

SARCOPENIE BIJ CIRROSE

Nicolas Lanthier

Adjunct klinisch directeur & klinisch onderzoeker (FNRS), dienst Hepato-gastro-enterologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Brussel

Sarcopenie is een vermindering van de spiermassa en -functie en komt vaak voor bij cirrose. Het gaat gepaard met een hogere mortaliteit, vooral bij patiënten die op een transplantatie wachten. Sarcopenie ontstaat als gevolg van meerdere mechanismen, zoals ondervoeding als gevolg van een te lage voedselinname en hypermetabolisme door de leveraandoening, hyperammoniëmie, een afname van de glycogeenreserve in de lever en een wijziging van de circulerende galzuren. Het is makkelijk op te sporen met eenvoudige tools, en er wordt sterk aanbevolen om dat te doen. De technieken die daar het meest voor gebruikt worden, zijn een berekening van de oppervlakte van de skeletspieren ter hoogte van de derde lendenwervel op een coupe van een CT-scan en de meting van de kracht in de pols met behulp van een dynamometer. Het verdient aanbeveling om de voeding van de patiënt aan te passen zodat die voldoende calorieën en eiwitten binnenkrijgt en 's avonds nog een snack eet, en erop toe te zien dat de patiënt aan aangepaste lichaamsbeweging doet.

ONDERVOEDING BIJ CIRROSE

Ondervoeding kan worden opgespoord met behulp van antropometrische technieken, vragenlijsten over de voedselinname of scores. Het wordt vaak gezien bij chronische leveraandoeningen, ongeacht de oorzaak ervan: met metabole disfunctie samenhangende leverdisfunctie, alcoholische leverziekte, chronische virale hepatitis B of C, auto-immune hepatitis of cholangitis enz. Ongeveer 30% van de patiënten met cirrose is ondervoed en die

ondervoeding is ernstiger naarmate de leveraandoening verder gevorderd is. Zo vertoont 20% van de patiënten met een Child A-score voor cirrose ondervoeding, tegenover 60% met een Child C-score. Als de cirrose het gevolg is van alcoholgebruik, is de ondervoeding nog uitgesprokener dan bij andere oorzaken.

Het is belangrijk om rekening te houden met ondervoeding, want dat fenomeen is een onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit (**Figuur 1**). Het gaat immers



gepaard met een afname van de immunologische afweer en een toename van het aantal complicaties (vooral infecties). Ook de postoperatieve mortaliteit is hoger in het geval van cirrose met ondervoeding.

Er zijn meerdere oorzaken van ondervoeding bij chronische leverziekten, en die vallen uiteen in drie categorieën (**Figuur 2**):

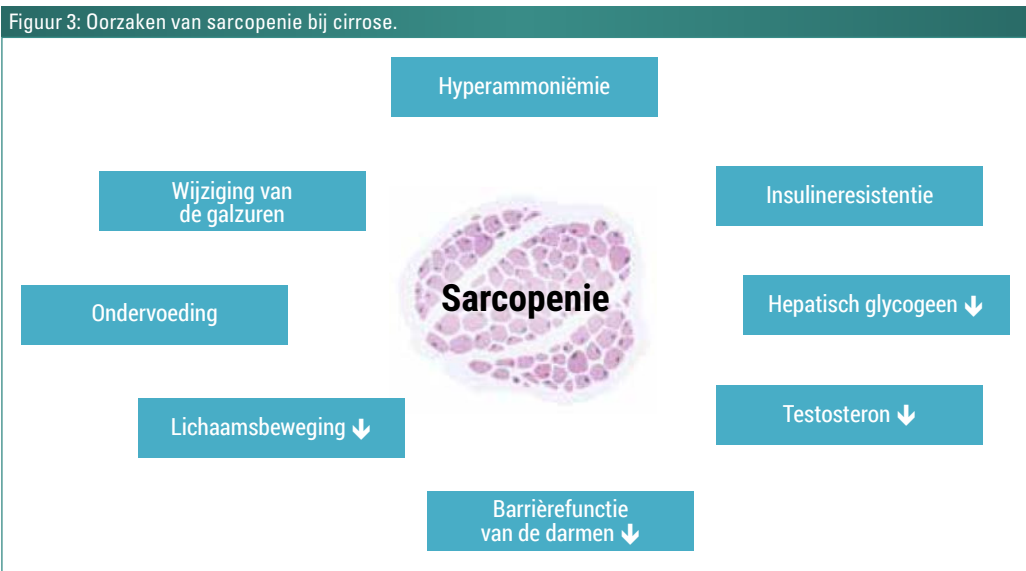
- een te lage voedselinname als gevolg van fenomenen zoals snelle verzadiging, anorexigene diëten die soms opgelegd worden (bv. zonder zout) of veelvuldige opnamen in het ziekenhuis waarbij de patiënt nuchter gehouden wordt voor medische onderzoeken;
- spijsverteringsstoornissen als gevolg van cholestase, exocriene-pancreasinsufficiëntie of medicatiegebruik (lactulose, cholestyramine);
- het hypermetabolisme dat kenmerkend is voor cirrose. Bij cirrose neemt het basale metabolisme immers toe als gevolg van het ontstekingsproces dat aan de basis van de leverziekte ligt, of van bijvoorbeeld de ascites (die op lichaamstemperatuur moet worden gehouden

of tot eiwitverlies leidt bij paracentese). Het energieverbruik gemeten met indirecte calorimetrie neemt met een factor 1,2 tot 1,4 toe. Als de cirrose tot kanker leidt (hepatocarcinoom), is dat eveneens een oorzaak van hypermetabolisme.

WAT IS SARCOPENIE?

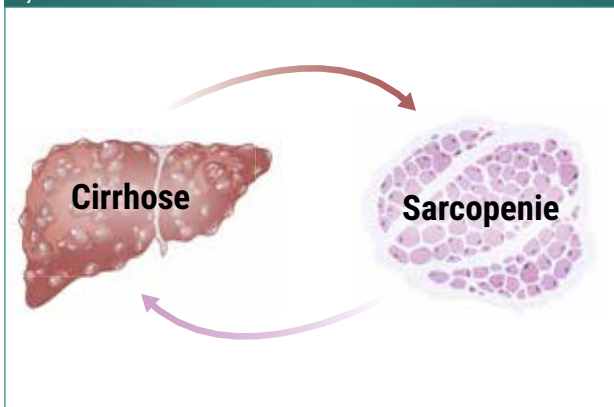
Sarcopenie wordt gedefinieerd als een afname van de spiermassa en de spierfunctie en werd initieel beschouwd als een gevolg van veroudering. Nu wordt de term gebruikt als er ziekten zoals cirrose aanwezig zijn. Bij cirrose worden inderdaad vaak spierafwijkingen (zoals verlies van massa en van kracht) waargenomen. De ondervoeding die vaak voorkomt bij cirrose kan aan de basis liggen van de sarcopenie. Er kunnen echter ook andere oorzaken zijn (**Figuur 3**):

- een afname van de glycogeenreserve in de lever (waardoor spiereiwitten gebruikt worden als substraat voor de gluconeogenese om de glucoseproductie in de lever op peil te houden);



- een wijziging van de circulerende galzuren (die gereguleerd worden door bepaalde receptoren in de spieren);
- insulineresistentie in de spieren (eigen aan de cirrose);
- een daling van de testosteronspiegel (als gevolg van hypogonadisme);
- een afname van de lichaamsbeweging (door de minder goede algemene toestand);

Figuur 4: Tweezijdige communicatie tussen de lever en de spieren bij cirrose.



- een verstoring van de barrièrefunctie van de darmen (die bijdraagt tot de systemische ontsteking en het hypermetabolisme);
- hyperammoniëmie (door een verstoring van de hepatische klaring van ammoniak, dat toxisch is voor de spieren).

Omgekeerd kunnen factoren die door de beschadigde spieren aangemaakt worden, de lever verder aantasten, zoals een stijging van het myostatine. Dat toont aan dat er bij cirrose een tweezijdige lever-spieras bestaat, waarbij het ene orgaan het andere kan beïnvloeden en een vicieuze cirkel ontstaat (**Figuur 4**). Het kan dus nuttig zijn om de sarcopenie bij cirrose te meten omdat het de ernst van de leveraantasting weergeeft en tevens een doelwit voor de behandeling is.

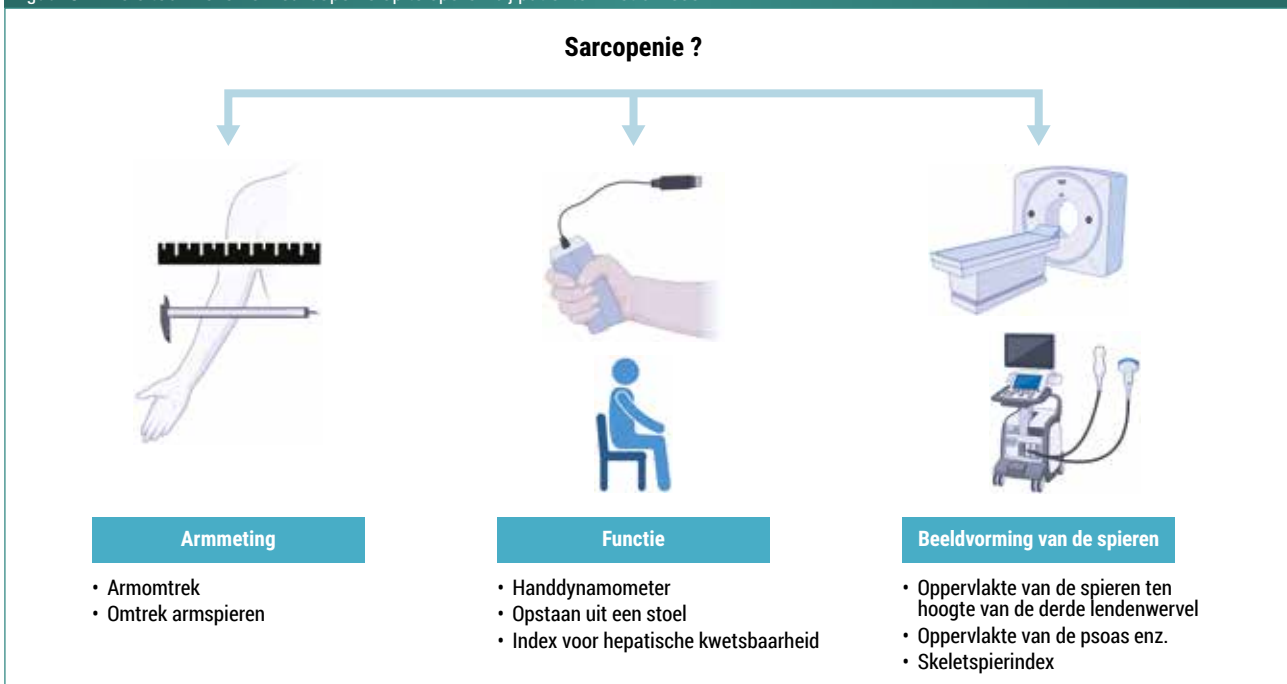
HOE WORDT SARCOPENIE IN DE PRAKTIJK GEMETEN?

Aangezien ondervoeding en sarcopenie een belangrijke invloed hebben op de prognose van patiënten met cirrose, lijkt het logisch om alle patiënten met een chronische leveraandoening daarop te evalueren en die evaluatie te herhalen bij controlebezoeken. Voedings- en spierparameters vormen momenteel geen prioriteitscriteria voor levertransplantatie bij patiënten die als kwetsbaar beschouwd worden, maar kunnen dat in de toekomst misschien wel worden.

Om sarcopenie op te sporen moeten de spiermassa en -functie in theorie samen gemeten worden (**Figuur 5**). De beste manier om dat te doen is niet bekend, en elke onderzoekstechniek kent voor- en nadelen.

De spiermassa kan worden gemeten met een klinisch onderzoek (meting van de armomtrek of idealiter van de omtrek van de armspieren, dus de omtrek van de arm min de omtrek van de huidplooi ter hoogte van de triceps) en met beeldvormingstechnieken (echografie, CT-scan of MRI-scan). Een armomtrek kleiner dan 26cm bij mannen en 24cm bij vrouwen wijst op een lage spiermassa. De CT-scan is het vaakst gebruikte, best reproduceerbare en gemakkelijkste onderzoek. Met een eenvoudige coupe zonder contrastmiddel ter hoogte van de derde lendenwervel (vaak al beschikbaar bij patiënten met cirrose) kan het oppervlak van de spieren op dat niveau (waaronder de psoas) bepaald worden en kan de skeletspierindex berekend worden door het spieroppervlak (in cm^2) te delen door de grootte van de patiënt (in m^2). Een skeletspierindex

Figuur 5: Enkele technieken om sarcopenie op te sporen bij patiënten met cirrose.

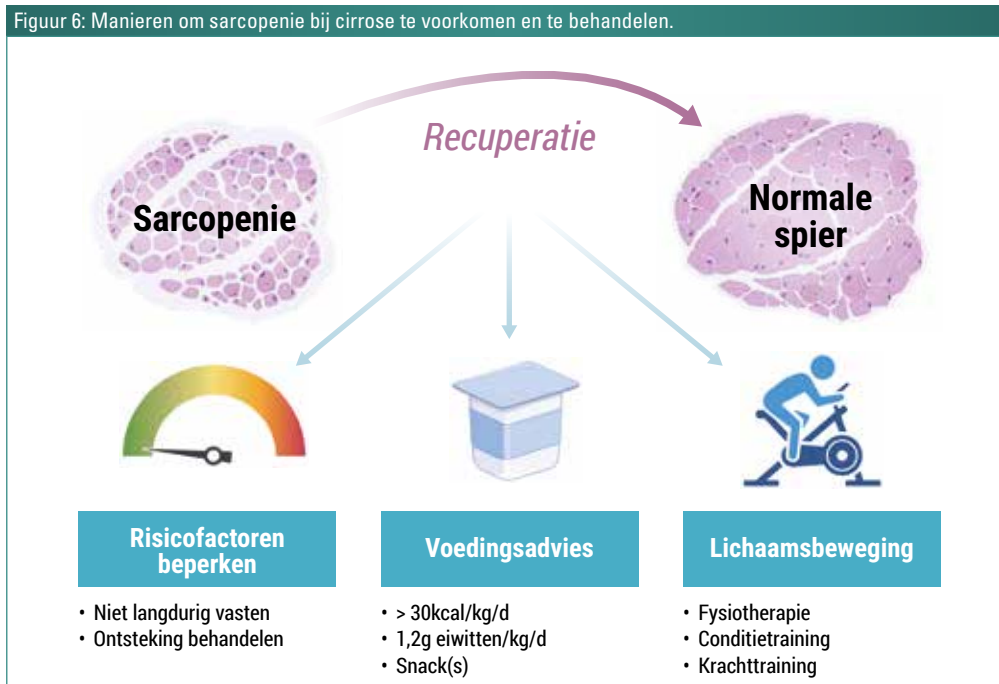


< 50cm²/m² voor mannen en < 29cm²/m² voor vrouwen komt overeen met myopenie. Ten opzichte van de CT-scan heeft de echografie als voordeel dat het geen straling oplevert, maar dat onderzoek is afhankelijk van de operator en van de technische omstandigheden (de waarden veranderen afhankelijk van de druk en de hoek van de sonde).

Voor de spierfunctie kan een handdynamometer gebruikt worden om de kracht in de pols

te meten. Die test is eenvoudig uit te voeren op de consultatie of in het ziekenhuis en wordt als referentietechniek beschouwd. Er bestaan drempelwaarden volgens de leeftijd en de geëvalueerde arm (dominant of niet-dominant). Eenvoudig gesteld wordt een kracht lager dan 27kg bij mannen en lager dan 16kg bij vrouwen als een criterium voor sarcopenie beschouwd. Andere manieren om de spierfunctie te meten zijn de 6 minuten-wandeltest (laag als er minder dan 250 meter afgelegd wordt) of de test waarbij de patiënt moet opstaan van een stoel (laag als de patiënt meer dan 15 seconden nodig heeft om 5 keer op te staan van een stoel). Er bestaat een gevalideerde score voor patiënten met terminaal leverlijden, de hepatische kwetsbaarheidsindex (*liver frailty index* of LFI), die bestaat uit het geslacht, de kracht in de pols, de stoeltest en de tijd dat drie posities aangehouden kunnen worden. De score wordt berekend met een programma (liverfrailtyindex.ucsf.edu) en bij een score tussen 4,5 en 6 wordt de patiënt als kwetsbaar beschouwd.

Er zijn ook andere onderzoeken of scores die soms gebruikt worden om sarcopenie te meten in andere omstandigheden (bio-impedantiemetrie, bifotonische absorptiometrie), maar die worden niet aanbevolen bij cirrose (wegens de wijzigingen als gevolg van de water- en natriumretentie). Een andere spiermarker die gebruikt wordt om de ernst van de cirrose te evalueren is myosteotose. Dat is een te hoge hoeveelheid vet in de spieren en is zichtbaar als een afname van de spierdensiteit op een coupe van een CT-scan of als een hyperechogene zone op de echografie. Er zijn studies aan de gang waarin wordt onderzocht of die parameter de prognose van de patiënten beter kan voorspellen dan de sarcopenie.



HOE KUNNEN WE DE SPIEREN VERSTERKEN? EN MET WELKE RESULTATEN?

De reden dat we als arts sarcopenie opsporen, is dat we de mogelijke complicaties als gevolg daarvan willen voorkomen. Momenteel bestaan er evenwel geen duidelijke op bewijzen gesteunde gestandaardiseerde richtlijnen voor die patiënten. Het is ook niet bewezen dat het mogelijk is om de progressie van complicaties te voorkomen of gevorderde afwijkingen te verbeteren door de spieren te versterken. Die aanpak valt echter uiteen in drie grote delen (**Figuur 6**).

Ten eerste is het als arts belangrijk om de risicofactoren te verminderen: behandeling van de onderliggende aandoening (die de ontsteking veroorzaakt), snelle behandeling van infecties en doeltreffende aanpak van ascites (diuretica, porto-systemische shunt), vermijden van overbodige diëten (anorexigeeen zoutloos dieet, eiwitarm dieet enz.), frequente periodes van vasten beperken of bundelen, bijvoorbeeld wegens herhaalde medische onderzoeken in het ziekenhuis (echografie, endoscopie enz.).

Ten tweede moet de patiënt voedingsadvies krijgen om een ongunstige katabole toestand te voorkomen. Aangezien lange periodes van vasten absoluut vermeden moeten worden, gaat de voorkeur uit naar meerdere maaltijden per dag met een snack op het einde van de avond en een ontbijt in de vroege ochtend (wat patiënten vaak overslaan). Volgens de huidige voedingsadviezen moeten patiënten dagelijks minstens 30kcal/kg/d innemen, met een eiwit-inname van 1,2 tot 1,5g/kg/d, gebaseerd op het energieverbruik volgens de indirecte calorimetrie. Die waarden zijn in de

praktijk moeilijk te verwezenlijken. De eiwitten kunnen uit basisvoedsel worden gehaald zoals vlees, zuivelproducten en groenten. Merk op dat bij gezonde mensen 0,8g/kg/d eiwitten volstaan om aan de geschatte behoeften te voldoen en een positieve stikstofbalans te behouden. Er zijn enkele studies uitgevoerd naar de voordelen van supplementen met vertakte aminozuren (*branched-chain amino acid*, BCAA's) maar de resultaten daarvan zijn niet eensluidend. Hoewel BCAA's volgens sommige auteurs de hepatische encefalopathie en de spiermassa verbeteren, is uit een meta-analyse gebleken dat die geen impact hebben op de mortaliteit en de voedingsparameters. Gezien die tegenstrijdige gegevens en de beperkingen van klinische studies, worden supplementen met BCAA's momenteel niet aanbevolen. In elk geval moet de voorkeur worden gegeven aan orale inname. Die wijze van inname is fysiologisch en strookt met het darmtropisme, wat het risico op bacteriële overgroei en digestieve translocatie vermindert. Als de patiënt minder inneemt dan zijn of haar berekende behoeften, moeten orale voedings-supplementen voorgeschreven worden. Door 's avonds een snack toe te voegen zal de stikstofbalans verbeteren en wordt het mechanisme van versnelde nuchterheid en eiwitkatabolisme tegengegaan. Er is aangetoond dat orale voedingssupplementen die ingenomen worden voor het slapengaan een positieve invloed hebben op de spieren bij patiënten met een Child A-score, maar niet bij patiënten met een Child B- of C-score, wat benadrukt dat er vroeg ingegrepen moet worden. Er kan overwogen worden om enterale sondevoeding toe te dienen om de streefdoelen te bereiken als dat via orale weg niet lukt. De aanwezigheid van cirrose of slokdarmvarices vormt geen contra-indicatie voor de plaatsing van een voedingssonde in de maag of het jejunum.

Ten derde is ook aan het profiel van de patiënt aangepaste lichaamsbeweging belangrijk, in de vorm van een combinatie van aerobe oefeningen die de cardiorespiratoire conditie verbeteren en oefeningen met weerstand die de kracht en de massa van de skeletspieren verhogen. Momenteel zijn de gegevens uit gecontroleerde, gerandomiseerde studies helaas slechts afkomstig uit kleine steekproeven van patiënten. Op basis daarvan kunnen we momenteel niet bepalen of een programma voor lichaamsbeweging op maat van de patiënt de resultaten verbetert bij patiënten die op een levertransplantatie wachten. Er lopen wel meerdere gecontroleerde, gerandomiseerde studies naar het nut van de combinatie van nutritionele therapie en lichaamsbeweging op de spiermassa, de kwetsbaarheid en het risico op complicaties die een antwoord zullen geven

op die cruciale vragen. Daarnaast gebeurt er ook onderzoek naar farmacologische behandelingen voor sarcopenie (hormonale substitutiebehandeling met bijvoorbeeld testosteron, vermindering van het ammoniakgehalte, remming van myostatine).

CONCLUSIE

Sarcopenie komt erg vaak voor bij patiënten met cirrose en er bestaan wederzijdse pathofysiologische verbanden tussen de spieren en de lever die aan de basis liggen van die ongunstige combinatie die de mortaliteit verhoogt. Door sarcopenie op te sporen krijgen we inzicht in de ernst van de situatie en kunnen we gepast ingrijpen. Als we de oorzaken van sarcopenie kennen, kunnen we ook ingrijpen door periodes van vasten te vermijden, de patiënt de raad te geven om 's avonds een snack te eten en lichaamsbeweging te stimuleren. Er zijn studies aan de gang die het mogelijk zullen maken om te bepalen welke parameter de mortaliteit het best voorspelt (spieroppervlak op de CT-scan, kwetsbaarheidsscore, hoeveelheid vet in de spieren enz.), welke patiënten prioritair een transplantatie moeten krijgen op basis van die indicatoren en om specifieke programma's voor nutritionele ondersteuning op te stellen die complicaties kunnen voorkomen.

De reden dat we als arts sarcopenie opsporen, is dat we de mogelijke complicaties als gevolg daarvan willen voorkomen.

Referenties

1. Dumont C, Wuestenberghs F, Lanthier N, Piessevaux H, Dahlqvist G. Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome. *Acta Gastroenterol Belg* 2022. <https://doi.org/10.51821/85.2.9016>.
2. Henin G, Lanthier N, Dahlqvist G. Pathophysiological changes of the liver-muscle axis in end-stage liver disease: what is the right target? *Acta Gastroenterol Belg* 2022;85:611-24.
3. Goffaux A, Delorme A, Dahlqvist G, Lanthier N. Improving the prognosis before and after liver transplantation: Is muscle a game changer? *World J Gastroenterol* 2022;28:5807-17.
4. Lanthier N, Stärkel P, Dahlqvist G. Frailty, sarcopenia and mortality in cirrhosis: what is the best assessment, how to interpret the data correctly and what interventions are possible? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101661.
5. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-93.
6. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 2019;38:485-521.
7. Lanthier N, Lefere S, De Schepper H, Reenaers C. Clinical nutrition, skeletal muscle and liver disease: linking the dots for good management. *Acta Gastro Enterologica Belgica* 2023;86:267-8.
8. Trovato FM, Artru F. Nutritional optimization in liver transplant patients: from the pre-transplant setting to post-transplant outcome. *Acta Gastro Enterologica Belgica* 2023;86:335-42.
9. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611-44.
10. Mazumder N, Rinella M. Editorial: sarcopenia in liver transplantation—our weakest patients may need the strongest push. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1100-1.