

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**DOROTEJA BOŽIĆ**

**DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE KOD BOLESNIKA S CIROZOM  
JETRE PRIMJENOM BIOELEKTRIČNE IMPEDANCIJE**

**DOKTORSKI RAD**

**SPLIT, 2024.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**DOROTEA BOŽIĆ**

**DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE KOD BOLESNIKA S CIROZOM  
JETRE PRIMJENOM BIOELEKTRIČNE IMPEDANCIJE**

**DOKTORSKI RAD**

**SPLIT, 2024.**

Doktorski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Građa prikupljena unutar disertacije rezultat je znanstveno-istraživačkih radova i relevantne literature.

**Voditeljica rada, mentorica:**  
**izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.**

### **Zahvala**

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Mikolašević, na inspiraciji, motivaciji i svesrdnoj podršci. Moj ste uzor i nadahnuće u poljima znanstveno-istraživačkog rada. Veliko hvala svim kolegama i suradnicima na njihovom značajnom doprinosu prilikom provedbe istraživanja i izrade ove disertacije.

Želim se zahvaliti suprugu Marku te sinu Janu, vi ste moj vjetar u leđa. Na koncu, posebnu zahvalu upućujem svojim roditeljima. Vama posvećujem ovu disertaciju koja je kroz godine iznjedrila kao plod vaše bezuvjetne potpore.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. CIROZA JETRE .....	2
1.1.1. Epidemiologija ciroze jetre .....	2
1.1.2. Patofiziologija kronične bolesti jetre i portalne hipertenzije .....	6
1.1.3. Dijagnostika ciroze jetre .....	7
1.1.1. Komplikacije ciroze jetre .....	12
1.2. NUTRITIVNI POREMEĆAJI .....	13
1.2.1. Podjela nutritivnih poremećaja .....	13
1.2.2. Nutritivna procjena .....	16
1.3. SARKOPENIJA .....	17
1.3.1. Definicija i epidemiologija sarkopenije .....	17
1.3.2. Patofiziologija sarkopenije .....	21
1.3.3. Dijagnostika sarkopenije- procjena mišićne mase.....	22
1.3.4. Dijagnostika sarkopenije- procjena mišićne funkcije.....	28
1.4. BIOELEKTRIČNA IMPENDANCIJA .....	30
1.4.1. BIA uređaj.....	30
1.4.2. BIA parametri .....	32
1.4.3. Procjena udjela vode u tijelu.....	33
1.4.4. Bioimpedancija i fazni kut .....	34
1.4.5. Izračun mase skeletnog mišićnog tkiva .....	36
1.5. SARKOPENIJA U CIROZI JETRE .....	38
1.5.1. Epidemiologija sarkopenije .....	38
1.5.2. Patofiziologija sarkopenije u cirozi .....	38
1.5.3. Probir sarkopenije u bolesnika s cirozom jetre .....	41
1.6. DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE.....	42
1.6.1. Višeslojna kompjuterizirana tomografija: L3- SMI.....	43
1.6.2. Višeslojna kompjuterizirana tomografija: psoas i paraspinalni mišići .....	45
1.6.3. Magnetska rezonancija.....	46
1.6.4. Dvoenergetska apsorpciometrija.....	49
1.6.5. Antropometrijske metode .....	50
1.6.6. Ultrazvuk mišićnog tkiva .....	52
1.6.7. Bioelektrična impedancija .....	53

1.6.8. Testiranje mišićne funkcije.....	54
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	56
3. METODE I ISPITANICI.....	58
3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA.....	59
3.2. ISPITANICI .....	59
1.3. METODE .....	60
3.3.1. L3- SMI .....	60
3.3.2. BIA .....	61
1.4. DIJAGRAM TIJEKA.....	62
1.5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA .....	63
4. REZULTATI .....	64
4.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....	65
4.2. KORELACIJA METODA BIA I MSCT U DIJAGNOSTICI SARKOPENIJE .....	67
4.3. DIJAGNOSTIČKE PERFORMANSE METODE BIA U DIJAGNOSTICI SARKOPENIJE .....	68
4.4. MELD- SARKOPENIJA SKOR.....	74
4.5. ISHODI BOLESNIKA.....	75
5. RASPRAVA.....	79
6. ZAKLJUČAK.....	88
7. SAŽETAK.....	90
8. SUMMARY.....	92
9. POPIS LITERATURE.....	94
10. ŽIVOTOPIS.....	107

## POPIS OZNAKA I KRATICA

2D SwE	dvodimenzionalna elastografija posmičnih valova, engl. <i>two dimensional shear wave elastography</i>
ACLF	akutno na kronično jetreno zatajenje, engl. <i>acute on chronic liver failure</i>
AK	aminokiselina
ALD	alkoholna bolest jetre, engl. <i>alcoholic liver disease</i>
ALM	masa mekog tkiva okrajina, engl. <i>appendicular lean mass</i>
ALMI	indeks mase mekog tkiva okrajina, engl. <i>appendicular lean mass index</i>
APMT	debljina aksijalnog presjeka psoasa, engl. <i>axial psoas muscle thickness</i>
APRI	indeks fibroze jetre (omjer aspartat- aminotransferaze i trombocita), engl. <i>AST to platelet ratio</i>
APTI	indeks aksijalnog presjeka psoasa, engl. <i>axial psoas muscle thickness index</i>
ASMI	indeks mišićne mase udova, engl. <i>appendicular skeletal muscle mass index</i>
ASPEN	Američko društvo za kliničku prehranu i metabolizam, engl. <i>American society for clinical nutrition and metabolism</i>
AUROC	površina ispod krivulje operativnih karakteristika prijavnika, engl. <i>area under the receiver operating curve</i>
AWGS	Azijska radna grupa za sarkopeniju, engl. <i>Asian working group for sarcopenia</i>
BCAA	aminokiseline razgranatog lanca, engl. <i>branched-chain aminoacids</i>
BCM	masa tjelesnih stanica, engl. <i>body cell mass</i>
BIA	bioelektrična impedancija, engl. <i>bioelectrical impedance analysis</i>
BMC	udio koštanog tkiva, engl. <i>bone mineral content</i>
cACLD	kompenzirana uznapredovala kronična bolest jetre, engl. <i>compensated advanced chronic liver disease</i>
CC	opseg lista, engl. <i>calf circumference</i>
CI	interval pouzdanosti, engl. <i>confidence interval</i>
CSPH	klinički značajna portalna hipertenzija, engl. <i>clinically significant portal hypertension</i>
CTP	Child-Turcotte Pugh skor, engl. <i>Child-Turcotte Pugh score</i>
DAMP	molekularni obrazac povezan s oštećenjem, engl. <i>damage associated molecular pattern</i>
DRM	malnutricija povezana s bolesti, engl. <i>disease related malnutrition</i>
DXA	dvoenergetska apsorpciometrija, engl. <i>dual X-ray absorptiometry</i>

EASL	Europsko društvo za bolesti jetre, engl. <i>European Association for the Study of the liver</i>
EASO	Europsko društvo za pretilost, engl. <i>European Association for the Study of obesity</i>
ECW	izvanstanična voda, engl. <i>extracellular water</i>
ESPEN	Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam, engl. <i>European society for clinical nutrition and metabolism</i>
EWGSOP	Europsko društvo za sarkopeniju kod starijih osoba, engl. <i>European Working Group for Sarcopenia in Older People</i>
FFMA	zona mišićnog tkiva bez masti, engl. <i>fat free muscle area</i>
FFMI	indeks bezmasne mase, engl. <i>fat free mass index</i>
FIB-4	indeks fibroze jetre, engl. <i>fibrosis index- 4</i>
FNIH	Fond nacionalnih instituta zdravstvenih biomarkera, engl. <i>Foundation of National Institutes of Health Biomarkers</i>
GBD	globalna rasprostranjenost bolesti, engl. <i>global burden of disease</i>
GI	gastrointestinalni, engl. <i>gastrointestinal</i>
HBV	virus hepatitisa B, engl. <i>hepatitis B virus</i>
HCC	hepatocelularni karcinom, engl. <i>hepatocellular cancer</i>
HCV	virus hepatitisa C, engl. <i>hepatitis C virus</i>
HE	hepatalna encefalopatija, engl. <i>hepatic encephalopathy</i>
HGF	jetreni faktor rasta, engl. <i>hepatic growth-factor</i>
HGS	snaga stiska šake, engl. <i>hand-grip strength</i>
HR	omjer rizika, engl. <i>hazard ratio</i>
Ht	visina, engl. <i>height</i>
HU	Hounsfieldove jedinice, engl. <i>Hounsfield unit</i>
HVPG	hepatalno- venski gradijent tlaka, engl. <i>hepatic-venous pressure gradient</i>
ICC	koeficijent korelacija unutar skupina, engl. <i>intraclass coefficient correlation</i>
ICD	Međunarodna klasifikacija bolesti i njima pridruženih stanja, engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICW	intracelularna voda, engl. <i>intracellular water</i>
IGF-1	faktor rasta poput inzulina, engl. <i>insuline-like growth factor</i>
IL	interleukin, engl. <i>interleukin</i>
INR	međunarodni standardizirani omjer, engl. <i>international standardized ratio</i>

IWGS	Međunarodna radna skupina za sarkopeniju, engl. <i>International working group on sarcopenia</i>
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
L3-SMI	indeks mišićne mase na razini trećeg lumbalnog kralješka, engl. <i>third lumbar skeletal muscle index</i>
LFTs	testovi jetrene funkcije, engl. <i>liver function tests</i>
LLM	masa mekog tkiva nogu, engl. <i>leg lean mass</i>
LLMI	indeks mase mekog tkiva nogu, engl. <i>leg lean mass index</i>
LM	masa mekog tkiva, engl. <i>lean mass</i>
LSM	tvrdća jetrenog parenhima, engl. <i>liver stiffness measurement</i>
LVP	paracenteza velikog volumena, engl. <i>large volume paracentesis</i>
MAC	opseg nadlaktice, engl. <i>mid- arm circumference</i>
MAMC	opseg mišića nadlaktice, engl. <i>mid- arm muscle circumference</i>
MELD	model za terminalni stadij bolesti jetre, engl. <i>Model for End stage Liver Disease</i>
MF	multifrekventna, engl. <i>multi-frequency</i>
MNA	mini nutritivna procjena, engl. <i>Mini Nutritional Assessment</i>
MR	magnetska rezonancija, engl. <i>magnetic resonance</i>
MSCT	višeslojna kompjuterizirana tomografija, engl. <i>multisliced computed tomography</i>
mTOR	meta rapamicina u sisavaca, engl. <i>mammalian target of rapamicine</i>
MUST	upitnik za opću procjenu malnutricije, engl. <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
Na	natrij, engl. <i>sodium</i>
NAFLD	nealkoholna masna bolest jetre, engl. <i>nonalcoholic fatty liver disease</i>
NF-KB	signalni put nuklearnog faktora kappa koji aktivira B stanice, engl. <i>nuclear factor kappa-light chain enhancer of activated B cells</i>
NPV	negativna prediktivna vrijednost, engl. <i>negative predictive value</i>
NRS-2002	upitnik za probir nutritivnog rizika 2002; engl. <i>Nutrition Risk Screening-2002</i>
OR	omjer izgleda, engl. <i>odds ratio</i>
OTJ	ortotropna transplantacija jetre
PA	fazni kut, engl. <i>phase angle</i>
PAMP	molekularni obrazac povezan s patogenima, engl. <i>pathogen associated molecular pattern</i>
PDFF	frakcija masti denziteta protona, engl. <i>proton density fat fraction</i>



PG-SGA	bolesnikova generirana subjektivna globalna procjena, engl. <i>Patient Generated Subjective Global Assessment</i>
PH	portalna hipertenzija, engl. <i>portal hypertension</i>
PMA	površina poprečnog presjeka psoasa, engl. <i>psoas muscle area</i>
PMI	indeks površine psoasa, engl. <i>psoas muscle index</i>
PPV	pozitivna prediktivna vrijednost, engl. <i>positive predictive value</i>
PSMI	indeks paraspinalnog mišićnog tkiva, engl. <i>paraspinal muscle index</i>
PV	protrombinsko vrijeme, engl. <i>prothrombin time</i>
R	otpor, engl. <i>resistance</i>
RAAS	renin- angiotenzin aldosteron sustav, engl. <i>renin-angiotensin aldosterone system</i>
ROS	reaktivni oblici kisika, engl. <i>reactive oxygen species</i>
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARC-F	upitnik za procjenu sarkopenije, engl. <i>Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls</i>
Se	osjetljivost, engl. <i>sensitivity</i>
SF	jednofrekventna, engl. <i>single-frequency</i>
SGA	subjektivna globalna procjena, engl. <i>Subjective Global Assessment</i>
SMI	indeks skeletne mišićne mase, engl. <i>skeletal muscle index</i>
SMM	skeletna mišićna masa, engl. <i>skeletal muscle mass</i>
SO	sarkopenična pretilost, engl. <i>sarcopenic obesity</i>
Sp	specifičnost, engl. <i>specificity</i>
SPPB	kratki upitnik fizičke aktivnosti, engl. <i>Short physical performance battery</i>
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TBW	ukupna količina vode u tijelu, engl. <i>total body water</i>
TGF	transformirajući faktor rasta, engl. <i>transforming growth factor</i>
TIPS	transjugularni intrahepatalni portosistemski šant, engl. <i>transjugular intrahepatic porto-systemic shunt</i>
TNF- $\alpha$	tumor- nekrotizirajući faktor alfa, engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i>
TPMT	debljina poprečnog presjeka psoasa, engl. <i>transverse psoas muscle thickness</i>
TPTI	indeks poprečnog presjeka psoasa, engl. <i>transverse psoas muscle thickness index</i>
TSF	debljina kožnog nabora tricepsa, engl. <i>triceps skinfold thickness</i>
TT	tjelesna težina

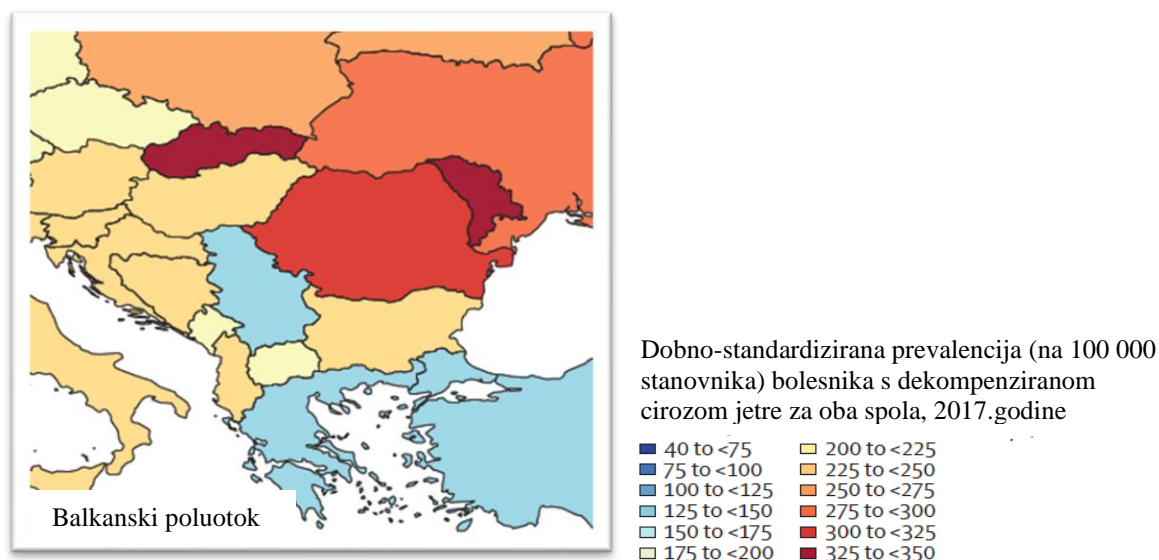
TUG	test ustajaja i hoda, engl. <i>timed-up and go</i>
TV	tjelesna visina
ULLM	masa mekog tkiva gornjih udova, engl. <i>upper limb lean mass</i>
ULLMI	indeks mase mekog tkiva gornjih udova, engl. <i>upper limb lean mass index</i>
UP	ubikvitin- proteasom
UZV	ultrazvuk
WC	opseg struka, engl. <i>waist circumference</i>
Xc	reaktancija, engl. <i>reactance</i>

## **1. UVOD**

## 1.1.CIROZA JETRE

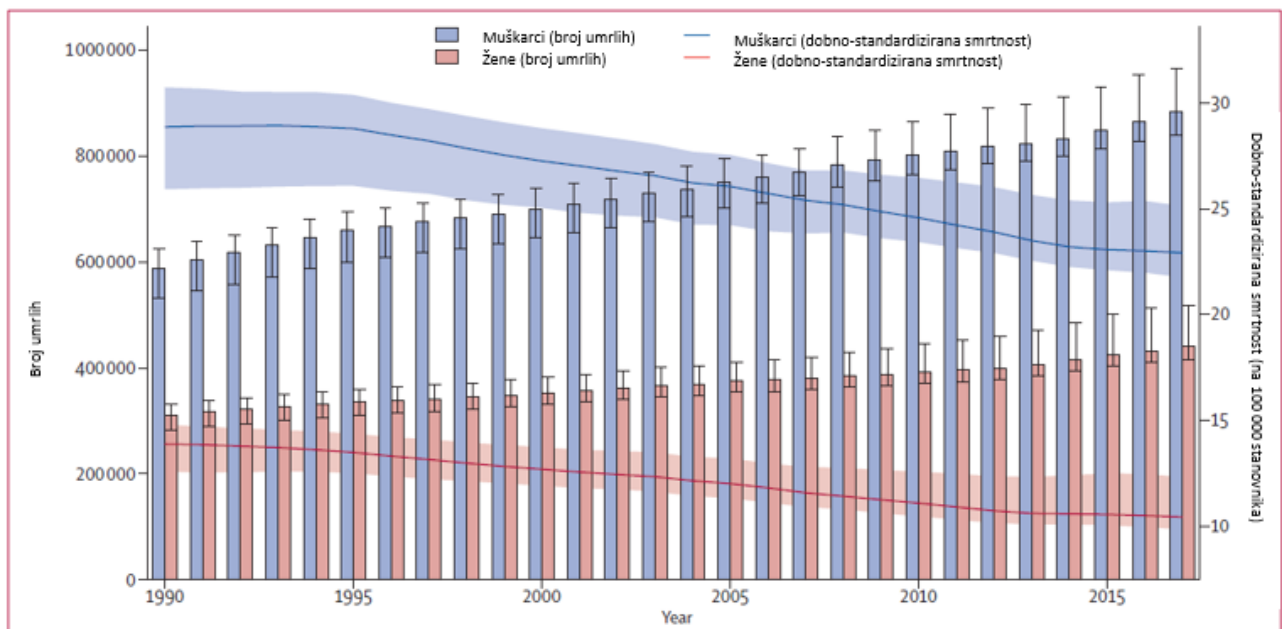
### 1.1.1. Epidemiologija ciroze jetre

Ciroza jetre predstavlja završni stadij bolesti jetre, karakteriziran difuznom nodularnom regeneracijom jetrenog parenhima uz formiranje fibroznih septa i posljedičnom distorzijom vaskularne arhitekture (1). Za razliku od kompenzirane ciroze jetre, kod koje uobičajeno izostaju kliničke manifestacije, slijedom čega je prevalencija iste obično podcijenjena, dekompenzirana ciroza razvija se na podlozi portalne hipertenzije te se očituje komplikacijama poput hiperbilirubinemije, portalne encefalopatije, ascitesa i krvarenja iz varikoziteta jednjaka i/ili želuca (2). S obzirom na jasnu, a nerijetko i dramatičnu kliničku sliku, bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre jasno su prepoznatljivi pa se stoga smatra kako podatci o njihovoj prevalenciji odgovaraju stvarnom stanju u populaciji (2). Prema podacima GBD-a (engl. Global Burden of Disease) zabilježen je značajan porast broja bolesnika s kompenziranom (sa 65,9 milijuna na 112 milijuna) i dekompenziranom cirozom jetre (sa 5,20 milijuna na 10,6 milijuna) u razdoblju između 1990. i 2017. godine (2). U Republici Hrvatskoj je 2017. godine prevalencija dekompenzirane ciroze jetre za oba spola procijenjena na 225 do 250 slučajeva na 100 000 stanovnika (slika 1).



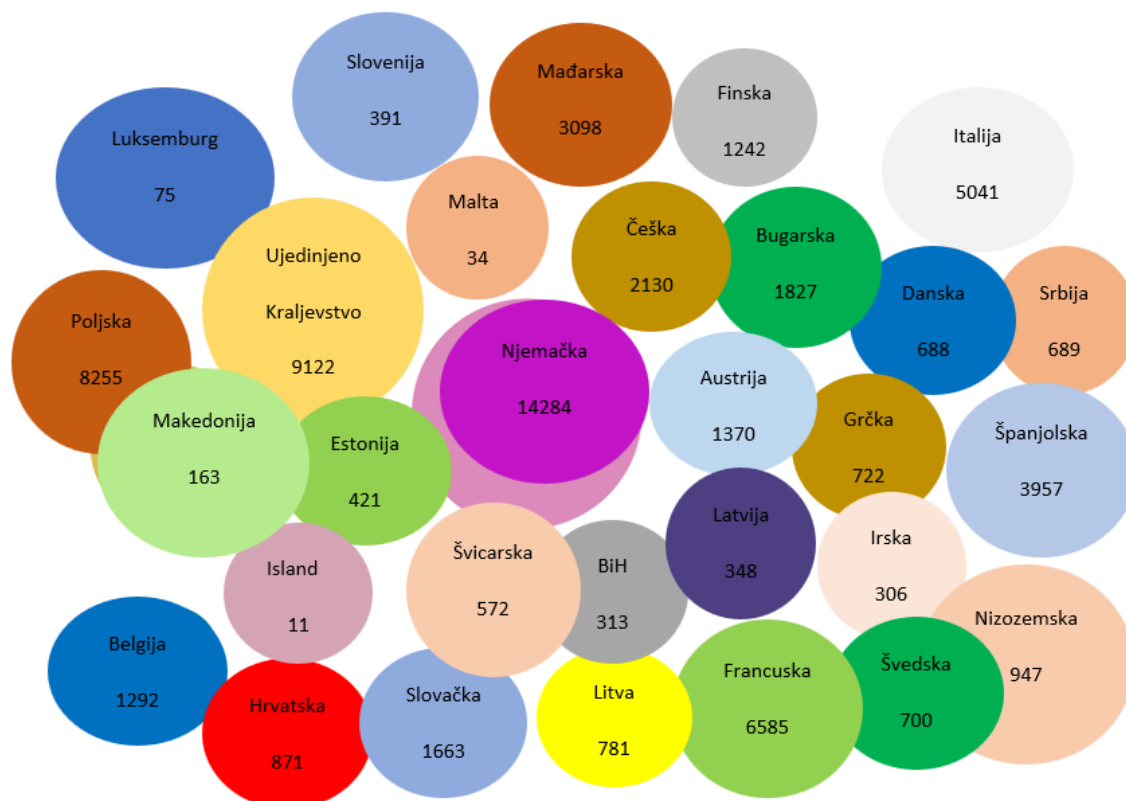
**Slika 1.** Prevalencija dekompenzirane ciroze jetre za oba spola na Balkanskom poluotoku za 2017. godinu prema podacima GBD-a (2). CC BY 4.0

Ciroza jetre ujedno se smatra uzrokom više od 1,32 milijuna smrtnih ishoda godišnje, od čega 440 000 kod osoba ženskog, a 883 000 kod osoba muškog spola. Time je 2017. godine ciroza jetre bila uzrokom 2,4% svih smrti globalno, dok su bolesti jetre u širem smislu (ciroza, virusni hepatitis i hepatocelularni karcinom (HCC, engl. *hepatocellular cancer*)) činile 4% svih smrtnih ishoda, zauzimajući 11. mjesto najčešćih uzroka smrti u svijetu (2, 3). Navedeni porast smrtnosti smatra se ipak posljedicom porasta brojnosti i starenja populacije, s obzirom na to da je zabilježen pad u dobi prilagođenoj smrtnosti od ciroze jetre za oba spola, osobito u razvijenim zemljama, što se tumači poboljšanjem skrbi i liječenja ovih bolesnika (slika 2). Konačno, ciroza jetre ujedno predstavlja i značajno ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav pa se godišnji trošak liječenja oboljelih od bolesti jetre u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) procjenjuje na 32,5 bilijuna dolara (3).



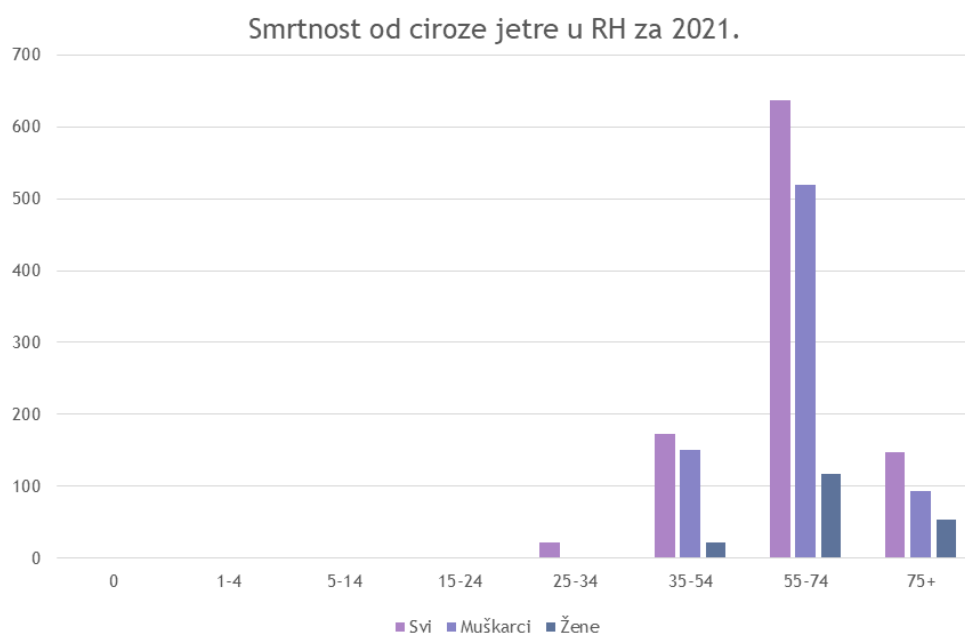
**Slika 2.** Broj i dobno-standardizirana smrtnost od ciroze jetre prema spolu na globalnoj razini, 1990-2017. godine (2) CC BY 4.0

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u Republici Hrvatskoj je 2021. godine 871 osoba preminula od ciroze jetre (smrtnost 21.5 na 100 000 stanovnika), prema čemu se ciroza nalazi na drugom mjestu uzroka smrti u području gastroenterologije i hepatologije, odmah iza kolorektalnog karcinoma (slika 3) (4). Važno je spomenuti kako je u istoj godini od hepatocelularnog karcinoma, koji se obično razvija na podlozi cirotične jetre, preminulo 487 bolesnika, što nam daje konačnu brojku od 1 358 osoba preminulih od posljedica kronične uznapredovale bolesti jetre (4, 5).



**Slika 3.** Broj bolesnika umrlih od ciroze jetre u 2021. godini na području Europskih zemalja prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (<https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>)

Dok je u gotovo svim regijama svijeta smrtnost pratila višu životnu dob, zabrinjavajuć je podatak o većoj smrtnosti bolesnika s cirozom jetre u srednjovječnoj dobi (50-74 godine), u odnosu na stariju životnu dob (70-84 godine), na području istočne i centralne Europe. Navedeno proizlazi iz same etiologije ciroze jetre u navedenim regijama, koju u najvećem obimu predstavlja alkoholna bolest jetre (ALD, engl. *alcoholic liver disease*) (2). Navedeni podatci odgovaraju i onima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) za Republiku Hrvatsku u 2021. godini, koji jasno prikazuju najvišu smrtnost u dobnoj skupini između 55. i 74. godine života za oba spola (slika 4).



**Slika 4.** Broj umrlih u Republici Hrvatskoj od ciroze jetre u 2021. godini prema dobnoj i spolnoj raspodjeli prema podacima SZO (<https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/cirrhosis-of-the-liver>)

ALD je globalno najčešći uzočnik ciroze te je odgovoran za više od 60% kroničnih bolesti jetre na području Europe, Sjeverne i Latinske Amerike (3). Isto nije iznenađujuće s obzirom na to da 43% populacije konzumira alkohol, uz godišnju potrošnju od 6,4 litre po glavi stanovnika starijih od 15 godina (3).

Uz ALD, aktualno tri najčešća uzročnika ciroze jetre uključuju kroničnu infekciju virusima hepatitisa B i C te nealkoholnu masnu bolest jetre (NAFLD, engl. *non-alcoholic fatty liver disease*). Zapanjujuća je rasprostranjenost NAFLD-a, koji je prema podacima GBD-a dosegao razmjere globane pandemije s prevalencijom od čak 23.67% te se smatra kako će postati najvažniji uzročnik ciroze jetre u nadolazećim godinama (6). Prema nedavno objavljenoj metaanalizi, prevalencija NAFLD-a u razdoblju od 1990. do 2019. procijenjena je na 30%, a u razdoblju od 2016. do 2019. na čak 38% (7). Ova promjena u etiologiji ciroze posljedica je sve uspješnijeg liječenja kronične HBV i HCV infekcije lijekovima nove generacije, uz napore krovnih svjetskih organizacija ka suzbijanju virusnih hepatitisa, primarno putem programa edukacije, prevencije, cijepljenja i ranog otkrivanja testiranjem rizičnih skupina. Naime, od 1990. do 2019. godine incidencija HCV infekcije perzistira stabilna, uz zabilježen pad akutne HBV infekcije, primarno zbog povećane procijepljenosti stanovništva

(8). S druge strane, sedentarni način života i neadekvatna ishrana doveli su do pretilosti te porasta prevalencije metaboličkog sindroma i NAFLD-a.

Među druge, rjeđe uzroke ciroze, uključujemo metaboličke bolesti jetre poput hematokromatoze, Wilsonove bolesti i manjka alfa-1 antitripsina te autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarni sklerozirajući kolangitis i primarni bilijarni kolangitis).

### **1.1.2. Patofiziologija kronične bolesti jetre i portalne hipertenzije**

Kronične bolesti jetre uzrokuju nekrozu jetrenih stanica, upalne promjene i aktivaciju hepatalnih stelatnih stanica koje su odgovorne za za prekomjerno odlaganje ekstracelularnog matriksa. Kao posljedica perzistirajuće ozljede hepatocita, upale i dugotrajne progresivne fibrogeneze i angiogeneze dolazi do razvoja uznapredovale fibroze, a u konačnici i ciroze jetre, za koju se smatra kako obično nastupa nakon 15-20 godina postojanja kronične jetrene bolesti.

Proces fibrogeneze jest začarani krug u kojem stanice imunološkog sustava otpuštaju brojne medijatore, citokine, kemokine i reaktivne oblike kisika (ROS, engl. *reactive oxygen species*), koji potom aktiviraju miofibroblaste zaslužne za pojačano odlaganje ekstracelularnog matriksa. Aktivirani miofibroblasti dodatno otpuštaju citokine, kemokine i druge medijatore te se na taj način zatvara krug profibrogenog okoliša u jetri (9).

Sam pojam cirotične jetre podrazumijeva difuznu regeneraciju jetrenog parenhima, pri čemu dolazi do formiranja regeneratornih nodula okruženih fibrozim tračcima, što dovodi do poremećaja vaskularne arhitekture. Istovremeno, aktivirane stelatne stanice odlažu ekstracelularni matriks u sinusoidne, a pojačana angiogeneza uzrokuje formaciju intrahepatalnih šantova (1). Posljedično dolazi do povećanog otpora protoku krvi kroz jetru, što predstavlja prvu patofiziološku komponentu portalne hipertenzije (PH). Drugu komponentu predstavlja splanhična vazodilatacija, koja povećava dotok krvi u portalnu venu, a zbiva se na podlozi sistemsko povišenih vrijednosti dušikova i ugljikova monoksida. Kao posljedica arterijske vazodilatacije dolazi do smanjenja efektivne volemije zbog čega se aktiviraju mehanizmi koji će uzrokovati vazokonstrikciju i zadržavanje natrija i vode, kao što su aktivacija simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteronske osi (RAAS, engl. *renin-angiotensin-aldosterone system*) (10).

Razvoj PH ključan je događaj u dekompenzaciji jetrene bolesti, s obzirom na to da se komplikacije ciroze razvijaju upravo na njezinoj podlozi. Pojam klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH, engl. *clinically significant portal hypertension*) podrazumijeva gradijent



hepatalno-venskog tlaka (HVPG, engl. *hepatic-venous pressure gradient*)  $\geq 10$  mm Hg pri kojem dolazi do razvoja komplikacija u vidu formiranja varikoziteta jednjaka i želuca, nastanka ascitesa i pojave hepatalne encefalopatije (10).

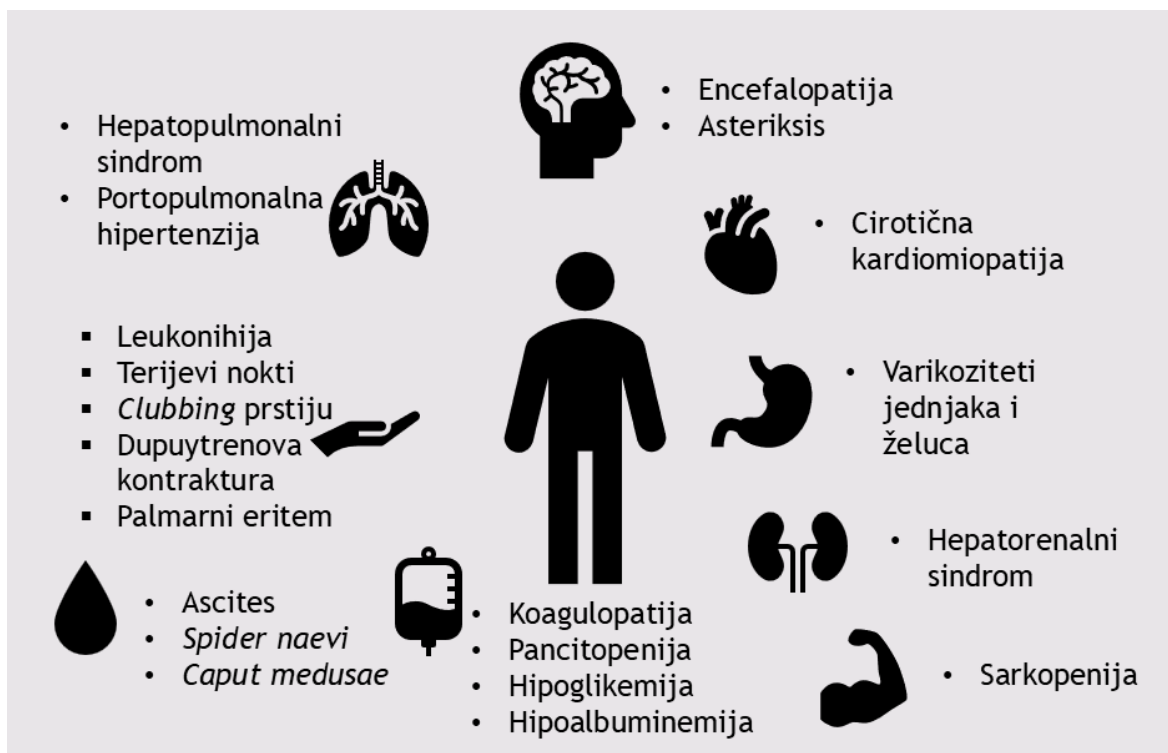
Spomenuti HVPG predstavlja zlatni standard u dijagnostici portalne hipertenzije iako se zbog invazivnosti procedure pokušavaju pronaći druge, zamjenske metode koje ne bi bile toliko invazivne, poput elastografije jetre, kojima bi se moglo predvidjeti postojanje portalne hipertenzije. Time je nedavno u hepatologiju uvršten pojam kompenzirane uznapredovale kronične bolesti jetre (cACLD, engl. *compensated advanced chronic liver disease*), koji se odnosi na bolesnike s kompenziranom cirozom jetre s rizikom razvoja CSPH, a definira se povećanom tvrdoćom jetre (LSM, engl. *liver stiffness measurement*) izmjenom jednom od metoda elastografije (11-13).

### **1.1.3. Dijagnostika ciroze jetre**

U dijagnostici ciroze jetre koristimo multimodalni pristup koji uključuje kliničku procjenu bolesnika, laboratorijske parametre i ultrazvučne metode (14). Dok se pojedini bolesnici s dekompenziranom cirozom jasno manifestiraju visokospecifičnim komplikacijama kao što su krvarenje iz varikoziteta jednjaka ili portalna encefalopatija, druge komplikacije poput ascitesa ili ikterusa potrebno je diferencijalno-dijagnostički razlučiti od drugih kliničkih stanja. Poseban izazov predstavljaju bolesnici s kompenziranom cirozom jetre kod kojih klinička slika često izostaje.

#### **Klinička slika**

Tako se jedan tipičan bolesnik s dekompenziranom cirozom jetre manifestira tjelesnim znakovima poput žutila kože i bjeloočnica, otokom trbuha uslijed razvoja ascitesa i tankim udovima uslijed sarkopenije. Ovi bolesnici nerijetko su uspavani, usporeni i dezorijentirani zbog nastupa hepatalne encefalopatije koja u konačnici može dovesti do stupora ili kome. Drugi tjelesni znakovi uključuju proširene kapilare (*spider naevuse*), naglašen venski splet prednje trbušne stijenke (*caput medusae*), asteriks (lepršavi tremor), palmarni eritem i ginekomastiju (slika 5) (15).



**Slika 5.** Klinička slika bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. Izvor: autor

### Laboratorijska dijagnostika

Unatoč generaliziranom mišljenju koje prevladava u općoj populaciji, ali nažalost i među članovima liječničke struke, kako su povišene transaminaze najvažniji pokazatelj jetrene bolesti, one su često u završnoj fazi bolesti uredne ili blago povišene. Daleko značajniji pokazatelji jetrenog popuštanja su povišene vrijednosti bilirubina, poremećen koagulogram (produljeno protrombinsko vrijeme (PV, engl. *prothrombin time*) i hipoalbuminemija (16). Uz navedeno, nerijetko nailazimo na pancitopeniju kao posljedicu splenomegalije i hipersplenizma, izoliranu hipokromnu anemiju kao posljedicu krvarenja iz varikoziteta jednjaka ili pak normocitnu anemiju uslijed kronične bolesti. Najčešća komplikacija dekompenzirane ciroze jetre jest portalna encefalopatija, koja se razvija na podlozi neadekvatnog metaboliziranja amonijaka u insuficijentnoj jetri. U blažem obliku prezentira se slabijom koncentracijom i usporenosti, može progredirati simptomima dezorijentiranosti u vremenu i prostoru, a u konačnici rezultirati somnolencijom, stuporom, pa čak i hepatalnom komom. Uz navedeno, u terminalnoj fazi jetrene bolesti uslijed konstrikcije renalne arterije dolazi do akutne bubrežne ozljede, odnosno razvoja hepatorenalnog sindroma, a nerijetko nailazimo i na elektrolitski dizbalans. Hiponatrijemija se razvija na podlozi prekomjernog

volumnog opterećenja (hipervolumna hiponatrijemija), odnosno kao posljedica prekomjerne diuretske terapije (hipovolumna hiponatrijemija).

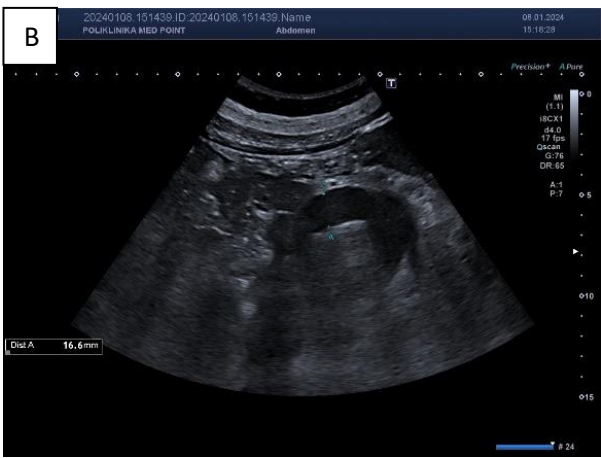
### **Biokemijski indeksi**

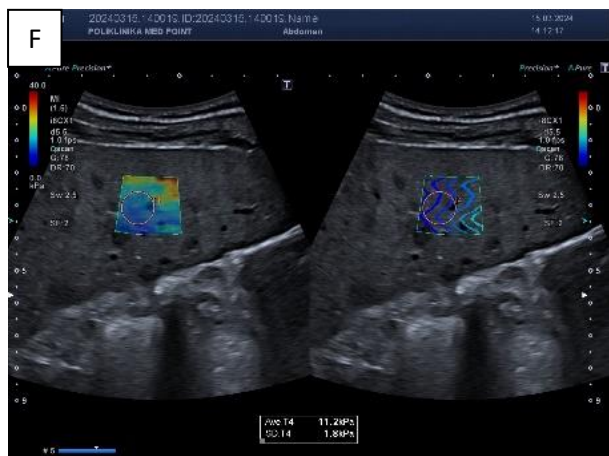
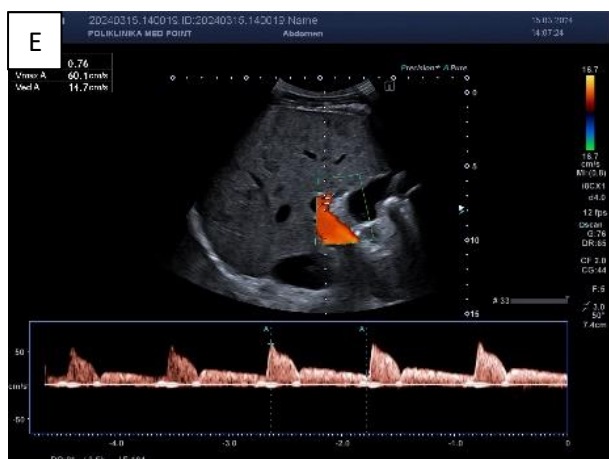
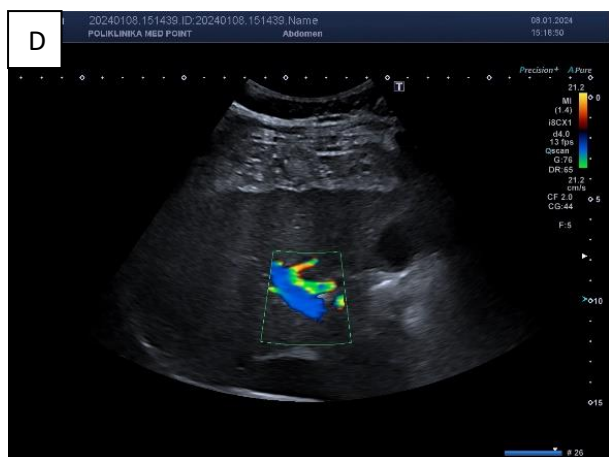
Zbog pravovremenog detektiranja fibroze jetre formirani su određeni indeksi temeljeni na biokemijskim parametrima među kojima su najpoznatiji APRI i FIB-4. APRI predstavlja akronim za *AST-platelet ratio* te uključuje vrijednosti aspartat aminotransferaze i trombocita. Ovaj indeks ekstenzivno je ispitan na osobama oboljelima od kroničnog hepatitisa C kod kojih je pokazao dobre performanse. FIB-4 u izračunu uključuje dob i biokemijske parametre (AST, alanin aminotransferazu (ALT) i trombocite) (16, 17).

Kod bolesnika s dijagnosticiranom cirozom jetre također su formirani skorovi u svrhu procjene preživljenja, a među kojima su najznačajniji Child-Turcotte-Pugh (CTP) skor i MELD (engl. *Model for End Stage Liver Disease*) skor. CTP kao komponente sadrži vrijednosti bilirubina, albumina i INR-a (engl. *international normalized ratio*) te postojanje ascitesa i portalne encefalopatije. Njegova primarna namjena jest procjena preživljenja kod bolesnika koji se upućuju na kirurški zahvat (18). MELD skor, koji se ujedno koristi za rangiranje bolesnika uvrštenih na listu za transplantaciju jetre pri Eurotransplantu, sadrži isključivo laboratorijske parametre upravo kako bi se izbjegla bilo kakva subjektivna procjena kliničara. MELD se, dakle, računa prema vrijednostima bilirubina, INR-a i kreatinina, dok mnogi u praksi koriste i modificirani MELD-Na skor koji uz navedeno uvrštava i serumske vrijednosti natrija (18, 19).

### **Ultrazvučna dijagnostika**

Glede ultrazvučne dijagnostike, cirotična jetra se u B-modu prezentira kao smanjena, neravnih rubova, uvećanog lijevog režnja i prvog jetrenog segmenta, a ponekad su nam jasno vidljivi i formirani regeneratorni noduli. (2). U posljednje vrijeme se u dijagnostici kroničnih bolesti jetre koristi multiparametrijski ultrazvuk koji osim klasičnog B-moda uključuje doplerske metode i elastografiju jetre (Slika 6).





**Slika 6.** Multiparametrijski ultrazvuk u cirozi jetre

A) nepravilne konture lijevog režnja jetre, B) dilatirana i nekompresibilna lijenalna vena, C) proširena portalna vena niska hepatopetalna protoka (13cm/s), D) portalna vena hepatofugalna protoka, E) uredan protok kroz hepatalnu arteriju uz Vmax 60cm/s i RI 0.76, F) povećana tvrdoća jetrenog parenhima metodom 2D SwE. Izvor:autor

Kratice: 2DSwE: dvodimenzionalna elastografija posmičnih valova, V<sub>max</sub>: maksimalna brzina, RI: indeks resistencije.

U prisustvu portalne hipertenzije portalna vena je proširena ( $\geq 12\text{mm}$ ), usporena protoka, uz posljedičnu kompenzatornu hipertrofiju hepatalne arterije koja je ubrzanih protoka. Hepatalne vene obično su sužene i otežanog prikaza, a njihov protok uobičajeno je monofazan umjesto trifazan, zbog tvrdoće okolnog jetrenog parenhima. Ukoliko pratimo utoke portalne vene nailazimo na dilatiranu, nekompresibilnu lijenalnu venu, a u samoj veni porte se zbog usporenog protoka krvi nerijetko formira tromb, koji u slučaju kroniciteta, može dovesti do njene potpune kavernoze transformacije. Slezena je u prisustvu PH često uvećana, a u trbuhu se može nalaziti slobodna tekućina- ascites. Iskusniji ultrasoničar primjetit će i formirane kolaterale lijeve gastične i kratkih gastičnih vena (20, 21, 22). Dijagnostika kod bolesnika s kompenziranom cirozom nešto je zahtjevnija pa se često poseže za mjerenjem tvrdoće jetre korištenjem elastografskih metoda poput Fibroscana ili dvodimenzionalne elastografije posmičnih valova (2D SwE, engl. *two dimensional shear wave elastography*) (10, 17, 23, 24).

Iako biopsija predstavlja referentnu metodu u dijagnostici ciroze jetre, u kliničkoj praksi se uobičajeno ne koristi, s iznimkom nejasne etiologije kronične jetrene bolesti ili tijekom transjugularnog pristupa prilikom mjerenja HVPG-a (24). Naime, sve ranije spomenute metode najčešće su dovoljne komponente u postavljanju dijagnoze, a perkutana biopsija je zbog prisustva ascitesa ili koagulopatije obično neizvediva i visokorizična.

### **1.1.1. Komplikacije ciroze jetre**

Komplikacije ciroze jetre uključuju ascites, refraktorni ascites, hiponatrijemiju, gastrointestinalno krvarenje, bakterijske infekcije, akutnu ozljedu bubrega, hepatorenalni sindrom, 'akutno na kronično' jetreno zatajenje (ACLF, engl. *acute on chronic liver failure*), zatajenje nadbubrežne žlijezde, cirotičnu kardiomiopatiju, hepatopulmonalni sindrom, porto-pulmonalnu hipertenziju i sarkopeniju (25). Iz navedenog je vidno kako ciroza često zadire u druge organske sustave te u terminalnoj fazi obično dovodi do multiorganskog zatajenja. Među navedenim komplikacijama, koje su detaljno obrađene u smjernicama društava za bolesti jetre, u posljednje vrijeme se sve veći značaj pridaje nutritivnim poremećajima poput pothranjenosti i sarkopenije, koji imaju neočekivano visoku prevalenciju u ovoj populaciji, kao i značajan utjecaj na preživljenje (26). Kako bi bolje razumjeli patofiziološku podlogu, dijagnostiku i terapijski pristup u liječenju nutritivnih poremećaja u ovoj specifičnoj skupini bolesnika, prvo ćemo se upoznati s osnovnim pojmovima iz područja kliničke prehrane u širem smislu riječi.

## 1.2.NUTRITIVNI POREMEĆAJI

### 1.2.1. Podjela nutritivnih poremećaja

Nutritivni poremećaji se ubrajaju među najčešća patološka stanja današnjice te ih pronalazimo u naizgled zdravoj populaciji, a osobito u skupinama kronično oboljelih i malignih bolesnika. U ovu skupinu poremećaja ubrajamo pothranjenost (malnutriciju), sarkopeniju, slabost, prekomjernu tjelesnu težinu i pretilost, poremećaje mikronutrijenata te tzv. *refeeding* sindrom (Slika 7) (27).



**Slika 7.** Nutritivni poremećaji i s njima povezana stanja (27) CC BY 4.0

Kratice: TT: tjelesna težina

Malnutricija je definirana smanjenim unosom nutrijenata koji dovodi do izmijenjenog sastava tijela, poglavito gubitka masnog tkiva, s posljedičnim poremećajem fizičke i mentalne funkcije, kao i lošim ishodima (27, 28). Javlja se kao posljedica gladovanja, starenja (kod osoba starijih od 80 godina) ili pojačanog katabolizma uslijed kroničnih oboljenja (27, 28). Dijagnoza se postavlja na temelju jednog od dva kriterija prema Europskom društvu za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN, eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*): 1) Indeks tjelesne mase (ITM)  $<18.5 \text{ kg/m}^2$  ili 2) gubitak na tjelesnoj težini (TT) uz a) smanjen ITM (granične vrijednosti ovisne o dobi) ili b) smanjen indeks bezmasnog tkiva (FFMI, engl. *fat free mass index*) (27). Ukoliko se dijagnoza postavlja korištenjem ASPEN kriterija, potrebno je zadovoljiti 2 od 6 kriterija (smanjen energetske unos, gubitak na TT, gubitak mišićne mase, gubitak potkožnog masnog tkiva, nakupljanje tekućine, smanjena snaga stiska šake (HGS, engl. *hand-grip strength*) (29).

Malnutricija nerijetko nastupa kao posljedica pojačanog katabolizma uslijed kroničnih upalnih stanja te je kao takva poznata pod nazivom malnutricija povezana s bolesti (DRM, engl.

*disease related malnutrition*). DRM može biti povezan s upalom ili se može javiti u vezi s neinflamatornim stanjima (tablica 1) (27).

Kliničarima dobro poznat pojam kaheksije zapravo predstavlja kronični DRM s upalom, a ne terminalni stadij malnutricije kako se često predmnijeva. Kaheksija je naime definirana kao „kompleksan metabolički sindrom koji je povezan s podležećom bolesti i karakteriziran gubitkom mišićne mase sa ili bez pridruženog gubitka masnog tkiva“ (30, 31). Obično se javlja kod bolesnika s terminalnim kroničnim oboljenjima kao što su malignomi, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), upalne bolesti crijeva, srčano popuštanje i kronično zatajenje bubrega (27).

**Tablica 1.** Nutritivni poremećaji i s njima povezana stanja (27).

---

Nutritivni poremećaji i s njima povezana stanja
➤ Malnutricija (pothranjenost)
▪ DRM s upalom
Kronični DRM s upalom (kaheksija)
Maligna kaheksija i drugi specifični oblici kaheksije
Pothranjenost akutne bolesti ili ozljede
▪ Kronični DRM bez upale (ne- kaheksični DRM)
Pothranjenost bez bolesti ('non-DRM')
Pothranjenost uzrokovana glađu
Socioekonomska ili psihološka pothranjenost
➤ Sarkopenija
➤ Slabost
➤ Prekomjerna uhranjenost
▪ Prekomjerna tjelesna težina
▪ Pretilost
➤ Poremećaji mikronutrijenata
▪ Povišene ili snižene vrijednosti mikronutrijenata
➤ <i>Refeeding</i> sindrom

---

Kratice: DRM: malnutricija povezana s upalom, *eng. disease related malnutrition*

Sarkopenija je sindrom karakteriziran progresivnim i generaliziranim gubitkom skeletne mišićne mase i funkcije (27). Za razliku od primarne sarkopenije koja je povezana s



procesom starenja, sekundarna sarkopenija nastaje na podlozi patoloških mehanizama koji su povezani s bolešću, manjkom tjelesne aktivnosti ili neadekvatnom prehranom (primjerice smanjen proteinski unos). Dok se mišićna masa procjenjuje nekom od validiranih metoda kao što su dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (DXA, engl. *dual X-ray absorptiometry*), bioelektrična impendancija (BIA, engl. *bioimpedance analysis*) ili višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT, engl. *multislice computed tomography*), procjena mišićne funkcije uključuje procjenu mišićne snage (primjerice mjerenjem snage stiska šake (HGS, engl. *hand-grip strength*)) i procjenu fizičke izvedbe (uobičajeno testovima brzine hoda). Uz pojam sarkopenije često nailazimo i na pojam slabosti (engl. *frailty*) koji je definiran ispunjenjem tri od pet kriterija: gubitak na tjelesnoj težini, iscrpljenost (umor), smanjena fizička aktivnost, usporenost (smanjena brzina hoda) i slabost (mjerena HGS-om) (32).

Ujedno je osobito važno razjasniti pojam sarkopenične pretilosti (SO, engl. *sarcopenic obesity*) koji predstavlja pojavu sarkopenije uslijed visoke životne dobi, kronične bolesti ili malignoma kod inače pretilih osoba, pri čemu sarkopenija nastaje na podlozi izraženog inflamatornog stanja i sedentarnog načina života. Sama pretilost, odnosno povećana količina masnog tkiva, povezana je s pojačanim upalnim odgovorom, inzulinskom rezistencijom i oksidativnim stresom koji negativno utječu na mišićnu masu (33). S druge strane, sarkopenija rezultira smanjenom ukupnom potrošnjom energije i posljedično dovodi do pojačanog nakupljanja masnog tkiva. Na taj način zatvara se začarani krug nakupljanja masnog tkiva, a gubitka mišićne mase.

Zbog povećane incidencije SO nedavno su ESPEN i EASO (engl. *European Association for the Study of Obesity*) predstavili smjernice s ciljem lakšeg prepoznavanja ovih bolesnika, njihove dijagnostike i liječenja (33). Tako se probir preporuča kod bolesnika s povišenim indeksom tjelesne mase (ITM) ili povećanim opsegom struka te naznakama sarkopenije u vidu prisustva kliničkih simptoma ili pozitivnog upitnika (npr. SARC-F, engl. *Strength, Assistance in walking, Rise from a chair, Climb stairs, and Falls*) (33).

Sama dijagnostika SO sastoji se od 2 koraka. Prvi uključuje procjenu mišićne snage (HGS ili test ustajanja) te ukoliko je ista reducirana slijedi drugi korak koji se temelji na procjeni sastava tijela (masnog tkiva i mišićne mase). Ukoliko se postavi dijagnoza SO slijedi utvrđivanje stadija bolesti, pri čemu u prvom stadiju izostaju komplikacije, dok drugi stadij podrazumijeva prisustvo barem jedne komplikacije (npr. metabolički poremećaji, funkcionalni poremećaji, kardiovaskularne ili respiratorne bolesti) (33). Pojam SO ovdje osobito naglašavamo kako bi ukazali da se običnim vaganjem bolesnika ili mjerenjem opsega struka

zapravo ne dobiva adekvatan podatak o sastavu tijela te kako su u tom kontekstu metode za procjenu udjela masnog tkiva, mišićne mase i vode izuzetno bitne.

### 1.2.2. Nutritivna procjena

Nutritivna skrb je sveobuhvatan pojam koji seže od probira, odnosno otkrivanja pojedinaca koji su u nutritivnom riziku, preko dijagnostike, planiranja nutritivne skrbi, liječenja, praćenja i procjene učinka vlastita, odnosno multidisciplinarna aktivna djelovanja (tablica 2) (27).

**Tablica 2.** Proces nutritivne skrbi (27)

---

<b>Proces nutritivne skrbi:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Probir na malnutriciju</li><li>▪ Nutritivna procjena</li><li>▪ Dijagnostički postupak</li><li>▪ Plan nutritivne skrbi</li><li>▪ Provođenje nutritivne skrbi</li><li>▪ Nutritivna terapija</li><li>▪ Procjena učinaka nutritivne skrbi i liječenja</li><li>▪ Dokumentacija</li></ul>

---

Probir bi bilo uputno učiniti svim pojedincima koji traže zdravstvenu skrb već unutar prvih 24 do 48h od prvog kontakta sa zdravstvenim osobljem. Obično se provodi kratkim upitnicima kao što su NRS-2002 (engl. *Nutrition Risk Screening-2002*) ili MUST (engl. *Malnutrition Universal Screening Tool*) (27). Osobe za koje se procijene kako su u nutritivnom riziku nadalje treba nutritivno adekvatno procijeniti, pri čemu se također koriste upitnici poput *Subjective Global Assessment (SGA)*, *Patient-Generated SGA (PG-SGA)* i *Mini Nutritional Assessment (MNA)*. Procjena nutritivnog statusa uključuje prikupljanje anamnestičkih podataka (uključivo podatke o prehrani), fizikalnog statusa, mjerenje TT, tjelesne visine (TV), ITM-a, procjenu sastava tijela te kontrolu biokemijskih parametara. Cilj je, izuzev procjene nutritivnog statusa, pronaći i uzrok nutritivnog deficita bilo da se radi o smanjenom unosu zbog socioekonomskog ili psihičkog stanja, kroničnoj bolesti ili drugom uzroku. Potom se izračunava dnevna energetska potreba, kao i preporučeni dnevni unos proteina i mikronutrijenata (27).

## 1.3.SARKOPENIJA

### 1.3.1. Definicija i epidemiologija sarkopenije

Sarkopenija je izvedenica dviju grčkih riječi: sarko (meso, od grčkog *σαρκο*) i penia (gubitak, od grčkog *πενία*). Ovaj izraz prvi je put uveden 1994. godine na radionici Nacionalnog instituta za starenje (34). Godine 2016. SZO je prepoznala sarkopeniju kao zdravstveni poremećaj te je uvrštena u Međunarodnu statističku klasifikaciju bolesti i pridruženih zdravstvenih stanja (ICD, engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) pod šifrom M62.84 (35, 36).

Razna međunarodna društva su na različite načine pokušala definirati sarkopeniju (tablica 3). Tako je prvotno 2010. godine Europsko društvo za sarkopeniju kod starijih osoba (EWGSOP, engl. *European Working Group on Sarcopenia in Older People*) definiralo sarkopeniju kao smanjenu skeletnu mišićnu masu (ALM, engl. *appendicular lean mass*) i smanjenu mišićnu funkciju koja je testirana snagom (HGS <30kg kod muškaraca i <20kg kod žena) i/ili fizičkom izvedbom (brzina hoda <0.8m/s) (37,38).

Godinu dana nakon Međunarodno društvo za sarkopeniju (IWGS, engl. *International Working group on Sarcopenia*) predložilo je definiciju koja je uključivala smanjenu mišićnu masu mjerenu DXA-om (granične vrijednosti definirane prema spolu) i smanjenu brzinu hoda (<1m/s) (37, 39).

Godine 2014. Zaklada za projekt sarkopenije Nacionalnog instituta za zdravlje (FNIH, engl. *Foundation of National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project*) u svojim smjernicama prihvaća EWGSOP-ovu definiciju (34, 38). Pri definiranju graničnih vrijednosti FNIH je koristio podatke 9 međunarodnih izvora koji su ukupno uključili 26 625 osoba starije životne dobi (40).

**Tablica 3.** Definicije sarkopenije prema međunarodnim organizacijama

ORGANIZACIJA	GODINA	DEFINICIJA SARKOPENIJE	GRANIČNE VRIJEDNOSTI
EWGSOP	2010	Smanjena mišićna masa i funkcija (snaga ili fizička izvedba) koje su procijenjene antropometrijskim postupcima ili metodama DXA ili BIA, HGS-om,	Nisu jasno definirane.

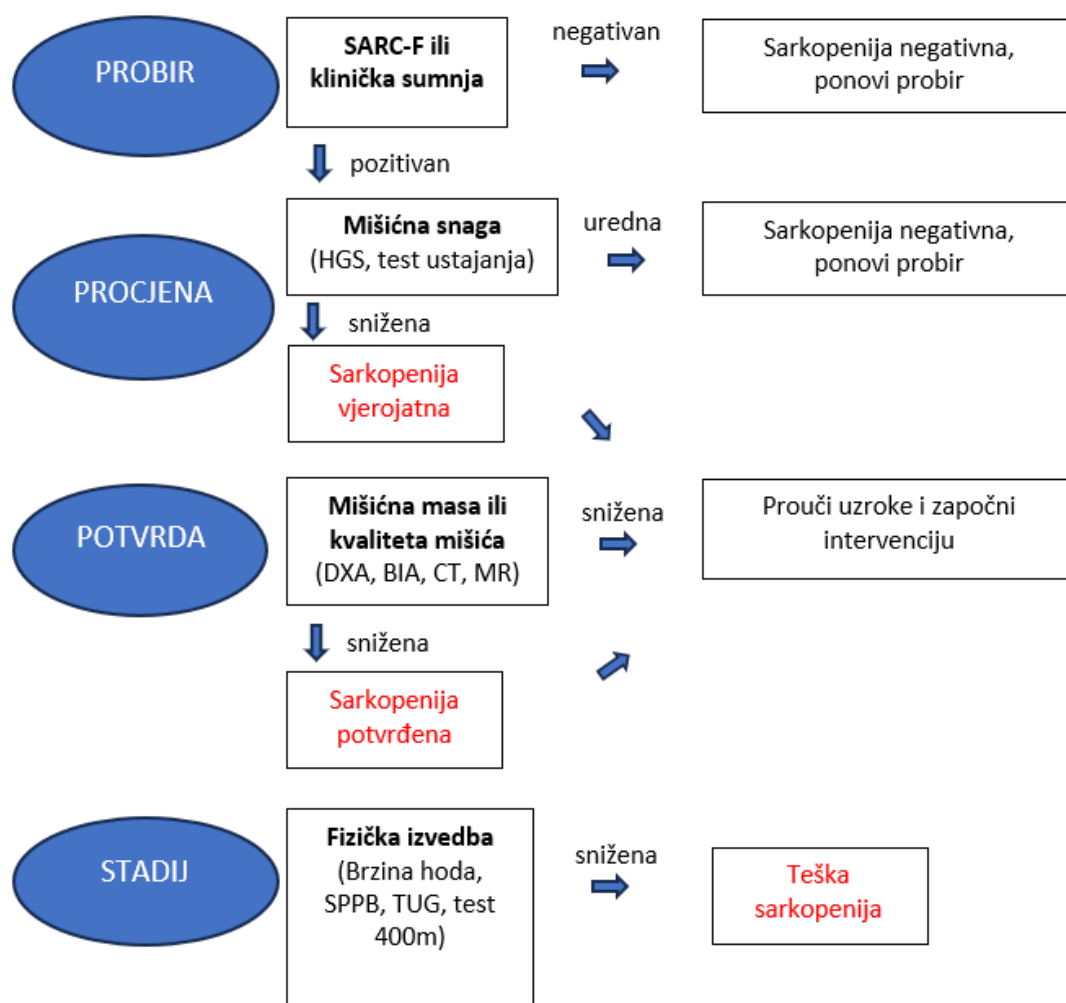
		brzinom hoda, SPPB-om ili TUG-om.	
AWGS	2014	Smanjena mišićna masa i mišićna snaga i/ili fizička izvedba	<p><u>Mišićna masa:</u></p> <p>SMI (DXA): &lt;7,0 kg/ m<sup>2</sup> (M) i &lt;5,4 kg/ m<sup>2</sup> (Ž)</p> <p>SMI (BIA): &lt;7,0 kg/ m<sup>2</sup> (M) i &lt;5,7 kg/ m<sup>2</sup> (Ž)</p> <p><u>Mišićna snaga:</u></p> <p>HGS &lt;68 kg (M) i &lt;18 kg (Ž)</p> <p><u>Fizička izvedba:</u></p> <p>brzina hoda &lt;0.8 m/s</p>
FNIH	2014	Prihvataju EWGSOP definiciju	<p><u>Mišićna masa:</u></p> <p>ALM indeks (ALM/ITM) &lt;0.789 (M) i &lt;0.512 (Ž)</p> <p><u>Mišićna snaga:</u></p> <p>HGS: &lt;26kg (M) i &lt;16kg (Ž)</p> <p><u>Fizička izvedba:</u></p> <p>Brzina hoda &lt;0.8m/s</p>
IWGS	2011	Smanjena mišićna masa cijelog tijela ili udova u kombinaciji sa smanjenom fizičkom izvedbom	<p><u>Mišićna masa</u></p> <p>ASMI (DXA): ≤ 7.23 kg/ m<sup>2</sup> (M) i ≤ 5.67 kg/ m<sup>2</sup> (Ž)</p> <p><u>Fizička izvedba:</u></p> <p>Brzina hoda &lt;1m/s</p>
ESPEN	2017	Prihvataju EWGSOP definiciju	
AWGS	2019	Smanjena mišićna masa i mišićna snaga i/ili fizička izvedba, ali uz promjene graničnih vrijednosti u odnosu na 2014.	<p><u>Mišićna masa:</u></p> <p>SMI (DXA): &lt;7,0 kg/ m<sup>2</sup> (M) i &lt;5,4 kg/ m<sup>2</sup> (Ž)</p> <p>SMI (BIA): &lt;7,0 kg/ m<sup>2</sup> (M) i &lt;5,7 kg/ m<sup>2</sup> (Ž)</p> <p><u>Mišićna snaga:</u></p> <p>HGS &lt;28 kg (M) i &lt;18 kg (Ž)</p> <p><u>Fizička izvedba:</u></p> <p>brzina hoda (pruga od 6 m) &lt;1,0 m/s, SBBP ≤9 ili test ustajanja (5 puta) ≥12 sekundi.</p>

EWGSOP2	2019	Smanjena mišićna snaga i mišićna masa (ili kvaliteta). Ukoliko je uz navedeno prisutna i smanjena fizička izvedba radi se o teškoj sarkopeniji.	<u>Mišićna snaga</u> HGS: <27kg (M) i <16kg (Ž) Test ustajanja: >15 sekundi za 5 ustajanja <u>Mišićna masa</u> ASM <20kg (M) i <15kg (Ž) ASMI <7kg/m <sup>2</sup> (M) i <5.5kg/m <sup>2</sup> (Ž) <u>Fizička izvedba</u> Brzina hoda <0.8m/s SPPB <8 TUG >20sec Test hoda 400m: >6min za izvedbu ili neuspješna izvedba
EASL	2019	Smanjena mišićna masa i funkcija	Nisu jasno definirane.

Kratice: DXA: dvoenergetska rendgenska apsorpcijometrija, BIA: bioelektrična impendancija; SPPB: engl. *Short physical performance battery*, TUG: engl. *timed-up and go*, ASM: skeletna mišićna masa udova, HGS: snaga stiska šake, SMI: indeks skeletne mišićne mase, ITM: indeks tjelesne mase

Godine 2014. Azijska je grupa za sarkopeniju također prihvatila EWGSOP-ovu definiciju, ali dakako uz rasio prilagođene granične vrijednosti te je 2019.godine isto društvo izdalo revidirane smjernice, pri čemu je zadržana ista definicija, ali uz reviziju dijagnostičkog algoritma, protokola i određenih kriterija (41).

Konačno, 2019. godine EWGSOP2 predlaže nove kriterije u dijagnostici sarkopenije (42). EWGSOP2 je u revidiranim smjernicama stavio naglasak na sniženu mišićnu snagu umjesto na samu mišićnu masu te je teška sarkopenija definirana slabom fizičkom izvedbom u vidu usporene brzine hoda (42). Ujedno je revidiran i sam klinički algoritam s ciljem boljeg otkrivanja, dijagnostike i određivanja težine sarkopenije, uz definiranje jasnih graničnih vrijednosti (42). Dodatna novina iz revidiranih smjernica uključuje osvještavanje o pojavnosti sarkopenije u mladoj dobi, usprkos dosadašnjim uvjerenjima kako je sarkopenija bolest starije životne dobi. Slika 8. prikazuje EWGSOP2 revidirane dijagnostičke kriterije za sarkopeniju.



**Slika 8.** EWGSOP2 protokol za probir i dijagnostiku sarkopenije (42) CC BY 4.0

Kratice: DXA: dvoenergetska rendgenska apsorpcijometrija, BIA: bioelektrična impendancija; SPPB: *engl. Short physical performance battery*, TUG: *engl. timed-up and go*, MSCT: višeslojna kompjuterizirana tomografija, MR: magnetska rezonancija; SARC-F: upitnik za procjenu sarkopenije.

EWGSOP2 također preporuča implementaciju SARC-F upitnika u kliničku praksu. SARC-F sadrži 5 pitanja koja su odraz ispitanikove percepcije o smanjenoj učinkovitosti po pitanju mišićne snage, brzine hoda, ustajanja sa stolice, penjanja uza stepenice te uključuje i pitanje o padovima (42, 43). SARC-F je test koji ima jako visoku specifičnost (Sp, *engl. specificity*), ali nisku do umjerenu osjetljivost (Se, *engl. sensitivity*), što znači da će bez većih problema prepoznati teške oblike sarkopenije, ali ne i pojedince sa blažim oblikom sarkopenije (42,44).

Ovisno o definiciji se razlikuje i procijenjena prevalencija sarkopenije kod osoba starije životne dobi te seže od 1.3% do 22% (35, 37, 45). Nedavno objavljena metaanaliza koja je

uključila 692 056 ispitanika prosječne dobi 68,5 godina procijenila je prevalenciju sarkopenije između 10% i 27%. Prevalencija se kretala od 8% do 36% u osoba mlađih od 60 godina i od 10% do 27% u osoba starijih od 60 godina, dok je prevalencija teške sarkopenije iznosila od 2% do 9% (46). Zanimljivo je kako vrijednosti tri ključne komponente u procjeni sarkopenije (mišićna masa, snaga i fizička izvedba) pokazuju različitu dinamiku ovisno o životnoj dobi, spolu i etničkoj pripadnosti. Tako je primjerice pad mišićne mase značajno sporiji od gubitka mišićne snage, a osobito fizičke izvedbe. Također, iako sve tri komponente kod muškaraca bilježe značajno više vrijednosti nego kod žena, njihov pad pokazuje jednaku krivulju (37).

### 1.3.2. Patofiziologija sarkopenije

Primarna sarkopenija se javlja kao prirodna posljedica starenja uslijed slabljenja kvalitete mišićnih vlakana, dok se sekundarna sarkopenija razvija na podlozi neuhranjenosti, smanjene fizičke aktivnosti, kronične bolesti ili uzimanja određenih lijekova (34). Primarna sarkopenija je etiološki multifaktorijalna, odnosno nastaje zbog gubitka motoneurona, manjka testosterona i faktora rasta (HGF, engl. *hepatic growth factor*), nutritivnih promjena i sedentarnog načina života (47).

Sarkopeničan mišić ima reduciranu veličinu i broj mišićnih vlakana, osobito vlakana tipa II, uz nakupljanje intramišićne i međumišićne masti, kao i snižen broj satelitskih stanica tip 2, koje su odgovorne za regeneraciju mišića nakon fizičke aktivnosti posredovanjem HGF-a (47, 48). Na oslobađanje HGF-a negativno djeluje masno tkivo pa prema tome veća količina masnog tkiva u kombinaciji sa fizičkom neaktivnosti smanjuje lučenje HGF-a i aktivaciju satelitskih stanica te posljedično prevenira oporavak mišićnih vlakana i miogenezu (47). Uz navedeno, u primarnoj sarkopeniji dolazi do pojačane intramuskularne proteolitičke aktivnosti (aktivacijom atrogin-1 i MuRF ubikvitin ligaza), koja reducira broj motoneurona, zatim do inhibicije miogeneze (uslijed povišenih vrijednosti miostatina), oksidativnog stresa i povećanog lučenja proinflammatoryh citokina (TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*), IL-1 (interleukin 1), IL-6) koji između ostalog uzrokuju i disfunkciju mitohondrija (47, 49).

Uz navedene citokine povišene su i vrijednosti kemokina, koji potiču infiltraciju mišića inflamatornim stanicama putem NF-KB (engl. *nuclear factor kappa-light -chain-enhancer of activated B cells*) signalnog puta (49). Kronični upalni proces povezan sa starenjem u literaturi je poznat i kao 'inflammaging' (49). Spomenuti miostatin (poznat i kao GDF8) pripada obitelji TGF-a (engl. *transforming growth factor*) koji inhibiraju mišićni rast, odnosno miogenezu, a u „starom mišiću“ je njegova sekrecija povećana (47).

Ujedno se smatra kako mišić nije organ zadužen samo za pokretljivost, već kako ima i određenu endokrinu funkciju. Naime, nakon mišićne kontrakcije, stvaraju se miokini koji utječu na metabolizam glukoze, lipolizu, vitalost neurona i beta-stanice gušterače. Miokini ujedno imaju i protuupalno djelovanje, za razliku od adipokina koje izlučuju adipociti, a koji imaju naznačen proinflamatorni učinak. Prema tome, balans između adipokina i miokina odgovoran je za održavanje metaboličke homeostaze (34).

### **1.3.3. Dijagnostika sarkopenije- procjena mišićne mase**

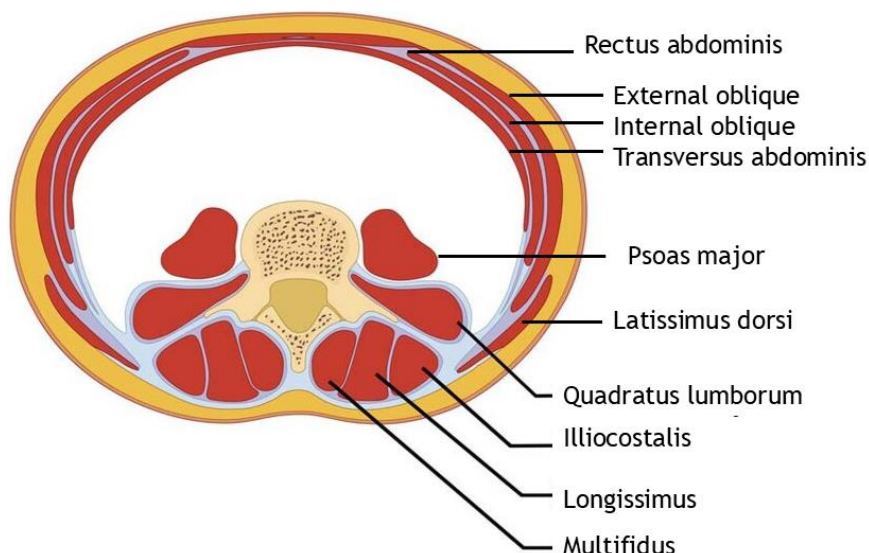
U svrhu procjene mišićne mase koristi se veći broj tehnika, uključivo antropometrijske postupke, DXA-u, BIA-u, MSCT i magnetsku rezonancija (MR) abdomena, ultrazvuk mišićnog tkiva te biomarkere (35). U nedostatku neke od navedenih metoda, IWGS preporuča makar subjektivnu procjenu kliničara o postojanju sarkopenije (35).

Mišićna masa može se mjeriti kao ukupna skeletna mišićna masa (SMM, engl. *skeletal muscle mass*), zatim mišićna masa okrajina (ASM, engl. *appendicular skeletal muscle mass*) ili kao površina mišićnog tkiva na određenom presjeku (42). S obzirom na to da količina skeletnog mišićnog tkiva uobičajeno korelira sa veličinom tijela, uvedeni su indeksi- pri čemu se skeletna masa dijeli sa kvadratom tjelesne visine, tjelesnom težinom ili ITM-om (50).

Određivanje indeksa skeletne muskulature (SMI, engl. *skeletal muscle index*) na razini trećeg lumbalnog kralješka pomoću MSCT-a abdomena (L3-SMI, engl. *third lumbar skeletal muscle index*), prepoznato je i usvojeno u kliničkim smjernicama kao zlatni standard u dijagnostici sarkopenije (35, 42, 51). Studije su naime pokazale kako procjena mišićne mase i masnog tkiva dobivena iz jednog poprečnog presjeka jako dobro korelira s distribucijom masnog tkiva i skeletnih mišića cijelog tijela, a poglavito se koristi kod osoba s malignim bolestima, bolesnicima na intenzivnom liječenju te oboljelima od ciroze jetre (42, 52, 53).

L3-SMI podrazumijeva određivanje površine skeletnog mišićnog tkiva na razini trećeg lumbalnog kralješka koja se potom normalizira prema visini. Sam postupak provodi se na način da se po učinjenom MSCT-u abdomena izvlači transverzalni presjek na razini trećeg lumbalnog kralješka. Potom se slika implementira u za to namijenjen softver te se ocrta željeno mišićno tkivo koje denzitetom odgovara Hounsfieldovim jedincama (HU) od -29 do 150 HU. Mišićno tkivo uključuje psoas, quadratus lumborum, erector spinae, transversus abdominis, unutarnji i vanjski kosi mišić te rektus abdominis (slika 9).

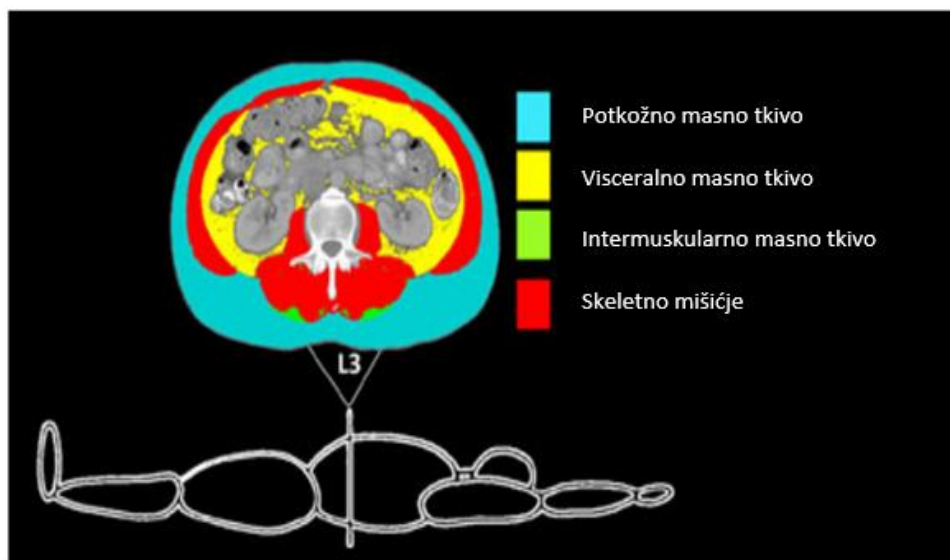




**Slika 9.** Mišićne skupine koje se ocrtavaju prilikom mjerenja L3-SMI.

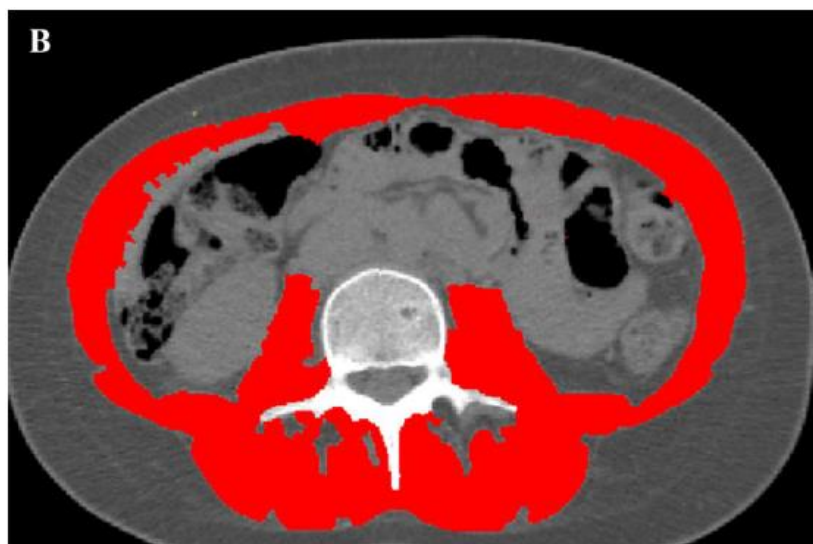
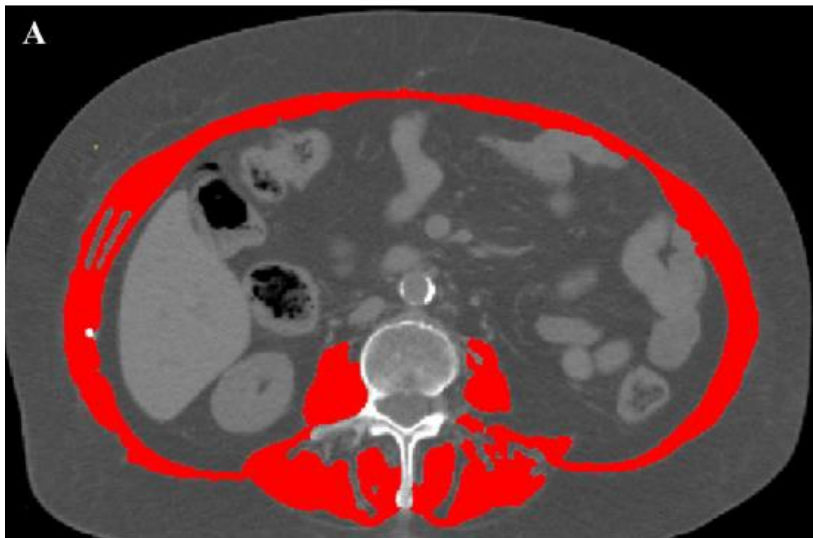
Preuzeto sa: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-cross-section-of-the-abdomen-showing-the-vertebra-in-the-back-with-the-muscles\\_fig4\\_376354471](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-cross-section-of-the-abdomen-showing-the-vertebra-in-the-back-with-the-muscles_fig4_376354471) CC BY 4.0

Nakon što se ocrtaju konture navedenih mišića s unutarnje i vanjske strane, izračunava se njihova površina (slike 10 i 11). Zatim se navedena površina dijeli sa kvadratom tjelesne visine i dobiva se indeks skeletnog mišićnog tkiva poznat kao SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). Također se umjesto MSCT-a može koristiti MR, a indeks mišićne mase može se određivati i na razini psoasa ili sredine bedra (42).



**Slika 10.** Proces izračuna L3-SMI na transverzalnemu presjeku MSCT-a abdomena.

(Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):188-198.) CC BY 4.0



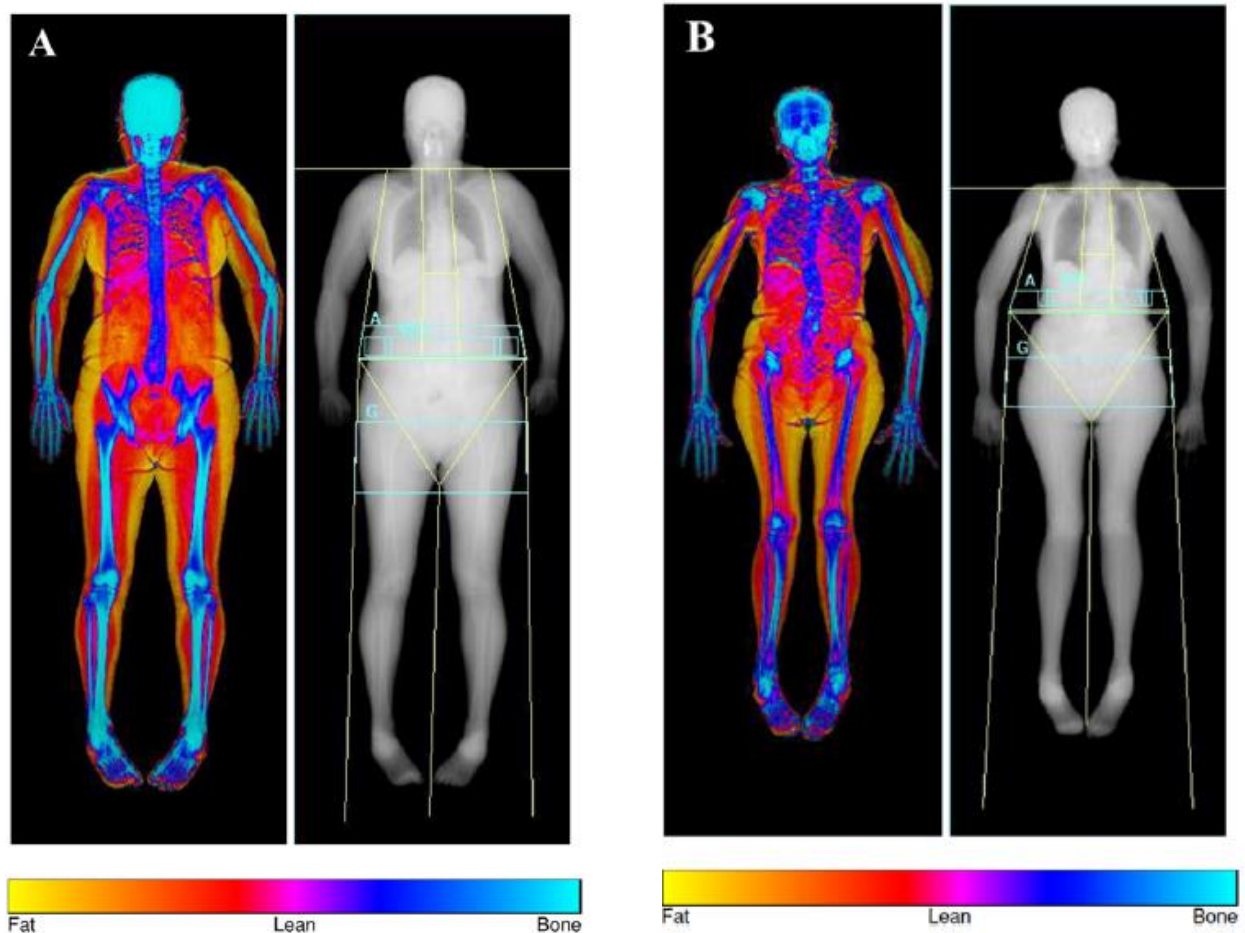
**Slika 11.** L3-SMI sarkopeničnog (A) i nesarkopeničnog (B) bolesnika.

Površina skeletnog mišićnog tkiva (označena crvenom bojom) je reducirana kod bolesnika A (SMI  $38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), što je posebno naznačeno u području paraspinalnog mišićnog tkiva, za razliku od uredne mišićne površine bolesnika B (SMI  $58 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) (54). CC BY 4.0

Antropometrijske metode uključuju mjerenja ITM-a, opsega nadlaktice (MAC, engl. *mid-arm circumference*), opsega struka (WC, engl. *waist circumference*) i lista (CC, engl. *calf circumference*) te debljinu kožnog nabora tricepsa (TSF, *triceps skinfold thickness*) (54).

Ukoliko se navedene vrijednosti uvrste u predloženu formulu, dobivamo vrijednost poznatu kao MAMC (engl. *Mid Arm Muscle Circumference*):  $\text{MAC} - (3.1415 \times \text{TSF})$  (55).

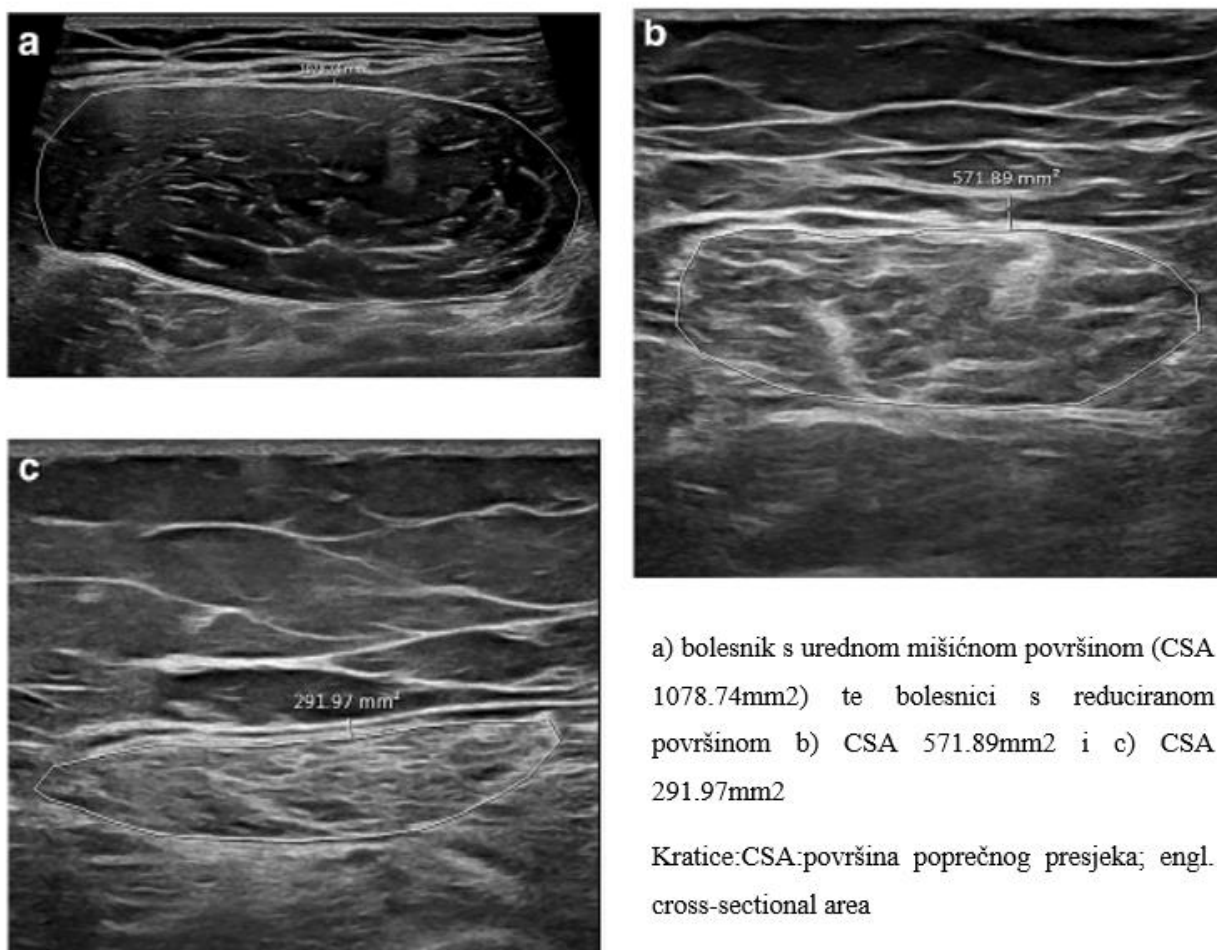
Jedna od učestalih metoda je DXA koja mjeri ALM (engl. *appendicular lean mass*), koji u ovom slučaju predstavlja bezmasnu masu (od čega 85% čini skeletno mišićno tkivo) gornjih i donjih udova, a kada se kvantificira prema visini dobiva se ALMI (engl. *appendicular lean mass index*) (slika 12).



**Slika 12.** DXA kod nesarkopeničnog (A) i sarkopeničnog bolesnika (B). Vidljiva je redukcija mekog tkiva u području trupa i udova kod bolesnika B (ALMI 4.58) u odnosu na bolesnika A (ALMI 6.37) (54) Kratice: DXA: dvoenergetska apsorpciometrija, ALMI: indeks mišićne mase udova.

CC BY 4.0

Ultrazvučna procjena skeletnog mišićnog tkiva osim određivanja mišićne mase također pruža podatke o kvaliteti mišićnog tkiva, odnosno o udjelu intramuskularne masti i vezivnog tkiva. Sonografski se obično evaluiraju peniformni mišići poput bedrenog kvadricepsa (slika 13) (42). Određeni stručnjaci uz navedeno preporučaju i kontrastom pojačani ultrazvuk vaskularnih struktura te elastografiju kvadriceps femorisa (56).



**Slika 13.** Ultrazvučne snimke bedrenog mišića (42) CC BY4.0

Ultrazvučna procjena mišićne mase jest široko dostupna, brza i invazivna, ne izlaže ispitivača ni ispitanika zračenju, te omogućava procjenu intramišićne masti. Ipak, ona zahtijeva specifična znanja i iskustvo ispitivača te suradnju ispitanika. Najveći nedostatak ove metode jesu nejasno definirane granične vrijednosti koje bi omogućile njegovo korištenje u svakodnevnoj praksi.

BIA je dostupna, jeftina i portabilna metoda kojom se procjenjuje sastav tijela, odnosno udio vode, masnog tkiva, bezmasnog tkiva i skeletnog mišićnog tkiva (42). Iako ona mišićnu masu ne mjeri direktno, procjenjuje je prema provodljivosti, odnosno otporu tkivnih struktura, a smatra se kako PA, koji predstavlja omjer reaktancije i rezistencije dobar pokazatelj kvalitete mišića i prediktor preživljenja (42, 57). Tablica 4 pruža sistematični prikaz prednosti i nedostataka spomenutih metoda u procjeni mišićne mase.

**Tablica 4.** Prednosti i nedostaci metoda za procjenu sastava tijela (58)

<b>Metoda</b>	<b>Prednosti</b>	<b>Nedostaci</b>
<b>Dvoenergetska apsorpciometrija</b>	Brzina i neinvazivnost Točnost i reproducibilnost Široka dostupnost Definirane granične vrijednosti Minimalno zračenje Niska cijena	Različite vrijednosti ovisno o uređaju Zahtijeva specifična znanja i iskustvo ispitivača Kontraindicirana u trudnoći Ovisi o statusu hidracije Ne razlikuje subkutanu, visceralnu i intramuskularnu mast
<b>Višeslojna kompjuterizirana tomografija</b>	Visoka točnost i reproducibilnost Visoka rezolucija Razlikuje tkiva na anatomskoj razini Može procijeniti intramuskularnu mast	Zahtijeva specifična znanja i iskustvo te vrijeme ispitivača Zahtijeva suradnju ispitanika Visoka cijena Izloženost zračenju Nije uvijek dostupan
<b>Maagnetska rezonancija</b>	Visoka točnost i reproducibilnost Visoka rezolucija Razlikuje tkiva na anatomskoj razini Može procijeniti intramuskularnu mast Bez izloženosti zračenju	Zahtijeva specifična znanja i iskustvo ispitivača Dugo trajanje pretrage Zahtijeva suradnju ispitanika Visoka cijena Rijetko dostupan Bez jasno definiranih graničnih vrijednosti
<b>Ultrazvuk</b>	Brzina i neinvazivnost Široko dostupan Bez izloženosti zračenju Može procijeniti intramuskularnu mast	Zahtijeva specifična znanja i iskustvo ispitivača Zahtijeva suradnju ispitanika Nema jasno definiranih graničnih vrijednosti
<b>Bioelektrična impendancija</b>	Brzina i neinvazivnost Adekvatna dostupnost Bez izloženosti zračenju Jednostavnost	Različiti rezultati ovisno o proizvođaču Ovisi o statusu hidracije bolesnika

<b>Antropometrijske metode</b>	Brzina i neinvazivnost Niska cijena	Značajna interopservatorska varijabilnost Niska reproducibilnost Bez jasnih graničnih vrijednosti Ne daje informacije o sastavu tijela
--------------------------------	--	---

### 1.3.4. Dijagnostika sarkopenije- procjena mišićne funkcije

Procjena mišićne funkcije podrazumijeva testiranje mišićne snage i fizičke izvedbe.

#### Mišićna snaga

U procjeni mišićne snage koriste se HGS i test ustajanja sa stolice. HGS je jednostavna i jeftina metoda koja zahtjeva posjedovanje kalibriranog dinamometra te poznavanje referentnih vrijednosti odgovarajuće populacije. Test se izvodi na način da ispitanik drži dinamometar u ruci položenom sa strane, s laktom pod pravim kutom i stišće ga najjače što može oko 3 sekunde (slika 14). Prosjek se uzima iz 3 pokušaja te se potom uspoređuje s normalnim rasponima za dob i spol. HGS se pokazao dobrim prediktorom trajanja hospitalizacije, funkcionalnih ograničenja, kvalitete života i ishoda (42).



**Slika 14.** Upotreba dinamometra za mjerenje mišićne snage.

Preuzeto sa: <https://en.wikipedia.org/wiki/Dynamometer> CC BY 4.0

Test ustajanja sa stolice može se koristiti kao alternativna metoda kojom se procjenjuje snaga mišića nogu, odnosno grupe kvadricepsa. Ovaj test mjeri potrebno vrijeme ispitanika da se u pet uzastopnih navrata podigne iz sjedećeg položaja bez potpomaganja rukama ili se kao varijacija ovog testa može ispitivati koliko se puta bolesnik može ustati i sjesti u periodu od 30 sekunda (slika 15) (42).



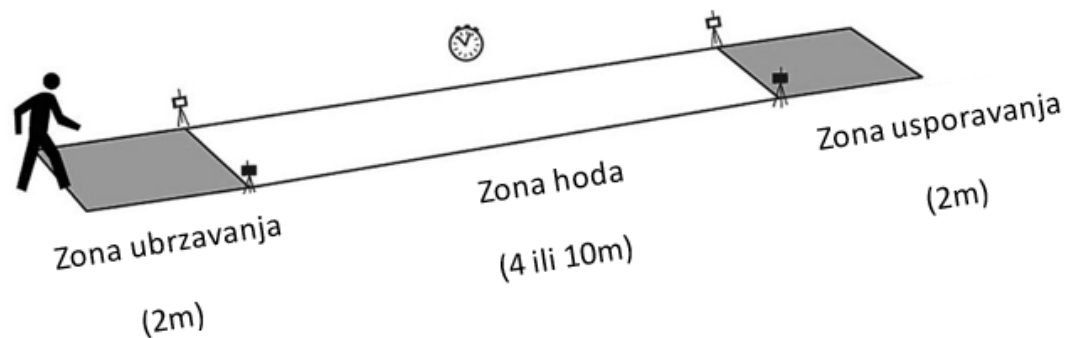
**Slika 15.** Test ustajanja za mjerenje mišićne snage.

Preuzeto sa: [https://www.researchgate.net/figure/30-Second-Chair-Stand-30SCS-test-phases-48\\_fig3\\_348590510](https://www.researchgate.net/figure/30-Second-Chair-Stand-30SCS-test-phases-48_fig3_348590510) CC BY 4.0

### **Fizička izvedba**

Fizička izvedba podrazumijeva objektivno mjerenje cjelokupne funkcije tijela u pogledu pokretljivosti (42). Ovaj koncept, uz procjenu funkcije mišića, uključuje također procjenu centralnog i perifernog živčanog sustava, koji su bitni u izvođenju pokreta i održavanju ravnoteže.

Metoda koja je široko prihvaćena u testiranju fizičke izvedbe jest test brzine hoda (engl. *gait speed*). Ovaj siguran, jednostavan, pouzdan i brz test podrazumijeva vrijeme koje je potrebno ispitaniku da uobičajenom brzinom prohoda dužinu od 4 metra (slika 16). Jedinствена granična vrijednost brzine od  $\leq 0.8$  m/s je preporučena od strane EWGSOP2 kao indikator teške sarkopenije (42).



**Slika 16.** Test brzine hoda.

Preuzeto sa: [https://www.researchgate.net/figure/Gait-speed-measurement\\_fig1\\_256189951](https://www.researchgate.net/figure/Gait-speed-measurement_fig1_256189951) CC BY 4.0

Drugi alternativni testovi uključuju TUG test (engl. *timed-up and go*) i SPPB test (engl. *Short Physical Performance Battery*). TUG test i SPPB su koncipirani kao kombinacije nekoliko zadataka, pri čemu SPPB uključuje brzinu hoda, test ravnoteže i test ustajanja sa stolice. Maksimalan broj bodova iznosi 12, a broj bodova manji od 8 ukazuje na postojanje sarkopenije. TUG test uključuje ustajanje sa stolice, hod 3 metra u daljinu, okret, hod natrag i posjedanje (59, 60).

## 1.4.BIOELEKTRIČNA IMPENDANCIJA

### 1.4.1. BIA uređaj

BIA je metoda koja izračunava sastav tijela jedinstvenom tehnologijom provođenja izmjenične niskovoltnažne struje kroz tijelo pri čemu uređaj mjeri otpor i reaktanciju (61).

BIA sadrži osam taktilnih elektroda ugrađenih u podlogu od nehrđajućeg čelika i obloženih rukohvata (dvije elektrode za svaku nogu/ruku) (slika 17). Nakon slanja slabog električnog signala aktivnim taktilnim elektrodama, sustav mjeri otpor i reaktanciju pasivnim taktilnim elektrodama.



Priprema za BIA postupak uključuje sljedeće:

- ispitanik ne smije vježbati ili ići u saunu unutar 12 sati od postupka
- ispitanik se treba suzdržati od konzumacije alkohola 12 sati prije postupka
- ispitanik treba biti natašte 3 sata prije postupka
- ispitanik treba isprazniti mjehur prije postupka
- mjerenje tijekom menstruacije treba izbjegavati
- visinu i težinu ispitanika treba točno izmjeriti i zabilježiti
- ispitanik ne smije biti moker od znoja ili mokraćte ne smije imati povišenu temperaturu
- ne bi trebalo biti nikakvih oštećenja kože na mjestu kontakta s elektrodama
- osobe s implantabilnim defibrilatorom ili pacemakerom ne bi se trebale podvrgavati postupku

BIA

- kod osoba s amputiranim udom ne može se provesti BIA postupak (61)
- ispitanik nosi normalnu odjeću i bosih stopala stoji na metalnoj ploči
- ruke ispitanika su abducirane i nježno pridržavaju rukohvate u neutralnom stojećem položaju



**Slika 17.** BIA uređaj sadrži osam taktilnih elektroda ugrađenih u podlogu od nehrđajućeg čelika i obloženih rukohvata. Izvor:autor

### 1.4.2. BIA parametri

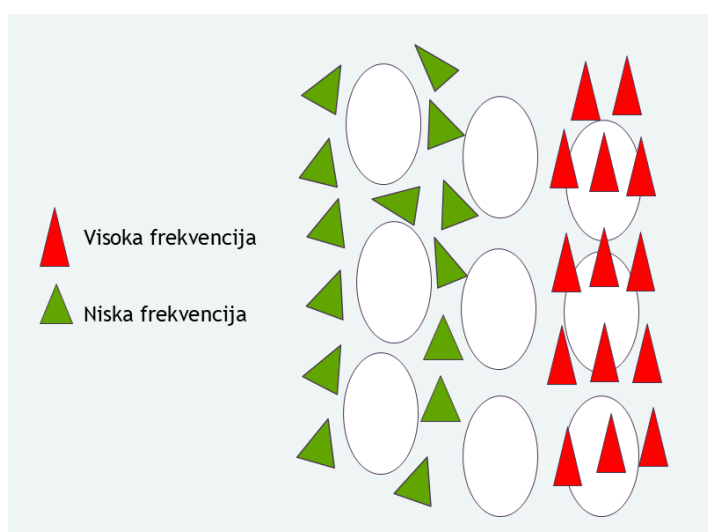
Kako bi mogli razumjeti BIA uređaj prvotno je potrebno prisjetiti se sastava ljudskog tijela i temeljnih postulata iz područja biofizike. Ljudsko tijelo općenito se sastoji od masnog tkiva (FM, *engl. fat mass*) i FFM, koji djeluju kao neprovodnik, odnosno provodnik. Ukupna tjelesna voda (TBW) čini 73.2% FFM (62). Preostali dio FFM čine metabolički aktivno i koštano tkivo. Stanična masa (BCM, *engl. body cell mass*) sadrži sva metabolički aktivna tkiva (stanice) i unutarstaničnu vodu (ICW, *engl. intracellular water*). Izvanstanična voda (ECW, *engl. extracellular water*) i koštana masa (BM, *engl. bone mass*) tvore izvanstaničnu masu (ECM, *engl. extracellular mass*) (62, 63). Općenito, BIA mjeri ukupnu količinu vode u tijelu (TBW, *engl. total body water*), ECW, ICW, FM, FFM, SMM, BM i PA (tablica 5). Među BIA parametrima, PA se pokazao najvažnijim i najpouzdanijim pokazateljem kliničkih ishoda ispitanika (64-68).

**Tablica 5.** BIA parametri i odgovarajuće mjerne jedinice

BIA parametar	Kratica	Mjera
ukupan udio vode u tijelu ( <i>engl. total body water</i> )	TBW	kg
izvanstanična voda ( <i>engl. extracellular water</i> )	ECW	kg
unutarstanična voda ( <i>engl. intracellular water</i> )	ICW	kg
masna masa ( <i>engl. fat mass</i> )	FM	kg
bezasna masa ( <i>engl. fat-free mass</i> )	FFM	kg
masa skeletnih mišića ( <i>engl. skeletal muscle mass</i> )	SMM	kg
indeks skeletne mišićne mase ( <i>engl. skeletal muscle mass index</i> )	SMI	kg/m <sup>2</sup>
fazni kut ( <i>engl. phase angle</i> )	PA	°

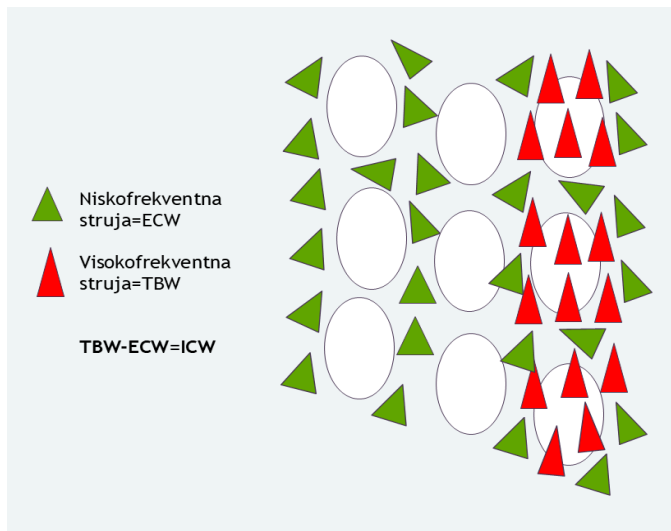
### 1.4.3. Procjena udjela vode u tijelu

Tkiva se ponašaju kao otpornici/ kondenzatori ovisno o primjenjenoj frekvenciji. Ukoliko se primjeni struja niske frekvencije (<50kHz) stanične membrane se ponašaju kao otpornici i struja prolazi samo kroz ekstracelularnu tekućinu te na taj način mjeri ECW (slike 18 i 19). Međutim, kada se koristi struja viših frekvencija (>50kHz), ona prolazi kroz ekstracelularnu tekućinu i kroz staničnu membranu te na taj način mjeri impedanciju unutar i izvan stanice, odnosno mjeri  $ICW+ECW=TBW$  (slike 18 i 19) (63).



**Slika 18.** Struja niske frekvencije prolazi između stanica, a struja visoke frekvencije između stanica i kroz stanice. Izvor:autor

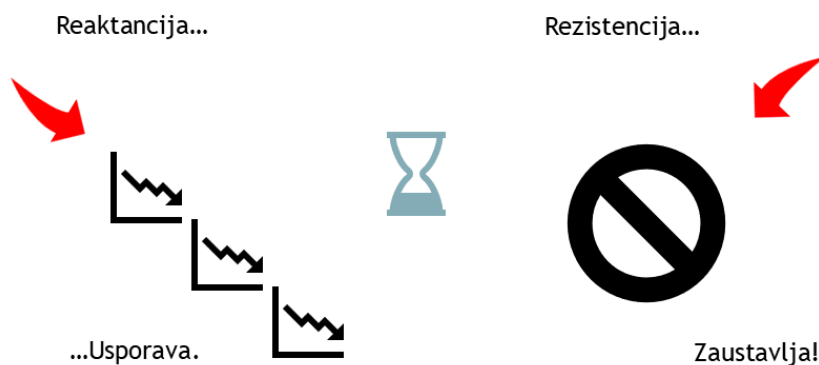
Jednofrekventna BIA (SF-BIA, engl. *single-frequency BIA*) koristi električnu struju od 50 kHz koja se prenosi putem četiri elektrode. Pri frekvenciji od 50 kHz, glavni otpor pruža ECW, s vrlo niskim doprinosom ICW. SF-BIA koristi se za procjenu TBW i FFM pomoću izvedenih jednadžbi za euvolumne ispitanike, ali nije adekvatna kod ispitanika s prekomjernim ili značajno reduciranim volumenom tekućina jer može dovesti do pogreške prilikom procjene sastava tijela (62). S druge strane, višefrekventna BIA (MF-BIA, engl. *multifrequency BIA*) propušta niz različitih električnih frekvencija (od 5 do 1000kHz), koristeći ukupno osam elektroda, zbog čega je znatno manje pod utjecajem volumnog opterećenja.



**Slika 19.** Na lijevom dijelu slike prikaz prolaza niskofrekventne struje između stanica čime se mjeri ECW. Na desnom dijelu slike prikaz prolaza niskofrekventne struje (ECW) i visokofrekventne struje (TBW). Oduzimanjem ECW od TBW dobivamo ICW. Izvor:autor

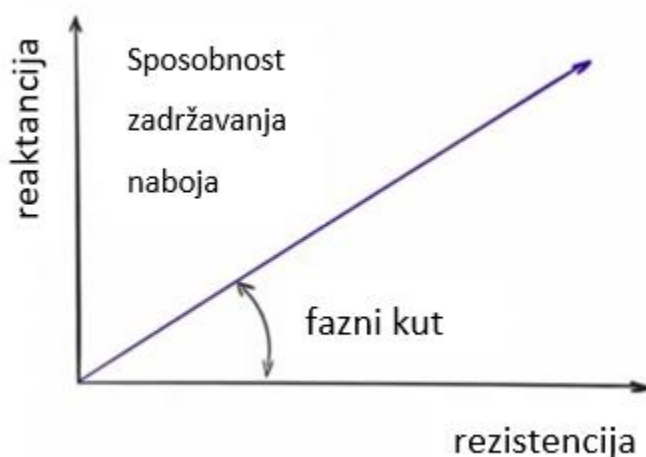
#### 1.4.4. Bioimpedancija i fazni kut

Ukupni otpor biološkog vodiča prema izmjeničnoj struji naziva se bioimpedancija ( $Z$ ). Sadrži dvije komponente: otpor ( $R$ ) i reaktanciju ( $X_c$ ). Otpor je mjera količine električne struje koju će tvar zaustaviti, a obrnuto je proporcionalan ukupnoj količini vode u tijelu koja sadrži elektrolite. Reaktancija je sposobnost tvari da uspori električnu struju i da dio tog naboja pohrani, to jest ponaša se kao kondenzator, a u ljudskom tijelu ulogu kondenzatora imaju stanične membrane (slika 20) (62, 63, 69).



**Slika 20.** Reaktancija i rezistencija. Izvor:autor

Stanične membrane odvajaju unutrašnjost stanice od izvanstaničnog prostora, a sastoje se od fosfolipidnih dvosloja koji su dobri izolatori. Kada dva vodljiva materijala (unutarstanična i izvanstanična tekućina) okružuju izolator (membranu) to nazivamo kondenzatorom. Zbog svojih proteinsko-lipidnih slojeva, sve stanične membrane u tijelu djeluju poput mini-kondenzatora i stoga je procjena reaktancije zapravo procjena BCM-a (69). Kako je već navedeno, stanične membrane mogu djelovati kao kondenzatori usporavajući struju. Kažemo da usporena struja zaostaje za naponom što rezultira faznim pomakom. Fazni pomak mjeri sposobnost stanice da se ponaša kao kondenzator. Budući da izmjenična struja ima sinusni val, taj se pomak mjeri u stupnjevima ( $^{\circ}$ ) i opisuje se kao fazni kut ( $\alpha$ ) (slika 21) (62).



**Slika 21.** Fazni kut odražava odnos između reaktancije ( $X_c$ ) i rezistencije ( $R$ ). Izvor: autor

PA odražava odnos između reaktancije ( $X_c$ ) i otpora ( $R$ ). Reaktancija odražava BCM, a otpor količinu tekućine u tijelu. Veća sposobnost stanične membrane da pohrani električnu energiju, odnosno da se ponaša kao kondenzator, odražava njenu pravilnu funkciju i rezultira visokim PA. U slučaju neispravnog integriteta stanične membrane ili neravnoteže tjelesnih tekućina (npr. u slučajevima pothranjenosti ili bolesti), membrana gubi svoju sposobnost pohranjivanja elektrona i više ne može funkcionirati kao učinkovit kondenzator, stoga se PA smanjuje.

PA je izravno proporcionalan BCM-u i od najveće je važnosti na frekvenciji od 50 kHz (65, 66, 67, 68). Za razliku od stanica BCM-a, masne stanice nemaju gotovo nikakve metaboličke aktivnosti i ne mogu se otkriti fazno osjetljivim mjerenjima zbog svog minimalnog membranskog potencijala. PA je stoga predložen kao pokazatelj uhranjenosti, pri čemu su niske vrijednosti povezane s pothranjenošću (65, 66, 67, 68). Pojedine studije su dokazale kako se može koristiti i kod ispitanika s volumnim opterećenjem, poput edema i ascitesa (65, 68, 70). PA može varirati ovisno o dobi, spolu i karakteristikama populacije, zbog čega specifične granične vrijednosti trebaju biti prilagođene prema rasnoj pripadnosti, spolu i različitim kliničkim stanjima.

#### **1.4.5. Izračun mase skeletnog mišičnog tkiva**

Već je navedeno kako je pri postavljanju dijagnoze sarkopenije ključno mjerenje SMM-a (kg), odnosno SMI (kg/m<sup>2</sup>). BIA softver izračunava SMM korištenjem nekog od postojećih modela prema Kyleu, Jassenu, Ergu ili Scafoglieriju (71).

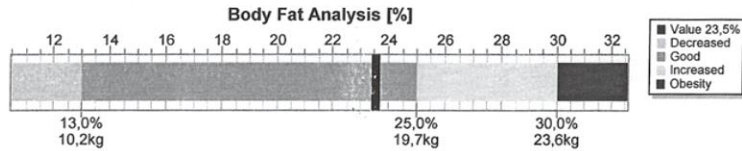
Najčešće korištena jest Jansenova jednadžba za ispitanike bijele rase:  $SMM(kg) = [(Ht^2 / R \times 0,401) + (spol \times 3,825) + (dob \times -0,071)] + 5,102$ , pri čemu je Ht visina u centimetrima, a R otpor u ohmima. Komponenta dobi unosi se brojem godina, a za spolnu pripadnosti vrijedi muškarci = 1 i žene = 0 (72). Primjer nalaza procjene sastava tijela BIA uređajem prikazan je na slici 22.

**Prevention Check**

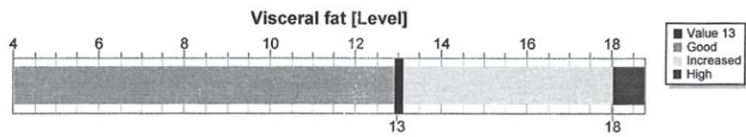
Measures on 27.5.2020. at 14:06 clock  
(Scale type: MC-780)

(male 73 Years)

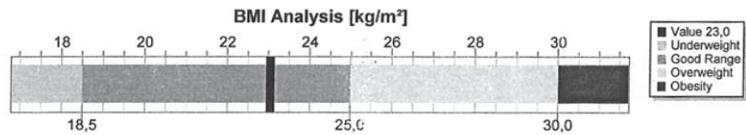
Date: 27.5.2020.  
Body Fat: 23,5 %  
=18,5 kg



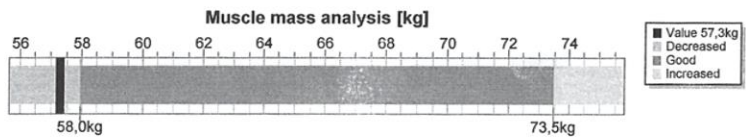
Visceral fat: 13 Level



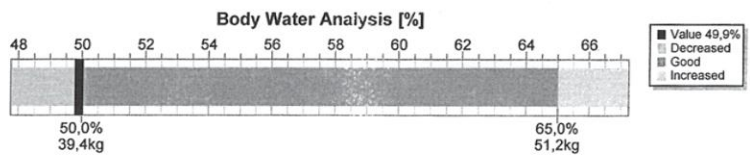
Height: 185 cm  
Weight: 78,8 kg  
BMI: 23,0 kg/m<sup>2</sup>



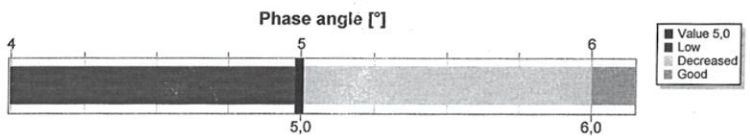
Fat Free Mass: 60,3 kg  
Muscle Mass: 57,3 kg  
=72,7 %  
Skeletal Muscle Mass: 28,4 kg  
=36,1 %  
Bone Mass: 3,0 kg



Body Water: 49,9 %  
=39,3 kg  
ECW: 18,1 kg  
ECW/TBW: 46,1 %  
ICW: 21,2 kg  
ICW/TBW: 53,9 %



Phase angle: 5,0 °  
(@50kHz)



Impedance: 676 Ohm  
Metabolic Age: 58 Years  
Basal Metabolic Rate: 7247 kJ = 1731 kcal

**Slika 22.** BIA nalaz osobe muškog spola u dobi 73 godine dobiven na uređaju Tanita MC-780MA. Izvor:autor

## 1.5.SARKOPENIJA U CIROZI JETRE

### 1.5.1. Epidemiologija sarkopenije

Sarkopenija se razvija u više od trećine bolesnika s cirozom jetre i ima najvišu godišnju prevalenciju među svim komplikacijama u ovoj skupini bolesnika (73, 74). Nastaje kao posljedica udruženih metaboličkih poremećaja, poput neadekvatne prehrane, sistemske upale, visokih razina miostatina te pretjeranog korištenja proteina kao izvora energije. Prema metaanalizi Tantai i sur., u koju je uključeno ukupno 6 965 ispitanika, sarkopenija predstavlja visokorizičan i neovisan faktor mortaliteta kod bolesnika s cirozom jetre (73). Prevalencija sarkopenije procijenjena je na 37.5%, ali u većem postotku kod osoba muškog spola (41.9%), pojedinaca s alkoholnom bolesti jetre (ALD, engl. *alcoholic liver disease*) (50%), stadijem ciroze CTP C (50%) ili kada je kao dijagnostička metoda korišten L3-SMI (44.4%) (73).

### 1.5.2. Patofiziologija sarkopenije u cirozi

Sarkopenija se razvija kao posljedica smanjene fizičke aktivnosti, neadekvatne prehrane, malapsorpcije, konzumacije alkohola, niskih razina testosterona, sistemske upale, visokih razina miostatina, niskih zaliha glikogena te pretjeranog korištenja proteina kao izvora energije (tablica 6) (26).

**Tablica 6.** Patofiziologija sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre (75).

Smanjen kalorijski unos	Malapsorpcija	Poremećaji metabolizma
Hiporeksija	Poremećena enterohepatalna cirkulacija žučnih soli	Smanjena sinteza glikogena
Rana sitost	Bakterijsko prerastanje	Povećana glukoneogeneza
Dizgeuzija	Portosistemska <i>shunting</i>	Povećana oksidacija masnih kiselina
Konzumacija alkohola	Gastrointestinalni dismotilitet	Razgradnja proteina i masti
Dijetalne restrikcije	Manjak enzima gušteače	
Neukusna hrana	Enteropatija	

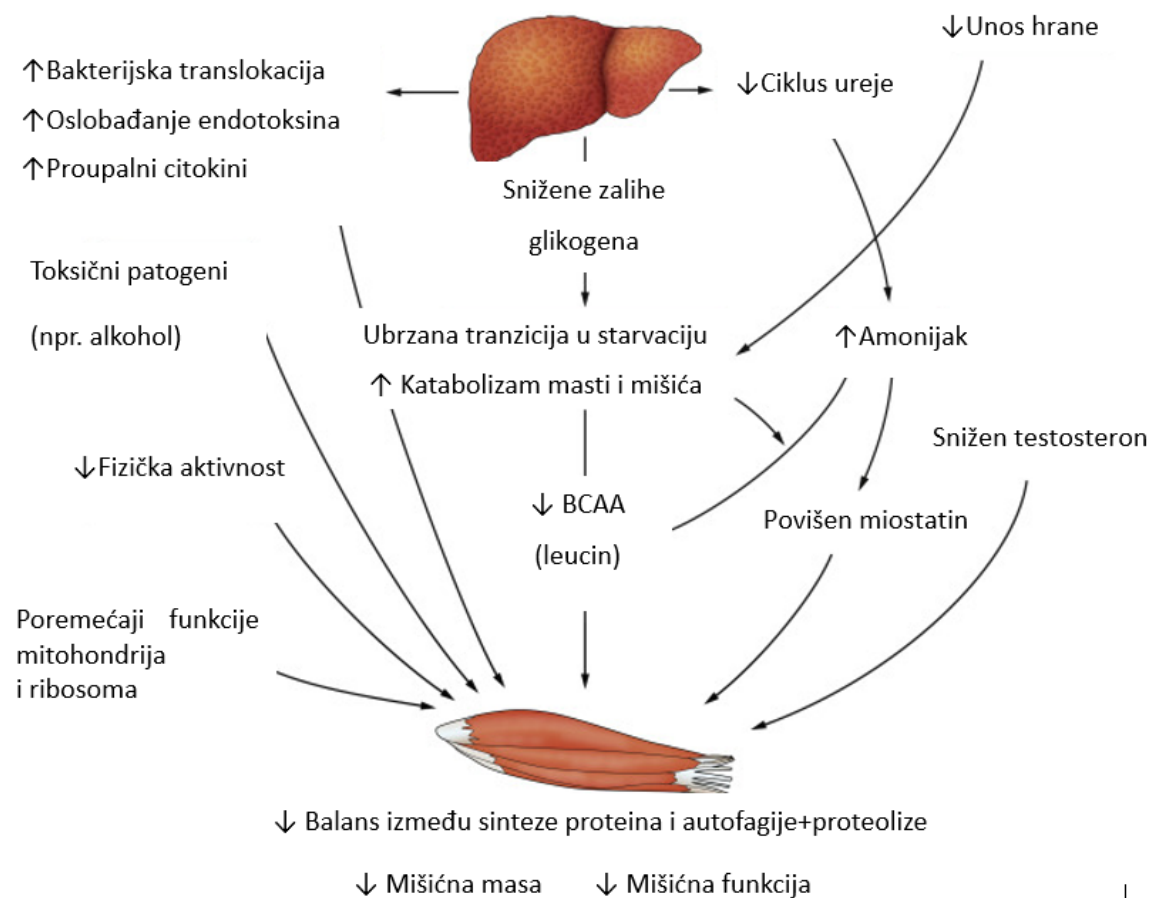


Neadekvatna prehrana posljedica je inapetencije (zbog zabrane unosa proteina i soli), rane sitosti uslijed postojanja ascitesa te nerijetko niskog socioekonomskog statusa.

Malapsorcija nastaje na podlozi bakterijskog prerastanja crijeva i posljedične dekonjugacije žučnih kiselina, edema sluznice crijeva, zatim kroničnog pankreatitisa koji je često udužen s etilizmom te enteropatije uslijed portalne hipertenzije (76). Alkohol, osim što uzrokuje kroničnu alkoholnu miopatiju, također smanjuje razinu testosterona. Osim etanolom uzrokovane direktne testikularne ozljede, osobe sa cirozom jetre pate od centralnog hipogonadizma te se kod većine osoba sa terminalnom cirozom bilježe niske razine LH (77). Smatra se kako je navedeno posljedica oslobađanja inflamatornih citokina (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ). Uz snižene razine testosterona, snižene su razine i drugog važnog anaboličkog hormona HGF- $\alpha$  (Slika 23).

Stanje sistemske upale u cirozi posljedica je oslobađanja DAMPs (engl. *damage associated molecular patterns*) koji se oslobađaju kao posljedica nekroze hepatocita i PAMPs (engl. *pathogen associated molecular patterns*) koji se oslobađaju kao posljedica bakterijske translokacije iz intestinalnog lumena u cirkulaciju (78). Inflamatorni citokini potom dovode do smanjene sinteze proteina.

Miostatin, o kojem je već bilo riječi, stimulira katabolizam proteina, a inhibira njihovu sintezu i rast mišića. Također prevenira miogenezu inhibicijom miogenih matičnih stanica. Zanimljivo je kako su povišene razine miostatina također potencirane povišenim vrijednostima amonijaka (76). Naime, Qiu J i suradnici su na mišjem modelu dokazali kako hiperamonijemija dovodi do aktivacije I $\kappa$ B kinaze, NF- $\kappa$ B nuklearne translokacije, vezanja NF- $\kappa$ B p65 podjedinice na specifična mjesta unutar promotora miostatina i u konačnici transkripcije gena za miostatin (79). Za anabolizam, odnosno izgrađnju proteina bitan je IGF1 koji stimulira mTOR signalni put, a istovremeno inhibira sintezu miostatina. Kod bolesnika s cirotičnom jetrom zabilježene su niske vrijednosti *faktora rasta poput inzulina*, (*IGF-1*, engl. *insuline-like growth factor*) pa tako i snižena aktivnost anaboličkog mTOR signalnog puta (engl. *mammalian target of rapamicine*), dok je s druge strane povećana aktivnost kataboličkih signalnih puteva kao što su ubikvitin-proteasom (U-P) sistem, na kojeg utječu razine inzulina i testosterona, gladovanje i metabolička acidoza (75,76).



**Slika 23.** Patofiziološki mehanizmi u nastanku sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre.

Preuzeto i prilagođeno sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821000374> CC BY 4.0

Patofiziološki najbitniji uzrok povećanog katabolizma proteina kod bolesnika sa cirozom jetre jesu smanjene zalihe glikogena u insuficijentnoj jetri što uzrokuje povećan katabolizam masti i proteina (slika 23). Naime, za glukoneogenezu se troši glikogen iz skeletnih mišića, kao i aminokiseline (AK) razgranatog lanca (BCAA, engl. *branched chain amino acids*), odnosno 3 esencijalne AK: leucin, izoleucin i valin. Do niskih vrijednosti navedenih AK dovodi i detoksifikacija amonijaka, odnosno BCCA se koriste pri pretvorbi alfa-ketoglutarata u glutamat, a pri pretvorbi glutamata u glutamin metabolizira se se amonijak. Prema tome, što su niže vrijednosti BCAA to je slabija razgradnja amonijaka pa je poznato kako su sarkopenija i encefalopatija međusobno povezane te kako nadoknada BCAA ima dvostruki benefit kod ovih bolesnika (75,76).

Također je za napomenuti kako je ciroza stanje tzv. ‘ubrzanog gladovanja’ s poremećenim adaptacijskim odgovorom na gladovanje zbog oslabljene funkcije jetre. Unutar 10 sati gladovanja u bolesnika s cirozom, oksidacija masnih kiselina, kao i smanjenje zaliha glikogena u mišićima i jetri, događa se na ekvivalentan način kao što bi se primijetilo kod zdravih ispitanika nakon 3 dana gladovanja (75).

### **1.5.3. Probir sarkopenije u bolesnika s cirozom jetre**

Budući da je održavanje kvalitete i mase skeletne muskulature bitno za metaboličku funkciju i svakodnevnu tjelesnu aktivnost, sarkopenija negativno utječe na tijek bolesti, kvalitetu života, preživljenje, kao i ishode bolesnika nakon ortotropne transplantacije jetre (OTJ) (74, 80, 81). Stoga je procjena sarkopenije nužna kod svih bolesnika s cirozom jetre, što je usvojeno kao preporuka Europskog društva za bolesti jetre (EASL, engl. *European Association for the Study of the Liver* (EASL)) i Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN, engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) (26, 82). Također je poznato kako je sarkopenija u ovoj skupini bolesnika povezana s komplikacijama poput infekcija, hepatalne encefalopatije i ascitesa (26).

Nutritivna procjena preporuča se svim bolesnicima s kroničnom bolesti jetre, a osobito onima s dekompenziranom cirozom (26). Cilj nutritivne procjene jest razotkriti pothranjenost i sarkopeniju.

Početna nutritivna procjena uključuje mjerenje TV, TT i ITM, uz kliničku procjenu i validiranje jetrene funkcije (CTP status). EASL nadalje preporuča kako svim bolesnicima s ITM 18,5–29,9 kg/m<sup>2</sup>, koji pripadaju skupinama CTP A ili B, treba procijeniti nutritivni status (nizak, srednji ili visok) pomoću alata za provjeru uhranjenosti kao što su SGA ili RFH-NPT (engl. *Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool*), dok se bolesnici koji pripadaju skupini CTP C s ITM < 18.5 kg/m<sup>2</sup> automatski svrstavaju u kategoriju visokog rizika od malnutricije (26, 76).

Svim osobama s visokim rizikom malnutricije posebno je potom napraviti detaljnu nutritivnu procjenu koja uključuje globalne alate za procjenu uhranjenosti, procjenu mišićne mase i detaljan razgovor o prehranbenom unosu od strane nutricionista (26).

S obzirom na to da najpoznatiji model za detekciju pothranjenosti (SGA) nerijetko ne detektira sarkopeniju kod bolesnika s cirozom, formiran je poseban model za ovu specifičnu skupinu bolesnika pod nazivom Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) (83). Traub J. i suradnici su dokazali kako pojedini poznati modeli, poput NRS 2002, u

usporedbi s RFH-NPT nisu adekvatni za detekciju malnutricije kod bolesnika s cirozom jetre (84). RFH-NPT jest upitnik koji se sastoji od 4 pitanja koja uključuju: peroralni unos, gubitak na TT, volumno opterećenje i ITM. Pacijenti se potom kategoriziraju u 3 skupine rizika od pothranjenosti: niski (skor 0), umjereni (skor 1) i visoki rizik (skor 2-7). Ispunjavanje upitnika bolesniku i zdravstvenom djelatniku koji ga provodi iziskuje tek 3 minute vremena (85).

Prema KIRRHOS studiji provedenoj na 170 bolesnika s cirozom jetre, RFH-NPT je pokazao izvrsne performanse u detekciji pothranjenosti pri usporedbi sa SGA (AUROC 0.885, Se 97.4%, Sp 73.3%) (86). EASL i ESPEN, kao i vodeći stručnjaci, smatraju ga ključnim upitnikom kod bolesnika s cirozom jetre (26, 27, 84). Topan i suradnici su na kohorti od 156 bolesnika dokazali dobru korelaciju RFH-NPT s referentnom metodom (L3-SMI) za detekciju sarkopenije, uz nabolju dijagnostičku performansu u odnosu na druge modele (SGA) ili antropometrijske metode, uz AUROC od 0.86,  $p < 0.0001$  (85).

Dodatno, RFH-NPT korelira sa CTP i MELD skorom, kao i komplikacijama ciroze poput ascitesa, HRS-a i hepatalne encefalopatije (87). Pokazao se neovisnim prediktorom kliničkog pogoršanja i preživljenja uz zabilježen HR od 1.59 do 3.58 (87, 88). Ujedno se bolesnici s povišenim skorom smatraju pod većim rizikom hospitalizacije (IRR, *engl. incidence rate ratio* 13.27, 95% CI 5,11-4,.70;  $p < 0,001$ ) (87, 88).

Za detekciju sarkopenije u kliničkoj praksi učestalo se koristi brz i jednostavan upitnik-SARC-F skor. U slučaju vrijednosti  $SARC-F \geq 4$  pokazao je visoku osjetljivost (80%), ali nisku specifičnost (50%) u detekciji smanjene mišićne mase kod bolesnika s cirozom jetre (89).

## **1.6. DIJAGNOSTIKA SARKOPENIJE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE**

Glede samih dijagnostičkih metoda koji se koriste u procjeni mišićne mase, kliničarima su na raspolaganju svi ranije navedeni postupci- od antropometrijske procjene (MAC, TSF, MAMC), preko procjene sastava tijela metodama DXA i BIA, odnosno kvalitativne i kvantitativne evaluacije skeletnog mišićnog tkiva kfoju pružaju ultrazvuk i MR, sve do referentnog standarda kojeg predstavlja L3-SMI. Koju od navedenih metoda će kliničar odabrati ovisi prvenstveno o lokalnim smjernicama i stavovima, količini vremena, dostupnosti i svakako o ekonomskom statusu određenog zdravstvenog centra.

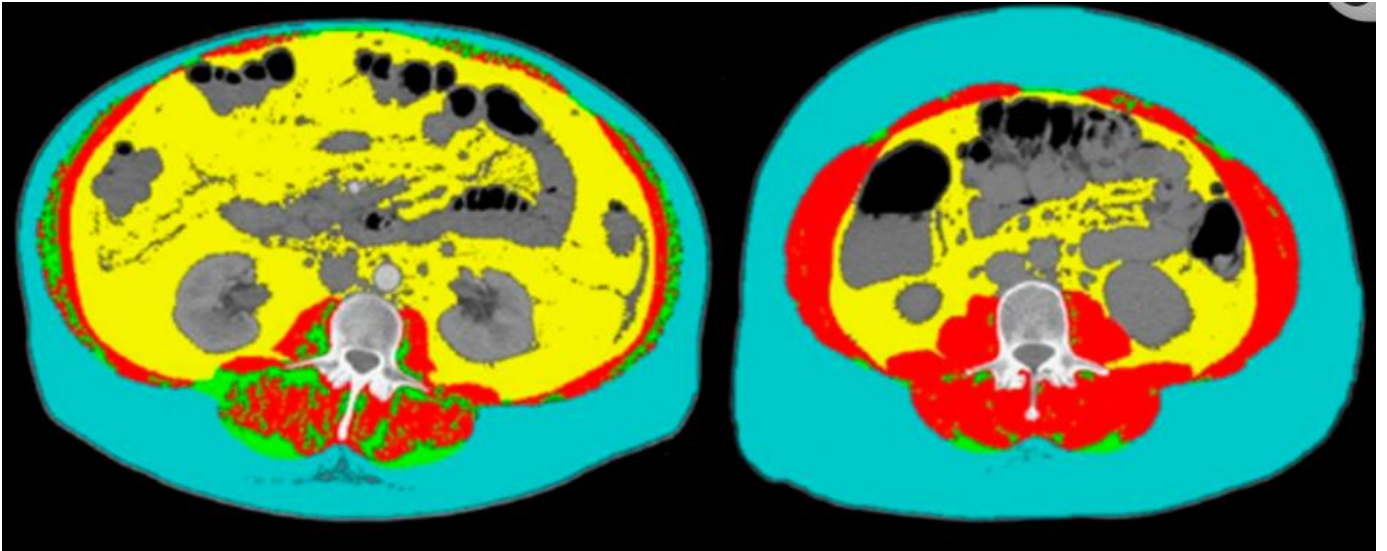
### 1.6.1. Višeslojna kompjuterizirana tomografija: L3- SMI

L3-SMI se prema EASL smjernicama smatra zlatnim standardom u dijagnostici sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre (26). Glede graničnih vrijednosti za L3-SMI, preporuča se koristiti ih ovisno o etničkoj pripadnosti, dobi i spolu.

Za oboljele od ciroze jetre incijalno su se koristile Pradine granične vrijednosti iz 2008. godine. One su proizlašle iz studije provedene u Kanadi na 250 oboljelih od malignih tumora respiratornog i gastrointestinalnog (GI) trakta, a s ciljem ispitivanja prevalencije i ishoda sarkopenične pretilosti (90). Predložene granične vrijednosti ( $<52.4\text{cm}^2/\text{m}^2$  za muškarce i  $<38.5\text{cm}^2/\text{m}^2$  za žene) definirane su prema razgraničenju na kojem je pronađena značajna povezanost između niske mišićne mase i mortaliteta optimalnom stratifikacijskom analizom (90).

Pradine granične vrijednosti su od velikog značaja jer su Montano Loza i suradnici upravo njih koristili na studiji provedenoj 2012. godine, koja je uključila 112 bolesnika s cirozom jetre uvrštenih na transplantacijsku listu, a istraživali su povezanost sarkopenije s razvojem komplikacija i kliničkim ishodima (91). Koristeći multivarijantu analizu, autori su dokazali kako CTP skor (HR 1.85,  $p0.04$ ), MELD skor (HR 1,08,  $p 0.001$ ) i sarkopenija (HR 2,21,  $p 0.008$ ) neovisno utječu na mortalitet, ali uz slabu korelaciju sarkopenije s navedenim indeksima. Slijedom navedenog, zaključili su kako bi ovi bodovni sustavi trebali uključivati sarkopeniju, s ciljem bolje procjene ishoda bolesnika s cirozom jetre (91).

Potom su 2013.godine Lisa Martin i grupa autora predložili nove granične vrijednosti ( $<43\text{cm}^2/\text{m}^2$  za muškarce s  $\text{ITM}<25\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $<53\text{ cm}^2/\text{m}^2$  za muškarce s  $\text{ITM}\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ ;  $<41\text{cm}^2/\text{m}^2$  za žen) temeljem istraživanja provedenog u Kanadi na kohorti od 1 473 malignih bolesnika respiratornog i GI trakta. Granične vrijednosti definirane su prema razgraničenju značajno nižeg preživljenja bolesnika optimalnom stratifikacijskom analizom. Vrijednost ovih kriterija kod bolesnika s cirozom jetre dovodi se u pitanje zbog nerijetko 'lažno povišenih' vrijednosti ITM-a uslijed ascitesa, što može dovesti do precijenjivanja sarkopenije (92, 93). Na slici 24. prikazan je primjer slikovne razlike L3-SMI kod dviju bolesnica (sa i bez sarkopenije).



**Slika 24.** Usporedba L3-SMI dviju bolesnica s cirozom jetre. Bolesnica lijevo ima tešku sarkopeniju (L3-SMI  $35 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), dok bolesnica desno nije sarkopenična (L3-SMI  $54 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) (92). Crvenom bojom označeno skeletno mišićno tkivo, zelenom intermuskularno masno tkivo, žutom visceralno masno tkivo, a plavom potkožno masno tkivo. CC BY 4.0

Nastavno na zaključak ranije objavljene studije o potrebi implementacije sarkopenije u bodovne sustave, Montano Loza 2015. godine uvodi pojam MELD- sarkopenija skora koji je definiran formulom: MELD- Sarkopenija= MELD+10.35×Sarkopenija (1- sarkopenija da, 0- sarkopenija ne), a dobiven je Coxovim regresijski modelom proporcionalnih opasnosti. Pri izradi skora korištene su Martinine granične vrijednosti (92, 94). Autori su na kohorti od 669 bolesnika uvrštenih na transplantacijsku listu dokazali kako MELD-sarkopenija skor ima bolju predikciju smrtnosti od MELD skora, osobito kod osoba nižeg MELD-a, pojedinaca s refraktornim ascitesom ili varicealnim krvarenjem u anamnezi (92).

Prve granične vrijednosti dobivene istraživanjem na bolesnicima sa cirozom jetre, a ne malignim bolesnicima, predložili su 2017. godine Carey i suradnici. Autori su istraživanje proveli na kohorti od 396 bolesnika iz 5 sjevernoameričkih transplantacijskih centara. Predložene granične vrijednosti (SMI  $<50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  za muškarce i  $<39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  za žene) prihvaćene su od strane EASL-a i AASLD-a, iako van Vugt i suradnici nisu pronašli razliku u preživljenju bolesnika sa i bez sarkopenije koristeći navedene granične vrijednosti (93, 95).

### 1.6.2. Višeslojna kompjuterizirana tomografija: psoas i paraspinalni mišići

Kao alternativni modalitet procjene mišićne mase korištenjem MSCT-a abdomena, moguće je sličnim postupkom kao i za L3-SMI izračunati površinu poprečnog presjeka psoasa (PMA, engl. *psoas muscle area*). Indeks psoasa (PMI, engl. *psoas muscle index*) dobiva se normalizacijom PMA prema kvadratu visine ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) (96). Jednostavniji i brži modalitet jest određivanje transverzalne (TPMT, engl. *transversal psoas muscle thickness*) i aksijalne (APMT, engl. *axial psoas muscle thickness*) debljine psoasa. APMT odgovara najvećem promjeru na aksijalnom presjeku (mm). TPMT odgovara promjeru okomito na aksijalni promjer (mm). Iz navedenih vrijednosti se potom mogu izvući odgovarajući indeksi normalizacijom prema visini (TPTI i APTI; mm/m). Psoas je odabran kao jednostavniji dijagnostički modalitet u odnosu na L3-SMI jer se lako identificira na presjeku MSCT-a te ujedno predstavlja duboki mišić koji, za razliku od parijetalnih mišića, nije izravno pogođen distenzijom trbuha u bolesnika s ascitesom (97).

Huguet A. i sur. ispitivali su povezanost dvaju indeksa psoasa sa preživljenjem na kohorti od 173 bolesnika s cirozom jetre uvrštenih na transplantacijsku listu. Iako nisu pronašli značajnu povezanost APTI s mortalitetom, dokazali su statistički značajnu povezanost niskog TPTI s povišenim rizikom smrtnog ishoda (HR 0.87, 95% CI 0.76-0.99,  $p=0.034$ ). Ipak, TPTI je pokazao relativno slabe performanse u predviđanju preživljenja (AUC = 0.66 (95% CI 0.51-0.80) (98). Durand i suradnici su retrospektivno analizirali bolesnike uvrštene na transplantacijsku listu te su pronašli porast smrtnosti za 15% za svaku jedinicu pada TPTI (97). Ebadi i sur. dokazali su slabe performanse PMI prilikom usporedbe sa L3-SMI (granične vrijednosti po Carey) u prognozi preživljenja na kohorti od 353 bolesnika iz četiri Sjevernoamerička transplantacijska centra. Iako su autori pronašli umjereno snažnu korelaciju s L3-SMI ( $r>0.7$ ,  $p<0.001$ ), PMI je pokazao slabe performanse u predviđanju preživljenja, osobito kod ispitanika muškog spola (AUROC 0.56, CI 0.48-0.65,  $p=0.13$  za muškarce; AUROC 0.68, CI 0.57-0.70,  $p=0.002$  za žene). Čak 66% muškaraca i 28% žena s niskim PMI (koji imaju veći rizik od smrtnosti) pogrešno je klasificirano u skupinu niskog rizika (96). S druge strane, Golse i sur. su na kohorti od 256 bolesnika ispitivali preživljenje godinu dana nakon transplantacije te je PMA pokazao bolje performanse od L3-SMI (AUC 0.753 vs 0.707). Autori su predložili granične vrijednosti za PMA:  $1561 \text{ mm}^2$  (Se = 94%, Sp = 57%) za muškarce te  $1464 \text{ mm}^2$  (Se = 52%, Sp = 91%) za žene (99).

Nedavno objavljena studija ispitivala je prognostičke performanse PMI na kohorti od 150 ispitanika (75 ciroza i 75 zdravih kontrola). Granične vrijednosti određene su prema kontrolnoj skupini zdravih ispitanika. Sarkopenija je zabilježena kod 36% bolesnika s cirozom jetre te je pokazala značajnu povezanost s ascitesom i HE ( $p < 0.005$ ) kao i sa jednogodišnjim mortalitetom ( $p = 0.01$ ) (100). Ovdje se postavlja pitanje adekvatnosti predloženih graničnih vrijednosti kod bolesnika s cirozom jetre s obzirom na to da su iste dobivene na zdravoj populaciji.

Paternostro i sur. su 2019. godine validirali TPMI i PSMI (engl. *paraspinal muscle index*) na kohorti od 109 bolesnika s cirozom jetre koristeći L3-SMI kao referentnu metodu (101). Paraspinalni mišićni indeks definiran je kao bilateralna, ukupna paraspinalna mišićna površina (psoas major i minor, quadratus lumborum, transversospinalni mišići i erector spinae) na razini L3, a rezultati su normalizirani prema visini i prikazani u  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  (101). Autori su predložili granične vrijednosti za TPMI od  $< 10.7$  za muškarce i  $< 7.8$  mm/m za žene (AUC: 0.70, 95% CI: 0.59-0.81;  $P = .001$ ) te za PSMI  $< 26.3$  za muškarce i  $< 20.8$   $\text{cm}^2/\text{m}^2$  za žene (AUC: 0.77, 95% CI: 0.67-0.86;  $P < .001$ ). U multivarijantnoj analizi se samo TPMI pokazao kao nezavisan prediktor preživljenja (HR 2.82, 95% CI 1.20-6.67,  $p = 0.018$ ), za razliku od L3-SMI i PSMI (101).

Zaključno, iako je mjerenje debljine ili površine, odnosno indeksa psoasa, jednostavnija i brža metoda od L3-SMI, kliničke studije pokazuju kontradiktorne rezultate te se nameće potreba za daljnim studijama i provedbom metaanalize kako bi se adekvatno rasvijetlila njegova uloga u procjeni mišićne mase. Dodatno, EASL smjernice ne preporučaju korištenje psoasa u dijagnostici sarkopenije zbog njegove stalne mjene uslijed prevelikog utjecaja metaboličkih poremećaja koji se događaju u cirozi (26).

### 1.6.3. Magnetska rezonancija

MR procjenjuje mišićnu građu korištenjem polu-kvantitativnih ili kvantitativnih sekvenci, bez izlaganja ispitanika ionizirajućem zračenju. Na taj način omogućava ne samo kvantitativnu, već i kvalitativnu (disrupcija mišića, edem, masna infiltracija, fibroza) procjenu mišićnog tkiva (54).

Kao komentar na van Vugtovo istraživanje o prediktivnoj važnosti L3-SMI na ishode bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre, Tandon i sur. objavili su kratko retrospektivno istraživanje na 61 bolesniku s ciljem usporedbe L3-SMI dobivenog MSCT-om i MR-om. Autori su naime, istaknuli nedostatke MSCT-a, u vidu izlaganja bolesnika kontrastu i zračenju



te potrebu za implementacijom MR-a u dijagnostici sarkopenije, uzimajući u obzir velik broj bolesnika koji će biti podvrgnuti ovoj metodi tijekom dijagnostike HCC-a (102). Autori su dokazali izuzetnu korelaciju dviju metoda (ICC, engl. *intraclass coefficient correlation*) od 0.98 (95% CI 0.96-0.99,  $p=0.001$ ), uz visoku intra i inter-opservatorsku pouzdanost (102). Sve navedeno ide u prilog mogućnosti korištenja obje radiološke metode za izračun L3-SMI s jednakom pouzdanošću.

S obzirom na to da je L3 općenito izvan zone skeniranja pri standardnom MR-u jetre, Xu Z i sur. istražili su povezanost L3-SMI sa SMI između razina Th12, L1 i L2 te su dokazali korelaciju od 0.977 uz dobre performanse (AUROC 0.81-0.95, Se 88%-97%, Sp 71%-93%). L2 je pokazao najbolju povezanost s L3-SMI koji je rijetko uključen u standardne skenove pa su autori zaključili kako je L1-SMI klinički najprimjenjivija varijanta. Stoga su predložili granične vrijednosti u detekciji sarkopenije za L1-SMI (43,24  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  kod muškaraca i 33,73  $\text{cm}^2/\text{m}^2$  kod žena) (103).

Kako je već spomenuto, određene razine lumbalnih kralježaka uobičajeno ne ulaze u snimku MR-a jetre, zbog čega su Praktikno i sur. analizirali prediktivnu vrijednost površine bezmasne mišićne mase (FFMA, engl. *fat free muscle area*) erectora spine na kohorti od 116 bolesnika s dekompenziranom cirozom i implantiranim transjugularnim intrahepatičnim portosistemskim šantom (TIPS, engl. *transjugular intrahepatic porto-systemic shunt*). Erector spine nalazi se na visini račvišta gornje mezenterične arterije te je stoga lako detektabilan na MR snimkama. Ujedno nije izložen ascitesu zbog retroperitonealnog smještaja, zbog čega se smatra pogodnim za analizu. FFMA se računa oduzimanjem intramuskularne masti od ukupne mišićne mase, predstavlja metabolički aktivan mišić i ima značajan utjecaj na kliničke ishode bolesnika. Bolesnici s ugrađenim TIPS-om, koji prema navedenoj metodi nisu bili sarkopenični, pokazali su značajno bolje kliničke ishode uz manju vjerojatnost razvoja portalne encefalopatije. FFMA se pokazao kao neovisan prediktor preživljenja (HR 0.92, 95% CI 0.88-0.97,  $p=0.001$ ) (104).

Ranije smo napomenuli kako se u procjeni mišićne mase umjesto L3-SMI može koristiti i indeks temeljen na mjerenju površine psoasa, što je dakako primjenjivo i na MR abdomena. Koristeći TPMI granične vrijednosti koje su u svojoj studiji odredili Patrenostro i suradnici na MSCT-u abdomena, Beer L. i sur. su retrospektivno istražili prediktivnu vrijednost TPMI dobivenu MR-om abdomena na kohorti od 265 bolesnika s uznapredovalom fibrozom, cACLD-om ili dekompenziranom cirozom jetre. Autori su utvrdili kako je sarkopenija rizični faktor za mortalitet kod bolesnika s cACLD-om (HR 3.13, 95% CI: 1.33-7.41,  $P = .009$ ) i dekompenziranom cirozom (HR 2.45, 95% CI: 1.32-4.57) u univarijantnoj analizi, a u

multivarijatnoj analizi je perzistirala kao neovisan rizični faktor kod bolesnika s cACLD-om (aHR: 2.76, 95% CI: 1.02-7.42,  $P = .045$ ) (105).

Jednako kao i psoas, u dijagnostici sarkopenije, dostupna je i paraspinalna muskulatura. Nakamura i sur. istražili su povezanost paraspinalnog indeksa (PSMI, engl. *paraspinal muscle index*) i frakcije masti denziteta protona (PDFF, engl. *proton density fat fraction*). PDFF jest zlatni standard u kvantifikaciji steatoze jetre, a kako je jetra jedan od najvažnijih rezervoara masnih kiselina koje služe kao energetska izvor skeletnom mišićju, autori su pretpostavili kako postoji povezanost između sarkopenije (PSMI) i adipopenije (PDFF), što su uspješno i dokazali na kohorti od 512 bolesnika s kroničnom bolesti jetre. Kaplan Meierovom analizom autori su dokazali statistički značajnu razliku u kliničkim ishodima pa je tako preživljenje bolesnika bez sarkopenije iznosilo 97%, sa sarkopenijom 55%, a sa sarkopenijom i adipopenijom 23% ( $p < 0.01$ ) (106).

Nedavno obavljena studija pomakla je paradigme u dijagnostici sarkopenije. Autori su korištenjem AMRA® MAsS Scan-a istraživali sastav bedrenog mišića i njegovu povezanost s mišićnom funkcijom. Od 18 ispitanika njih 41% imalo je poremećen mišićni sastav, u vidu visoke infiltracije masti, te je ova skupina pokazala značajno lošije fizičke performanse testirane 6-minutnim testom hoda (397 naspram 470 m u kontrolnoj skupini,  $p < 0.01$ ). Dodatan zanimljiv podatak jest kako je 43% bolesnika s poremećenim mišićnim sastavom u posljednja 3 mjeseca bilo izloženo paracentezi velikog volumena (LVP, engl. *large volume paracentesis*), u odnosu na 0% u kontrolnoj skupini ( $p < 0.01$ ). Autori ovu zanimljivu povezanost objašnjavaju teškom portalnom hipertenzijom koja je, kao i sarkopenija, posljedica uznapredovale kronične bolesti jetre, zatim gubitkom proteina ascitičnom tekućinom te edemom crijeva koji smanjuje apsorpciju nutritivnih tvari. AMRA® MAsS Scan predstavlja potencijal smanjenja ukupnih troškova minimiziranjem vremena provedenog u skeneru ( $< 15$  min po skeniranju u ovoj studiji) i troškova povezanih s radiolozima koji ručno analiziraju metriku sastava tijela (107).

Prema svemu navedenom, MR može poslužiti kao metoda komplementarna MSCT-u u procjeni mišićne mase. U slučaju korištenja MR-a, zbog sumnje na HCC, svakako se skenovi mogu dodatno iskoristiti za isključenje sarkopenije koristeći neki od navedenih indeksa (L1-L3 SMI, TPMI, PSMI). Ipak, korištenje MR-a isključivo u svrhu dijagnostike sarkopenije predstavljalo bi preveliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav te bi bilo optimalnije koristiti brže i jeftinije metode koje bi ujedno bile dostupne u daljnjem praćenju bolesnika.

#### 1.6.4. Dvoenergetska apsorpciometrija

DXA se temelji na snimanju cijelog tijela emitirajućim izvorom X zraka na dvije različite energetske razine (40 i 70 kV). Ova zračenja se različito apsorbiraju ili raspršuju ovisno o jačini energije i strukturi tkiva na koje nailaze. Tako primjerice, meko tkivo uzrokuje slabiju atenuaciju snopa ionizirajućeg zračenja u odnosu na kost. DXA mjeri R vrijednost koja predstavlja omjer koeficijenata prigušenja na dvije energetske razine i koja je specifična za svako tkivo (108).

DXA na taj način mjeri udio bezmasne mase (LM, engl. *lean mass*), mase masnog tkiva (FM, engl. *fat mass*) te mineralni sadržaj kostiju (BMC, *bone mineral content*). LM, dakle uključuje sva tkiva koja nisu FM i BMC (masno tkivo i kost). LM gornjih i donjih udova naziva se još i apendikularno meko tkivo (ALM, engl. *appendicular lean mass*) koje se sastoji od 4 odjeljka: skeletno mišićno tkivo udova, intramišićna mast, vezivno tkivo i koža. Smatra se kako skeletno mišićno tkivo udova čini 85% ALM-a te na taj način DXA indirektno kvantificira mišićnu masu. Ipak starenjem se udio skeletnog mišićnog tkiva smanjuje, a udio vezivnog i masnog tkiva povećava pa DXA može precijeniti udio skeletnog mišićnog tkiva (109). Kada se ALM ili ASM (engl. *appendicular skeletal mass*) kvantificiraju prema visini dobivamo ALMI (engl. *appendicular lean mass index*), odnosno ASMI (engl. *appendicular skeletal mass index*). EWGSOP predložena granična vrijednost za DXA-ASMI iznosi <7.26 kg/m<sup>2</sup> (38).

FFMI (engl. *fat free mass index*) i ASMI dobiveni metodom DXA pokazali su slabu korelaciju (FFMI  $r=0.44$  za muškarce i  $0.54$  za žene, ASMI  $r=0.37$  za muškarce,  $0.56$  za žene) sa SMM-om izračunatim putem MSCT-a, u studiji provedenoj na 59 bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. Ipak, FFMI se pokazao kao neovisan prediktor preživljenja bolesnika prije, ali i nakon OTJ (HR =1.12;  $p<0.001$ ) (110).

Dok je Sinclair M. na kohorti od 420 muškaraca s dekompenziranom cirozom jetre, uvrštenih na transplantacijsku listu, dokazao bolju prediktivnu vrijednost jednogodišnjeg preživljenja za parametar ULLM (engl. *upper limb lean mass*) u odnosu na ALM, Eriksen je slične rezultate (za ULLMI (engl. *upper limb lean mass index*) i ALMI) dobio na kohorti od 315 bolesnika sa cirozom jetre i 315 zdravih kontrola (111,112). Naime, ULLM je pokazao dobru obrnuto proporcionalnu povezanost s mortalitetom, uz HR od 0.38 (95% CI 0.16- 0.83),  $p=0.02$ , za razliku od ALM-a sa HR od 0.78 (95% CI 0.62- 0.98),  $p = 0.03$  (111). ULLMI je pokazao najbolju korelaciju sa stadijem bolesti te se u skupini muškaraca pokazao boljim prediktorom smrtnosti u odnosu na ASMI (HR 0.37 vs HR 0.74) (112). Autori smatraju kako

ULLM/ ULLMI imaju veći klinički potencijal u predikciji preživljenja zbog mogućeg utjecaja edema nogu na izračun ASM/ ASMI (112).

Slične rezultate dobila je i skupina Brazilskih stručnjaka koji su dokazali kako su ULLM i ULLMI, za razliku od ALM i ALMI značajno povezani s mortalitetom ( $p = 0.007$  i  $0.001$  vs  $p=0.330$  i  $0.377$ ). ULLMI se u modelu logističke regresije pokazao kao rizični faktor za mortalitet uz omjer rizika od 2.48 (95% CI, 1.18-5.21),  $p=0.016$ . Autori su ujedno predložili granične vrijednosti u predviđanju mortaliteta za ULLMI od 2.014 kg/m<sup>2</sup> za muškarce i 1.506 kg/m<sup>2</sup> za žene, uz umjereno dobre performanse (AUROC 0.62 i 0.68) (113).

S druge strane, Belarmino G. i sur. dokazali su kako ascites i edemi nogu nemaju utjecaj na ASMI na kohorti od 144 muškarca sa cirozom jetre. Ujedno su potvrdili prediktivnu vrijednost ASMI u smrtnosti bolesnika, osobito u kombinaciji s HGS-om (HR 1.03 (95% CI 1,00-1,05),  $p=0.019$ ) (114). Autori su predložili nove granične vrijednosti za ASMI (<7kg/m<sup>2</sup>) i HGS (<25kg), a od kliničke su važnosti jer se odnose specifično na bolesnike s cirozom jetre, za razliku od EWGSOP kriterija koji su izvedeni za stariju populaciju (38, 114). Navedene studije za sada pretežito demonstriraju veću snagu parametra ULMMI koji zasigurno nije pod utjecajem volumnog opterećenja i kao takav ima prednost kod bolesnika s cirozom jetre. Potrebno je odrediti specifične granične vrijednosti za ULLMI u detekciji sarkopenije za oba spola usporedbom sa referentnom metodom te istražiti njegove performanse.

### **1.6.5. Antropometrijske metode**

Tri najčešće korištene antropometrijske metode u procjeni mišićne mase uključuju MAC, TSF te iz njih kombiniran MAMC. MAC predstavlja opseg nadlaktice na mjestu između vrha olekranona i akromiona ruke položene pod 90°. TSF predstavlja debljinu nabora tricepsa na sredini između akromiona i olekranona pri čemu je ruka opuštена uz tijelo, a mjerenje se provodi korištenjem kalipera. Za obje metode se srednja vrijednost triju mjerenja uzima kao konačna. Granične vrijednosti za navedene parametre određene su po percentilama prema Blackburnu i Harveyu, pri čemu se vrijednosti između 5. i 10.percentile smatraju blagom malnutricijom, ispod 5. percentile teškom malnutricijom, a iznad 75. percentile prekomjernom uhranjenosti (85).

Grupa stručnjaka iz Brazila predložila je granične vrijednosti za MAMC temeljene na istraživanju provedenom na kohorti od 1075 bolesnika s cirozom jetre:  $\leq 21.5$  cm za umjerenu i  $\leq 24.2$  cm za tešku malnutriciju kod žena;  $\leq 20.9$  cm za umjerenu i  $\leq 22.9$  cm za tešku malnutriciju kod muškaraca (115). Prednost ovih metoda kod bolesnika s cirozom jetre jest

izostanak utjecaja volumnog opterećenja, brzo izvođenje, niska cijena te izvrsna interopservatorska pouzdanost kada ih provodi obučeno osoblje (korelacija 0.8 za TSF i 0.9 za MAMC) (26, 116).

Glede usporedbe MAMC-a s referentnom metodom, studija provedena na 59 bolesnika uvrštenih na listu za OTJ, pronašla je njihovu slabu korelaciju (0.48 za muškarce, 0.18 za žene) (117). Slične rezultate prikazala je u svom istraživanju japanska skupina autora, koja je istraživala nekoliko antropometrijskih parametara (MAC, MAMC, CC (engl. *calf circumference*), MAMA, TSF, WC (engl. *waist circumference*) i ITM) na skupini bolesnika s cirozom jetre (103 muškarca i 87 žena) (118). Za napomenuti je kako je CC pokazao najbolju korelaciju s L3-SMI ( $r=0.79$ ,  $p<0.0001$  kod muškaraca,  $r=0.83$ ,  $p<0.0001$  kod žena), kao i najbolju dijagnostičku izvedbu (AUROC 0.88 kod muškaraca i 0.86 kod žena) (118). Usprkos slaboj korelaciji, MAMC i TSF pokazali su zadovoljavajuće dijagnostičke performanse (118).

Slična studija provedena je u Rumunjskoj na kohorti od 156 bolesnika s cirozom jetre. Sarkopenija je definirana sniženim L3-SMI (korištene granične vrijednosti po Carey) uz sniženu mišićnu snagu (HGS) (tablica 7). Autori su istražili korelaciju i performanse većeg broja antropometrijskih metoda pri čemu su RFH-NPT, MAC i MAMC pokazali najbolju dijagnostičku točnost (AUROC 0.86, 0.81 i 0.79), dok se među modelima istaknuo onaj koji je uključivao RFH-NPT i MAMC, uz AUROC od 0.89,  $p<0.0001$ . TSF je pak pokazao slabe performanse (AUROC 0.63) (85).

**Tablica 7.** Performanse različitih testova nutritivne procjene korištenjem L3-SMI i HGS-a kao referentnih parametara (85).

Parametar	AUROC	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	p
RFH-NPT	0.86	76.6	88.7	91.1	71.4	<0.001
MAC	0.81	80.8	72.5	81.7	71.4	<0.001
MAMC	0.79	90.4	58.0	75.2	79.1	<0.001
SGA	0.71	81.9	61.2	76.2	69.1	<0.001
Suhi ITM	0.68	42.5	91.9	83.7	50.5	<0.001
TSF	0.63	41.4	80.6	76.5	47.6	0.002
ITM	0.62	32.9	90.3	83.8	47.1	0.005

Kratice: L3-SMI: indeks mišićne mase na razini trećeg lumbalnog kralješka; HGS: snaga stiska šake, RFH-NPT: engl. *Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool*, MAC: opseg nadlaktice, MAMC: opseg mišićnog tkiva nadlaktice, SGA: engl. *Subjective Global Assessment*; ITM: indeks tjelesne mase; TSF: debljina nabora tricepsa.

Već prije gotovo 30 godina Merli M. i sur. su na kohorti od 1 492 bolesnika s cirozom jetre dokazali povezanost MAMC-a s preživljenjem (119). Alberino F. i suradnici 2001. godine su potvrdili ove tvrdnje na kohorti od 212 hospitaliziranih bolesnika s cirozom jetre. Koristeći TSF i MAMC, dokazali su kako umjereno i teško pothranjeni bolesnici imaju niže stope preživljenja (nakon 6, 12 i 24 mjeseca) u odnosu na normalno i prekomjerno uhranjene bolesnike ( $p < 0.05$ ) (110). Ujedno su dokazali kako modeli u kojima su ovi parametri nadodani uz CTP skor pokazuju bolju prognostičku točnost, osobito CTP-MAMC (HR 6.9, 95% CI 2.7-18,  $p < 0.001$ ), u odnosu na CTP (HR 4.9, 95% CI 1.7-14.2,  $p = 0.003$ ) (110). Brazilski autori dokazali su kako je teška redukcija MAMC-a neovisan čimebnik rizika za jednogodišnji mortalitet (HR: 1.71, 95% CI: 1.24-2.35,  $p < 0.001$ ). U isto vrijeme su dokazali i kako svaki porast vrijednosti MAMC za 1 cm dovodi do smanjenja smrtnosti za 11% (HR: 0.89, 95% CI: 0.85-0.94,  $P < 0.001$ ) (115). Snižen MAMC također predstavlja negativan prediktivni faktor preživljenja bolesnika nakon OTJ (117).

#### **1.6.6. Ultrazvuk mišićnog tkiva**

Ultrazvučna procjena mišićne mase predstavlja potencijalno rješenje u dijagnostici sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre, s obzirom na to da se može napraviti u nastavku ultrazvuka abdomena, koji je uistinu neizbježna metoda u ovoj skupini bolesnika. Ujedno je pokazao visoku pouzdanost u procjeni mišićne mase. Ipak, određene mišićne skupine, poput psoasa majora ili trbušnih mišića, ne smatraju se adekvatnima zbog mogućeg utjecaja ascitesa, ali i prekomjernog masnog tkiva pa se kod ovih bolesnika obično procjenjuju mišići udova uz korištenje linearne (5-12MHz) sonde te se sonografski evaluira 5 komponenti: debljina mišića, duljina mišićnog snopa, kut mišićnih vlakana, intenzitet odjeka i poprečni presjek mišića (CSA, engl. *cross-sectional area*) (120,121).

Tandon i sur. predložili su model za detekciju sarkopenije baziran na ITM-u i ultrazvučnoj procjeni debljine bedrenog mišića, koji je postavljen temeljem istraživanja na 159 bolesnika s cirozom jetre, pri čemu je L3-SMI dobiven MSCT-om ili MR-om korišten kao referentna metoda poštujući Carey kriterije (83). Model je pokazao izvrsne dijagnostičke performanse, uz AUROC od 0.78 kod muškaraca i 0.89 kod žena. Glede same procjene debljine bedrenog mišića, korištene su 2 točke: na jednoj trećini i jednoj polovini udaljenosti između vrha patele i ilijačne kriste. Usto je prema posljednjim standardima debljina mišića mjerena dvojako: uz pritisak sonde do maksimalne kompresije mišića te bez kompresije. Srednje

vrijednosti su potom korigirane prema kvadratu visine u svrhu dobivanja odgovarajućih indeksa (83).

Dhariwal S. i sur. istražili su učinkovitost ultrazvuka kod bolesnika s dijagnozom SO te su pri dijagnostici mjerili debljinu bedrenog mišića i mišića podlatkice (sa i bez pritiska sondom), odnosno njima pridružene indekse. Autori su također dokazali izvrsnu dijagnostičku učinkovitost ultrazvučnih parametara (AUROC 0.80-0.98) pri usporedbi s referentnom metodom (L3-SMI) (122).

Debljina rektusa abdominisa ujedno se pokazala potencijalnim prediktorom kliničkih ishoda (HR 0.701; 95% CI 0.533-0.922;  $p = 0.011$ ), a indeks psoasa prediktorom hospitalizacije (HR = 0.881, 95% CI: 0.836-0.929,  $p < 0.0001$ ) i smrtnosti (HR = 0.930, 95% CI: 0.876-0.987,  $p = 0.017$ ) kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (120,123,124).

Ipak, za sada, ne postoje standardizirana pravila glede izbora mišića, točke mjerenja, načina mjerenja, mjerenih parametara, kao ni predložene granične vrijednosti za detekciju sarkopenije, što za sada onemogućava standardizirano mjerenje, ali svakako nameće potrebe većih kliničkih studija s obzirom na to da je dosadašnjim studijama demonstriran dobar dijagnostički potencijal ove metode.

### **1.6.7. Bioelektrična impendancija**

BIA analizom sastava tijela, među ostalim, omogućava izračun BIA-SMI, kao i PA, koji se smatra dobrim indikatorom cjelovitosti i funkcionalnosti stanične membrane, očuvanosti mišićne mase te prediktorom preživljenja (125).

Iako je publicirano nekoliko studija koje su istraživale povezanost L3-SMI s BIA-SMI, ni jedna od navedenih nije provedena na bolesnicima s cirozom jetre na području Europe. Provedena su, primjerice, istraživanja na zdravoj populaciji, bolesnicima s kolorektalnim karcinomom te bolesnicima liječenim u jedinicama intenzivne njege. Također je većina studija provedena na području istočne Azije, zbog čega su japanske smjernice za dijagnostiku i liječenje sarkopenije obogaćene graničnim vrijednostima BIA-SMI (126, 127, 128, 129).

Slično navedenom, za PA, koji se smatra dobrim prediktorom preživljenja, također su ponuđene granične vrijednosti za dijagnostiku sarkopenije, ali za južnoameričku populaciju (68, 130, 131, 132). Navedene vrijednosti se zbog antropoloških razlika ne mogu koristiti na našoj populaciji, a Europljani se ne mogu pohvaliti studijama koje bi pružile potrebne granične

vrijednosti i validirale učinkovitost BIA-e u usporedbi s referentnom metodom. Više riječi o ovoj problematici slijedi u diskusiji.

### 1.6.8. Testiranje mišićne funkcije

Najčešće korištena metoda u procjeni mišićne snage jest HGS te prema EWGSOP-u predložena granična vrijednost za stariju populaciju iznosi <30kg (38, 114). Tapper i sur. nedavno su proveli istraživanje na 106 bolesnika s kompenziranom cirozom jetre te su pronašli dobru korelaciju HGS-a s površinom mišićne mase dobivenom MSCT-om ( $r$  0.64,  $p < 0.001$ ) (133).

Arka De i suradnici su pak na Indijskoj populaciji istraživali performanse HGS-a u detekciji sarkopenije kod muškaraca s dekompenziranom cirozom te su unatoč slabijoj korelaciji s L3-SMI (0.31,  $p$  0.001) dokazali zadovoljavajuće performanse (AUROC 0.73) i predložili graničnu vrijednost od  $\leq 31$  kg (Se 90.2%, Sp 25.4%, PPV 30.3%, NPV 87.9%). Iako se navedena vrijednost ne može koristiti na europskoj populaciji zbog antropoloških razlika, prema navedenim performansama, vidimo kako bi HGS mogao sa visokom sigurnošću služiti za isključenje sarkopenije (134).

Belarmino G. i sur. predložili su graničnu vrijednost <25 kg specifičnu za bolesnike sa cirozom jetre na brazilskoj populaciji (114). Dok Giusto i sur. nisu pronašli korelaciju HGS-a i SMM-a na kohorti od 59 bolesnika s dekompenziranom cirozom, japanski stručnjaci su dokazali snažnu korelaciju s L3-SMI ( $r=0.81$ ,  $p < 0.001$ ) uz izvrsne dijagnostičke performanse (Se 88.2%, Sp 100%, NPV 100%, PPV 98.7%) (127). HGS se također pokazao kao neovisan prediktor preživljenja kod muškaraca (HR 0.96; 95% CI 0.94-0.99,  $p < 0.01$ ) i žena (HR 0.91; 95% CI, 0.84-0.99,  $p = 0.02$ ) s cirozom jetre (135).

Osim mišićne mase i snage, u dijagnostici sarkopenije, značajna je i fizička izvedba. Stoga su Soto R. i sur. testirali fizičku izvedbu 126 bolesnika s cirozom jetre. Čak 26.9% bolesnika imalo je reduciranu brzinu hoda ( $\leq 0.8$ m/s) te su ujedno imali veći mortalitet u odnosu na skupinu s normalnom brzinom hoda (80% vs 40%,  $p < 0.001$ ) (136). U multivarijantnoj analizi, reducirana brzina hoda i slabost pokazali su se kao negativni prognostički faktori (HR=3.27, 95% CI 1.74-6.14,  $p < 0.001$  i HR=4.24, 95% CI 1.89-9.51,  $p < 0.001$ ) (136).

U posljednje vrijeme, sve se veća pozornost pridaje mjerenju mišićne snage i fizičke izvedbe koji primarno govore o kvaliteti i funkcionalnosti mišićnog tkiva pa indirektno upućuju i na kvalitetu života bolesnika. Ipak, mjerenje same mišićne mase perzistira kao okosnica u detekciji sarkopenije, osobito kod bolesnika s cirozom jetre, gdje unatoč patološkoj



preraspodjeli sastava tijela (primarno u vidu prekomjernog opterećenja vodom, a gubitka masti i mišićnog tkiva) perzistira uredan ITM, što nerijetko dovodi do podcjenjivanja sarkopenije i malnutricije. Uzimajući u obzir visoku stopu prevalencije i evidentne štetne utjecaje na tijek bolesti i preživljenje bolesnika, sarkopenija je ozbiljno i podcijenjeno stanje koje treba evaluirati kod svih bolesnika s cirozom jetre. Iz cijelog armamentarijuma metoda dostupnih za kvantifikaciju mišićne mase, kliničar će se svakako odlučiti za onu koja je dostupna, brza, jednostavna i sigurna. BIA bi se prema navedenim karakteristikama mogla nametnuti kao adekvatno rješenje za detekciju sarkopenije, ali je prethodno potrebno odrediti njenu dijagnostičku točnost usporedbom s referentnom metodom koju predstavlja MSCT.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

### **Glavni ciljevi:**

1. Utvrditi učinkovitost BIA parametara, SMI i PA u dijagnostici sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre koristeći L3- SMI kao referentnu metodu
2. Utvrditi značaj parametara sarkopenije (L3-SMI, SMI, PA) na ishode bolesnika s cirozom jetre

### **Sporedni ciljevi:**

1. Usporediti antropometrijske, kliničke i laboratorijske karakteristike između bolesnika sa sarkopenijom u odnosu na bolesnike bez sarkopenije
1. Utvrditi učinkovitost BIA parametara SMM i FFM u dijagnostici sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre koristeći L3-SMI kao referentnu metodu
2. Utvrditi značaj parametara sarkopenije SMM i FMM na ishode bolesnika s cirozom jetre
3. Usporediti vrijednosti kliničkih indeksa ciroze jetre između bolesnika sa sarkopenijom u odnosu na bolesnike bez sarkopenije
4. Usporediti ishode bolesnika ovisno o vrijednosti kliničkih indeksa ciroze jetre

### **Hipoteze:**

1. BIA parametri dobro koreliraju s rezultatima L3-SMI kod bolesnika s cirozom jetre
1. BIA parametri pokazuju dobre dijagnostičke performanse u detekciji sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre korištenjem L3-SMI kao referentne metode
2. Među bolesnicima s cirozom jetre, pojedinci sa sarkopenijom imaju značajno veći rizik negativnih ishoda (smrt, OTJ) u odnosu na one bez sarkopenije

### **3. METODE I ISPITANICI**

### 3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA

U svrhu utvrđivanja dijagnostičkih performansi BIA-e u procjeni sarkopenije, kao i utjecaja sarkopenije na ishode bolesnika, provedeno je dijagnostičko i kohortno istraživanje na skupini ispitanika (bolesnici sa cirozom jetre) koji su uključeni u periodu od listopada 2019. do ožujka 2022. Istraživanje se koristilo primarnim izvorima, to jest nastalo je temeljem prikupljanja i analize vlastitih podataka.

### 3.2. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split te su u istraživanje uključeni intrahospitalno i ambulantno liječeni bolesnici sa cirozom jetre, neovisno o etiologiji jetrene bolesti. Ukupno 106 bolesnika je uključeno u periodu od 01.10.2019 do 01.03.2022., a praćeni su do datuma smrti (preminuli bolesnici), odnosno do 31.12.2022. (preživjeli ili transplantirani bolesnici). Odrasli bolesnici oba spola, s kompenziranom (Child- Turcotte-Pugh, CTP A) ili dekompenziranom (CTP B i C) cirozom jetre, bez prisutnih isključnih kriterija, uključeni su u studiju nakon potpisivanja informiranog pristanka. Dijagnoza ciroze jetre postavljena je na temelju fizikalnog pregleda, laboratorijskih pretraga i multiparametrijskog ultrazvuka abdomena.

Kriteriji isključenja bili su sljedeći: prisutnost hepatocelularnog karcinoma ili drugog malignog tumora, prethodna OTJ, aktivna zlouporaba alkohola, pozitivan nalaz na humani imunodeficijencijski virus (HIV, engl. *human immunodeficiency virus*), akutno jetreno, bubrežno ili srčano zatajenje i sepsa. Bolesnici s portalnom encefalopatijom ili oni koji nisu bili sposobni dati informirani pristanak zbog drugih neuroloških, odnosno psihičkih tegoba, nisu uključeni u studiju. Bolesnici s amputiranim udom, ortopedskom protezom, srčanim elektropredvodnikom ili implantabilnim kardioverter defibrilatorom nisu uključeni u studiju.

Procjenu veličine uzorka izračunali smo koristeći podatke dobivene pilot istraživanjem na 15 bolesnika sa sarkopenijom i 15 bolesnika bez sarkopenije odabranih slučajnim odabirom. Za izračun je korištena vrijednost SMI ( $\text{kg/m}^2$ ) koja predstavlja jedan od glavnih ishoda istraživanja. Uz  $\alpha$  pogrešku od 0,05 te snagu istraživanja od 90% izračunata potrebna veličina uzorka iznosi 32 ispitanika po skupini.

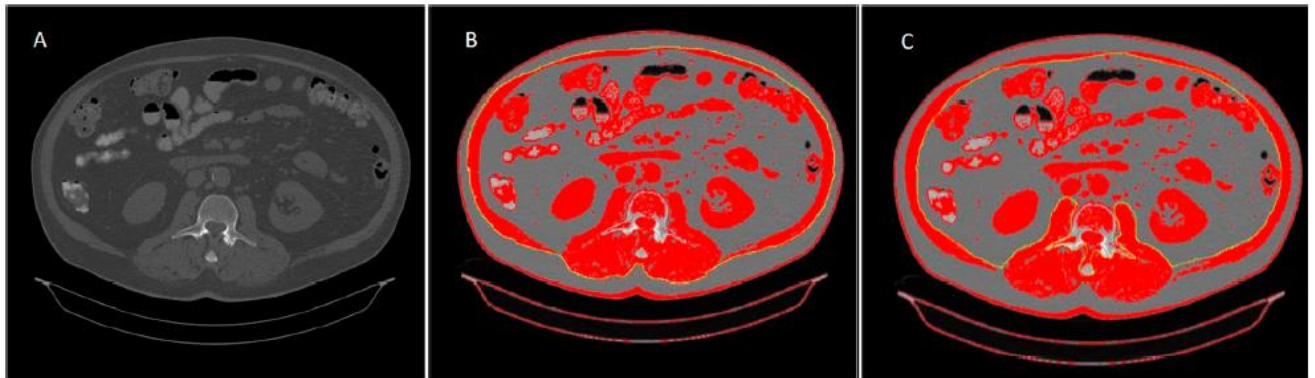
### 1.3. METODE

Prikupljeni su podaci o spolu bolesnika, dobi, tjelesnoj masi, visini, indeksu tjelesne mase (ITM), etiologiji bolesti (ALD, NAFLD, hepatitis B, hepatitis C i ostalo), prethodnim komplikacijama ciroze jetre (portalna encefalopatija, varicealno krvarenje, ascites), primjeni diuretika, stupnju ascitesa (nema, blagi, umjereni i teški) i perifernih edema (nema, blagi, umjereni i teški) kao i laboratorijski parametri (ukupni bilirubin, kreatinin, INR, albumini, trombociti, natrij i kalij). Određeni su stadiji jetrene bolesti koristeći skorove: CTP, MELD i MELD-sarkopenija skor. MELD- sarkopenija skor izračunat je pomoću formule:  $MELD + (10,35 \times sarkopenija)$ , gdje je sarkopenija zamijenjena s nulom (0) u nedostatku sarkopenije i s jedinicom (1) kada je sarkopenija bila prisutna. Za potrebe izračuna ovog skora korištene su granične vrijednosti SMI za detekciju sarkopenije, koje je Montano-Loza koristio prilikom formiranja formule: muškarci s BMI < 25: <math>43 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>, muškarci s BMI > 25: <math>53 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math>, žene: <math>41 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math> (94). Ishod je definiran kao preživio, preminuo, ili transplantiran.

Svim ispitanicima učinjena je procjena sarkopenije koristeći dvije metode: L3-SMI i BIA. BIA je učinjena unutar tjedan dana nakon MSCT-a abdomena.

#### 3.3.1. L3- SMI

Izračun L3-SMI provodio je obučeni radioterapeut. Transverzalni presjek MSCT-a abdomena na razini trećeg lumbalnog kralješka (L3) unesen je u besplatno dostupan softver Nacionalnog instituta za zdravlje (*ImageJ*, verzija 1.48) za svakog pacijenta, nakon čega je proveden izračun L3-SMI (slika 25A). Skeletni mišići, uključujući psoas, quadratus lumborum, transversus abdominis, erector spinae, vanjski i unutarnji kosi mišić i rektus abdominis, identificirani su korištenjem Hounsfieldovih jedinica (HU), u rangu od -29 do +150 HU. Navedena muskulatura potom je ocrtana s vanjske i unutarnje strane (slike 25B i 25C) s ciljem izračuna površine navedene muskulature ( $\text{cm}^2$ ). Zatim je navedena površina normalizirana prema visini ( $\text{m}^2$ ) za izračun L3-SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). Pacijenti koji su ispunjavali granične vrijednosti za detekciju sarkopenije po Careyu ( $\leq 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  za muškarce i  $\leq 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  za žene) definirani su kao sarkopenični.

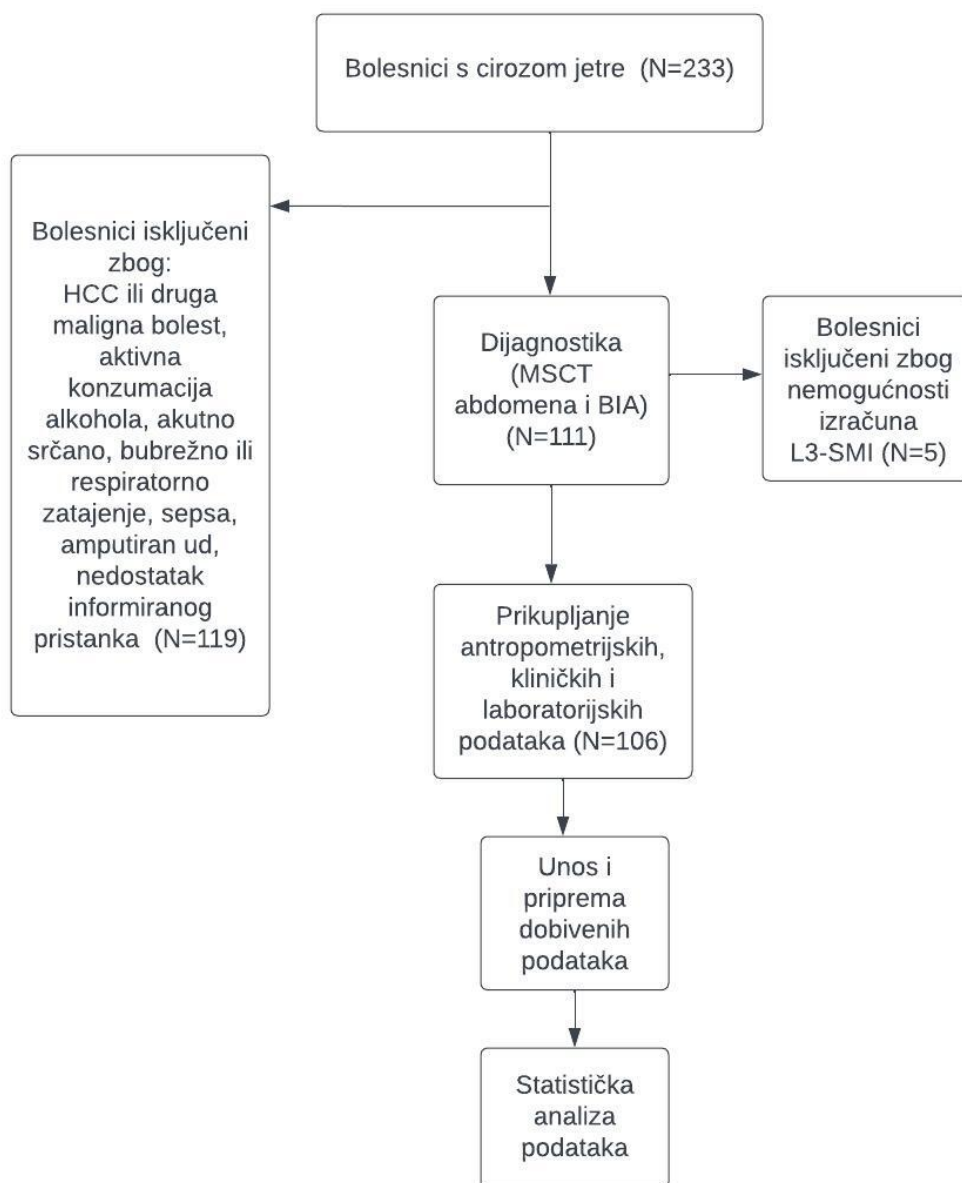


**Slika 25.** Izračun L3-SMI: transverzalni presjek na razini L3, dobiven putem MSCT-a abdomena (A), implantira se se u softver nakon čega se ocrta vanjske (B) i unutarnje (C) strane. Izvor:autor

### 3.3.2. BIA

BIA analiza se provodila unutar jednog tjedna nakon MSCT-a abdomena. BIA analiza provedena je na višefrekventnom segmentnom BIA analizatoru Tanita MC-780MA (Tanita Corporation, Tokio, Japan) od strane obučene medicinske sestre. Ovaj multifrekventni BIA analizator koristi struju od 90 A s tri različite frekvencije (5, 50, 250 kHz) te pruža segmentalnu i kompletnu analizu mišićne i masne mase. Tijekom mjerenja pacijent stoji bosim nogama na metalnoj ploči, držeći rukohvat u neutralnom stojećem položaju. Mjerenje traje manje od 20 sekundi. Instrument se sastoji od osam pari taktilnih elektroda ugrađenih u podlogu od nehrđajućeg čelika i obloženih rukohvata (dvije elektrode za svaku nogu/ruku). Nakon slanja slabog električnog signala aktivnim taktilnim elektrodama, sustav mjeri otpor i reaktanciju između druge dvije pasivne taktilne elektrode, što je poznato kao tetrapolarni način. BIA softver MC-780 MA određuje TBW, ECW, ICW, FM, FFM, SMM i PA. Ugrađen softver mjeri SMM koristeći Jansenovu jednadžbu. PA se mjeri pri frekvenciji od 50 kHz, koristeći sljedeću formulu:  $PA = \text{reaktancija } (X_c) / \text{Otpor } (R) \times (180/\pi)$ . SMM je normaliziran za visinu ( $m^2$ ) za izračun BIA-SMI ( $kg/m^2$ ).

## 1.4. DIJAGRAM TIJEKA





## 1.5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

U statističkoj analizi korišten je softver Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (verzija 20 za Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kategoričke varijable predstavljene su kao broj i učestalost, kontinuirane kvantitativne varijable prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (95% interval pouzdanosti (CI)), a nekontinuirane kvantitativne varijable predstavljene su kao medijan (interkvartilni raspon; min– max). Za normalno raspodijeljene kontinuirane varijable korišten je t-test, a za nenormalno raspodijeljene kontinuirane varijable primijenjen je neparametrijski Mann-Whitneyev U test. Za usporedbu kategoričkih varijabli korišten je  $\chi^2$  test. Korelacija između dviju dijagnostičkih metoda procijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije. BIA parametri kao prediktori sarkopenije procijenjeni su korištenjem univarijatne i multivarijatne logističke regresijske analize, prilikom čega je definiran omjer izgleda (OR), 95% CI i p-vrijednost. Analiza ROC krivulje korištena je za procjenu performansi BIA-e i određivanje graničnih vrijednosti. Log-rank test i Kaplan-Meierova krivulja korišteni su za analizu ishoda. Razina značajnosti određena je kao  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. OPĆE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

U studiju je bilo uključeno ukupno 106 bolesnika, od čega 16 (15%) žena i 84 muškarca (85%). Prosječna dob bila je  $59 \pm 9,5$  godina (57- 61), bez statistički značajne razlike među spolovima ( $t=0,344$ ,  $p=0,731$ ). Prema vrijednostima ITM-a, žene su u prosjeku imale urednu, a muškarci prekomjernu tjelesnu težinu te je aritmetička sredina ITM-a muškaraca bila za  $4,2 \text{ kg/m}^2$  veća nego kod žena ( $t=3,2$ ;  $p=0,002$ ). Demografske karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 8.

**Tablica 8.** Demografske karakteristike ispitanika

Varijable		p
Spol, n (%)		
Žene/muškarci	16/84 (15/85)	
Dob (godine)		
Cijela skupina	$59 \pm 9,5$ (57-61)	
Žene	$59,3 \pm 8,9$	0,731*
Muškarci	$58,4 \pm 12,6$	
Tjelesna težina (kg)		
Žene	$65,8 \pm 14$	
Muškarci	$91 \pm 17$	
Tjelesna visina (cm)		
Žene	$166 \pm 4,2$	
Muškarci	$179,8 \pm 7,3$	
ITM ( $\text{kg/m}^2$ )		
Cijela skupina	$27,5 \pm 5,3$ (26,4-28,5)	
Žene	$23,8 \pm 4,8$ (21-26)	0,002*
Muškarci	$28 \pm 5,1$ (27-29)	

Kratice: ITM: indeks tjelesne mase; \*t test za nezavisne uzorke

Glede etiologije ciroze jetre, većina bolesnika pripadala je skupini sa etiličnom cirozom (83%). Također je najveći udio ispitanika imao dekompenziranu cirozu (CTP B i C) s udjelom od 79%, dok je manja skupina pripadala kompenziranoj cirozi (CTP A) s udjelom od 21%. Portalna encefalopatija bila je najčešća prethodno manifestirana komplikacija dekompenzirane jetrene bolesti. U trenutku uključivanja u studiju oko dvije trećine bolesnika imalo je ascites, a više od trećine edeme nogu, zbog čega je 58% ispitanika koristilo diuretsku terapiju.

U tablici 9 prikazane su kliničke karakteristike ispitanika, a u tablici 10 njihovi biokemijski parametri.

**Tablica 9.** Kliničke karakteristike ispitanika

<b>Varijable</b>	<b>N (%)</b>
<b>Etiologija</b>	
Etilična	87 (83)
Kronična HBV infekcija	3 (3)
Kronična HCV infekcija	11 (10,5)
Metaboličke bolesti	1 (1)
NAFLD	4 (3,8)
Autoimune bolesti	0 (0)
Ostalo	7 (6,7)
<b>Prethodne komplikacije</b>	
Nema	31 (30)
Portalna encefalopatija	55 (53)
Ascites	18 (17)
Varicealno krvarenje	18 (17)
<b>Diuretici</b>	
Da	61 (58)
<b>Ascites</b>	
0	32 (30,8)
1	25 (24)
2	18 (17,3)
3	29 (27,9)
<b>Edemi nogu</b>	
0	60 (57,1)
1	21 (20)
2	21 (20)
3	3 (2,9)
<b>Child Turcotte Pugh skor</b>	
A	22 (21,2)
B	36 (34,6)
C	46 (44,2)

Napomena: Pojedini bolesnici su imali više etiologija bolesti pa suma nije jednaka ukupnom broju bolesnika.

Kratice: HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, NAFLD: nealkoholna masna bolest jetre.

**Tablica 10.** Prikaz biokemijskih varijabli

<b>Varijable</b>	<b>Q1-Q3; min-max</b>
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	110.5 (74.5-151; 26-299)
INR	1.47 (1.28-1.83; 0.61-4.5)
Albumini (g/L)	30.3 (26-35; 18-48)
Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	45 (26.5-92; 6-457)
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	69 (59-85; 27-305)
Natrij (mmol/L)	136.5 (134-139; 117-144)
Kalij (mmol/L)	4 (3.7-4.4; 2-6)
MELD skor	15 (11-19; 7-42)
MELD- sarkopenija skor	22 (15-27; 1-43)

Kratice: INR: internacionalni normalizirani omjer, MELD: Model za završni stadij bolesti jetre.

#### 4.2. KORELACIJA METODA BIA I MSCT U DIJAGNOSTICI SARKOPENIJE

Svim bolesnicima su učinjeni BIA i MSCT abdomena u maksimalnom razmaku od tjedan dana. Aritmetičke sredine dobivenih parametara prikazane su u tablici 11.

**Tablica 11.** Prikaz parametara MSCT-a i BIA-e

<b>MSCT</b>	
L3 površina ( $\text{cm}^2$ )	152 $\pm$ 32 (146-159)
TV (cm)	178 $\pm$ 8,7 (176-179)
TV ( $\text{cm}^2$ )	3,16 $\pm$ 0,3 (3,1-3,2)
L3 SMI ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	47,9 $\pm$ 8,9 (46,3 49,7)
<b>BIA</b>	
SMM (kg)	35,8 $\pm$ 9 (34-37)
SMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	11,3 $\pm$ 2,4 (10,8-11,7)
ECW (kg)	19,9 $\pm$ 3,6 (19-21)
ICW (kg)	26,9 $\pm$ 6,7 (25,6-28)
TBW (kg)	47,2 $\pm$ 10,1 (45,3-49)
FFM (kg)	66 $\pm$ 12,8 (63,6-68,4)
PA ( $^\circ$ )	4,8 $\pm$ 0,89 (4,6-5)

Kratice: L3: treći lumbalni kralježak; TV: tjelesna visina; TT: tjelesna težina, PA: fazni kut SMI: indeks skeletne mišićne mase; SMM: skeletna mišićna masa, FFM: bezmasna masa ECW: ekstracelularna voda; ICW: intracelularna voda; TBW: ukupna količina vode u tijelu

Kako bi ustanovili postoji li povezanost metode BIA s referentnom metodom (L3-SMI) izračunali smo korelaciju BIA parametara s L3-SMI u cijeloj kohorti, ali i nakon podjele na skupinu bez ili s blagim ascitesom/perifernim edemima (gradus 0 ili 1) te na skupinu s umjerenim/ teškim ascitesom ili perifernim edemima (gradus 2 ili 3).

Većina BIA parametara pokazala je statistički značajnu korelaciju s L3-SMI (tablica 12). Pronašli smo naj snažnije korelacije za SMM, SMI i FFM s L3-SMI u skupini bez ili s blagim ascitesom/perifernim edemima (tablica 12). Korelacija u navedenoj skupini bila je dobra za SMM i FFM ( $R = 0,498$  i  $R = 0,434$ ), odnosno umjerena za SMI ( $R = 0,614$ ). Što se tiče PA, pronašli smo dobru korelaciju u cijeloj kohorti ( $R = 0,571$ ) i u skupini bolesnika bez ili s blagim ascitesom/ perifernim edemima ( $R = 0,524$ ). Ta se korelacija, međutim, pokazala još snažnijom u skupini bolesnika s umjerenim ili teškim ascitesom/ perifernim edemima ( $R = 0,676$ ) (tablica 12).

**Tablica 12. Korelacija BIA parametara s L3-SMI**

	<b>R (p)</b>		
	<b>Ukupno</b>	<b>Ascites/Periferni edemi</b>	
		<b>Gradus 0 i 1</b>	<b>Gradus 2 i 3</b>
SMM	0,443 (<0.001)	0,498 (<0.001)	0,390 (0.007)
SMI	0,525 (<0.001)	0,614 (<0.001)	0,470 (0.001)
FFM	0,404 (<0.001)	0,434 (0.003)	0,418 (0.004)
PA	0,571 (<0.001)	0,524 (<0.001)	0,676 (<0.001)

Kratice: SMM: skeletna mišićna masa; SMI: indeks skeletne mišićne mase; FFM: bezmasna masa; PA: fazni kut

#### **4.3. DIJAGNOSTIČKE PERFORMANSE METODE BIA U DIJAGNOSTICI SARKOPENIJE**

Prema vrijednostima L3-SMI, ukupno 56 pacijenata (53%) klasificirano je kao sarkopenično korištenjem Carey kriterija. Raspodjela pacijenata prema spolu nije pokazala značajnu razliku u odnosu na prisustvo sarkopenije ( $X^2 = 0,277$ ;  $p = 0,599$ ). Također, nismo dokazali statistički značajnu razliku u dobi ispitanika u odnosu na prisustvo sarkopenije ( $t = 1,66$ ;  $p = 0,100$ ). Pronašli smo značajno više vrijednosti SMM, SMI, FFM i PA u bolesnika bez sarkopenije, u odnosu na skupinu bolesnika sa sarkopenijom ( $t = 3,33$ ,  $p = 0,001$ ;  $t = 4,4$ ,  $p < 0,001$ ;  $t = 2,9$ ,  $p = 0,005$  odnosno  $t = 5,2$ ,  $p < 0,001$ ). Distribucija bolesnika prema spolu, dobi i BIA parametrima s obzirom na prisustvo sarkopenije prikazana je u tablici 13.

**Tablica 13.** Distribucija ispitanika prema spolu, dobi i BIA parametrima s obzirom na prisustvo sarkopenije definirane referentnom metodom L3-SMI.

	Sarkopenija prema L3-SMI		p
	Ne (n=49)	Da(n=56)	
Spol; n( %)			0,599*
M	43(88)	46 (82)	
Ž	6 (12)	10(18)	
Dob (godine)	57,6 ± 9,3 (36-77)	60.4 ± 9.6 (43-85)	0,100**
BIA parametri			
SMM	38,8 ±8,8 (23-56)	33,2±8,4 (17,4-57,4)	0.001**
SMI	12,3 ± 2,3 (8,4-17,3)	10,4 ±2,1 (6,7-18)	<0,001
ECW	21±3,5 (13-30)	19±3,4 (11-26)	0,003
ICW	29±6,6 (17-42)	25±6 (13-43)	0,002
TBW	50,8±9,6 (32-70)	44±9,6 (24-69)	<0,001**
FFM	69,6±12 (43,6-90,5)	62,7±12,6 (34-87)	0,005
PA	5,3 ±0,62 (3,6-6,6)	4,45 ±0,94 (2,6-6,5)	<0,001**

Kratice: SMM: skeletna mišićna masa; SMI: indeks skeletne mišićne mase; FFM: bezmasna masa; ECW: ekstracelularna voda; ICW: intracelularna voda, TBW: ukupna količina vode u tijelu; PA: fazni kut; \*hi2 test; \*\*t -test za nezavisne uzorke

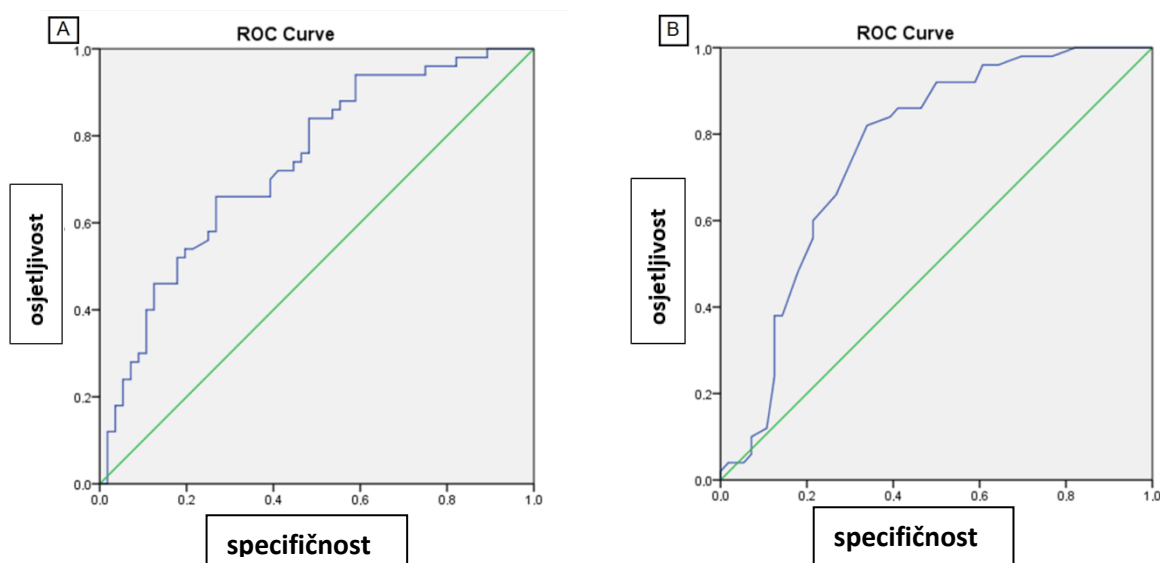
Koristeći L3-SMI kao referentnu metodu, nadalje smo analizirali performanse BIA parametara u detekciji sarkopenije pomoću ROC-krivulje (tablica 14). Utvrdili smo graničnu vrijednost od 11,1 kg/m<sup>2</sup> za BIA-SMI ( Se 73%, Sp 66%, AUROC 0,737, 95% CI (0,643–0,831), p < 0,001) i graničnu vrijednost od 5,05° za PA (Se 79%, Sp 60%, AUROC 0,76, 95% CI (0,669–0,855), p < 0,001). Slika 26 prikazuje ROC krivulje BIA-SMI (A) i PA (B) za otkrivanje sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre.

**Tablica 14a.** Granične vrijednosti BIA parametara za detekciju sarkopenije kod oba spola koristeći L3-SMI (kriteriji po Careyu) kao referentnu metodu.

	Area (SE)	95% CI	P	Sp (%)	Se (%)	Granična vrijednost
SMM	0.679 (0.052)	0.577-0.781	0.002	62	66	36.5
SMI	0.737 (0.048)	0.643-0.831	<0.001	66	73	11.1
ECW	0.648 (0.053)	0.544-0.752	0.009	58	61	20.15
ICW	0.665	0.562-0.768	0.003	62	66	27.25

	(0.053)					
TBW	0.690 (0.051)	0.590-0.790	0.001	60	64	48.2
FFM	0.646 (0.053)	0.542-0.750	0.010	58	59	66.8
PA	0.762 (0.048)	0.669-0.855	<0.001	60	79	5.05

Kratice: SMM: skeletna mišićna masa; SMI: indeks skeletne mišićne mase; FFM: bezmasna masa; ECW: ekstracelularna voda; ICW: intracelularna voda, TBW: ukupna količina vode u tijelu; PA: fazni kut



**Slika 26a.** Učinkovitost BIA parametara u detekciji sarkopenije. ROC krivulje za BIA-SMI (A) uz AUROC 0.737 i PA (B) uz AUROC od 0,762. Zelena linija: slučajna prilika, plava linija: prediktivni model. AUROC: površina ispod krivulje operativnih karakteristika prijammika

S obzirom na to da je u našoj kohorti velik udio ispitanika muškog spola, definirali smo i granične vrijednosti BIA parametara (SMI i PA) u skupini muškaraca, te smo predložili istovjetnu vrijednost kao u cijeloj kohorti za PA od 5.05° (Se 74%, Sp 64%), i nešto višu graničnu vrijednost za SMI od 11.6 kg/m<sup>2</sup> (Se 76%, Sp 61%) (Tablica 14b, Slika 26b).

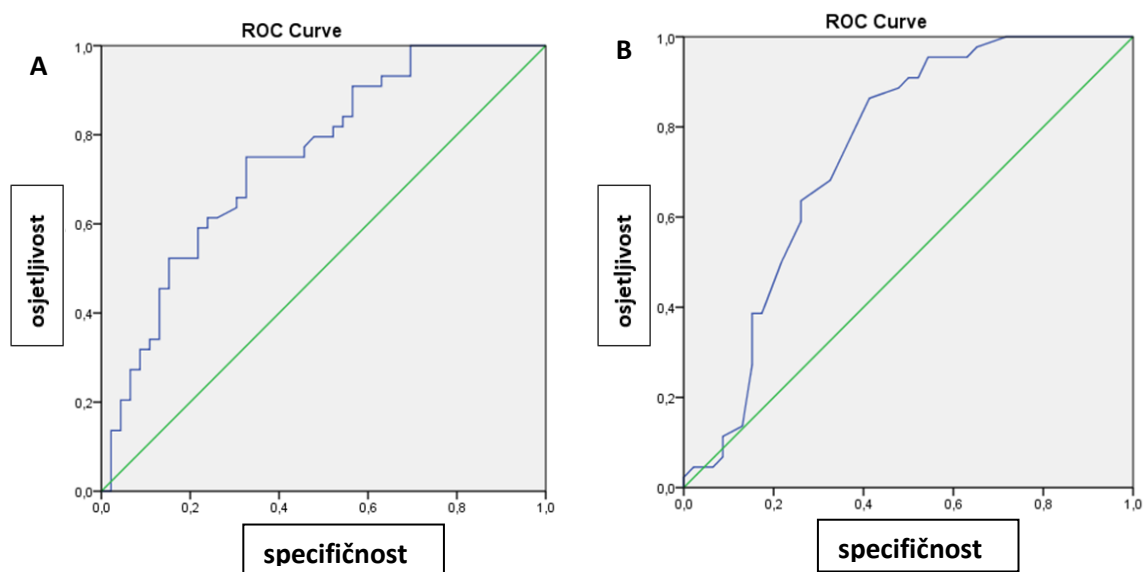
Također smo predložili granične vrijednosti BIA parametara (SMI i PA) koristeći kriterije po Lisi Martin za L3-SMI kao referentnu metodu, te smo za istu graničnu vrijednost kao pri korištenju Careyjevih kriterija (11.1kg/m<sup>2</sup>) dobili znatno nižu osjetljivost (64%) i specifičnost (55%). Za istovjetni PA od 5.05° također smo dobili lošije performanse (Se 73% i Sp 53%) (Tablica 14c, Slika 26c).



**Tablica 14b.** Granične vrijednosti BIA parametara za detekciju sarkopenije kod osoba muškog spola koristeći L3-SMI (kriteriji po Careyu) kao referentnu metodu.

	Area (SE)	95% CI	p	Sp (%)	Se (%)	Granična vrijednost
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.749 (0.051)	0.65-0.85	<0.001	61	76	11.6
				75	67	11.1
PA (°)	0.743 (0.05)	0.64-0.85	<0.001	64	74	5.05

Kratice: SMI: indeks skeletne mišićne mase; PA: fazni kut; CI:interval pouzdanosti; Sp:specifičnost; Se:osjetljivost

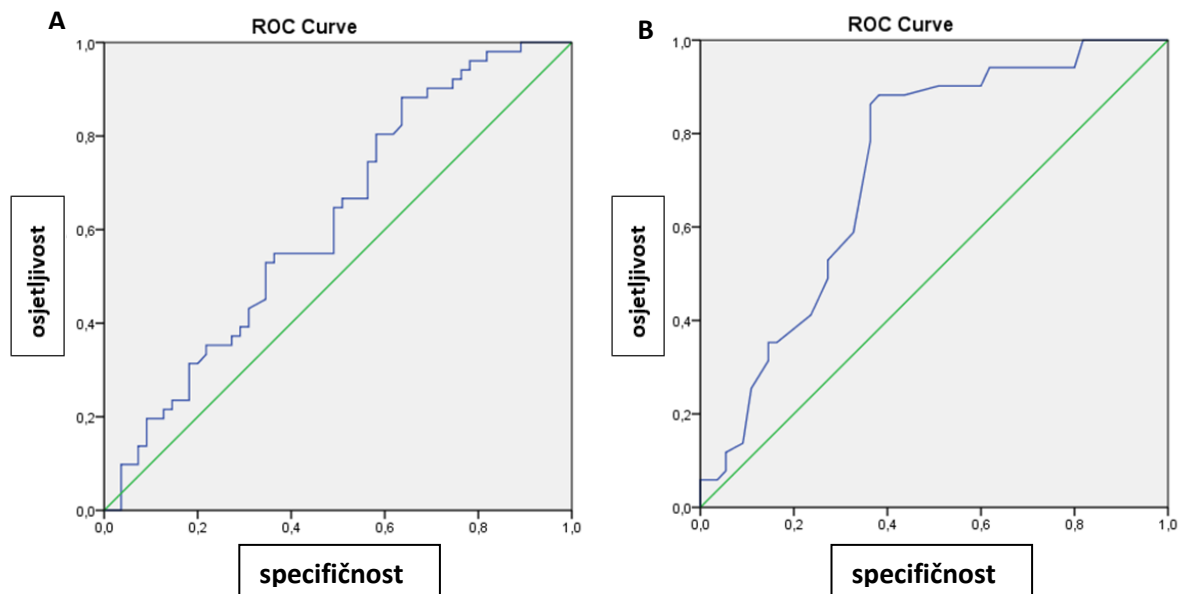


**Slika 26b.** Učinkovitost BIA parametara u detekciji sarkopenije kod osoba muškog spola. ROC krivulje za BIA-SMI (A) uz AUROC 0.749 i PA (B) uz AUROC od 0,743. Zelena linija: slučajna prilika, plava linija: prediktivni model. AUROC: površina ispod krivulje operativnih karakteristika prijavnika

**Tablica 14c.** Granične vrijednosti BIA parametara za detekciju sarkopenije koristeći L3-SMI (kriteriji po Martin L.) kao referentnu metodu.

	Area (SE)	95% CI	p	Sp (%)	Se (%)	Granična vrijednost
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.618 (0.05)	0.51-0.72	0.036	55	64	11.1
PA (°)	0.726 (0.05)	0.63-0.82	<0.001	59	67	4,95
				53	73	5,05

Kratice: SMI: indeks skeletne mišićne mase; PA: fazni kut; CI:interval pouzdanosti; Sp:specifičnost; Se:osjetljivost



**Slika 26c.** Učinkovitost BIA parametara u detekciji sarkopenije koristeći L3-SMI kao referentnu metodu (kriteriji po Martin L.). ROC krivulje za BIA-SMI (A) uz AUROC 0.618 i PA (B) uz AUROC od 0,726. Zelena linija: slučajna prilika, plava linija: prediktivni model. AUROC: površina ispod krivulje operativnih karakteristika prijavnika

Daljnju analizu na cjelokupnoj kohorti ispitanika provodili smo koristeći L3-SMI kao referentnu metodu uz pridržavanje Careyjevih kriterija .

Nakon što smo podijelili bolesnike u dvije skupine prema prethodno dobivenim граниčnim vrijednostima BIA parametara, analizirali smo njihovu povezanost sa sarkopenijom (L3-SMI) i proveli univarijantnu logističku regresijsku analizu. Koristeći predložene BIA SMI граниčne vrijednosti, postotak pacijenata sa sarkopenijom u našoj kohorti iznosio je 39%.

Utvdili smo da je udio bolesnika s  $BIA-SMI \leq 11,1 \text{ kg/m}^2$  bio 2,2 puta veći u skupini bolesnika sa sarkopenijom nego u bolesnika bez sarkopenije ( $X^2 = 14,9$ ;  $p < 0,001$ ). Vjerojatnost pojave sarkopenije u skupini ispitanika s  $BIA-SMI \leq 11,1 \text{ kg/m}^2$  bila je 5,3 puta veća od vjerojatnosti pojave u skupini s  $BIA-SMI > 11,1 \text{ kg/m}^2$  (OR 5,3, 95% CI ( 2,3-12),  $p < 0,001$ ). Rezultati svih ispitivanih varijabli sustavno su prikazani u tablici 15.

Proveli smo i multivarijantnu logističku regresijsku analizu koristeći BIA parametre i otkrili da su SMI i PA statistički značajno povezani s pojavom sarkopenije ( $p = 0,002$  i  $p < 0,001$ ) (tablica 16).

**Tablica 15.** Povezanost BIA parametara sa sarkopenijom i rezultati univarijatne logističke regresije

	Sarkopenija		ukupno	$\chi^2$ ;p*	OR (95%CI)	p**
	da	ne				
<b>SMM BIA</b>				7,3; 0,007	3,2 (1,4-7)	0,004
≤ 36.5	37 (66)	19 (38)	56 (53)			
>36.5+	19 (34)	31 (62)	50 (47)			
<b>SMI BIA</b>				14,9;<0,001	5,3(2,3-12)	<0,001
≤ 11.1	41 (73)	17 (34)	58			
>11.1+	15 (27)	33 (66)	48			
<b>PA BIA</b>				14,9;<0,001	5,5 (2,3-13)	<0,001
≤ 5.05	44 (79)	20 (40)	64			
>5.05+	12 (21)	30 (60)	42			
<b>TBW BIA</b>				5,3;0,021	2,7 (1,2-6)	0,012
≤ 48.2	36 (64)	20 (40)	56			
>48.2+	20 (36)	30 (60)	50			
<b>FFM BIA</b>				2,4;0,12	1,98(0,91-4,3)	0,083
≤66.8	33 (59)	21 (42)	54			
>66.8+	23 (41)	29 (58)	52			
	56	50				

Kratice: SMM: skeletna mišićna masa; SMI: indeks skeletne mišićne mase; FFM: bezmasna masa; TBW: ukupna količina vode u tijelu; PA: fazni kut; \* $\chi^2$  test;\*\*logistička regresija, + referentni nivo.

**Tablica 16.** Multivarijantna logistička regresija za pojavnost sarkopenije.

	Sarkopenija		P
	da	ne	
<b>SMI</b>			0,002
≤ 11.1	41 (73)	33 (66)	
>11.1	15 (27)	17 (34)	
<b>TBW</b>			0,501
≤ 48.2	36 (64)	20 (40)	
>48.2	20 (36)	30 (60)	
<b>FFM</b>			0,064
≤66.8	33 (59)	21 (42)	
>66.8	23 (41)	29 (58)	

PA			<0,001
≤ 5.05	44 (79)	20 (40)	
>5.05	12 (21)	30 (60)	

Kratice: SMI: indeks skeletne mišićne mase; TBW: ukupna količina vode u tijelu; FFM: bezmasna masa; PA: fazni kut

Stoga smo dodatno proveli i bivarijantnu logističku regresijsku analizu za pojavu sarkopenije koristeći isključivo parametre SMI i PA (tablica 17). Utvrdili smo da je vjerojatnost pojave sarkopenije u skupini ispitanika sa  $SMI \leq 11,1 \text{ kg/m}^2$  4,5 puta veća nego u skupini ispitanika sa  $SMI > 11,1 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,001$ ), a vjerojatnost pojave sarkopenije u skupini ispitanika s  $PA \leq 5,05^\circ$  je 4,7 puta veća nego u skupini ispitanika s  $PA > 5,05^\circ$  ( $p = 0,001$ ).

**Tablica 17.** Bivarijantna logistička regresija za pojavnost sarkopenije.

	Sarkopenija		p	OR (95% CI)
	Da	ne		
SMI			0,001	4,5 (1,9-11)
≤11,1	41 (73)	17 (34)		
>11,1	15 (27)	33 (66)		
PA			0,001	4,7 (1,9-11,6)
≤ 5,05	44 (79)	20 (40)		
>5,05	12 (21)	30 (60)		

Kratice: SMI: indeks skeletne mišićne mase; PA: fazni kut; OR: omjer rizika; CI: interval pouzdanosti

Osim toga, odredili smo dihotomizirane granične vrijednosti optimizirane za osjetljivost i specifičnost kako bismo predložili kriterije za uključenje i isključenje sarkopenije. Uključni kriterij za SMI iznosio je:  $\leq 9,9 \text{ kg/m}^2$  (Sp 88%, 95% CI (64-100); Se 41%, 95% CI (32-75); PPV 79%, 95% CI (50-100); NPV 57% , 95% (CI 41-77);  $p=0,002$ ). Isključni kriterij za SMI iznosio je  $> 13,02 \text{ kg/m}^2$  (Se 91%, 95% CI (68-100); Sp 30%, 95% CI (17-49); PPV 59%, 95% CI (44-78) i NPV 75%, 95% CI (42-100),  $p < 0,012$ ).

#### 4.4. MELD- SARKOPENIJA SKOR

Medijan MELD skora iznosio je 15 (Q1– Q3: 11–19; min–max: 7–42). Nismo pronašli statistički značajnu razliku u pogledu MELD rezultata između ispitanika sa i bez sarkopenije ( $Z = 0,415$ ;  $p = 0,678$ ). Medijan MELD- sarkopenije u skupini bez sarkopenije bio je 18 (Q1–

Q3: 12–24; min–max: 7–42), a u skupini sa sarkopenijom 24 (Q1–Q3: 20–29; min–max : 8–43). Postojala je statistički značajna razlika u rezultatima MELD- sarkopenije između skupina bez i sa sarkopenijom ( $Z = 4,0$ ;  $p < 0,001$ ).

#### 4.5. ISHODI BOLESNIKA

Kao što je prethodno navedeno, nepovoljni ishod definiran je kao smrt ili OTJ. Prosječno ukupno preživljenje bez OTJ bilo je 24, 3 mjeseca (SE: 1,5, 95% CI 21-27).

Podijelili smo pacijente u tri skupine na temelju njihovog MELD rezultata: skupina 1:  $MELD \leq 10$ , skupina 2:  $MELD 11–19$  i skupina 3:  $MELD \geq 20$ . Skupine 1 i 2 nisu se statistički značajno razlikovale u pogledu ishoda, stoga smo spojili ove dvije skupine, usporedili ih sa skupinom 3 i dobili statistički značajnu razliku: relativni rizik nepovoljnog ishoda u skupini 3 bio je 1,5 puta veći (HR 1,5, 95% CI (1,1–2),  $p = 0,017$ ) nego u skupinama 1 i 2 zajedno.

Također smo podijelili pacijente s obzirom na rezultat MELD- sarkopenije u dvije skupine ( $MELD- sarkopenija \leq 27$  i  $>27$ ) i otkrili kako je relativni rizik od neželjenog ishoda bio 1,4 puta veći (HR:1,4, 95% CI (1,1-1,7),  $p = 0,002$ ) u skupini s rezultatom MELD-sarkopenije  $\leq 27$ . Na sličan način smo kombinirali CTP skupine A i B i usporedili njihov ishod s CTP C skupinom, pronalazeći statistički značajnu razliku: relativni rizik od neželjenog ishoda u skupini CTP C bio je 1,5 puta veći (HR 1,5, 95% (CI 1,1–2,1),  $p = 0,006$ ) nego u skupinama A i B zajedno.

Otkrili smo da se rizik od neželjenog ishoda povećao za 1,06 (HR:1,06, 95% CI (1-1,1),  $p = 0,002$ ) za svaku jedinicu povećanja rezultata MELD-sarkopenije, a slično i za MELD skor (HR = 1,12, 95% CI (1,1-1,2),  $p < 0,001$ ) te CTP skor (HR = 1,7, 95% CI (1,1-2,7),  $p = 0,011$ ). Usto smo utvrdili kako je relativni rizik od neželjenog ishoda 2,2 puta veći (HR 2,2, 95% CI (1,2-4,0),  $p = 0,015$ ) u skupini bolesnika s  $BIA-SMM \leq 36,5$  kg nego u skupini s  $BIA -SMM > 36,5$  kg te 2 puta veći (HR 2, 95% CI (1,1–3,8),  $p = 0,021$ ), u skupini s  $FFM \leq 66,8$  kg nego u skupini s  $FFM > 66,8$  kg (tablica 18).

PA nije se pokazao kao značajan prediktor preživljenja, pri čemu je inicijalno korištena granična vrijednost od  $5.05^\circ$  dobivena na našoj kohorti ispitanika. Zbog navedenog smo odlučili testirati i u literaturi predložene granične vrijednosti od  $4.9^\circ$  i  $5.6^\circ$ , te ni u tom slučaju PA nije pokazao statistički značajnu povezanost s preživljenjem ( $p > 0.05$ ) (tablica 18).

**Tablica 18.** Cox regresijska analiza kliničkih ishoda bolesnika

	<b>Prosječno preživljenje (SE;95%CI)</b>	<b><math>\chi^2</math>;p</b>	<b>HR (95%CI)</b>	<b>P</b>
<b>MELD</b>				
1 (n=10)	29,2(3;23-35)	4,3; 0,114		
2 (n=38)	29,2 (2;25-24)			
3 (n=42)	22(2;18-27)	4,2; 0,041	1,4 (1-2)	0,048
MELD 1+2	29,8(2;26-34)			
MELD 3	22 (2;18-27)			
<b>CTP</b>				
		5,7; 0,058		
A(n=20)	29 (2;24-33)			
B (n=32)	29,5(2;25-34)			
C(n=38)	21 (2,5;16-26)			
CTP A+B	30,2(2;27-34)	5,6;0,017	1,5 (1-2,1)	0,022
CTP C	21 (2,5;16-26)			
<b>L3-SMI</b>				
		0,51;0,475		
1 (n=43)	28 (2;23-32)			
2 (n=48)	24 (2;20-28)			
<b>BIA-SMM</b>				
		6,1;0,014	0,421(0,205-0,864)	0,018
			2,4 (1,2-4,9)	
1 ( $\leq$ 36,5) (n=45)	22 (2;18-26)			
2 ( $>$ 36,5) (n=46)	30 (2;26-34)			
<b>BIA-SMI</b>				
1 ( $\leq$ 11.1) (n=46)	24 (2;20-28)	0,869;0,351		
2 ( $>$ 11.1) (n=45)	28(1,6;23-32)			
<b>PA</b>				
1 ( $\leq$ 5.05) (n=56)	25 (2;22-29)	0,039;0,843		
2 ( $>$ 5.05) (n=35)	26 (2;21-31)			
<b>FFM</b>				
1 ( $\leq$ 66.8) (n=44)	22 (2;18-26)	4,9;0,026	0,462 (0,229-0,935)	0,032
2 ( $>$ 66.8) (n=47)	30(2;26-34)			
			2,2 (1,07-4,4)	
<b>PA (4.9°)</b>				
1 ( $\leq$ 4.9) (n=47)	24.4 (2.2; 20-29)	0; 0.983	0.994 (0.553-1.8)	0.983
2 ( $>$ 4.9) (n=55)	23.3 (2; 19-27)			

---

**PA**1 ( $\leq 5.6$  (M);  $\leq 5.4$  (Ž))

(n=24)

21 (3; 15-27)

2 ( $> 5.6$  (M);  $> 5.4$  (Ž))

25 (1.8; 22-28)

0.77; 0.380

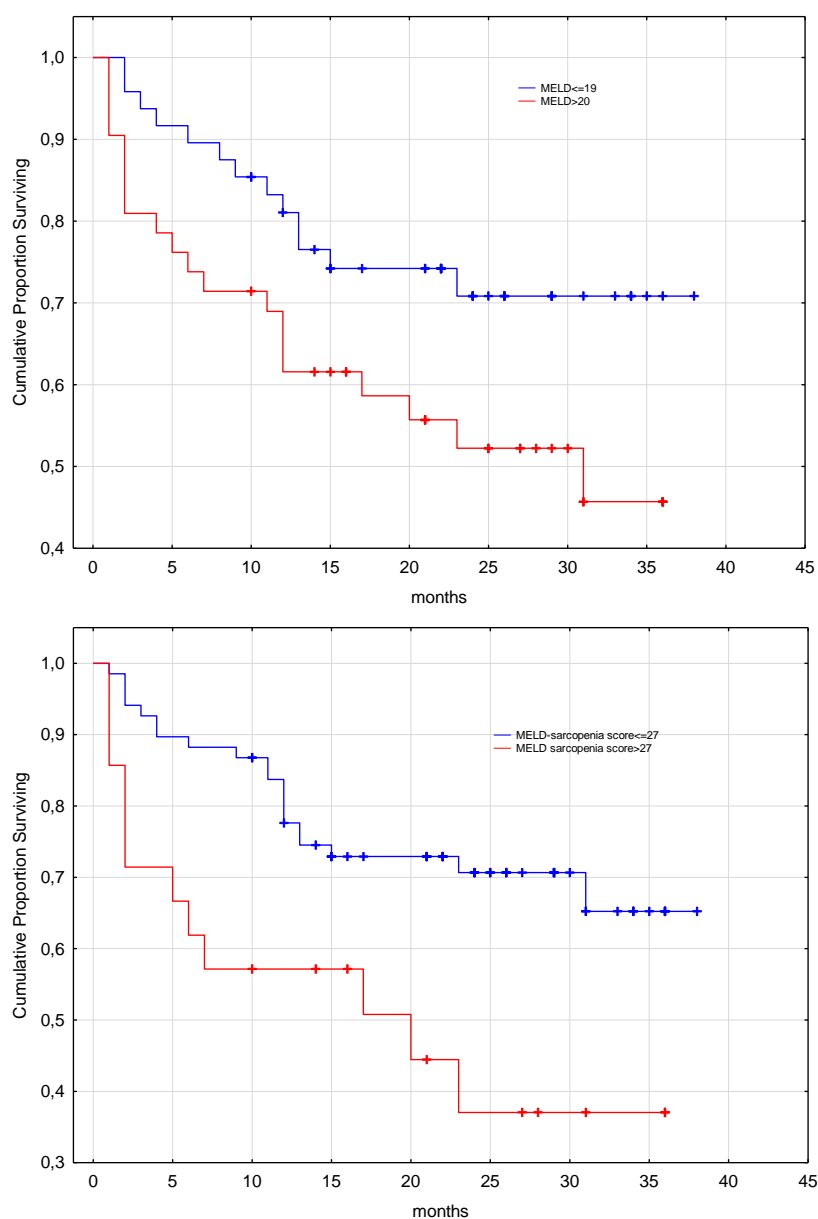
0.753 (0.4-1.4)

(n=78)

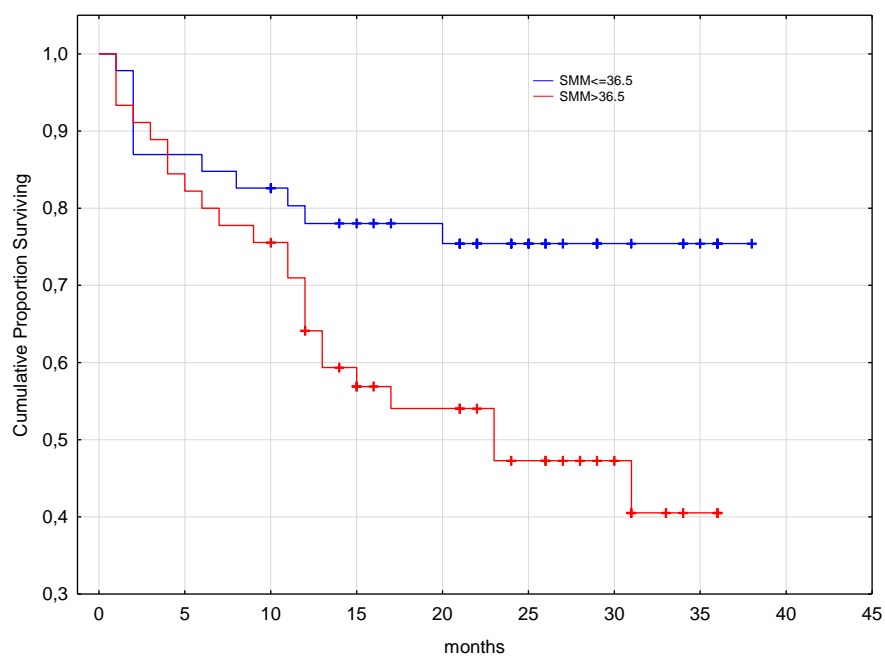
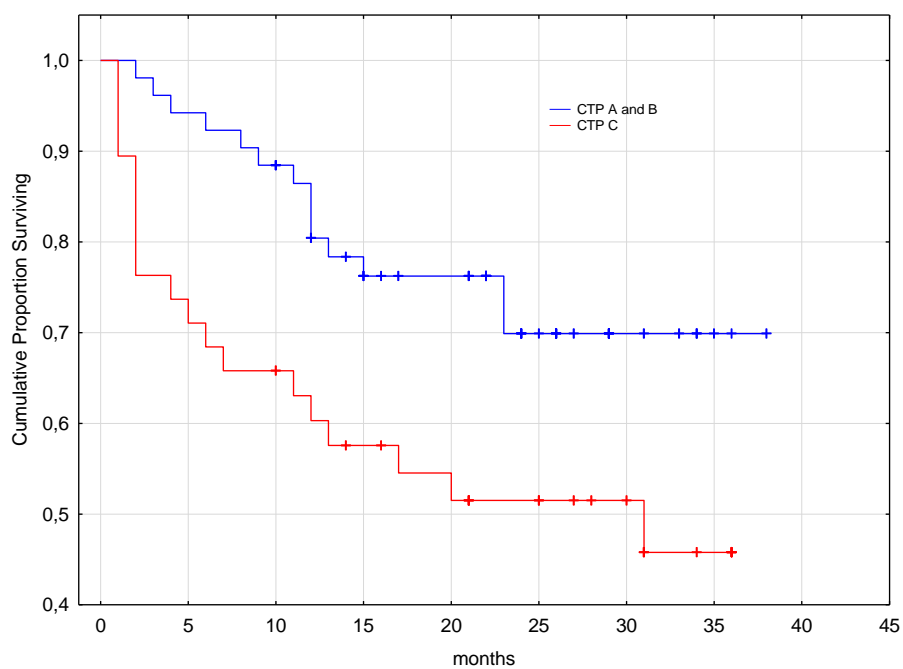
0.388

Log-Rank test. MELD skupina 1: MELD  $\leq 10$ , MELD skupina 2: MELD: 11-19, MELD skupina 3: MELD  $\geq 20$ . CTP: Child Tarcott Pugh; SMM: skeletna mišićna masa, SMI: indeks skeletne mišićne mase, FFM: bezmasna masa; PA: fazni kut. Sarkopenija 1: da, 2: ne

MELD skor, MELD- sarkopenija skor, CTP skor i BIA-SMM su pokazali značajan utjecaj na preživljenje u Kaplan-Meierovoj analizi (slika 27A i 27B).



**Slika 27 A.** Kaplan–Meierova analiza. Kaplan–Meier procjenjuje vjerojatnost ukupnog preživljenja bez OTJ u bolesnika prema: MELD skoru (A), MELD- sarkopenija skoru (B).



**Slika 27 B.** Kaplan–Meierova analiza preživljenja. Kaplan–Meier procjenjuje vjerojatnost ukupnog preživljenja bez OTJ u bolesnika prema: CTP klasifikaciji (C) i vrijednostima BIA-SMM (D). Kratice: CTP:Child Turcotte Pugh; SMM: skeletna mišićna masa



## **5. RASPRAVA**

Uzevši u obzir visoku prevalenciju ciroze jetre, koja perzistira usprkos 'smjeni' etioloških uzročnika s virusnih hepatitisa na NAFLD, te prihvaćajući sarkopeniju kao jednu od najčešćih komplikacija ciroze s dokazano negativnim utjecajem na mortalitet, zaključujemo kako je njena dijagnostika od velike važnosti u ovoj skupini bolesnika.

Metaanaliza objavljena 2022. godine detektirala je značajno veći rizik smrtnog ishoda (HR 2.3, 95% CI 2.01-2.63) kod bolesnika sa sarkopenijom (73). Studija je također pokazala kako je kumulativno jednogodišnje, trogodišnje i petogodišnje preživljenje za 16,8%, 17,7% i 28,9% niže kod osoba sa sarkopenijom te kako svaki porast L3-SMI za 1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> smanjuje rizik letalnog ishoda za 3% (73). Nadalje, jedna od najvećih europskih studija uključenih u navedenu metaanalizu jest prospektivno istraživanje van Vugta i suradnika, u kojem je sudjelovalo 585 bolesnika uvrštenih na listu za transplantaciju jetre, uz period praćenja od 54 mjeseca. Autori su detektirali sarkopeniju kod 43.4% bolesnika, uz dvostruko veći rizik smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike bez sarkopenije (HR 2.02, 95% CI 1.32; 3.09) (93). Druga velika europska studija provedena iste godine uključila je 711 bolesnika na listi za transplantaciju jetre, uz kraći period praćenja od 12 mjeseci. Udio bolesnika sa sarkopenijom u ovoj kohorti iznosio je 49.6% (137).

Kim TH i suradnici su 2022. godine objavili zanimljivo istraživanje u kojem su proučavali utjecaj promjene u mišićnoj masi na ishode bolesnika s cirozom jetre. Autori su ustanovili kako je promjena u mišićnoj masi (temeljem L3-SMI) u jednogodišnjem intervalu značajno povezana s razvojem komplikacija ciroze neovisno o vrijednostima CTP i MELD-Na skorova. Model  $\Delta\text{SMI}/\text{godina} ((\text{SMI nakon godinu dana} - \text{SMI pri uključenju}) / \text{SMI pri uključenju} \times 100 (\%))$  pokazao je dobre performanse u procjeni razvoja komplikacija ciroze jetre unutar prvih 6 mjeseci s graničnom vrijednosti od -2.62 (AUROC 0.817, Se 83.9%, Sp 74.5%) (138).

Guo G. i suradnici istražili su utjecaj sarkopenije i slabosti (engl. *frailty*) na ishode bolesnika s cirozom jetre. Slabost je definirana putem indeksa slabosti >0.38, a sarkopenija korištenjem za populaciju specifičnih graničnih vrijednosti temeljem L3-SMI (26). Autori su najveći rizik smrtnog ishoda pronašli u skupini bolesnika sa sarkopenijom i slabosti, u odnosu na skupine koje su imale jedan od ova dva nutritivna poremećaja, te 2.6 puta veći rizik u odnosu na skupinu bez sarkopenije i bez slabosti (26).

Iz navedenih studija, a poglavito na temelju provedenih metaanaliza, možemo sa sigurnošću tvrditi kako sarkopenija ima značajan negativan utjecaj na tijek bolesti i ishode bolesnika s cirozom jetre.

Ipak, u svakodnevnom kliničkom radu, svjedoci smo opterećenja zdravstvenog sustava i medicinskog osoblja velikim prilivom bolesnika, zbog čega se nedovoljan značaj pridaje nutritivnim poremećajima čije bi rano prepoznavanje, prevencija i liječenje moglo rezultirati značajnim benefitom na kliničke ishode bolesnika, ali i na smanjenje troškova zdravstvene skrbi. Naime, 2000. godine je procijenjeno kako je sarkopenija u SAD-u odgovorna za godišnji zdravstveni trošak od oko \$18.5 bilijuna, dok je 2019. godine prosječan godišnji trošak bolničkog liječenja osoba sa sarkopenijom iznosio oko \$40.4 bilijuna (139, 140). Ujedno, pojedinci sa sarkopenijom imali su veći rizik hospitalizacije (OR 1.95;  $p < 0.001$ ) i godišnji porast troškova od \$2315.7 po osobi u odnosu na pojedince bez sarkopenije (140). Agencije za procjenu tržišta iznijele su činjenicu kako će tržište liječenja sarkopenije koje je 2023. godine procijenjeno na vrijednost od \$3.02 bilijuna rasti do \$4.23 bilijuna 2030.godine, uz porast od 5% (141). U tom kontekstu svakako su karakteristike brzine, jednostavnosti, dostupnosti, a dakako i dijagnostičke točnosti, ključne u implementaciji nutritivne procjene u kliničku praksu.

Sarkopenija je uz malignu kaheksiju jedan od poremećaja s kojima se najčešće susrećemo i kojeg percipiramo 'na prvi pogled'. Tako je bolesnik otečena trbuha i tankih udova tipična slika dekompenzirane ciroze jetre ispod koje se krije niz patofizioloških sljedova. Jednako kao što se volumno opterećenje u vidu ascitesa i perifernih edema rigorozno pokušava kontrolirati lijekovima, a izuzev simptomatskog poboljšanja ne utječe na poboljšanje preživljenja, gubitak mišićne mase bi se jednako tako trebao prepoznati i liječiti- fizičkom aktivnosti, adekvatnim nutritivnim unosom te suplementacijom BCAA.

Iako se zlatnim standardom u dijagnostici sarkopenije smatra L3-SMI, kojeg dobivamo softverskim izračunom iz transverzalnih presjeka MSCT-a abdomena, svjesni smo kako sam proces izračuna konzumira dosta vremena te kako metoda zbog zračenja i visoke cijene nije povoljna za praćenje bolesnika. Jednaku dijagnostičku točnost kao MSCT omogućava MR abdomena. Uz kvantifikaciju mišićne mase, obje metode omogućavaju kvalitativnu procjenu mišićnog tkiva, odnosno detekciju mikro i makroskopskih promjena. Ipak, u kliničkoj praksi, MR i MSCT su neadekvatni zbog nedostupnosti i visoke cijene, a sam proces izračuna mišićne mase zahtijeva obučenosť dijagnostičara i utrošak vremena. MSCT ujedno predstavlja i izvor zračenja, dok se MR zbog nedostatka definiranih graničnih vrijednosti poglavito koristi u kontekstu kliničkih studija, a znatno manje u kliničkoj praksi. Posljednji znanstveni dosezi sigurno će rezultirati sve većim korištenjem umjetne inteligencije (AI, *engl. artificial intelligence*) u tumačenju sastava tijela retrospektivnom ili prospektivnom analizom CT-a i MR-a (142, 143).

DXA je za razliku od MSCT-a i MR-a znatno jeftinija i dostupnija metoda, ali studije su pokazale nejednake rezultate među uređajima, što otežava dijagnostiku, kao i postavljanje jasnih graničnih vrijednosti (42, 144). DXA izlaže ispitanika i ispitivača ionizirajućem zračenju, ali je doza vrlo mala (<10 mikrosiverta) (108). Druge prednosti ove metode su informacije o statusu kostiju, što je osobito bitno za stariju populaciju, kod koje nalazimo visoku prevalenciju osteopenije i osteoporoze (145). Ultrazvuk mišićnog tkiva predstavlja portabilnu, jeftinu i neinvazivnu metodu koja ispitanike ne izlaže zračenju te je pokazala dobru dijagnostičku pouzdanost pri usporedbi s DXA-om, MR-om i MSCT-om (54). Ipak, unatoč brojnim prednostima ove metode, nedostatak standardiziranih graničnih vrijednosti za sada prevenira njegovu upotrebu u kliničkoj praksi (54, 142). U konačnici, antropometrijske metode usprkos jednostavnosti i brzini ne daju adekvatan podatak o mišićnoj masi te se njihova upotreba preporuča u slučaju nedostupnosti svih drugih metoda (42).

Ogledna metoda za otkrivanje sarkopenije trebala bi biti točna, ali i dostupna, ponovljiva, pristupačna, sigurna, s mogućnošću predviđanja kliničkih ishoda (146). Postoji nekoliko prednosti metode BIA, u odnosu na MSCT, u evaluaciji sarkopenije koje bi mogle pojednostaviti i ubrzati njenu dijagnostiku u svakodnevnoj kliničkoj praksi. BIA je jeftina, prijenosna, lako dostupna metoda koja ne zrači i ne zahtijeva primjenu kontrasta. Njena se primjena može ponavljati, čime omogućava praćenje bolesnika, što je od velike važnosti kod intervencija prehrane i vježbanja.

Gonzales M.C. i suradnici u svom preglednom članku naglašavaju važnost poštivanja 'jednadžbe, uređaja, populacije i graničnih vrijednosti' (109). Iako je prethodno navedeno kako većina BIA softvera koristi Jansenovu jednadžbu, većina proizvođača pa tako i publikacija, ne navodi jednadžbe implementirane u softver, time zanemarujući njihovu esenciju jer je BIA uređaj koji ne mjeri, već indirektno izračunava sastav tijela. Također je važno napomenuti kako različiti uređaji nerijetko daju različite rezultate na istoj populaciji pa bi granične vrijednosti trebale biti specifične za svaki pojedini uređaj (147). Dodatno, velik broj studija pokazao je inkonzistentnost po pitanju graničnih vrijednosti u dijagnostici sarkopenije. Primjerice, u metaanalizi u koju je uključeno 35 studija za globalnu procjenu prevalencije sarkopenije metodom BIA, 6 studija koristilo je neadekvatne granične vrijednosti- bilo zbog neodgovarajuće populacije (tajvanske granične vrijednosti na talijanskoj populaciji) ili neodgovarajućeg uređaja (granične vrijednosti dobivene na uređaju Tanita korištene za uređaj Inbody) (45, 109). Svakako se preporuča koristiti lokalno specifične i za uređaj specifične granične vrijednosti (109).

BIA dakako, ima i svoja ograničenja, koja uključuju nepokretne i teško bolesne pacijente, osobe s amputiranim udom ili ortopedskim protezama, osobe s ICD-om ili srčanim elektrostimulatorom. Štoviše, točnost BIA-e u bolesnika s umjerenim ili teškim ascitesom/perifernim edemima predmet je rasprave među stručnjacima, budući da je ova kontroverza od posebne važnosti u bolesnika s cirozom jetre.

Prema Japanskom društvu za hepatologiju, ascites nema veliki utjecaj na procjenu sarkopenije. Ovaj se zaključak temelji na studiji koja je uključila 149 bolesnika s cirozom, u kojoj su autori pronašli jaku korelaciju ( $R = 0,72$ ) između BIA-SMI i L3-SMI, neovisno o prisutnosti ascitesa (126). Nekoliko je autora izvijestilo kako bi mjerenje indeksa skeletne muskulature gornjih udova moglo biti korisno za izbjegavanje učinka edema nogu (148, 149). Godine 2022. tajlandska studija koja je uključila 30 pacijenata s cirozom jetre i sarkopenijom procijenila je korisnost BIA-SMI u usporedbi s MSCT-om kao referencom (137). U studiju su bili uključeni samo bolesnici s ascitesom < stupnja 2, a autori su pronašli dobru korelaciju između metoda ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,002$ ). Nedostatak studije jest što je za detekciju sarkopenije korišten samo HGS, bez procjene mišićne mase (127). Mi smo također pronašli dobru korelaciju ( $R = 0,509$ ) između BIA-SMI i L3-SMI u cijeloj kohorti bolesnika, ali ta je korelacija ipak bila snažnija ( $R = 0,614$ ) u skupini bolesnika bez ili s blagim ascitesom/perifernim edemima, što ukazuje na potencijalni utjecaj preopterećenja tekućinom na mjerenje SMI (tablica 2).

Osim analize SMI, proučavali smo i PA, koji je pokazatelj integriteta i funkcionalnosti stanične membrane. Budući da viši PA predstavlja očuvan stanični integritet i veću mišićnu masu, može se koristiti kao pokazatelj sarkopenije (130). Pronašli smo dobru korelaciju između PA i L3-SMI ( $R = 0,571$ ,  $p < 0,001$ ) u cijeloj kohorti pacijenata i, neočekivano, snažniju korelaciju ( $R = 0,676$ ,  $p < 0,001$ ) u skupini pacijenata s umjerenim ili teškim ascitesom/perifernim edemima. Ruiz-Margáin A. i sur. su također opovrgnuli utjecaj ascitesa na procjenu PA u studiji koja je uključivala 136 bolesnika s cirozom jetre. Autori su naime pronašli dobru korelaciju PA s L3 SMI ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ), bez obzira na prisustvo ascitesa (130). Čini se, dakle, da volumno opterećenje utječe na izračun mišićne mase, ali ne i PA, što znači da bi za jasniju sliku svakako bilo potrebno provesti kliničke studije na većem broju ispitanika podijeljenih u skupine sa i bez ascitesa/perifernih edema.

Korelacija parametara BIA s L3-SMI također je proučavana u drugim skupinama oboljelih, uključujući kritično bolesne i pacijente s kolorektalnim karcinomom (CRC) (128, 129). Kim E.Y. i sur. proučavali su multifrekventnu BIA u 50 bolesnika s CRC-om i pronašli snažnu

korelaciju ( $r = 0,705$ ,  $p < 0,001$ ) između BIA-SMM i L3-SMI, koja je ostala značajna ( $r = 0,641$ ,  $p < 0,001$ ) i nakon prilagodbe prema dobi, tjelesnoj težini i ITM-u (128). Kim D. i sur. usporedili su metode BIA i L3-SMI na skupini 135 kritično oboljelih kirurških bolesnika i otkrili kako je korelacija ovisna o spolu bolesnika i težini edema: bila je snažnija u skupini muškaraca ( $r = 0,651$ ) te kod bolesnika s blagim edemima ( $r = 0,734$ ), u odnosu na žene ( $r = 0,584$ ) ili bolesnike s teškim edemima ( $r = 0,613$ ) (129). Međutim, najveća objavljena korelacija između BIA-SMM i MSCT-SMM utvrđena je u studiji koja je uključila 1191 zdravog ispitanika u Koreji ( $r = 0,898$ ,  $p < 0,001$ ) (71).

Kako je Sinclair M. naveo, malo je truda uloženo da se utvrdi točnost metode BIA u dijagnostici sarkopenije kod bolesnika s cirozom jetre (146). U usporedbi sa značajnim brojem azijskih istraživanja, studije provedene na bijelcima izostaju ili su predložile granične vrijednosti samo za PA ili nisu koristile L3-SMI kao referentnu metodu. Stoga smo koristeći ROC analizu predložili prve granične vrijednosti za parametre BIA u otkrivanju sarkopenije u bolesnika bijele rase s cirozom jetre, što je glavni doprinos naše studije. Odredili smo graničnu vrijednost od  $11,1 \text{ kg/m}^2$  (Se 73%, Sp 66%, AUROC 0,737, 95% CI (0,643–0,831);  $p < 0,001$ ) za BIA-SMI. Provedenom multivarijantnom logističkom regresijskom analizom utvrdili smo da je vjerojatnost pojave sarkopenije u skupini ispitanika s  $\text{BIA-SMI} \leq 11,1 \text{ kg/m}^2$  4,5 puta veća nego u skupini ispitanika s  $\text{BIA-SMI} > 11,1 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,001$ ).

Uz navedeno, izračunali smo dihotomizirane granične vrijednosti za SMI optimizirane za osjetljivost i specifičnost, kako bismo s većom pouzdanosti kategorizirali određene bolesnike u skupine sa ili bez sarkopenije. Tako smo graničnu vrijednost  $\text{SMI} \leq 9,9 \text{ kg/m}^2$  definirali kao uključni kriterij jer je ista pokazala visoku specifičnost (Sp 88%, 95% CI 64-100), a vrijednost  $>13,02 \text{ kg/m}^2$  kao isključni kriterij jer je ista pokazala visoku osjetljivost (Se 91%, 95% CI 68-100).

Također smo odredili graničnu vrijednost za PA od  $5,05^\circ$  (Se 79%, Sp 60%, AUROC 0,762, 95% CI 0,669–0,855,  $p < 0,001$ ) i koristeći multivarijantnu logističku regresijsku analizu utvrdili kako je vjerojatnost pojave sarkopenije u skupini ispitanika s  $\text{PA} \leq 5,05^\circ$  čak 4,7 puta veća nego u skupini ispitanika s  $\text{PA} > 5,05^\circ$  ( $p = 0,001$ ).

Godine 2017. skupina autora procijenila je točnost PA u dijagnostici sarkopenije (određene pomoću DEXA i HGS) na skupini od 122 muškarca s cirozom. Zanimljivo je da su autori pronašli istu vrijednost PA kao i mi ( $\leq 5,05^\circ$ ) za dijagnostiku sarkopenije s visokom osjetljivošću (131). Godine 2015. Ruiz-Margáin A. i sur. predložili su graničnu vrijednost PA od  $\leq 4,9^\circ$  koja je dobivena iz pilot studije korištenjem ROC analize (68). Dvije godine kasnije,

Belarmino G. i sur. procijenili su ovu graničnu vrijednost na kohorti od 134 muškarca s cirozom i otkrili da značajno i neovisno utječe na mortalitet (132). Godine 2021., Ruiz-Margáin A. i sur. predložili su nove granične vrijednosti PA u svojoj kohorti od 136 pacijenata s cirozom ( $\leq 5,6^\circ$  za muškarce i  $\leq 5,4^\circ$  za žene), koristeći L3-SMI kao referentnu metodu (130). Nekoliko drugih autora također je predložilo različite granične vrijednosti PA ( $\leq 5,1-5,52^\circ$ ) u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (150,151). Hernández-Conde M. i sur. razvili su nomogram visokih performansi (AUROC 0,8) na temelju spola, ITM-a i PA kako bi isključili prisutnost sarkopenije u bolesnika s cirozom (152).

Različite studije procjenjivale su prevalenciju sarkopenije u bolesnika s cirozom, njezin utjecaj na kvalitetu života, vrijeme čekanja na listi za transplantaciju i ishode. U našoj, pretežno muškoj kohorti, 82% bolesnika imalo je etiličnu etiologiju, s visokom stopom dekompenzirane bolesti jetre prema CTP-u (78,8%) i MELD skor (Mdn 15, Q1–Q3: 11–19). Prema L3-SMI, ukupno 56 bolesnika (53%) klasificirano je kao sarkopenično, a kada su korištenjem BIA-SMI utvrđene granične vrijednosti od  $\leq 11,1 \text{ kg/m}^2$ , taj se postotak smanjio na 39%. Ovi su rezultati slični rezultatima prevalencije iz drugih studija koje sežu od 37,5% do 57% (73,85,93,125).

Godine 2018. van Vugt J.L.A. i suradnici procijenili su važnost MELD-sarkopenija skora na 585 bolesnika s cirozom jetre koji su uvršteni u Eurotransplant registar u periodu 2007-2014. godine (93, 94). Među ispitanicima je njih 43,4% bilo sarkopenično. Autori su pronašli značajan negativan utjecaj sarkopenije na preživljenje ( $p < 0,001$ ), osobito kod osoba s MELD skorom  $\leq 15$ . Međutim, nisu pronašli dodatan benefit MELD-sarkopenija skora u odnosu na MELD skor u predikciji preživljenja bolesnika na transplantacijskoj listi (c index 0.820 vs. 0.839 za tromjesečni mortalitet) (92, 93).

U našoj kohorti, ispitanici s MELD-sarkopenija skorom  $> 27$  imali su 1,4 puta (HR: 1,4, 95% CI (1,1-1,7),  $p = 0,002$ ) veći rizik od smrtnog ishoda u usporedbi s bolesnicima s MELD-sarkopenija skorom  $\leq 27$ . Slično tome, bolesnici s MELD skorom  $\geq 20$  i CTP gradusom C imali su 1,5 (HR 1,5, 95% CI (1,1-2),  $p = 0,017$ ) i 1,5 (HR 1,5, 95% CI (1,1-2,1),  $p = 0,006$ ) puta veći relativni rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike s MELD skorom  $< 20$  ili bolesnike u skupinama CTP A i B. Zaključno, nismo pronašli nikakvu dodatnu vrijednost MELD-sarkopenija skora u odnosu na MELD skor jer je pripisani omjer rizika ovih skorova bio gotovo jednak.

U našoj kohorti od 106 bolesnika s cirozom jetre dokazali smo 2,2 puta veći rizik od smrtnosti (HR 2,2, 95% CI (1,2–4,0),  $p = 0,015$ ) u skupini bolesnika s nižom mišićnom masom

(BIA- SMM  $\leq$  36,5 kg) i dva puta veći rizik od smrtnosti (HR 2,0, 95% CI (1,1-3,8),  $p = 0,021$ ) u skupini s nižom bezmasnom masom (FFM  $\leq$  66,8 kg), čime se potvrđuje dobro poznati utjecaj skeletne mišićne mase na preživljenje bolesnika. BIA-SMM također je pokazao nepovoljan učinak na dugoročno preživljenje u Kaplan-Meier analizi (slika 3).

Tantai X. i sur. objavili su veliku meta-analizu koja je uključila 6965 pacijenata s cirozom jetre, a među kojima je 37,5% bilo sarkopeničnih. Sarkopenija je bila neovisno povezana s dvostruko većim rizikom od smrtnosti (HR 2,30, 95% CI 2,01-2,63), a stopa smrtnosti je rasla s težinom ili trajanjem sarkopenije (73). Druga meta-analiza, koju su 2017. godine objavili Kim G. i sur., uključila je 4037 pacijenata iz 20 studija (7 azijskih i 13 zapadnih), među kojima je 48% ispitanika bilo sarkopenično. Samo dvije studije su kao dijagnostičku metodu koristile BIA-u, a ostale su koristile L3-SMI ili površinu psoasa. Skupina ispitanika sa sarkopenijom imala je 1,72 puta veću smrtnost u usporedbi sa skupinom bez sarkopenije (HR 1,72, 95% CI (1,27–2,32),  $p < 0,001$ ) (125).

Cho Y.S. i sur. dokazali su na kohorti od 160 pacijenata s cirozom jetre kako su MELD skor, HVPG i sarkopenija neovisno povezani s mortalitetom s narednim omjerima rizika: 1,086, 1,076 i 1,890 (153). Topan M.M. i suradnici također su dokazali povišen rizik za razvoj ascitesa (OR 3,78, 95% CI (0,85-16,86),  $p = 0,049$ ), hepatocelularnog karcinoma (OR 9,23, 95% CI (2,42-35,16),  $p = 0,0001$ ), infekcije mokraćnog sustava (OR 4,83, 95% CI (1,77-13,22),  $p = 0,002$ ) i spontanog bakterijskog peritonitisa (OR 2,49, 95% CI (0,63-9,77),  $p = 0,03$ ) u sarkopeničnih bolesnika s cirozom jetre. U njihovoj kohorti od 201 bolesnika, osim smanjenog šestomjesečnog i jednogodišnjeg preživljenja, sarkopenija je također bila povezana s dužom hospitalizacijom i višim stopama ponovne hospitalizacije unutar 30 dana ( $p < 0,0001$ ) (85).

U svrhu poboljšanja skeletne mišićne mase, mišićne snage i fizičke izvedbe, osobama sa sarkopenijom preporučaju se prvenstveno vježbe otpora, što podrazumijeva mišićnu kontrakciju korištenjem vanjskog otpora poput bučica, utega, elastične trake ili težine vlastitog tijela (35). Ujedno se bolesnicima s malnutricijom i/ ili sarkopenijom s ITM  $< 30 \text{ kg/m}^2$ , koji imaju kalorijski unos manji od 30-35 Kcal/ kg/ dan te onima koji ne dosegnu unos proteina od 1.2g/ kg /dan (ili 1.5g/kg/dan ukoliko imaju sarkopeniju) ili ne toleriraju proteine životinjskog podrijetla, preporuča peroralna nutritivna nadoknada obogaćena standardnim aminokiselinama ili BCAA (u dozi 0.25 g/kg/dan). Unos BCAA se također preporuča bolesnicima s portalnom encefalopatijom, a mogu se primjenjivati u obliku granula ili gotovih formula enteralnih pripravaka (26, 27, 75).



Patofiziološki mehanizam nadoknade BCAA u liječenju encefalopatije uključuje detoksifikaciju amonijaka putem  $\alpha$ -ketoglutarata, o čemu je prethodno već bilo govora, ali i poboljšanje energetskeg metabolizma u mozgu (154). Ismaiel A i sur. proveli su metaanalizu o utjecaju BCAA na liječenje sarkopenije u koju je uključeno ukupno 1225 bolesnika s cirozom jetre. Autori su dokazali statistički značajno poboljšanje SMI (p 0.015) i MAMC-a (p 0.011), ali ne i HGS-a i TSF-a (155). Slične rezultate u vidu poboljšanja mišićne mase, ali ne i masnog tkiva, dokazali su Konstantis G. i sur. u metaanalizi koja je uključila 20 RTC-ova (156). Autori su dokazali benefite BCAA u vidu povećanja ITM-a, koncentracije albumina, smanjenja ozbiljnih komplikacija ciroze, ali ne i njihov blagotvorni utjecaj na mortalitet (156). Glede nadoknade hidroksimetilbutirata (HMB-a), ne postoje jasni dokazi njegova benefita, pa tako ni indikacije za primjenom kod bolesnika s cirozom jetre (75).

Osim savjetovanja o prehrani i tjelesnoj aktivnosti te primjeni nutritivnih pripravaka, kliničar u ovoj specifičnoj skupini bolesnika treba biti upoznat i sa socijalnom dinamikom njegove okoline. Suradljivost bolesnika također je od presudne važnosti, zbog čega je bitno ostvariti dobar transfer i kontratransfer koji potom rezultiraju odnosom povjerenja i vode ka uspješnijim kliničkim ishodima. Kako bi proces nutritivne procjene, savjetovanja i liječenja bio učinkovit od velike je važnosti redovno kliničko praćenje, edukacija bolesnika, holistički pristup te multidisciplinarna suradnja cjelokupnog medicinskog osoblja.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. BIA parametri dobro koreliraju s metodom L3-SMI kod bolesnika s cirozom jetre
2. Predložena granična vrijednost za detekciju sarkopenije kod bolesnika bijele rase s cirozom jetre iznosi  $\leq 11,1$  kg/m<sup>2</sup> za BIA-SMI
3. Predložena granična vrijednost za detekciju sarkopenije kod bolesnika bijele rase s cirozom jetre iznosi  $\leq 5,05^\circ$  za PA
4. Smanjena skeletna mišićna masa povećava rizik negativnih kliničkih ishoda (smrt ili OTJ)
5. MELD-sarkopenija skor ne pokazuje bolju prognostičku vrijednost od MELD skora

## **7. SAŽETAK**

**Uvod:** Bioelektrična impedancija (BIA, engl. *bioelectrical impedance analysis*) je metoda procjene sastava tijela. Cilj istraživanja bio je utvrditi njenu točnost u detekciji sarkopenije u bolesnika s cirozom jetre. Kao referentna metoda korišten je indeks skeletnog mišićnog tkiva (SMI, engl. *skeletal muscle index*) na razini trećeg lumbalnog kralješka (L3-SMI) dobiven korištenjem višeslojne kompjutorizirane tomografije.

**Ispitanici i metode:** Bolesnici s cirozom jetre uključeni su u razdoblju od listopada 2019. do ožujka 2022. te su praćeni do siječnja 2023. Njihovi BIA parametri uspoređeni su s vrijednostima L3-SMI te su korištenjem ROC (engl. receiver operating characteristic curve) analize predložene granične vrijednosti BIA parametara u detekciji sarkopenije. Temeljem dobivenih kliničkih karakteristika analizirani su i ishodi bolesnika.

**Rezultati:** Uključeno je ukupno 106 bolesnika. Pronašli smo značajnu korelaciju između BIA parametara i L3-SMI. Odredili smo granične vrijednosti od  $\leq 11,1$  kg/m<sup>2</sup> za BIA-SMI (Se 73%, Sp 66%, AUROC 0,737,  $p < 0,001$ ) i  $\leq 5,05^\circ$  za PA (Se 79%, Sp 60%, AUROC 0,762,  $p < 0,001$ ) u detekciji sarkopenije. Relativni rizik od smrti bio je 2,2 puta veći u bolesnika sa skeletno-mišićnom masom (SMM, engl. *skeletal muscle mass*)  $\leq 36,5$  kg. SMM je ujedno pokazao značajnu povezanost s ishodima u Kaplan-Meierovoj analizi.

**Zaključak:** Ova neinvazivna i jednostavna metoda, koja je pokazala dobre dijagnostičke mogućnosti i vrlo dobro predviđanje ishoda, mogla bi ispuniti potrebu za brzim i pristupačnim otkrivanjem sarkopenije u bolesnika s cirozom jetre.

## **8. SUMMARY**

## **DETECTION OF SARCOPENIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS USING THE BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS**

**Background:** Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a body composition assessment method. We aimed to determine its accuracy in the detection of sarcopenia in patients with liver cirrhosis (LC), using skeletal muscle index (SMI) at the level of third lumbar vertebra (L3-SMI) obtained using the multislice computed tomography as the reference method.

**Patients and methods:** Patients with LC were enrolled in the period October 2019–March 2022 and follow-ups were conducted until January 2023. Their BIA parameters were compared against L3-SMI, and BIA cut-off values were proposed using AUROC analysis. Patients underwent outcome analysis based on obtained clinical characteristics.

**Results:** A total of 106 patients were included. We found a fair correlation between BIA parameters with the L3-SMI. We determined cut-off values of  $\leq 11.1$  kg/m<sup>2</sup> for BIA-SMI (Se 73%, Sp 66%, AUROC 0.737,  $p < 0.001$ ) and  $\leq 5.05^\circ$  for phase angle (PA) (Se 79%, Sp 60%, AUROC 0.762,  $p < 0.001$ ) in the detection of sarcopenia. The relative risk of death was 2.2 times higher in patients with skeletal muscle mass (SMM)  $\leq 36.5$  kg. SMM was significantly associated with outcome in Kaplan–Meier analysis.

**Conclusion:** This non-invasive and simple method that showed fair performances and a very good outcome prediction could provide for the unmet need for fast and affordable detection of sarcopenia in patients with LC and should be further evaluated.

## **9. POPIS LITERATURE**



1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):245-66.
3. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, i sur. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516-537.
4. WHO. WHO mortality database [Internet]. WHO [preuzeto 15.06.2024.]. Dostupno na: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/cirrhosis-of-the-liver>
5. Baglieri J, Brenner DA, Kisseleva T. The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1723.
6. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, i sur. The Global Burden of Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):1978-1991.
7. Younossi Z, Golabi P, Paik JM, i sur. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2023;77:1335–1347.
8. Zeng DY, Li JM, Lin S, i sur. Global burden of acute viral hepatitis and its association with socioeconomic development status, 1990-2019. *J Hepatol*. 2021;75:547–556.
9. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019;65:37-55.
10. Engelmann C, Clària J, Szabo G, i sur. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66.
11. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974.
12. Grgurevic I, Madir A, Trkulja V, i sur. Assessment of clinically significant portal hypertension by two-dimensional shear wave elastography. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(6):e13750.
13. Podrug K, Trkulja V, Zelenika M, i sur. Validation of the New Diagnostic Criteria for Clinically Significant Portal Hypertension by Platelets and

- Elastography. *Dig Dis Sci.* 2022;67(7):3327-3332.
14. Baumgartner K, Cooper J, Smith A, i sur. Liver Disease: Cirrhosis. *FP Essent.* 2021;511:36-43.
15. Čustović F. Anamneza i fizikalni pregled-uvod u osnovne kliničke vještine. 2. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2009.
16. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(12):759-770.
17. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, i sur. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11567-11583.
18. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2877.
19. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.
20. Duvnjak M, i sur. Ultrazvuk abdomena. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
21. Han SK, Kim MY, Kang SH, i sur. Application of ultrasound for the diagnosis of cirrhosis/portal hypertension. *J Med Ultrason (2001).* 2022;49(3):321-331.
22. Maruyama H, Yokosuka O. Ultrasonography for Noninvasive Assessment of Portal Hypertension. *Gut Liver.* 2017;11(4):464-473.
23. Sharma C, Cococcia S, Ellis N, i sur. Systematic review: Accuracy of the enhanced liver fibrosis test for diagnosing advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1788-1802.
24. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16820-16830.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193.
27. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, i sur. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
28. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. 4. izdanje. Galen; 2012.
29. White JV, Guenter P, Jensen G, i sur. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition

- (undernutrition). *J Parenter Enter Nutr.* 2012;36:275e83.
30. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, i sur. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793e9.
31. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, i sur. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr.* 2010;29:154e9
32. Fried LP, Tangen CM, Walston J, i sur. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146e56.
33. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, i sur. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts.* 2022;15(3):321-335.
34. Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, i sur. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med.* 2022;127(3):228-237.
35. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, i sur. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(10):1148-1161.
36. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *JCSM.* 2016;7(5):512-4.
37. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(3):229-247.
38. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, i sur. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39:412–423.
39. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, i sur. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12:249–256
40. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, i sur. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(5):547-558.
41. Chen LK, Liu LK, Woo J, i sur. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.
42. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, i sur. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.

- 43.Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM i sur. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; 7: 28–36.
- 44.Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, i sur. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):898-903.
- 45.Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, i sur. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord* 2017; 16:21.
- 46.Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, i sur. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99.
- 47.Pascual-Fernández J, Fernández-Montero A, Córdova-Martínez A, i sur. Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8844.
- 48.Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646.
- 49.Jimenez-Gutierrez GE, Martínez-Gómez LE, Martínez-Armenta C i sur. Molecular Mechanisms of Inflammation in Sarcopenia: Diagnosis and Therapeutic Update. *Cells*. 2022;11(15):2359.
- 50.Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 643–50.
- 51.Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O i sur. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016;16: 170.
- 52.Fearon K, Strasser F, Anker SD i sur. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 489–95.
- 53.Shen W, Punyanitya M, Wang Z i sur. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol*. 2004; 97:2333–2338
- 54.Chianca V, Albano D, Messina C, i sur. Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(9):3205-3216.
- 55.Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L i sur. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty 318 in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice?. *Nutrients*. 2020; 12(1), 186.

56. Mirón Mombiela R, Vucetic J, Rossi F, i sur. Ultrasound Biomarkers for Sarcopenia: What Can We Tell So Far? *Semin Musculoskelet Radiol*. 2020;24(2):181-193.
57. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J i sur. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2015; 74: 355–66.
58. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, i sur. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1047-1060.
59. NIH. Short Physical Performance Battery [Internet]. USA: NIH [preuzeto 28.05.2024.] Dostupno na: <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>. Short Physical Performance Battery.
60. Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 142–8.
61. NIH. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) Procedure [Internet]. USA: NIH [preuzeto 28.05.2024.] Dostupno na: [https://repository.niddk.nih.gov/media/studies/fhn\\_nocturnal/MOP/Chapter15\\_BIA.pdf](https://repository.niddk.nih.gov/media/studies/fhn_nocturnal/MOP/Chapter15_BIA.pdf)
62. Khalil SF, Mohktar Ms. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
63. Bioscan. Bioelectrical Impedance Analysis and Body Composition Analyse [Internet]. USA: Medeia [preuzeto 28.05.2024.] Dostupno na: [http://www.bioscan.com/dtr\\_bioscan\\_bia.html](http://www.bioscan.com/dtr_bioscan_bia.html)
64. Cichoż-Lach H, Michalak A. A Comprehensive Review of Bioelectrical Impedance Analysis and Other Methods in the Assessment of Nutritional Status in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6765856.
65. Giliane Belarmino, Maria Cristina Gonzalez, i sur. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017; 9(7): 401–408.
66. Kahraman A, Hilsenbeck J, i sur. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virol J*. 2010; 7: 191.
67. 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(6):509-16.
68. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, i sur. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with

- compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015;47(4):309-14.
69. Niebur E. Electrical properties of cell membranes. *Scholarpedia.* 2008; 3(6):7166.
70. Pirlich M, Schütz T, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 2000;32(6):1208-15.
71. Jo MH, Lim TS, Jeon MY, et al. Predictors of Discordance in the Assessment of Skeletal Muscle Mass between Computed Tomography and Bioimpedance Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(3):322.
72. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(2):465-71.
73. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2022;76(3):588-599.
74. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, et al. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(7):765-77.
75. Espina S, Sanz-Paris A, Bernal-Monterde V, et al. Role of Branched-Chain Amino Acids and Their Derivative  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate in Liver Cirrhosis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7337.
76. Fox R, Stenning K, Slee A, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: Prevalence, pathophysiology and therapeutic strategies. *Anal Biochem.* 2022;647:114581.
77. Emanuele NV, LaPaglia N, Benefield J, et al. Ethanol-induced hypogonadism is not dependent on activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Res.* 2001;27(4):465-472.
78. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):670-685.
79. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(45):18162-18167.
80. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):113-21.

81. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):489-92.
82. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3533-62.
83. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1473–1480 e1473.
84. Traub J, Bergheim I, Horvath A, et al. Validation of Malnutrition Screening Tools in Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(5):1306.
85. Topan MM, Sporea I, Dănilă M, et al. Comparison of Different Nutritional Assessment Tools in Detecting Malnutrition and Sarcopenia among Cirrhotic Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):893.
86. Georgiou A, Papatheodoridis GV, Alexopoulou A, et al. Evaluation of the effectiveness of eight screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS study. *Br J Nutr*. 2019;122(12):1368-1376.
87. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-1743.
88. Tan JYT, Cheah CCM, Wang YT, et al. Outpatient screening with the Royal Free Hospital-Nutrition Prioritizing Tool for patients with cirrhosis at risk of malnutrition. *Nutrition*. 2023;114:112139.
89. Singla N, Inavolu P, Kumar BR, et al. SARC-F Score: A Quick Bedside Tool to Screen Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(3):101318.
90. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-635.
91. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166-173.e1.
92. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-1547.
93. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: a competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 2018;68:707–714.
94. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within

MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 6(7):e102.

95.Carey EJ, Lai JC, Wang CW, i sur. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2017;23(5):625-633.

96.Ebadi M, Wang CW, Lai JC, i sur. From the Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation (FLEXIT) Consortium. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(6):1053-1062.

97.Durand F, Buyse S, Francoz C, i sur. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014;60(6):1151-1157.

98.Huguet A, Latournerie M, Debry PH, i sur. The psoas muscle transversal diameter predicts mortality in patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation: A retrospective cohort study. *Nutrition.* 2018;51-52:73-79.

99.Golse N, Bucur PO, Ciacio O, i sur. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(2):143-154.

100.Rodge GA, Goenka U, Jajodia S, i sur. Psoas Muscle Index: A Simple and Reliable Method of Sarcopenia Assessment on Computed Tomography Scan in Chronic Liver Disease and its Impact on Mortality. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(2):196-202.

101.Paternostro R, Lampichler K, Bardach C, i sur. The value of different CT-based methods for diagnosing low muscle mass and predicting mortality in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2019;39(12):2374-2385.

102.Tandon P, Mourtzakis M, Low G, i sur. Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. *Am J Transplant.* 2016;16(9):2766-2767.

103.Xu Z, Yang D, Luo J, i sur. Diagnosis of Sarcopenia Using the L3 Skeletal Muscle Index Estimated From the L1 Skeletal Muscle Index on MR Images in Patients With Cirrhosis. *J Magn Reson Imaging.* 2023;58(5):1569-1578.

104.Praktiknjo M, Book M, Luetkens J, i sur. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2018;67(3):1014-1026.

105.Beer L, Bastati N, Ba-Ssalamah A, i sur. MRI-defined sarcopenia predicts mortality in patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2020;40(11):2797-2807.

106.Nakamura A, Yoshimura T, Sato T, i sur. Diagnosis and Pathogenesis of Sarcopenia in Chronic Liver Disease Using Liver Magnetic Resonance Imaging. *Cureus.*



2022;14(5):e24676.

107.Thuluvath AJ, Forsgren MF, Ladner DP, i sur. Utilizing a novel MRI technique to identify adverse muscle composition in end-stage liver disease: A pilot study. *Ann Hepatol*. Published online May 6, 2024. doi:10.1016/j.aohep.2024.101508

108.Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, i sur. Body composition by DXA. *Bone*. 2017;104:101-105.

109.Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):366-374.

110.Alberino F, Gatta A, Amodio P, i sur. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445–450.

111.Sinclair M, Hoermann R, Peterson A, i sur. Use of Dual X-ray Absorptiometry in men with advanced cirrhosis to predict sarcopenia-associated mortality risk. *Liver Int*. 2019;39(6):1089-1097.

112.Eriksen CS, Kimer N, Suetta C, i sur. Arm lean mass determined by dual-energy X-ray absorptiometry is superior to characterize skeletal muscle and predict sarcopenia-related mortality in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(5):G729-G740.

113.Santos LAA, Lima TB, Qi X, i sur. Refining dual-energy x-ray absorptiometry data to predict mortality among cirrhotic outpatients: A retrospective study. *Nutrition*. 2021;85:111132.

114.Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, i sur. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(1):24-36.

115.Saueressig C, Alves BC, Luft VC, i sur. Mid-arm muscle circumference cutoff points in patients with cirrhosis: Low muscle mass related to malnutrition predicts mortality. *Nutrition*. Published online April 23, 2024. doi:10.1016/j.nut.2024.112471

116.Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, i sur. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44:823–835.

117.Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, i sur. 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.

118.Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, i sur. Calf Circumference as a Useful Predictor of Sarcopenia in Patients With Liver Diseases. *In Vivo*. 2020;34(5):2561-2569.

119.Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC

- (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23:1041–1046.
120. Campani F, Li Cavoli TV, Arena U, i sur. Quick and easy assessment of sarcopenia in cirrhosis: Can ultrasound be the solution? *World J Gastroenterol*. 2024;30(17):2287-2293.
121. Becchetti C, Berzigotti A. Ultrasonography as a diagnostic tool for sarcopenia in patients with cirrhosis: Examining the pros and cons. *Eur J Intern Med*. 2023;116:27-33.
122. Dhariwal S, Roy A, Taneja S, i sur. Assessment of Sarcopenia Using Muscle Ultrasound in Patients With Cirrhosis and Sarcopenic Obesity (AMUSE STUDY). *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(8):841-847.
123. Ciocîrlan M, Mănuc M, Diculescu M, i sur. Is rectus abdominis thickness associated with survival among patients with liver cirrhosis? A prospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137:401–406.
124. Hari A, Berzigotti A, Štabuc B, i sur. Muscle psoas indices measured by ultrasound in cirrhosis - Preliminary evaluation of sarcopenia assessment and prediction of liver decompensation and mortality. *Dig Liver Dis*. 2019;51:1502–1507.
125. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017, 12, e0186990.
126. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, i sur. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol. Res*. 2016, 46, 951–963.
127. Luengpradidgun L, Chamroonkul N, Sripongpun P, i sur. Utility of handgrip strength (HGS) and bioelectrical impedance analysis (BIA) in the diagnosis of sarcopenia in cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):159.
128. Kim EY, Kim SR, Won DD, i sur. Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis Compared with Computed Tomography for Assessment of Skeletal Muscle Mass in Primary Colorectal Malignancy: A Predictor of Short-Term Outcome After Surgery. *Nutr. Clin. Pract*. 2020; 35, 664–674.
129. Kim D, Sun JS, Lee YH, i sur. Comparative assessment of skeletal muscle mass using computerized tomography and bioelectrical impedance analysis in critically ill patients. *Clin. Nutr*. 2019; 38, 2747–2755
130. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, i sur. Phase Angle from Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis with or Without Ascites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 19, 1941–1949.
131. Espirito Santo Silva DD, Waitzberg DL, Passos de Jesus R.; i sur. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin. Nutr. ESPEN*; 2019, 32, 56–60.

132. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, i sur. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2017; 9, 401–408.
133. Tapper EB, Derstine B, Baki J, i sur. Bedside Measures of Frailty and Cognitive Function Correlate with Sarcopenia in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(12):3652-3659.
134. De A, Kumari S, Kaur A, i sur. Hand-grip strength as a screening tool for sarcopenia in males with decompensated cirrhosis. *Indian J Gastroenterol.* 2022;41(3):284-291.
135. Hanai T, Shiraki M, Imai K, i sur. Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol Res.* 2019;49(12):1414-1426.
136. Soto R, Díaz LA, Rivas V, i sur. Frailty and reduced gait speed are independently related to mortality of cirrhotic patients in long-term follow-up. *Ann Hepatol.* 2021;25:100327.
137. Engelmann C, Schob S, Nonnenmacher I, i sur. Loss of paraspinal muscle mass is a gender-specific consequence of cirrhosis that predicts complications and death. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1271–1281.
138. Kim TH, Jung YK, Yim HJ, i sur. Impacts of muscle mass dynamics on prognosis of outpatients with cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(4):876-889.
139. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, i sur. The Healthcare Costs of Sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52:80–85.
140. Goates S, Du K, Arensberg MB, i sur. Economic Impact of Hospitalizations in US Adults with Sarcopenia. *J Frailty Aging.* 2019;8(2):93-99.
141. Verified Market Research. Sarcopenia Treatment Market Size And Forecast [Internet]. USA: Verified Market Research [15.06.2024]. Dostupno na: <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/sarcopenia-treatment-market/>
142. Sconfienza LM. Sarcopenia: ultrasound today, smartphones tomorrow?. *Eur Radiol.* 2019;29(1):1-2.
143. Polan DF, Brady SL, Kaufman RA. Tissue segmentation of computed tomography images using a Random Forest algorithm: A feasibility study. *Phys Med Biol.* 2016; 61:6553–6569.
144. Buckinx F, Landi F, Cesari M, i sur. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9: 269–78.
145. Albano D, Messina C, Vitale J, i sur. Imaging of sarcopenia: old evidence and new

insights. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2199-2208.

146. Sinclair, M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis-Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients.* 2019, *11*, 2454.
147. Alkahtani SA. A cross-sectional study on sarcopenia using different methods: reference values for healthy Saudi young men. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; *18*:119.
148. Iwasa M, Hara N, Terasaka E, i sur. Evaluation and prognosis of sarcopenia using impedance analysis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2014; *44*, E316–E317.
149. Shimono Y, Enomoto H, Kishino K, i sur. Arm Skeletal Muscle Mass Is Associated with the Prognosis of Patients with Cirrhosis. *In Vivo.* 2020; *34*, 1165–1171.
150. Pagano AP, Sicchieri JMF, Schiavoni IL, i sur. Phase angle as a severity indicator for liver diseases. *Nutrition.* 2020; *70*, 110607.
151. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, i sur. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr. Clin. Pract.* 2020; *35*, 1061–1069.
152. Hernández-Conde M, Llop E, Gómez-Pimpollo L, i sur. A nomogram as an indirect method to identify sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Ann. Hepatol.* 2022; *27*, 100723.
153. Cho YS, Lee HY, Jeong JY, i sur. Computed Tomography-Determined Body Composition Abnormalities Usefully Predict Long-term Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2021; *45*, 684–690.
154. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis. *Nutr. Clin. Pract.* 2013; *28*:580–588.
155. Ismaiel A, Bucsa C, Farcas A, i sur. Effects of Branched-Chain Amino Acids on Parameters Evaluating Sarcopenia in Liver Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2022; *9*:749969.
156. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, i sur. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2022; *41*:1171–1190.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODATCI**

Ime i prezime: Dorotea Božić

Datum rođenja: 09.04.1990.

Email: dora.bozic@hotmail.com

## **OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE**

1996. - 2004. pohađala osnovnu školu Gripe, Split

2004. - 2008. pohađala IV. Gimnaziju Marko Marulić, Split

2008. - 2014. pohađala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer Doktor medicine

2014. izradila diplomski rad „Odbojka kao model zdravstveno usmjerene tjelesne aktivnosti“ pod mentorstvom dr.sc. Milana Miloševića

15. 7. 2014. diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

5/ 2015 položila državni ispit za doktoricu medicine

2017. upisala poslijediplomski doktorski studij Biologija novotvorina

11/2017 pohađala edukaciju o transplantaciji jetre u sklopu specijalističkog usavršavanja u KB Merkur, Zagreb, RH

11/2019 pohađala *Observership* u LKH Graz, Graz, Austrija u sklopu stipendije Hrvatskog Gastroenterološkog društva

## **RADNO ISKUSTVO**

10/2014-12/2015 stažistica KBC Zagreb

7/2015-10/2015 liječnica opće medicine

11/2015 –11/2021 specijalizantica gastroenterologije na Klinici za unutarnje bolesti KBC Split

03.11.2021 – aktualno specijalistica gastroenterologije i hepatologije KBC Split

## **STRANI JEZICI**

Engleski jezik: C2 stupanj

Njemački jezik : B2 stupanj

## PUBLIKACIJE

1. **Bozic D**, Grgurevic I, Mamic B, et al. Detection of Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis Using the Bioelectrical Impedance Analysis. *Nutrients*. 2023;15(15):3335.
2. **Bozic D**, Alicic D, Martinovic D, et al. Plasma Drug Values of DOACs in Patients Presenting with Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8):1466.
3. **Bozic D**, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I. Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2287.
4. **Božić D**, Vuković J, Mustapić I, et al. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute gastrointestinal bleeding related to anticoagulant or antiplatelet therapy: a retrospective study. *Croat Med J*. 2021;62(5):488-494.
5. **Bozic D**, Josipovic M, Bohacek I, Smoljanoic T, Bojanic I. Osteoid osteoma of the coracoid process: case report with literature review. *Acta Clin Croat* 2016; 55:505-505
6. **Božić D**, Tonkić A Jr, Vukojevic K, Radman M. A Case Report: Idiopathic or Drug-Induced Autoimmune Hepatitis-Can We Draw a Line?. *Clin Pract*. 2023;13(6):1393-1399.
7. **Božić Ozretić D**, Piplović Vuković T, Vuković J, Madunić S, Podrug K, Puljiz Ž. Fatal Hepatitis-Associated Aplastic Anemia in a Young Male. *Case Rep Gastroenterol*. 2020;14(2):383-390.
8. **Bozic D**, Jukic I, Mayer A, Cambj-Sapunar L, Podrug K, Ivanovic T, Sundov Z, Puljiz Z, Vukovic J. Abernethy Syndrome Type 1B in a Young Male presenting with acute gastrointestinal bleeding: A Case report. *J Clin Med Img Case Rep*. 2022; 2(6): 1307.
9. Ivanović T, **Božić D**, Benzon B, Čapkun V, Vukojević K, Glavina Durdov M. Histological Type, Cytotoxic T Cells and Macrophages in the Tumor Microenvironment Affect the PD-L1 Status of Gastric Cancer. *Biomedicines*. 2023;11(3):709.
10. Josipovic M, **Bozic D**, Bohacek I, Smoljanovic T, Bojanic I. Hamate hook nonunion initially mistaken for ulnar nerve compression: a case report with review of literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(3-4):136-140.

11. Mikolasevic I, **Bozic D**, Pavić T, et al. Liver disease in the era of COVID-19: Is the worst yet to come?. *World J Gastroenterol*. 2021;27(36):6039-6052.
12. Bratanic A, **Bozic D**, Mestrovic A, et al. Role of endoscopic ultrasound in anticancer therapy: Current evidence and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(12):1863-1879.
13. Mestrovic A, Perkovic N, **Bozic D**, Kumric M, Vilovic M, Bozic J. Precision Medicine in Inflammatory Bowel Disease: A Spotlight on Emerging Molecular Biomarkers. *Biomedicines*. 2024 Jul 8;12(7):1520.
14. Jukic A, **Bozic D**, Kardum D, et al. *Helicobacter pylori* infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:933-938.
15. Mikolasevic I, Kanizaj TF, **Bozic D**, et al. Metabolism of Direct-acting Antiviral Agents (DAAs) in Hepatitis C Therapy: A Review of the Literature. *Curr Drug Metab*. 2021;22(2):89-98.
16. Šimunić M, Cambj Sapunar L, Ardalić Ž, Šimunić M, **Božić D**. Safe and effective short-time percutaneous cholecystostomy: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(44):e31412.
17. Jukic I, **Bozic D**, Lalovac M, et al. Acute Liver Failure after Treatment with Rivaroxaban for Aortic Thrombosis Associated with COVID-19 Infection and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism (C677T). *Case Rep Gastroenterol*. 2022;16(2):320-325.
18. Zjačić Puljiz D, Delić Jukić IK, Puljiz M, Vicelić Čutura L, Jerčić Martinić-Ceza I, **Božić D**, Podrug K, Puljiz Ž. Which factors influence liver stiffness measured by real-time two dimensional shear wave elastography in patients on maintenance hemodialysis?. *Croat Med J*. 2021;62(1):34-43.
19. Božić I, Čapkun V, **Božić D**, Karabuva S, Čaljkušić K, Trgo G, Carević V, Fabijanić D. The anticoagulant therapy in patients with permanent atrial fibrillation-Evidence Based Medicine and Clinical Practice. *Liječ Vjesn* 2013;135:129–134.
20. Božić I, Jurišić Z, **Božić D**, Carević V, Batinić T, Fabijanić D. Left ventricular non-compaction. *Lijec Vjesn*. 2015 Sep-Oct;137(9-10):318-25.



21. Božić I, **Božić D**, Petrić M, Borić K, Kaliterna DM. *Reumatizam*. 2016;63(1):14-19.

### KONGRESNA PRIOPĆENJA I POSTERI

1. Ljubas Macek J, Skoric B, Cikes M, Skorak I, **Bozic D**, Bubalo T, Milicic D. Mortality risk factors in heart transplant patients. *European J of Heart Failure Supplements* 2013;12:225.
2. Miličić D, Ljubas J, Skorić B, Čikeš M, Lovrić D, **Božić D**, Bubalo T. Mortality risk factors in patients after heart transplantation. *Cardiol Croat*. 2012;7(Suppl 1):45-46.
3. **Bozic D**, Piplovic Vukovic T, Vukovic J, Madunic S, Podrug K, Puljiz Z. Fatal hepatitis-associated aplastic anemia in a young male. Poster prezentiran na: 1<sup>st</sup> European Conference of Young Gastroenterologists; 7.12.2018; Zagreb, Croatia.
4. Bilandžić Ivišić J, Žaja I, Bratanić A, Puljiz Ž, Kulenović Z, **Božić D**. Acute liver injury following the intraoperative carcinoid crisis. Poster prezentiran na: 2<sup>nd</sup> European Conference of Young Gastroenterologists; 20.05.2023; Dubrovnik, Croatia.

### OSTALO

2008/2009. dobitnica Dekanove nagrade za najboljeg studenta 1.godine Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu

1/2023-aktualno: predsjednica Sekcije za znanstveno-istraživački rad Hrvatskog gastroenterološkog društva

1/2023 – aktualno: član uredničkog odbora Hrvatskog gastroenterološkog zbornika

5/2023 član organizacijskog odbora 2. Europske konferencije mladih gastroenterologa (2<sup>nd</sup> ECYG, Dubrovnik, RH)