 106]. Детальных молекулярных исследований этих медиаторов до настоящего времени не опубликовано. Как описанные выше предполагаемые медиаторы взаимодействуют с гипераммониемией, пока неизвестно. Прогресса в понимании молекулярно-метаболического

взаимодействия и его роли в развитии саркопении при циррозе можно ожидать в следующем десятилетии.

Наконец, при НАЖБП и после ТП описано саркопеническое ожирение [24, 25, 107]. Возможно, сочетание потери мышечной массы и увеличения массы жира способствует развитию метаболических расстройств, в т. ч. инсулинорезистентности, сахарного диабета, гиперлипидемии и НАЖБП, но лежат ли в основе саркопении и ожирения общие механизмы, пока неизвестно [108].

Терапевтические стратегии

Имеются веские доказательства негативных последствий саркопении, а также данные, демонстрирующие повышение выживаемости больных с циррозом, подвергшихся и не подвергшихся ТП, при увеличении мышечной массы [31, 32]. Исходя из этого, нормализация мышечной массы является приоритетной областью терапевтических вмешательств при циррозе (рис. 3). Вмешательства, направленные только на восполнение дефицита определенных веществ, как правило, неэффективны, тогда как имеющие точкой приложения определенные звенья патогенеза способны уменьшить саркопению [1, 18–20, 26, 66, 87]. Для увеличения мышечной массы используют повышение калорийности питания и содержания в нем белков, физические упражнения, гормональную и направленную на определенные звенья патогенеза терапию [17, 26, 109–111]. Оцениваемыми показателями эффективности служат выживаемость, число госпитализаций, качество жизни, развитие других осложнений цирроза и их лечение. Если имеет место улучшение оцениваемых показателей, остается неясным, чем оно обусловлено: увеличением мышечной массы, улучшением сократительной функции скелетных мышц или сочетанием обоих факторов. В настоящее время внимание сосредоточено на противодействии саркопении, но необходимо иметь в виду и важность улучшения функции мышц, т. е. увеличения максимальной сократительной силы, способности поддерживать сокращение и уменьшения утомляемости при длительных и многократных сокращениях [78].

Увеличение калорийности питания и потребляемого белка

Калорийность питания и поступление с ним белка при циррозе часто снижены, поэтому рекомендации и согласительные документы указывают на необходимость увеличения калорийности и поступления белков за счет более частых приемов пищи и пероральных дотаций, а при наличии показаний — путем энтерального или парентерального питания [112–115]. Исследован широкий круг диет с повышенной калорийностью и схем энтерального и/или парентерального питания (табл. 3) [114, 116–123]. Однако об улучшении благодаря им азотистого баланса или нутритивного статуса сообщают немногие исследователи. К тому же использованные ими критерии оценки неоднородны, поэтому отражают преимущественно увеличение жировой или нежировой массы [17, 19, 20, 122–125]. Недавно опубликовано рандомизированное

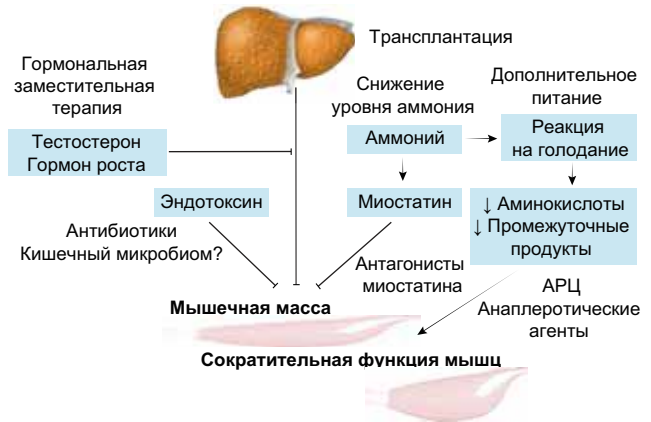


Рис. 3. Обзор стратегий уменьшения саркопении и потенциальной сократительной дисфункции при циррозе. Молекулярные мишени обозначены в голубых прямоугольниках, предполагаемые вмешательства — вне их. Приводится с изменениями по [109] с разрешения автора.

контролируемое сравнительное исследование общего содержания белка в организме в периперационный период ТП при иммунонутривной поддержке — питании, обогащенном ω3-жирными кислотами, аргинином и нуклеотидами, или изокалорийном питании. Нейтронный активационный анализ непосредственно перед ТП какой-либо разницы в общем содержании белка не выявил. На послеоперационные исходы иммунонутривная поддержка тоже не повлияла [114].

Другой подход заключался в сокращении продолжительности промежутков между приемами пищи, исходя из того, что при циррозе вскоре после приема пищи наступает состояние голодания, приводящее к протеолизу и препятствующее полноценному восстановлению мышечной массы [68]. Оценка режима питания подтвердила, что наиболее благоприятное действие оказывает дополнительный поздний легкий ужин. В настоящее время считают, что дополнительные приемы белковой пищи поздно вечером и рано утром, по-видимому, наиболее эффективно препятствуют потере мышечной массы при циррозе [68, 126]. Однако метаанализы показали, что вводимое различными путями дополнительное питание не повышает выживаемости больных с алкогольным гепатитом и циррозом печени [18–20]. Причины ограниченного благоприятного действия дополнительного питания при саркопении пока неясны, но цирроз следует рассматривать как состояние резистентности к анаболическим стимулам, поэтому само по себе увеличение калорийности питания вряд ли эффективно. Как уже сказано, адекватному ответу на него препятствует митохондриальная дисфункция и расстройство энергетического обмена и молекулярных реакций. Влияние уменьшения саркопении на другие исходы (частоту энцефалопатии и сепсиса, качество жизни) пока не исследовано.

Другая возможность — увеличение доступности незаменимых аминокислот за счет дополнительного поступления белков с пищей. Однако цирроз и гипераммониемия, ускоряя катаболизм аминокислот, усиливают образование в скелетных мышцах аммония, что может привести к дальнейшему нарушению белкового синте-

Таблица 3. Исследования нутритивных вмешательств при циррозе печени у взрослых, в которых сообщаются данные об изменениях показателей, отражающих мышечную массу

Автор, год	Терапия/группа сравнения	Исследуемая группа	Продолжительность	Число больных	Содержание белка, г/сут	Калорийность, ккал/сут	Влияние на показатели нутритивного статуса	Исход
Hirsch, 1993 [116]	Обогащенное питание vs контрольная группа	Амбулаторные больные с алкогольным циррозом	1 год	Основная группа — 26, контрольная — 25	45 ± 10 + дотация 34 г	1580 ± 500 + дотация 1000 ккал	Одинаковое улучшение в обеих группах	Уменьшение частоты тяжелых инфекций Уменьшение частоты госпитализаций Выживаемость одинаковая
De Ledinghen, 1997 [117]	Кратковременное энтеральное питание vs голодание	Больные с циррозом после кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода	3 дня Последующее наблюдение 5 нед.	Основная группа — 12, контрольная — 10	74 г	2090 ккал	Отсутствие изменений показателя нутритивного статуса	Отсутствие влияния на исход и частоту рецидивов кровотечения
Le Cornu, 2000 [118]	Диета с дотацией vs диета без дотации	Истощенные больные с циррозом, внесенные в лист ожидания ТП	Колебания 77 дней	Основная группа — 42, контрольная — 40	80 г	2419 ккал	Увеличение окружности плеча, толщины его мышц и силы сокращения мышц кисти в основной группе	Исходы и выживаемость в основной и контрольной группах одинаковы
Marchesini, 2003 [119]	Пероральная дотация АРЦ vs низкокалорийная и зонитрогенная дотация	Амбулаторные больные с далеко зашедшим циррозом	12 мес.	АРЦ — 59, лактальбумин — 56, мальтодекстрин — 56	0,8 г/кг/сут + АРЦ 14 г/сут, или лактальбумин 14 г/сут, или безбелковая дотация	30 ккал/кг/сут + 200 ккал	Значительное увеличение массы мышц средней трети плеча при дотации АРЦ	Снижение частоты госпитализации при дотации АРЦ
Hu, 2003 [120]	Энтеральное питание vs парентеральное vs контрольная группа	Послеоперационные больные с печеночной недостаточностью	7 дней	Энтеральное питание — 65, парентеральное — 40, контрольная группа — 30	0,16 г азота/кг	30 ккал/кг/сут	Улучшение азотистого баланса при энтеральном питании; минимальные изменения массы тела и окружности плеча	Улучшение барьерной функции слизистой толстой кишки при энтеральном питании
Dupont, 2012 [122]	Энтеральное питание 1 мес. и пероральная дотация 2 мес. vs обычная терапия	Больные с алкогольным циррозом и желтухой, но без тягостного острого алкогольного гепатита	12 мес.	Энтеральное питание + пероральная дотация — 44, обычная терапия — 55	Пероральное питание 60 г, энтеральное питание 1,2 г/кг, пероральная дотация по 20 г белка 3 раза в день	Пероральное питание 1800 ккал, энтеральное питание 30–35 ккал/кг, пероральная дотация 320 ккал 3 раза в день	Отсутствие изменений окружности средней трети плеча	Частота осложнений и выживаемость в основной и контрольной группах одинаковы
Sorrentino, 2012 [123]	ПППП и дополнительное ЛУ поздно вечером vs контроль (диета с низким содержанием натрия)	Больные с циррозом и стойким асцитом	12 мес.	ПППП и ЛУ — 40, только ЛУ — 40, диета с низким содержанием натрия — 40	1,2–1,3 г/кг + парентеральное питание 1,5 г/кг, ЛУ 13,5 г/сут	30 ккал/кг/сут	За 6 и 12 мес. у получавших ПППП окружность средней трети плеча не изменилась, у получавших только ЛУ и у больных контрольной группы она резко уменьшилась	Уменьшение количества парацетамолов и более высокая выживаемость у получавших ПППП + ЛУ
Plank, 2015 [114]	Пероральная и/или парентеральная имунонутритивная поддержка vs контроль (изокалорийное питание)	Больные в пред- и послеоперационный периоды ОТП	Разные сроки до ОТП и 5 дней после нее Последующее наблюдение 12 мес.	Иммунонутритивная поддержка — 52, изокалорийное питание — 49	80 г + дотация 14 г аргинина, 4 г ω3-жирных кислот и 1,6 г рибонуклеиновой кислоты	1860–1900 ккал	Общее количество белка в составе тела за 12 мес. не изменилось	Разницы между группами по исходам не было

ЛУ — легкий ужин; ОТП — ортогепатическая трансплантация печени; ПППП — парентеральное питание после парацентеза.

за и нарастанию аутофагии, сводя на нет благоприятное действие в отношении саркопении. Кроме того, недостаток животных белков в том, что они богаты ароматическими аминокислотами, которые скелетными мышцами не метаболизируются и могут усугубить энцефалопатию [72, 127]. Растительные белки богаты АРЦ и способны оказать благоприятное действие, удаляя 1 моль аммония на 1 моль АРЦ путем превращений $\alpha\text{KG} \rightarrow \text{глутамат} \rightarrow \text{глутамин}$. Исходя из этого, в ряде прежних кратковременных и проспективных исследований для лечения печеночной энцефалопатии вместо дотации белков использовали дотацию АРЦ [128–130]. Недавний Кокрановский обзор показал, что в отношении печеночной энцефалопатии она действует благоприятно, но выживаемость, качество жизни и нутритивный статус не улучшает [131]. Последнее противоречило ожиданиям, т. к. АРЦ рассматривали не только как источник энергии, но и как дополнительный субстрат белкового синтеза. Другой предполагаемый механизм действия АРЦ на мышечную массу — подавление сенсора дефицита аминокислот GCN2 и дефосфорилирование фосфорилированного eIF2 α [132], нарушающего белковый синтез. Наконец, лейцин стимулирует белковый синтез и уменьшает аутофагию, непосредственно активируя mTORC1 [133]. И то и другое способствуют увеличению мышечной массы. Недавнее клиническое исследование показало, что обогащенная лейцином смесь АРЦ способна корректировать молекулярные расстройства в скелетных мышцах при циррозе, уменьшая экспрессию миостатина [66]. Прямые количественные радиоизотопные исследования динамики белкового синтеза в мышцах в ответ на однократный прием обогащенной лейцином смеси АРЦ, препятствующей его опосредованному GCN2-eIF2 α нарушению и активирующей сигнальный путь mTORC1, дали сходные результаты [66]. Эти исследования впервые представили прямые данные о молекулярных расстройствах в скелетных мышцах при циррозе. В сочетании с экспериментами на животных и исследованиями *in vitro* на клеточных культурах они свидетельствуют о роли гипераммониемии как медиатора оси печень–мышцы.

Физические упражнения и физическая активность

Влияние на мышцы определяется типом упражнений [134]. Силовые упражнения увеличивают мышечную массу, вызывая повреждение и стимулируя регенерацию мышц и белковый синтез [135]. Упражнения на выносливость повышают функциональную способность, но необязательно уменьшают саркопению. Сочетание обоих типов упражнений, возможно, увеличивает и мышечную массу, и функциональные резервы, но его влияние при циррозе не изучено. Рандомизированные исследования выявили благоприятное влияние физических упражнений при циррозе в ближайшем периоде [23]. Поскольку прямое сравнение реакции на физическое упражнения у здоровых лиц и у больных с циррозом не проводилось, невозможно установить, влияли ли физические упражнения на резистентность к анаболическим стимулам. Установлено, что протеинкиназа C ζ -фосфатидной кислоты опосредует преобразование сигнала механического действия в

ответные сигналы за счет активации сигнального пути mTORC1 и белкового синтеза [136]. Однако неизвестно, не снижены ли эти физиологические реакции при циррозе и не является ли аммоний медиатором их снижения. Недавнее исследование, включавшее анализ клинических данных и результаты экспериментов на крысах с гипераммониемией и препаратах мышц *ex vivo*, показало, что гипераммониемия кроме всего прочего изменяет при циррозе сократительную реакцию мышц и повышает их утомляемость [78]. Изменяются ли при циррозе ответные реакции на иммобилизацию и повреждение мышц, не исследовали, но, учитывая быструю декомпенсацию в период госпитализации, это можно ожидать.

Основное положение

Нутритивная поддержка и физические упражнения не оказывают устойчивого благоприятного действия, т. к. направлены скорее на восполнение дефицита, чем на лежащие в его основе патогенетические механизмы.

Анаболические стероиды

Тестостерон и гормон роста использовали для улучшения нутритивного статуса и, возможно, увеличения мышечной массы при циррозе, но устойчивого эффекта они не вызывали [99, 100, 103, 137, 138]. Они оказывают побочное действие и не способны уменьшить истощение или саркопению. В связи с повышенной активностью ароматазы эффект тестостерона ослабевает из-за его превращения в эстрадиол [98]. Устойчивые к ароматазе андрогены, подобные оксандролону, возможно, были бы эффективны, но их применение в клинической практике не обосновано [137]. Неэффективность заместительной гормонотерапии, по-видимому, обусловлена также расстройством сигнальных путей ответных реакций, в частности подавлением реакции сигнального пути mTORC1 рецепторов андрогенов и гормона роста. Углубление понимания молекулярных и метаболических расстройств в скелетных мышцах не только объясняет неэффективность стандартной терапии, но и помогает найти точки приложения патогенетической терапии саркопении.

Основное положение

Перспективны терапевтические методы, направленные на улучшение митохондриальной функции, в т. ч. митохондриальные антиоксиданты, сигнальный путь mTORC1 и миостатин.

Стратегии снижения уровня аммония

В настоящее время для снижения уровня аммония посредством предотвращения его образования в толстой кишке используют невсасывающиеся дисахариды [139]. Основными показателями эффективности такой терапии служат уменьшение энцефалопатии и снижение концентрации аммония в крови. Однако хорошо известно, что последняя не всегда прямо соответствует тяжести энцефалопатии, наиболее исследованной реакции на гиперам-

монию [140]. В скелетных мышцах обмен происходит медленнее, а преходящее снижение уровня аммония обязательно влечет за собой уменьшение его концентрации в мышцах и быструю редуцию метаболических и молекулярных расстройств. Введению в клиническую практику вмешательств, направленных на уменьшение саркопении и расстройств сократительной функции посредством длительного снижения концентрации аммония, должны предшествовать количественные исследования влияния этих вмешательств на концентрацию аммония в мышцах и реакцию сигнальных путей. Новые методы, которые могут снизить концентрацию аммония в мышцах, включают применение эфиров α КГ, способных проникать через клеточную мембрану и таким образом усиливать удаление аммония в виде глутамината за счет анаплероза. Однако возможность удаления в виде глутамината ограничена, и для защиты скелетных мышц необходимы другие долговременные стратегии удаления. Субстратами анаплероза могут служить изолейцин и валин, каждый 1 моль которых способен удалить 1 моль аммония, но для их использования с целью снизить его концентрацию в мышцах и воздействовать на саркопению необходимы доклинические и клинические исследования молекулярных и функциональных ответных реакций на этот метод терапии [82, 83].

Новые молекулярные патогенетические стратегии

Благоприятное действие на белковый обмен скелетных мышц могут оказывать антагонисты миостатина [91], прямые активаторы mTORC1 [66, 133], антиоксиданты и протекторы митохондрий, но они недостаточно изучены. Для их внедрения в клиническую практику необходимы тщательные исследования механизма их действия с доклиническим тестированием.

Саркопения после трансплантации печени

Прежде чем давать терапевтические рекомендации, необходимо выяснить молекулярные механизмы и медиаторы, лежащие в основе действия. После ТП широко применяются, по крайней мере в США, прямые ингибиторы mTORC1, блокирующие ответные реакции белкового синтеза и ускоряющие аутофагию [17]. Кальциневрин подавляет рост и гипертрофию мышц [141], а его ингибиторы широко используются после ТП, но их роль в развитии посттрансплантационной саркопении и саркопенического ожирения пока не изучена. Претерпевает ли имеющаяся при циррозе резистентность к анаболическим стимулам обратное развитие после ТП, не установлено. Для разработки специфической терапии и профилактики необходимы интегрированные молекулярно-метаболические исследования с биопсией мышц. Наконец, неизвестно, насколько обратимы благодаря ТП реакции сигнальных путей на гиперамонию и расстройства белкового синтеза. Возможно, эпигенетические изменения регуляторных молекул приводят к длительной или стойкой саркопении, несклонной к обратному развитию даже после ТП или снижающей концентрацию аммония терапии.

Заключение

В целом имеются веские доказательства того, что саркопения — одно из главных последствий цирроза, оказывающее негативное влияние на все стороны жизни больных. Данных о возможности обратного развития саркопении значительно меньше, и неясно, улучшает ли оно исходы цирроза. Нутритивная поддержка не оказывает устойчивого благоприятного действия, но перспективным методом лечения и профилактики саркопении при циррозе представляется длительная дотация лейцинсодержащих АРЦ. По-видимому, перспективны и стратегии долговременного снижения концентрации аммония в мышцах и новые подходы к удалению аммония из мышц и блокады миостатина. Идентификация молекулярных и метаболических расстройств, происходящих при циррозе в скелетных мышцах, позволит разработать патогенетическую терапию, сосредоточенную на преодолении резистентности к анаболическим стимулам при этом заболевании.

Спонсоры

Работа выполнена при поддержке грантами NIH R01 DK83414, R21 AA 022742, U01 DK 061732, U01 AA021893 и P50 AA024333-01 8236, предоставленными Srinivasan Dasarathy.

Конфликты интересов

Д-р Dasarathy сообщил о получении в период проведения исследования грантов от National Institutes of Health, в т. ч. R01 DK83414, R21 AA 022742, U01 DK 061732, U01 AA021893 и P50 AA024333-01 8236. Д-р Merli сообщила об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Д-р Dasarathy разработал план исследования, редактировал рукопись, создал рисунки и таблицы, одобрил окончательный вариант рукописи. Д-р Merli помогла в составлении первоначального плана и его редактировании, редактировании рисунков и одобрила окончательный вариант рукописи.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>.

Литература

- [1] Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012;16:95–131.

- [2] Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:445–450.
- [3] Merli M, Romiti A, Riggio O, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:130S–134S.
- [4] Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology* 1996;23:1041–1046.
- [5] Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, Galtieri A, Farcomeni A, Giannelli V, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:328–334.
- [6] Dasarathy J, Alkhouiri N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature. *Liver Int* 2011;31:1250–1258.
- [7] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209–1216.
- [8] Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, et al. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004;23:551–559.
- [9] Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int* 2010;30:208–214.
- [10] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166–173. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.011.
- [11] Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, et al. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007–2011. *Hepatology* 2013;43:106–112.
- [12] Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:982–989.
- [13] Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979–985.
- [14] Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis* 2013;28:281–284.
- [15] DiCecco SR, Wieners EJ, Wiesner RH, Southorn PA, Plevak DJ, Krom RA. Assessment of nutritional status of patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1989;64:95–102.
- [16] Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:575–581.
- [17] Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:225–237.
- [18] Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:672–679.
- [19] Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008344.
- [20] Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2012;26:463–467.
- [21] Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E983–E993.
- [22] Qiu J, Thapalaya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-kappaB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:18162–18167.
- [23] Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2012;18:146–151.
- [24] Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014;59:1772–1778.
- [25] Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Mohanka R, Rastogi A, Goja S, et al. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome: a newly recognized entity following living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2015;29:211–215.
- [26] Dasarathy S. Treatment to improve nutrition and functional capacity evaluation in liver transplant candidates. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:242–255.
- [27] Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:8061–8071.
- [28] Tshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7286–7297.
- [29] Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol* 2015;21:10982–10993.
- [30] Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol* 1985;2013:559–565.
- [31] Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:85–93.
- [32] Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Egtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1250–1257.
- [33] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151–1157.
- [34] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–423.
- [35] Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 1985;2004:2333–2338.
- [36] Schiaffino S, Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 2011;91:1447–1531.
- [37] Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015;63:131–140.
- [38] Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Muscle steatosis is an independent predictor of postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2016;40:1959–1968.
- [39] Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A comparison of muscle function, mass, and quality in liver transplant candidates: results from the functional assessment in liver transplantation study. *Transplantation* 2016;100:1692–1698.
- [40] Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver

- transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12095>, [Epub ahead of print].
- [41] Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2016;46:743–751.
- [42] Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci* 2014;29:1253–1259.
- [43] Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:401–407.
- [44] DiMartini A, Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1172–1180.
- [45] Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271–278.
- [46] Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1413–1419.
- [47] Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Intern Med* 2016;55:863–870.
- [48] Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:1549–1556.
- [49] Shahid M, Johnson J, Nightingale P, Neuberger J. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation* 2005;79:359–362.
- [50] Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Haysen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant* 2014;14:1870–1879.
- [51] Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2010;16:1373–1378.
- [52] Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113–117.
- [53] Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e102.
- [54] van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, Metselaar HJ, IJzermans JN. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2277–2292.
- [55] Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:602–609.
- [56] Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:1012–1017.
- [57] Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol Med* 2014;20:234–238.
- [58] Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;100:738–744.
- [59] Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, Prado CM, Bain VG, Beaumont C, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:861–870.
- [60] Merli M, Giusto M, Giannelli V, Lucidi C, Riggio O. Nutritional status and liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol* 2011;1:190–198.
- [61] Daniel PM. The metabolic homeostatic role of muscle and its function as a store of protein. *Lancet* 1977;2:446–448.
- [62] Tessari P, Kiwanuka E, Vettore M, Barazzoni R, Zanetti M, Cecchet D, et al. Phenylalanine and tyrosine kinetics in compensated liver cirrhosis: effects of meal ingestion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G598–G604.
- [63] Tessari P, Vettore M, Millioni R, Puricelli L, Orlando R. Effect of liver cirrhosis on phenylalanine and tyrosine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:81–86.
- [64] McCullough AJ, Mullen KD, Tavill AS, Kalhan SC. In vivo differences between the turnover rates of leucine and leucine's ketoacid in stable cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;103:571–578.
- [65] Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, Nagy LE, McDonald C, Naga Prasad SV, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy* 2014;10:677–690.
- [66] Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:2018–2029.
- [67] Morrison WL, Bouchier IA, Gibson JN, Rennie MJ. Skeletal muscle and whole-body protein turnover in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 1990;78:613–619.
- [68] Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430–441.
- [69] Merli M, Eriksson LS, Hagenfeldt L, Wahren J. Splanchnic and leg exchange of free fatty acids in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:348–355.
- [70] Chen X, Iqbal N, Boden G. The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest* 1999;103:365–372.
- [71] Blonde-Cynober F, Aussel C, Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research. *Clin Nutr* 1999;18:5–13.
- [72] Bembr A. The amino acid composition of animal tissue protein. *J Biol Chem* 1943;148:431–439.
- [73] Iob V, Coon WW, Sloan M. Free amino acids in liver, plasma, and muscle of patients with cirrhosis of the liver. *J Surg Res* 1967;7:41–43.
- [74] Montanari A, Simoni I, Vallisa D, Trifiro A, Colla R, Abbiati R, et al. Free amino acids in plasma and skeletal muscle of patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1034–1039.
- [75] Plauth M, Egberts EH, Abele R, Muller PH, Furst P. Characteristic pattern of free amino acids in plasma and skeletal muscle in stable hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1990;37:135–139.
- [76] Mowat NA, Edwards CR, Fisher R, McNeilly AS, Green JR, Dawson AM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis of the liver. *Gut* 1976;17:345–350.
- [77] Kovarik M, Muthny T, Sispera L, Holecck M. The dose-dependent effects of endotoxin on protein metabolism in two types of rat skeletal muscle. *J Physiol Biochem* 2012;68:385–395.
- [78] McDaniel J, Davuluri G, Hill EA, Moyer M, Runkana A, Prayson R, et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310:G163–G170.
- [79] Shangraw RE, Jahoor F. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. *Am J Physiol* 1999;276:G1145–G1152.
- [80] Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis* 2009;24:169–181.
- [81] Hadjihambi A, Rose CF, Jalan R. Novel insights into ammonia-mediated neurotoxicity pointing to potential new therapeutic strategies. *Hepatology* 2014;60:1101–1103.
- [82] Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2013;28:217–220.

- [83] Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis* 2014;29:9–17.
- [84] Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest* 1979;63:449–460.
- [85] Ganda OP, Ruderman NB. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism* 1976;25:427–435.
- [86] Dasarathy S, Muc S, Hisamuddin K, Edmison JM, Dodig M, McCullough AJ, et al. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G1105–G1113.
- [87] Dasarathy S, McCullough AJ, Muc S, Schneyer A, Bennett CD, Dodig M, et al. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin. *J Hepatol* 2011;54:915–921.
- [88] Takeda K, Takemasa T. Expression of ammonia transporters Rbhg and Rhcg in mouse skeletal muscle and the effect of 6-week training on these proteins. *Physiol Rep* 2015;3, [pii: e12596, doi: 12510.14814/phy12592.12596].
- [89] Garcia PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg* 2010;111:707–709.
- [90] Merli M, Giusto M, Molino A, Bonetto A, Rossi M, Ginanni Corradini S, et al. MuRF-1 and p-GSK3beta expression in muscle atrophy of cirrhosis. *Liver Int* 2013;33:714–721.
- [91] Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:2333–2347.
- [92] Kosenko E, Venediktova N, Kaminsky Y, Montoliu C, Felipe V. Sources of oxygen radicals in brain in acute ammonia intoxication in vivo. *Brain Res* 2003;981:193–200.
- [93] Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, Kumar A, Thapaliya S, Singh D, et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:929–937.
- [94] Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem* 2002;277:30409–30412.
- [95] Ertan H. Some properties of glutamate dehydrogenase, glutamine synthetase and glutamate synthase from *Corynebacterium callunae*. *Arch Microbiol* 1992;158:35–41.
- [96] Lai JC, Cooper AJ. Neurotoxicity of ammonia and fatty acids: differential inhibition of mitochondrial dehydrogenases by ammonia and fatty acyl coenzyme A derivatives. *Neurochem Res* 1991;16:795–803.
- [97] Breuillard C, Cynober L, Moinard C. Citrulline and nitrogen homeostasis: an overview. *Amino Acids* 2015;47:685–691.
- [98] Dasarathy S, Mullen KD, Dodig M, Donofrio B, McCullough AJ. Inhibition of aromatase improves nutritional status following portacaval anastomosis in male rats. *J Hepatol* 2006;45:214–220.
- [99] Bucuvalas JC, Cutfield W, Horn J, Sperling MA, Heubi JE, Campagne B, et al. Resistance to the growth-promoting and metabolic effects of growth hormone in children with chronic liver disease. *J Pediatr* 1990;117:397–402.
- [100] Moller S, Becker U, Gronbaek M, Juul A, Winkler K, Skakkebaek NE. Short-term effect of recombinant human growth hormone in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:710–717.
- [101] Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5490–5496.
- [102] Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, Collins-Racie LA, Tchistiakova L, Forlow SB, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:26–32.
- [103] 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 Hepatol* 2016;65:906–913.
- [104] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60:940–947.
- [105] Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E336–E347.
- [106] Keller CW, Fokken C, Turville SG, Lunemann A, Schmidt J, Munz C, et al. TNF-alpha induces macroautophagy and regulates MHC class II expression in human skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2011;286:3970–3980.
- [107] Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela Cruz AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:628–633.
- [108] Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2015. [Epub ahead of print].
- [109] Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:159–165.
- [110] Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis—etiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:765–777.
- [111] Williams TJ, McKenna MJ. Exercise limitation following transplantation. *Compr Physiol* 2012;2:1937–1979.
- [112] Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43–55.
- [113] Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–294.
- [114] Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology* 2015;61:639–647.
- [115] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013;58:325–336.
- [116] Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119–124.
- [117] de Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 1997;42:536–541.
- [118] Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1364–1369.
- [119] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792–1801.
- [120] Hu QG, Zheng QC. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol* 2003;9:843–846.
- [121] Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementa-

- tion in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1081–1088.
- [122] Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R, Nguyen-Khac E, et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1166–1174.
- [123] Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:813–822.
- [124] Matsuoka S, Tamura A, Nakagawara H, Moriyama M. Improvement in the nutritional status and clinical conditions of patients with liver failure using a liver diet combined with a branched chain amino acids-enriched elemental diet. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1308–1312.
- [125] Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:2072–2078.
- [126] Okuda H, Shiratori K. Long-term nutritional assessment and quality of life in patients with cirrhosis taking a late evening snack. *J Gastroenterol* 2007;42:186–187.
- [127] Nguyen DL, Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: a point of view. *Hepatol Int* 2014;8:447–451.
- [128] Metcalfe EL, Avenell A, Fraser A. Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: systematic review. *Clin Nutr* 2014;33:958–965.
- [129] Alexander WF, Spindel E, Harty RF, Cerda JJ. The usefulness of branched chain amino acids in patients with acute or chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1989;84:91–96.
- [130] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263–1268.
- [131] Gluud LL, Dam G, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001939.
- [132] Zhang P, McGrath BC, Reinert J, Olsen DS, Lei L, Gill S, et al. The GCN2 eIF2alpha kinase is required for adaptation to amino acid deprivation in mice. *Mol Cell Biol* 2002;22:6681–6688.
- [133] Carroll B, Korolchuk VI, Sarkar S. Amino acids and autophagy: cross-talk and co-operation to control cellular homeostasis. *Amino Acids* 2015;47:2065–2088.
- [134] Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. *Sports Med* 2014;44:743–762.
- [135] Damas F, Phillips S, Vechin FC, Ugrinowitsch C. A review of resistance training-induced changes in skeletal muscle protein synthesis and their contribution to hypertrophy. *Sports Med* 2015;45:801–807.
- [136] Hornberger TA, Chu WK, Mak YW, Hsiung JW, Huang SA, Chien S. The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:4741–4746.
- [137] Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 2004;64:725–750.
- [138] Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1674–1681.
- [139] Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:321–331.
- [140] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345–349.
- [141] Semsarian C, Wu MJ, Ju YK, Marciniak T, Yeoh T, Allen DG, et al. Skeletal muscle hypertrophy is mediated by a Ca²⁺-dependent calcineurin signalling pathway. *Nature* 1999;400:576–581.
- [142] Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:509–516.