



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης και λειτουργικής ικανότητας σε
κίρρωτικούς ασθενείς**

ΜΠΟΖΙΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επιβλέπων Καθηγητής

ΜΙΓΔΑΝΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, Διαιτολόγος – Διατροφολόγος, MSc, PhD, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΤΣΙΜΠΕΡΙΔΗΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, Ειδικός Γαστρεντερολόγος, PhD, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ**



Assessment of nutritional status and functional ability in cirrhotic patients

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	11
ABSTRACT	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Φυσιολογική δομή και λειτουργία ήπατος	17
1.1 Ανατομία του ήπατος	17
1.2 Ιστολογία του ήπατος	18
1.3 Ηπατική κυκλοφορία αίματος.....	22
1.4 Φυσιολογική λειτουργία του ήπατος.....	23
2. Κίρρωση	26
2.1 Επιδημιολογία της κίρρωσης	26
2.2 Αιτιολογία της κίρρωσης.....	26
2.3 Παθογένεση της κίρρωσης.....	27
2.4 Κλινικές εκδηλώσεις	29
2.4.1 Πυλαία υπέρταση	30
2.4.2 Ασκίτης.....	31
2.4.3 Ηπατονεφρικό σύνδρομο	32
2.4.4 Υποαλβουμιναιμία και περιφερικό οίδημα	33
2.4.5 Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα.....	33
2.4.6 Γαστροοισοφαγικοί κίρσοι και αιμορραγία	33
2.4.7 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	34
2.4.8 Διαταραχές πήκτικότητας	35
2.4.9 Σπληνομεγαλία και υπερσπληνισμός	35
2.4.10 Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....	35
2.4.11 Πνευμονικές επιπλοκές.....	36
2.4.12 Διάφορες εκδηλώσεις	37
3. Υποθρεψία και κλινικές οντότητες αυτής	38
3.1 Υποθρεψία σχετιζόμενη με νόσο παρουσία φλεγμονής.....	39
3.1.1 Υποθρεψία χρόνιας νόσου με ήπια φλεγμονή.....	40

3.1.2 Υποθρεψία οξείας νόσου με έντονη φλεγμονή	42
3.2 Υποθρεψία σχετιζόμενη με νόσο χωρίς φλεγμονή	42
3.3 Υποθρεψία – υποσιτισμός χωρίς την παρουσία νόσου	43
3.4 Σαρκοπενία	43
3.5 Σύνδρομο ευπάθειας.....	46
3.6 Σαρκοπενική παχυσαρκία	47
4. Υποθρεψία και κλινικές οντότητες αυτής στην κίρρωση	48
4.1 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	48
4.2 Παθογένεση της υποθρεψίας/ καχεξίας στην κίρρωση	49
4.2.1 Μειωμένη πρόσληψη τροφής.....	50
4.2.2 Διαταραγμένη πέψη και απορρόφηση	51
4.2.3 Διαταραγμένος μεταβολισμός.....	52
4.2.4 Διαταραχή στον μεταβολισμό	53
4.2.5 Διαταραγμένο προφίλ μικροθρεπτικών συστατικών	53
4.3 Παθογένεση σαρκοπενίας στην κίρρωση	54
4.3.1 Γλυκονεογένεση	55
4.3.2 Υπεραμμωναιμία	56
4.3.3 Τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη και ενδοτοξιναιμία	58
4.4. Παθογένεση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας	59
4.5 Παθογένεση συνδρόμου ευπάθειας στην κίρρωση	60
4.5.1 Νευρομυϊκές αλλαγές	61
4.5.2 Αλλαγές στο ανοσολογικό σύστημα	61
4.5.3 Αλλαγές στο μυοσκελετικό σύστημα	61
4.6 Κλινικές επιπλοκές της υποθρεψίας, της σαρκοπενίας, της σαρκοπενικής παχυσαρκίας και του συνδρόμου ευπάθειας στην κίρρωση	62
4.6.1 Κλινικές επιπλοκές της υποθρεψίας και σαρκοπενίας στην κίρρωση.....	62
4.6.2 Κλινικές επιπλοκές της σαρκοπενικής παχυσαρκίας στην κίρρωση.....	63
4.6.3 Προγνωστική αξία του συνδρόμου ευπάθειας στην προχωρημένη κίρρωση	64
4.7 Διατροφική διαχείριση της κίρρωσης.....	64
4.7.1 Απαιτήσεις σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά	66
4.7.2 Απαιτήσεις σε μικροθρεπτικά συστατικά	67
4.7.3 Ανάγκες σε υγρά και νάτριο	68
4.7.4 Διατροφική διαχείριση σαρκοπενίας	68
4.7.4.1 Θερμιδική πρόσληψη	68

4.7.4.2 Υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη και αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου	68
4.7.4.3 Συχνά γεύματα και σνακ προ ύπνου	69
4.7.5 Εντερική σίτιση.....	69
4.7.6 Παρεντερική σίτιση	70
4.7.7 Διατροφική διαχείριση ατόμων με παχυσαρκία και κίρρωση.....	71
4.8 Διατροφική διαχείριση των κλινικών επιπλοκών σε κίρρωτικούς ασθενείς.....	72
4.8.1 Διατροφική διαχείριση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας	72
4.8.2 Πυλαία υπέρταση και γαστρεντερική αιμορραγία	74
4.8.3 Οστεοπόρωση	74
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
5. Σκοπός	76
6. Πληθυσμός μελέτης και μέθοδοι	77
6.1 Δείγμα μελέτης.....	77
6.2 Μέθοδοι	78
6.2.1 Ατομικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	78
6.2.2 Ιατρικό ιστορικό.....	79
6.2.3 Ανθρωπομετρία και ανάλυση σύστασης σώματος.....	79
6.2.4 Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας	84
6.2.5 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης.....	84
6.2.6 Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης.....	85
6.2.7 Χειροδυναμομέτρηση.....	86
6.2.8 Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης ασθενούς.....	87
6.3 Στατιστική ανάλυση	91
7. Αποτελέσματα	92
8. Συζήτηση - Συμπεράσματα	99
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	106

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1 Το ήπαρ.....	17
Εικόνα 1.2 Ανατομία ήπατος.....	18
Εικόνα 1.3 Δομή ηπατοκυττάρων	19
Εικόνα 1.4 Το ηπατικό λόβιο.....	20
Εικόνα 1.5 Οι ζώνες του ηπατικού λοβίου	21

Εικόνα 1.6 Επιφάνειες ηπατοκυττάρου	22
Εικόνα 1.7 Ηπατική κυκλοφορία	23
Εικόνα 2.1 Ίνωση ήπατος	28
Εικόνα 2.2 Στάδια ηπατικής νόσου	29
Εικόνα 2.3 Κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης.....	30
Εικόνα 4.1 Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υποθρεψίας στην κίρρωση.....	50
Εικόνα 4.2 Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην διαταραγμένη πέψη ή απορρόφηση λίπους σε κίρρωτικούς και ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα	52
Εικόνα 4.3 Σύνοψη των παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της σαρκοπενίας.....	55
Εικόνα 4.4 Χρησιμοποίηση αμινοξέων για παραγωγή ενέργειας	56
Εικόνα 4.5 Υπεραμμωναιμία και μυστατίνη	57
Εικόνα 4.6 Βιοχημικές διαταραχές στην σκελετική μυϊκή μάζα που συμβάλλουν στην μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση και αυξημένη αυτοφαγία, με αποτέλεσμα την σαρκοπενία	58
Εικόνα 4.7 Πιθανοί μηχανισμοί για τον άξονα μυός-λιπώδους ιστού-ήπατος σε κίρρωτικούς ασθενείς με σαρκοπενική παχυσαρκία	59
Εικόνα 4.8 Παθοφυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στο σύνδρομο ευπάθειας	60
Εικόνα 6.1 Στάση σώματος εθελοντή για μέτρηση ύψους	80
Εικόνα 6.2 Εντοπισμός σημείου στο μέσο του βραχίονα.....	82
Εικόνα 6.3 Θέση μέτρησης δερματικής πτυχής τρικέφαλου	83
Εικόνα 6.4 Σωστή τοποθέτηση δερματοπτυχομέτρου για τη μέτρηση	83
Εικόνα 6.5 Τρόπος εκτέλεσης των καθισμάτων	87
Εικόνα 6.6 Θέσεις ισορροπίας για τη 2 ^η δοκιμασία του εργαλείου SPPB	88

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1 Κριτήρια για την διάγνωση της σαρκοπενίας	45
Πίνακας 3.2 Σταδιοποίηση της σαρκοπενίας από το EWGSOP.....	45
Πίνακας 3.3 Κριτήρια σαρκοπενίας από το EWGSOP 2.....	46
Πίνακας 4.1 Σύνοψη της διατροφικής διαχείρισης των κίρρωτικών ασθενών	65
Πίνακας 4.2 Οδηγός εκτίμησης του ασκίτη	66

Πίνακας 4.3 Οδηγός εκτίμησης περιφερικού οιδήματος.....	66
Πίνακας 4.4 Διατροφικές συστάσεις για κίρρωτικούς ασθενείς με παχυσαρκία.....	72
Πίνακας 7.1 Αριθμητικές μεταβλητές που συλλέχθηκαν.....	93
Πίνακας 7.2 Συσχετίσεις διαφόρων παραμέτρων με τη σοβαρότητα της νόσου.....	96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 3.1 Ταξινόμηση δυσθρεψίας.....	39
Σχήμα 3.2 Εννοιολογική αναπαράσταση του ορισμού.....	41
Σχήμα 3.3 Καταστάσεις που πιθανώς οδηγούν στην σαρκοπενία.....	44

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 7.1.....	92
Γράφημα 7.2.....	92
Γράφημα 7.3.....	94
Γράφημα 7.4.....	94
Γράφημα 7.5.....	95
Γράφημα 7.6.....	95
Γράφημα 7.7.....	97
Γράφημα 7.8.....	97
Γράφημα 7.9 και 7.10.....	98

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ.....	124
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 ΒΑΣΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	125
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ LDUST.....	126
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ RFH-GA.....	127
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΡΑQ.....	129

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ 24ΩΡΟΥ	130
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	131
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ.....	132
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗΣ	133

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα “Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης και λειτουργικής ικανότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς”, εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του τμήματος Ιατρικής, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, τον κ. Σπύρο Ποταμιάνο, καθηγητή Γαστρεντερολογίας και επιβλέποντα της εργασίας, για την πολύτιμη καθοδήγηση στην εκπόνηση της εργασίας, τις ενθαρρυντικές, τις ουσιαστικές και αποτελεσματικές συμβουλές σε οποιοδήποτε κώλυμα προέκυπτε. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον κ. Αθανάσιο Μιγδάνη για την συμπαράσταση, καθοδήγηση, υψηλού επιπέδου γνώση της κλινικής διατροφής και την συμβολή του στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και τον κ. Αχιλλέα Τσιμπερίδη για την συμπαράσταση και εξαιρετική καθοδήγησή του σε θέματα Ιατρικής φύσεως αλλά και την συνεχή όρεξη και υπομονή για συνεργασία με τους ασθενείς στα εξωτερικά Ιατρεία του Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ.

Δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ σε όλους τους επιστήμονες που συνέβαλαν με τον τρόπο τους, είτε για την αύξηση του δείγματος, είτε για την προετοιμασία της μελέτης. Συγκεκριμένα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Ιωάννη Μιγδάνη, τον κ. Απόστολο Κόφφα, τον κ. Πέτρο Ποταμιάνο, την κ. Ρένα Μακρή, την κ. Αναστασία Κατσούλα, την κ. Όλγα Γιουλεμέ, τον κ. Νίκο Γραμματικό, τον κ. Αλέξανδρο Καρολίδη, τον κ. Ιωάννη Γλαράκη, την κ. Χριστίνα Ιωαννίδου, τον κ. Γεώργιο Τσαρούχα, τον κ. Στυλιανό Στυλιανίδη και την κ. Γεωργία Τσιολακίδου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη παρόλη την κακή κατάσταση της υγείας τους.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το ήπαρ είναι από τα πλέον σημαντικά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. Χαρακτηρίζεται ως βιοχημικό εργοστάσιο, καθώς συντονίζει πολλές λειτουργίες αυτού. Αναφορικά με την συμμετοχή του ήπατος στην θρέψη είναι αυτό που μεταβολίζει τα θρεπτικά συστατικά, μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά, αφού πρώτα έχουν απορροφηθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Πέρα από τα θρεπτικά συστατικά, το ήπαρ είναι ικανό να μεταβολίσει τοξικά προϊόντα και φάρμακα.

Η κίρρωση αποτελεί το τελικό στάδιο ηπατικής βλάβης. Ανάλογη με τη μειωμένη λειτουργία του ήπατος εμφανίζεται και η ικανότητά του να μεταβολίσει τα θρεπτικά συστατικά, ενώ παράλληλα συσσωρεύονται τα τοξικά προϊόντα στην αιματική κυκλοφορία. Ο οργανισμός προσαρμόζεται σε αυτή τη κατάσταση αναζητώντας εναλλακτικές πηγές παραγωγής ενέργειας με αποτέλεσμα την μείωση του μυϊκού και λιπώδους ιστού. Από τα δύο τελευταία, η μείωση της μυϊκής μάζας αποτελεί μία σημαντική κλινική επιπλοκή της κίρρωσης, καθώς ενδέχεται να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, η μυϊκή δύναμη και απόδοση ίσως να συμβάλλει στην πρόγνωση της έκβασης της νόσου. Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η εκτίμηση της διατροφικής και λειτουργικής κατάστασης κίρρωτικών ασθενών και η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ αυτών και της βαρύτητας και πορείας της κίρρωσης. Επίσης, στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αναζήτηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της διατροφικής και λειτουργικής ικανότητας των ασθενών.

Τέλος, ο ουσιαστικός σκοπός είναι τα αποτελέσματα της μελέτης να χρησιμοποιηθούν ως εργαλείο για την άμεση διάγνωση της κατάστασης θρέψης των ασθενών ώστε αυτή να βελτιωθεί εγκαίρως.

Μέρος της παρούσας εργασίας ανακοινώθηκε ως ηλεκτρονικά αναρτημένη ανακοίνωση (e-poster) στο 39^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός : Η εμφάνιση υποσιτισμού σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι μία πολυπαραγοντική κατάσταση. Εκτιμάται σε ποσοστό 65-90 %. Η σαρκοπενία και η απώλεια μυϊκής δύναμης φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα επιπλοκών και θνησιμότητα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της κατάστασης θρέψης και λειτουργικότητας των ασθενών σε σχέση με την βαρύτητα και έκβαση της κίρρωσης.

Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος : Πρόκειται για μελέτη παρατήρησης στην οποία συμπεριλήφθησαν 68 κίρρωτικοί ασθενείς ανεξαρτήτως αιτιολογίας (67,6 % άνδρες, 32,4 % γυναίκες, μέση ηλικία 65,2 έτη). Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε εκτός της καταγραφής των δημογραφικών χαρακτηριστικών και λήψη ιατρικού ιστορικού. Εκτιμήθηκαν ανθρωπομετρικές παράμετροι, όπως το βάρος, το ξηρό βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος αρχικού και ξηρού βάρους (B.M.I.), η περιφέρεια μέσου βραχίονα (MAC), η δερματοπτυχή τρικέφαλου (TSF), η περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (MAMC) και η απώλεια βάρους στους 3 και 6 μήνες. Επίσης, έγινε ανάλυση σύστασης σώματος με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (B.I.A.). Για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης και φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκαν τρεις συνεντεύξεις ανάκλησης 24ώρου και χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο APAQ αντίστοιχα. Όσον αφορά τη λειτουργική ικανότητα, εφαρμόστηκε η χειροδυναμομέτρηση (HG), η δοκιμασία απόδοσης (SPPB) και η ταχύτητα βάδισης (GS). Τέλος, για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου και κάποιων κλινικών παραμέτρων της νόσου χρησιμοποιήθηκαν τα σκορ MELD, Child-Pugh και κάποιοι βιοχημικοί δείκτες.

Αποτελέσματα : Αναφορικά με την αιτιολογία της κίρρωσης, ο κυριότερος παράγοντας εκδήλωσής της ήταν η κατάχρηση αλκοόλ (37,3 %). Σύμφωνα με το LDUST το 64,7 % των ασθενών ήταν σε κίνδυνο υποθρεψιάς. Το συγκεκριμένο εργαλείο (LDUST) συσχετίστηκε σημαντικά με τις κατηγορίες του σκορ Child-Pugh ($p = 0.001$), τις τιμές αλβουμίνης ($p = 0.005$) αλλά όχι με την μέση ενεργειακή πρόσληψη ($p = 0.464$). Η τελευταία φάνηκε να είναι χαμηλότερη από τις ενεργειακές ανάγκες ($p = 0.001$) αλλά δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τις κατηγορίες του σκορ Child-Pugh ($p = 0.234$). Η χειροδυναμομέτρηση, το ξηρό BMI, το SPPB και η αλβουμίνη εμφάνισαν αρνητική γραμμική συσχέτιση με το σκορ Child-Pugh ($p = 0.033$, $p = 0.007$, $p = 0.004$ και $p = 0.001$ αντίστοιχα), ενώ η ταχύτητα βάδισης θετική γραμμική συσχέτιση ($p = 0.034$). Τέλος, το MAMC εμφάνισε θετική συσχέτιση με την χειροδυναμομέτρηση ($p = 0.001$) και το SPPB ($p = 0.046$).

Συμπεράσματα : Οι κίρρωτικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνά διαταραχές της θρέψης. Η κατάσταση θρέψης και η λειτουργική ικανότητα των ασθενών φαίνεται να σχετίζονται με τη σοβαρότητα, το στάδιο της νόσου, αλλά και μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν την ανάγκη

συστηματικής διατροφικής αξιολόγησης και, όπου αυτό κρίνεται αναγκαίο, υποστήριξης των κίρρωτικών ασθενών, καθώς φαίνεται να επηρεάζεται η συνολική ενεργειακή τους πρόσληψη. Τέλος, η αξιολόγηση θρέψης και λειτουργικής ικανότητας θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα με σκοπό μια πιο ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση αυτής της κατηγορίας ασθενών και για την πρόληψη συνδεόμενων επιπλοκών.

Λέξεις κλειδιά : [κίρρωση, υποθρεψία, λειτουργική ικανότητα, σαρκοπενία, σοβαρότητα νόσου]

ABSTRACT

Purpose : Malnutrition in cirrhotic patients is multifactorial. Its incidence estimated at 65-90 %. Sarcopenia and loss of muscle strength appear to be associated with increased frequency of complications and mortality. The purpose of this study was to evaluate the nutritional status and functional ability of patients in relation to the severity and clinical outcome of cirrhotic disease.

Study population and method : This is an observational study involving 68 cirrhotic patients regardless of etiology (67.6 % men, 32.4 % women, mean age 65.2 years). Medical history and socio-demographic characteristics were recorded throughout the sample. Anthropometric parameters such as weight, dry weight, height, initial and dry body mass index (BMI), mid arm circumference (MAC), triceps skinfold (TSF), mid arm muscle circumference (MAMC), weight loss at 3 and 6 months were assessed and recorded. Body composition analysis was also performed using the method of bioelectric impedance analysis (BIA). Three 24-hour recall interviews and the APAQ tool were conducted to assess dietary intake and physical activity respectively. Regarding of functional ability, handgrip (HG), performance test (SPPB) and gait speed (GS) were conducted. Finally, MELD, Child-Pugh scores and several biochemical markers were used to assess the severity and some clinical parameters of the disease.

Results : Regarding the etiology of cirrhosis, the main contributing factor was alcohol abuse (37.3 %). According to LDUST, 64.7 % of patients were at risk of malnutrition. This tool (LDUST) was significantly correlated with Child-Pugh categories ($p = 0.001$), albumin values ($p = 0.005$) but not with mean energy intake ($p = 0.464$). The latter appeared to be lower than energy requirements ($p = 0.001$) but was not significantly correlated with Child-Pugh categories ($p = 0.234$). Handgrip, dry BMI, SPPB and albumin showed a negative linear correlation with Child-Pugh score ($p = 0.033$, $p = 0.007$, $p = 0.004$ and $p = 0.001$ respectively), while gait speed showed positive linear correlation ($p = 0.034$). Finally, MAMC showed a positive correlation with handgrip ($p = 0.001$) and SPPB ($p = 0.046$).

Conclusions : Cirrhotic patients often have impaired nutritional status. Nutritional status and functional ability of patients appear to be related to the severity, stage of the disease and to each other. The results of the study highlight the need for systematic nutritional evaluation and, where necessary, support for cirrhotic patients, as total energy intake appears to be affected. Finally, assessment of nutritional and functional ability should be done in a timely manner for improved management of cirrhotic disease and prevention of related complications.

Key words : [cirrhosis, malnutrition, functional ability, sarcopenia, severity of disease]

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο στον ανθρώπινο οργανισμό και επιτελεί πολλές σημαντικές λειτουργίες. Στις κυριότερες λειτουργίες του, συμπεριλαμβάνονται ο μεταβολισμός των μακροθρεπτικών συστατικών, η αποθήκευση και ενεργοποίηση της δράσης των βιταμινών και μετάλλων, η σύνθεση και έκκριση της χολής, η μετατροπή της αμμωνίας σε ουρία, ο μεταβολισμός των στεροειδών, των φαρμάκων, της αιθανόλης και άλλων οργανικών ουσιών [1].

Η ηπατική κίρρωση είναι το τελικό στάδιο της ηπατικής βλάβης, που προκύπτει από μία ευρεία ποικιλία χρόνιων ηπατικών νόσων. Η αιτιολογία της κίρρωσης ποικίλλει γεωγραφικά, με τον αλκοολισμό, την χρόνια ηπατίτιδα C και την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) να είναι οι συχνότερες αιτίες στις Δυτικές χώρες. Αντίθετα, η χρόνια ηπατίτιδα B είναι η σημαντικότερη αιτία για την περιοχή Ασίας-Ειρηνικού. Άλλες αιτίες μπορεί να είναι η αιμοχρωμάτωση, η νόσος Wilson, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η αυτοάνοση ηπατίτιδα. Μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι ιδιοπαθείς [2]. Η κίρρωση είναι η 14^η πιο συχνή αιτία θανάτου στους ενήλικους παγκοσμίως, αλλά η 4^η στην κεντρική Ευρώπη [3].

Η υποθρεψία, χαρακτηρίζεται ως μία κατάσταση μειωμένης πρόσληψης τροφής ή απορρόφησης/χρησιμοποίησης των θρεπτικών συστατικών, με αποτέλεσμα την αλλαγή της σύστασης του σώματος, την μείωση της φυσικής λειτουργίας και την αρνητική κλινική έκβαση στη νόσο [4]. Η διατροφική κατάσταση σε ασθενείς τελικού σταδίου ηπατικής νόσου αναγνωρίζεται ως προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας [5]. Η υποθρεψία είναι λιγότερο αντιληπτή στους ασθενείς με αντιρροπούμενη νόσο, ενώ γίνεται περισσότερο εμφανής σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Ο επιπολασμός της υποθρεψίας κυμαίνεται μεταξύ 50-90%, με την συχνότητα να αυξάνεται καθώς επιδεινώνεται η νόσος [6]. Το φάσμα της υποθρεψίας στην κίρρωση ποικίλλει, συμπεριλαμβάνοντας την καχεξία, την σαρκοπενία, την σαρκοπενική παχυσαρκία και το σύνδρομο ευπάθειας (frailty), χαρακτηρίζοντάς την μία πολυπαραγοντική κατάσταση. Η υποθρεψία και η σαρκοπενία σχετίζονται με υψηλότερο βαθμό επιπλοκών, όπως οι λοιμώξεις, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ο ασκίτης και χαρακτηρίζονται ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μειωμένης επιβίωσης σε κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπλέον, μία ξεχωριστή κατηγορία κίρρωτικών ασθενών είναι οι παχύσαρκοι ασθενείς. Σε αυτούς, είναι πιθανόν η μείωση της μυϊκής μάζας να υποτιμάται, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως σαρκοπενική παχυσαρκία και συμβάλλει στην ανάπτυξη υποθρεψίας. Μία σειρά από εργαλεία, έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν την κατάσταση θρέψης και την μείωση της μυϊκής μάζας σε κίρρωτικούς ασθενείς [7].

Πρόσφατα το European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWFSOP 2), δημοσίευσε τα κριτήρια για τον ορισμό της σαρκοπενίας. Σε αυτά, πέρα από τον προσδιορισμό της ποσότητας της μυϊκής μάζας, συμπεριλαμβάνονται η μυϊκή δύναμη και η φυσική κατάσταση. Μάλιστα, η μυϊκή

δύναμη θεωρήθηκε καλύτερος δείκτης από την μυϊκή μάζα για την πρόβλεψη αρνητικής κλινικής έκβασης, με την φυσική απόδοση να τεκμηριώνει την σοβαρότητα της σαρκοπενίας [8]. Ο όρος λειτουργικότητα ή μειωμένη φυσική απόδοση έχει εισαχθεί στην κίρρωση με σκοπό την αύξηση της πρόβλεψης αρνητικών αποτελεσμάτων. Με τον όρο αυτό, σχετίζεται το σύνδρομο ευπάθειας, το οποίο αρχικά είχε αναγνωριστεί σε ηλικιωμένους, επηρεάζοντας σχεδόν τους μισούς κίρρωτικούς ασθενείς. Μία σειρά από εργαλεία έχουν χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση της λειτουργικότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς, όπως η χειροδυναμομέτρηση (handgrip), το τεστ ταχύτητας (gait speed) και το τεστ Short Physical Performance Battery [9].

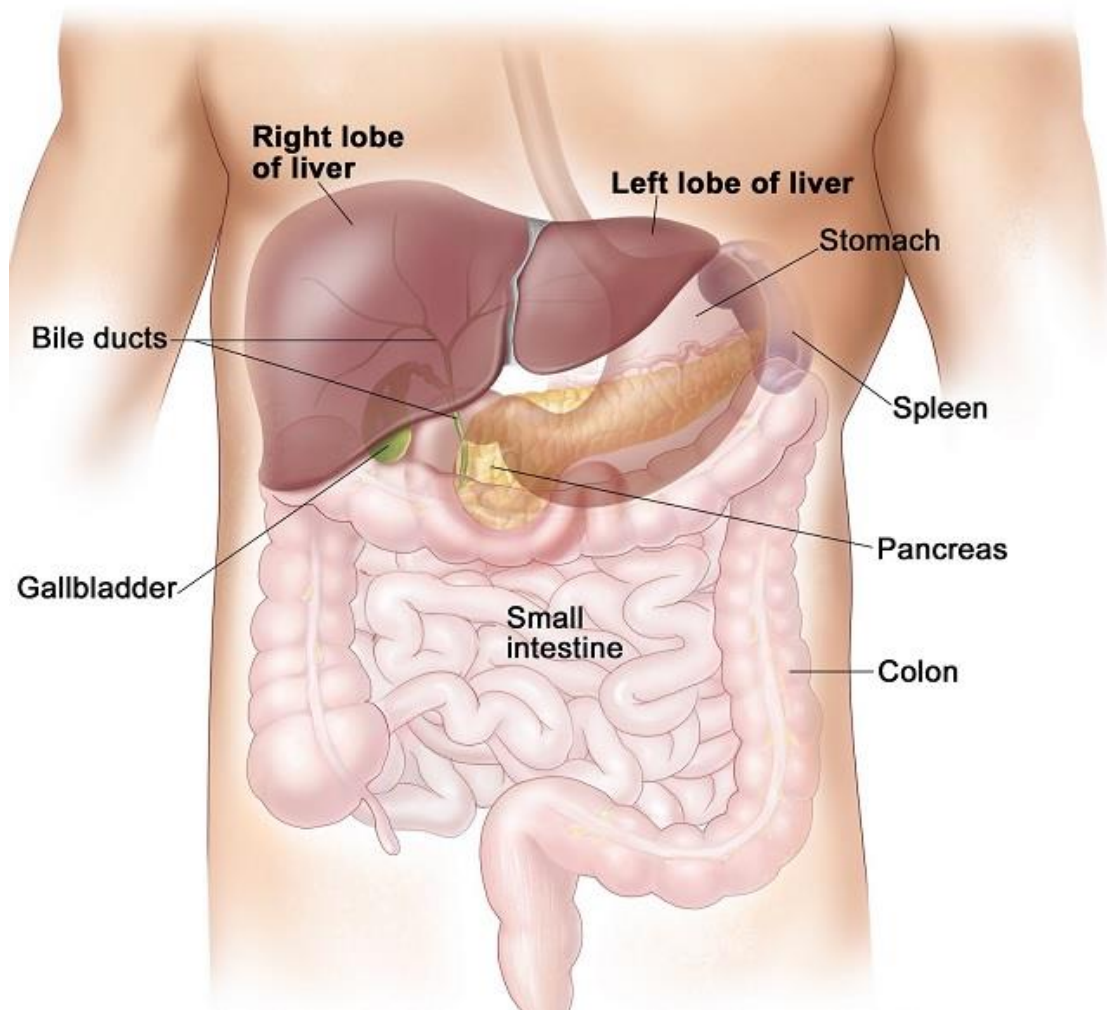
Με βάση τα παραπάνω, προτείνεται συνδυασμός διατροφικής και λειτουργικής αξιολόγησης με σκοπό την αύξηση της προγνωστικής ικανότητας παραγόντων κινδύνου στους κίρρωτικούς ασθενείς. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης της κίρρωσης του ήπατος στη κατάσταση θρέψης και λειτουργικής ικανότητας, αυτής της κατηγορίας ασθενών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Φυσιολογική δομή και λειτουργία ήπατος

1.1 Ανατομία του ήπατος

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο του σώματος και εντοπίζεται κυρίως στο δεξί υποχόνδριο και το επιγάστριο ενώ εκτείνεται και στο αριστερό υποχόνδριο (εικόνα 1.1) [10].



Εικόνα 1.1 Το ήπαρ

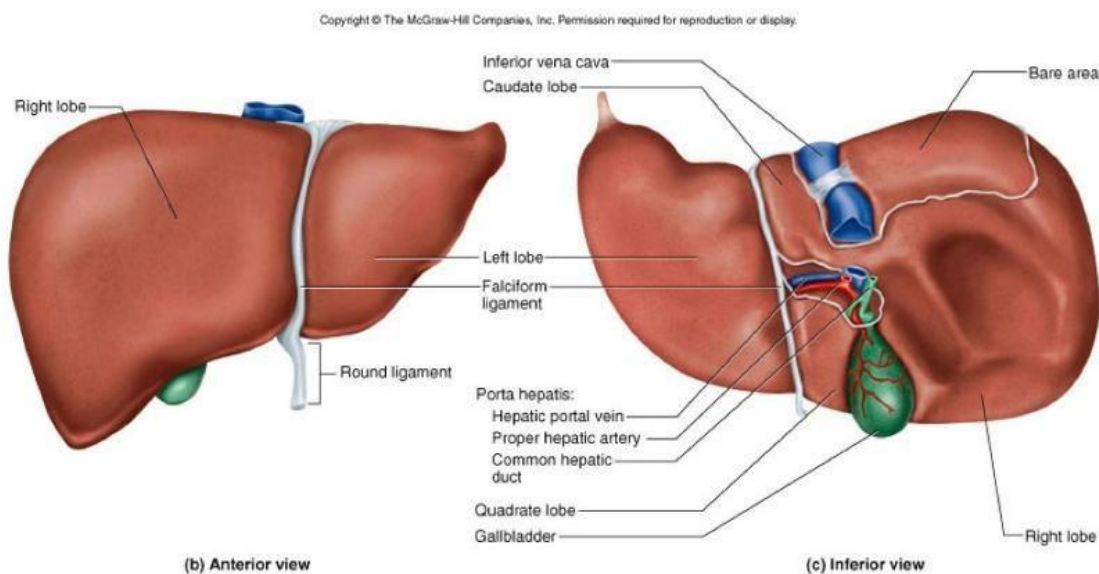
Το ήπαρ εμφανίζει μία διαφραγματική επιφάνεια προς τα εμπρός, άνω και πίσω και μία σπλαχνική επιφάνεια προς τα κάτω. Η διαφραγματική επιφάνεια έρχεται σε επαφή με την κάτω επιφάνεια του διαφράγματος. Με την επιφάνεια αυτή σχετίζονται το υποδιαφραγματικό και το ηπατονεφρικό κόλπωμα. Από την άλλη, η σπλαχνική επιφάνεια καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο, εκτός από το

βόθρο της χοληδόχου κύστης και τις πύλες του ήπατος. Οι πύλες του ήπατος χρησιμεύουν ως σημείο εισόδου των ηπατικών αρτηριών και της πυλαίας φλέβας και σημείο εξόδου των ηπατικών πόρων [10].

Το ήπαρ προσφύεται στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο. Εκτός από μία μικρή περιοχή σε επαφή με το διάφραγμα (ακάλυπτη περιοχή), περιβάλλεται σχεδόν σε όλη του την επιφάνεια από σπλαχνικό περιτόναιο [10].

Ο βόθρος της χοληδόχου κύστης και η αύλακα της κάτω κοίλης φλέβας διαιρούν το ήπαρ σε δεξιό και αριστερό λοβό (εικόνα 1.2). Ο δεξιός λοβός είναι ενιαίος και μεγάλος, ενώ ο αριστερός λοβός είναι μικρότερος και περιλαμβάνει τον τετράπλευρο και ουραίο λοβό [10].

Η χοληδόχος κύστη είναι ένας απιοειδής σάκος, που ακουμπά στη σπλαχνική επιφάνεια του δεξιού λοβού του ήπατος μέσα σε ένα βόθρο μεταξύ δεξιού και τετράπλευρου λοβού. Η κύστη αποτελείται από τον πυθμένα, το σώμα και τον αυχένα [10].

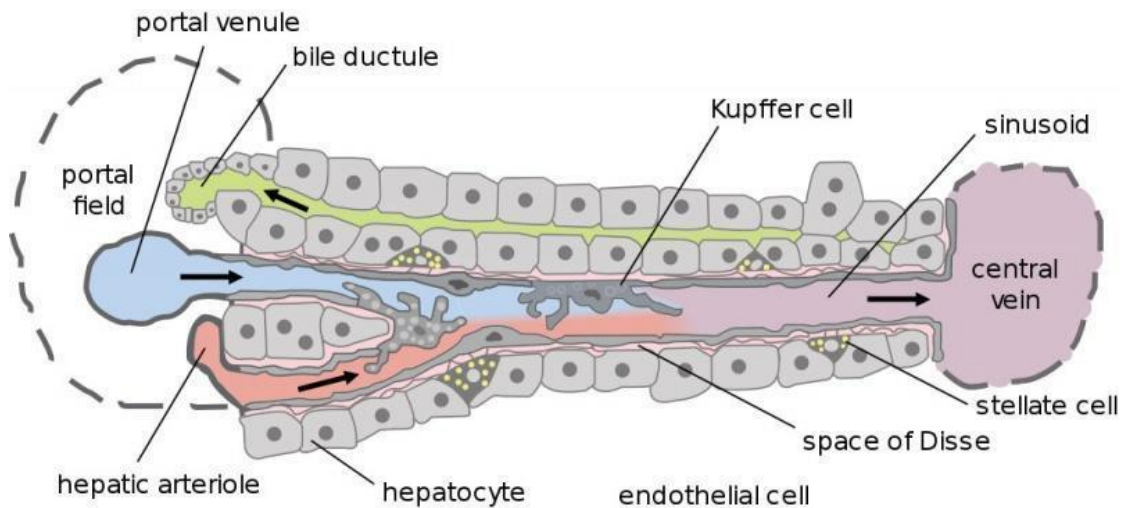


Εικόνα 1.2 Ανατομία ήπατος

1.2 Ιστολογία του ήπατος

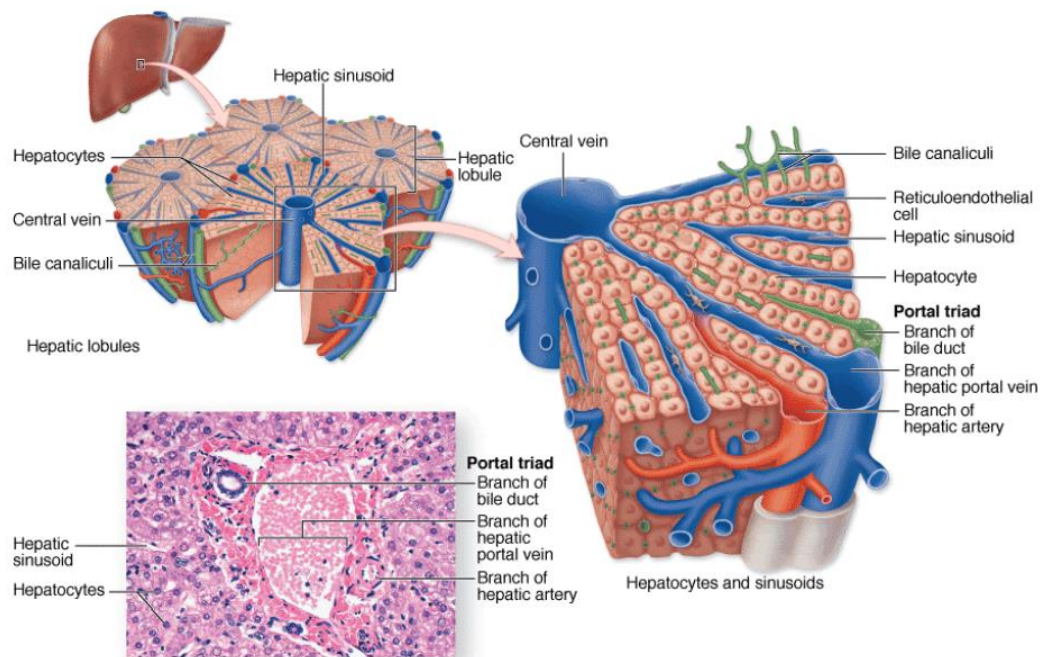
Το παρέγχυμα του ήπατος οργανώνεται σε ένα σύστημα κυττάρων, οι δοκίδες των ηπατοκυττάρων και τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Οι δοκίδες των ηπατοκυττάρων, γενικά, έχουν πάχος ενός κυττάρου και χωρίζονται από αγγειακούς χώρους, τα κολποειδή τριχοειδή. Στα κολποειδή τριχοειδή το αίμα από την ηπατική αρτηρία αναμειγνύεται με αυτό της πυλαίας φλέβας και καταλήγει στην κεντρική φλέβα. Μεταξύ του ενδοθηλίου των κολποειδών και των ηπατοκυττάρων

υπάρχουν κύτταρα με φαγοκυτταρικές ιδιότητες, τα κύτταρα Kupffer αλλά και λιποκύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στον μεταβολισμό της βιταμίνης Α (εικόνα 1.3). Τα κύτταρα του ΔΕΣ επιτελούν σημαντικές λειτουργίες, όπως φαγοκυττάρωση, έκκριση κυτταροκινών, επικοινωνία μεταξύ τους και με τα ηπατοκύτταρα. Η δυσλειτουργία αυτών μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική νόσο, σε ηπατοκυτταρική νέκρωση και σε ηπατική ίνωση [11].



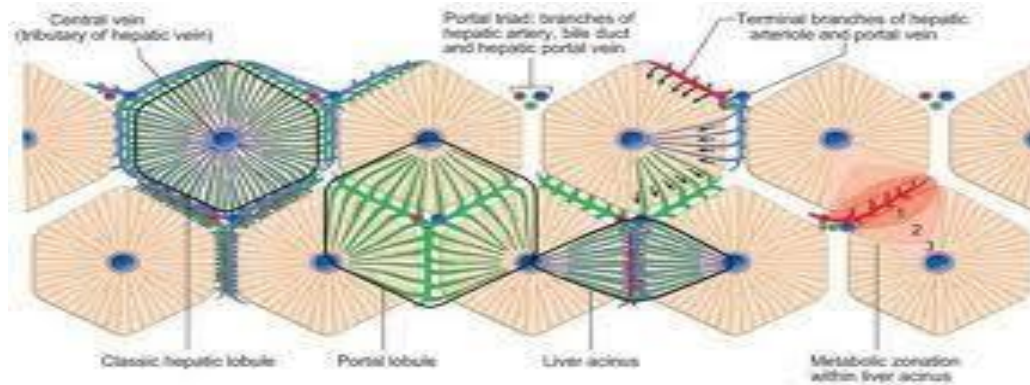
Εικόνα 1.3 Δομή ηπατοκυττάρων

Μικροσκοπικά, η αρχιτεκτονική του ήπατος αναφέρεται με τον όρο ηπατικό λόβιο (εικόνα 1.4). Συστοιχίες ή δοκίδες ηπατοκυττάρων οργανώνονται γύρω από τις κεντρικές φλέβες και συνθέτουν εξάγωνα με τις πυλαίες τριάδες να βρίσκονται στις γωνίες των εξαγώνων. Κλάδος της ηπατικής αρτηρίας, κλάδος της πυλαίας φλέβας, ένας χοληφόρος πόρος και λεμφαγγεία αποτελούν την πυλαία τριάδα [11].



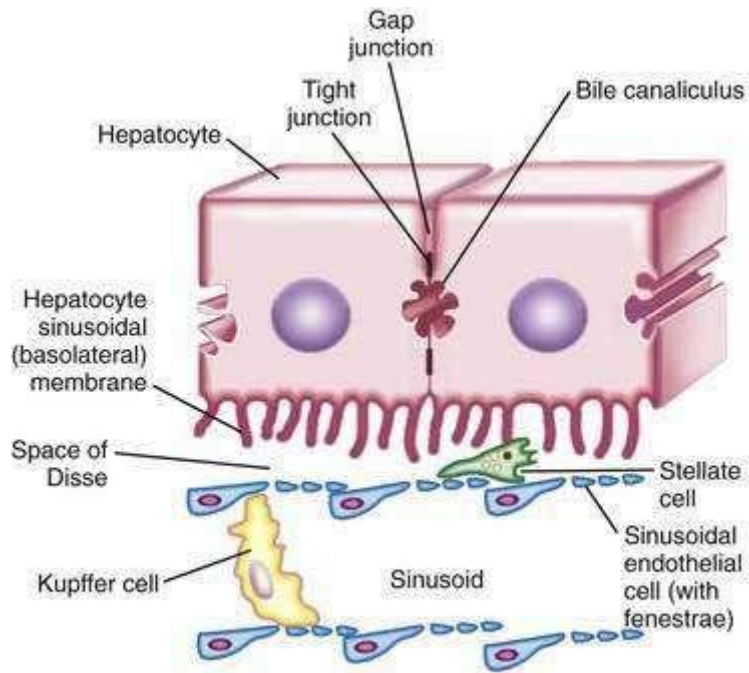
Εικόνα 1.4 Το ηπατικό λόβιο

Η συγκέντρωση οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών και ορμονών είναι μεγαλύτερη γύρω από την πυλαία τριάδα και μειώνεται όσο το αίμα κατευθύνεται προς τις κεντρικές φλέβες. Αυτή η λειτουργική ετερογένεια μπορεί να εκφραστεί με την μορφή τριών ζωνών. Η ζώνη 1 γύρω από την πυλαία τριάδα είναι η καλύτερα οξυγονούμενη, ενώ η ζώνη 3 η φτωχότερα οξυγονούμενη. Η ενδιάμεση περιοχή στη μέση του λόβιου αποτελεί την ζώνη 2 (εικόνα 1.5). Τα ηπατοκύτταρα της ζώνης 1 είναι ιδιαίτερα δραστήρια στην γλυκονεογένεση και στον οξειδωτικό ενεργειακό μεταβολισμό. Επιπλέον, είναι η κύρια περιοχή σύνθεσης της ουρίας. Αντίθετα, τα ηπατοκύτταρα την ζώνης 3 είναι πιο δραστήρια στην γλυκόλυση και λιπογένεση. Τέλος, τα ηπατοκύτταρα της ζώνης 2 περιλαμβάνουν κύτταρα και από τις δύο προαναφερθείσες ζώνες [11].



Εικόνα 1.5 Οι ζώνες του ηπατικού λοβίου

Δεν είναι όλες οι επιφάνειες του ηπατοκυττάρου οι ίδιες. Τα ηπατοκύτταρα έχουν τρεις πλευρές. Η πρώτη, η κορυφαία επιφάνεια, σχηματίζει τον τοίχο του χοληφόρου σωληνίσκου. Η δεύτερη, η βασική επιφάνεια, βρίσκεται σε επαφή με την αιματική κυκλοφορία μέσω των κολποειδών τριχοειδών. Η τελευταία, η πλευρική επιφάνεια, συνορεύει με τις δύο άλλες επιφάνειες. Οι στενές συνδέσεις, επιτρέπουν τον διαχωρισμό μεταξύ βασικής και κορυφιαίας μεμβράνης (εικόνα 1.6). Οι διαδικασίες που σχετίζονται με την μεταφορά και απέκκριση χολής συμβαίνουν στην κορυφαία μεμβράνη, ενώ οι ενέργειες απέκκρισης στην κυκλοφορία του αίματος συμβαίνουν κατά μήκος της βασικής μεμβράνης [11].

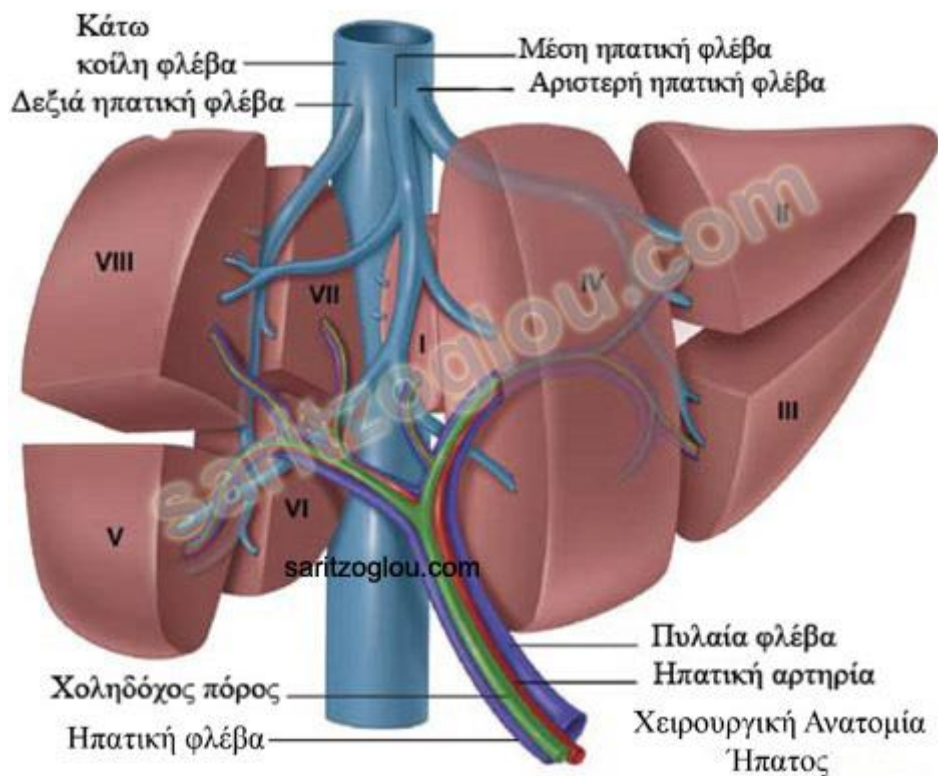


Εικόνα 1.6 Επιφάνειες ηπατοκυττάρου

1.3 Ηπατική κυκλοφορία αίματος

Το ήπαρ δέχεται το 25 % της καρδιακής παροχής, περίπου 1500 ml αίματος στο λεπτό. Οι πηγές αίματος για το ήπαρ είναι δύο, η φλεβική κυκλοφορία από την πυλαία φλέβα και η αρτηριακή παροχή αίματος μέσω της ηπατικής αρτηρίας, με την τελευταία να παίζει σημαντικό ρόλο στην οξυγόνωση του ήπατος. Επιπλέον, η κυκλοφορία του αίματος στο χοληφόρο σύστημα γίνεται μέσω της κυστικής αρτηρίας. Όσον αφορά την πυλαία φλέβα, είναι αυτή που μεταφέρει φλεβικό αίμα από το γαστρεντερικό σύστημα, πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά, καθώς και φάρμακα αλλά και τοξικές ουσίες απευθείας στο ήπαρ [11].

Τα αγγεία συγκλίνουν μέσα στο ήπαρ και αφού αναμειχθεί το αίμα στα κολποειδή τριχοειδή μεταφέρεται στις κεντρικές φλέβες, στην συνέχεια στις ηπατικές φλέβες και τελικά στην κάτω κοίλη φλέβα (εικόνα 1.7) [11].



Εικόνα 1.7 Ηπατική κυκλοφορία

Η πυλαία ροή αίματος, όντας φλεβικής φύσεως, υπό κανονικές συνθήκες έχει χαμηλή υδροστατική πίεση (περίπου 10 mm Hg). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ροή αίματος μέσα στο ήπαρ να είναι χαμηλής πίεσης για την άριστη ανταλλαγή ουσιών από και προς τα ηπατοκύτταρα. Στην κίρρωση αυτό αλλάζει, καθώς η πίεση μέσα στο ήπαρ αυξάνεται και τελικά εμφανίζονται διάφορες επιπλοκές [11].

1.4 Φυσιολογική λειτουργία του ήπατος

Το ήπαρ παίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων, του λίπους και των φαρμάκων. Επιπλέον, η αποθήκευση των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων, η μετατροπή του βήτα-καροτενίου, του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης D στις βιολογικά ενεργές μορφές τους, ο σχηματισμός και η απέκκριση της χολής, καθώς και η διατήρηση της ομοιόστασης του νατρίου και του νερού είναι σημαντικές λειτουργίες που επιτελεί το ήπαρ [12].

Το ήπαρ είναι υπεύθυνο για μία σειρά από διεργασίες που σχετίζονται με την γλυκόζη αίματος. Αυτές είναι οι γλυκογονογένεση, γλυκογονόλυση, γλυκόλυση και γλυκονεογένεση. Μετά από ένα γεύμα, το ήπαρ επιτυγχάνει καθαρή πρόσληψη γλυκόζης. Εφόσον η γλυκόζη αίματος αυξάνεται, το πηλίκο

ινσουλίνης – γλυκαγόνης επίσης αυξάνεται, με αποτέλεσμα την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το ήπαρ. Στις περιπτώσεις νηστείας (χαμηλή γλυκόζη αίματος) ή στρές (όταν απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης), το ήπαρ οδηγείται σε μεταβολικές διεργασίες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για παραγωγή γλυκόζης (γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση) [11].

Το ήπαρ είναι υπεύθυνο για την σύνθεση ενός μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών. Αυτές είναι η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη, η προαλβουμίνη, η πρωτεΐνη δέσμησης της ρετινόλης, οι άλφα-εμβρυοπρωτεΐνες, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, το συμπλήρωμα, η κυτταροπλασμίνη και οι πρωτεΐνες για την πήξη του αίματος [12]. Μέσω των παραπάνω πρωτεϊνών, το ήπαρ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πίεση του πλάσματος, της πήξης, της αρτηριακής πίεσης, της ανάπτυξης και του μεταβολισμού [11]. Οι συγκεντρώσεις αυτών των πρωτεϊνών επηρεάζονται με την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι η υποαλβουμιναιμία, η ελάττωση της μεταφοράς των θρεπτικών στοιχείων και η αιμορραγική διάθεση [12]. Επιπλέον, το ήπαρ επιτελεί κάποιες λειτουργίες ζωτικής σημασίας, όσον αφορά τα αμινοξέα. Η τρανσαμίνωση και η απαμίνωση είναι οι λειτουργίες που αφαιρούν την αμινομάδα των αμινοξέων ώστε να χρησιμοποιηθεί για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την σύνθεση νέων αμινοξέων. Ένα γνωστό παράδειγμα είναι ο κύκλος της ουρίας, η οποία θεωρείται λιγότερο τοξική από τα ελεύθερα αμινοξέα. Τέλος, με την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, υπάρχει μία τάση αύξησης των αρωματικών αμινοξέων με αντίστοιχη μείωση των διακλαδισμένων αμινοξέων στο πλάσμα [11].

Το ήπαρ κατέχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπών. Παράγει περίπου το 80% της χοληστερόλης που συντίθεται στον οργανισμό. Σε μία προσπάθεια ελέγχου των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο σώμα, το ήπαρ εκκρίνει και προσλαμβάνει διάφορες λιποπρωτεΐνες. Το διαιτητικό λίπος μετά από την κατάλληλη πέψη και απορρόφηση, προσλαμβάνεται από το ήπαρ με τη μορφή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Το ήπαρ εκκρίνει τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, οι οποίες μεταφέρουν χοληστερόλη και τριγλυκερίδια είτε στον λιπώδη ιστό, είτε στους ιστούς για άμεση χρήση. Καθώς τα τριγλυκερίδια αφαιρούνται, οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας επιστρέφουν στο ήπαρ ως χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Από την άλλη, ένα ακόμα είδος λιποπρωτεΐνης εκκρίνεται από το ήπαρ, η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας. Η συγκεκριμένη λιποπρωτεΐνη προσλαμβάνει την περίσσεια χοληστερόλη και τριγλυκερίδια από τους ιστούς και από το αίμα, επιστρέφοντάς τα στο ήπαρ [11].

Η χολή είναι το συστατικό το οποίο εκκρίνεται από το ήπαρ με σκοπό να δημιουργήσει ένα περιβάλλον για συγκεκριμένα μη διαλυτά θρεπτικά στοιχεία, τα οποία θα τους επιτρέπεται να απορροφηθούν στον οργανισμό. Τα χολικά οξέα είναι το κύριο συστατικό της χολής και ανακυκλώνονται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Μετά την σύνθεση και την μεταφορά στους χοληφόρους σωληνίσκους, η χολή συγκεντρώνεται στους χοληφόρους πόρους και τελικά εκκρίνεται

μέσω του κοινού χοληδόχου πόρου, στο δωδεκαδάκτυλο. Στο δωδεκαδάκτυλο, τα χολικά οξέα διαλύουν τα λιπίδια βοηθώντας να γίνει η πέψη και τελικά η απορρόφησή τους. Στον τελικό ειλεό, τα χολικά οξέα επανααρροφούνται από τα εντεροκύτταρα στην πυλαία κυκλοφορία και από εκεί στα ηπατοκύτταρα για να χρησιμοποιηθούν και πάλι για την παραγωγή της χολής [11].

Τα περισσότερα από τα ένζυμα, τα οποία καταλύουν μεταβολικές αντιδράσεις για τον μεταβολισμό και απέκκριση φαρμάκων, της χολερυθρίνης και άλλων συστατικών βρίσκονται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο μεταβολισμός περιλαμβάνει την μετατροπή υδροφοβικών συστατικών σε υδροφιλικά. Έτσι, συστατικά όπου σε άλλη περίπτωση θα παρέμεναν στην κυτταρική μεμβράνη, με τις διαδικασίες αυτές, μπορούν να απεκκριθούν από τα ούρα ή να μεταφερθούν στη χολή ή να απεκκριθούν με τα κόπρανα [11].

Το ηπατικό παρέγχυμα, εκτός από τα ηπατοκύτταρα περιλαμβάνει και τα κύτταρα Kupffer, τα οποία λειτουργούν ως φρουροί των κολποειδών του ήπατος. Με την φαγοκυττάρωση εμποδίζουν την είσοδο άχρηστων ουσιών και βακτηριδίων στην κυκλοφορία [13].

2. Κίρρωση

Η ηπατική κίρρωση χαρακτηρίζεται από καταστροφή των ηπατοκυττάρων, οδηγώντας τελικά σε νέκρωση αυτών, εξάντληση της ρετικουλίνης, αναγέννηση των οζιδίων και ίνωση. Επίσης, μπορεί να δημιουργηθεί προδιάθεση για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Τα αρχικά στάδια μπορεί να είναι ασυμπτωματικά. Αν υπάρξει έκπτωση των λειτουργικών αποθεμάτων του ήπατος, θα παρουσιαστούν οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης. Μερικές τέτοιες επιπλοκές μπορεί να είναι ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και η αιμορραγία των κιστών. Η πρόγνωση χειροτερεύει με την ανάπτυξη τέτοιων επιπλοκών, με τη μέση περίοδο επιβίωσης να περιορίζεται σε 1-5 έτη. Με τις βαριές επιπλοκές όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και ο ανθεκτικός ασκίτης ο μέσος όρος διάρκειας ζωής μπορεί να μειωθεί στο ένα έτος [12]. Όλες οι παραπάνω κλινικές εκδηλώσεις δημιουργούνται είτε από την ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία, είτε από την πυλαία υπέρταση. Τέλος, είναι πιθανό, να μην αναπτύξουν κλινικές εκδηλώσεις όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς [11].

2.1 Επιδημιολογία της κίρρωσης

Η κίρρωση είναι αυξανόμενη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις περισσότερο ανεπτυγμένες χώρες. Ετησίως στην κίρρωση οφείλονται 1.03 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως, 170.000 στην Ευρώπη και 33.539 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η κίρρωση είναι η κύρια ένδειξη για 5.500 ηπατικές μεταμοσχεύσεις κάθε χρόνο στην Ευρώπη. Η συχνότητα της κίρρωσης είναι πιθανόν μεγαλύτερη, αφού τα αρχικά στάδιά της είναι ασυμπτωματικά. Η συχνότητα εκτιμήθηκε στο 0.3 % σε ένα Γαλλικό πρόγραμμα ανίχνευσης και η ετήσια επίπτωση ήταν 15.3-132.6 ανά 100.000 ανθρώπους σε μελέτες που έγιναν στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Σουηδία [3].

2.2 Αιτιολογία της κίρρωσης

Η κίρρωση του ήπατος είναι το τελικό στάδιο της ηπατικής βλάβης, η οποία μπορεί να προέλθει από μία ευρεία ποικιλία χρόνιων νόσων [14].

Οι κύριες αιτίες στις πιο ανεπτυγμένες χώρες είναι οι λοιμώξεις με τον ιό της ηπατίτιδας C, η κατάχρηση αλκοόλ και η αυξανόμενη μη αλκοολική νόσος του ήπατος. Στην υποσαχάρια Αφρική και στα περισσότερα μέρη της Ασίας, η πιο συχνή αιτία είναι η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B [3].

Η κίρρωση του ήπατος μπορεί να έχει πολλές άλλες αιτίες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται κληρονομικές νόσοι όπως η αιμοχρωμάτωση και η νόσος Wilson's, η πρωτοπαθής χολικής κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολοαγγειίτιδα και η αυτοάνοση ηπατίτιδα. Σε μερικές περιπτώσεις η αιτία παραμένει άγνωστη (ιδιοπαθής). Τις τελευταίες δεκαετίες, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του

ήπατος έχει γίνει η κύρια αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου στις Δυτικές χώρες. Έτσι, η συγκεκριμένη νόσος έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια [14].

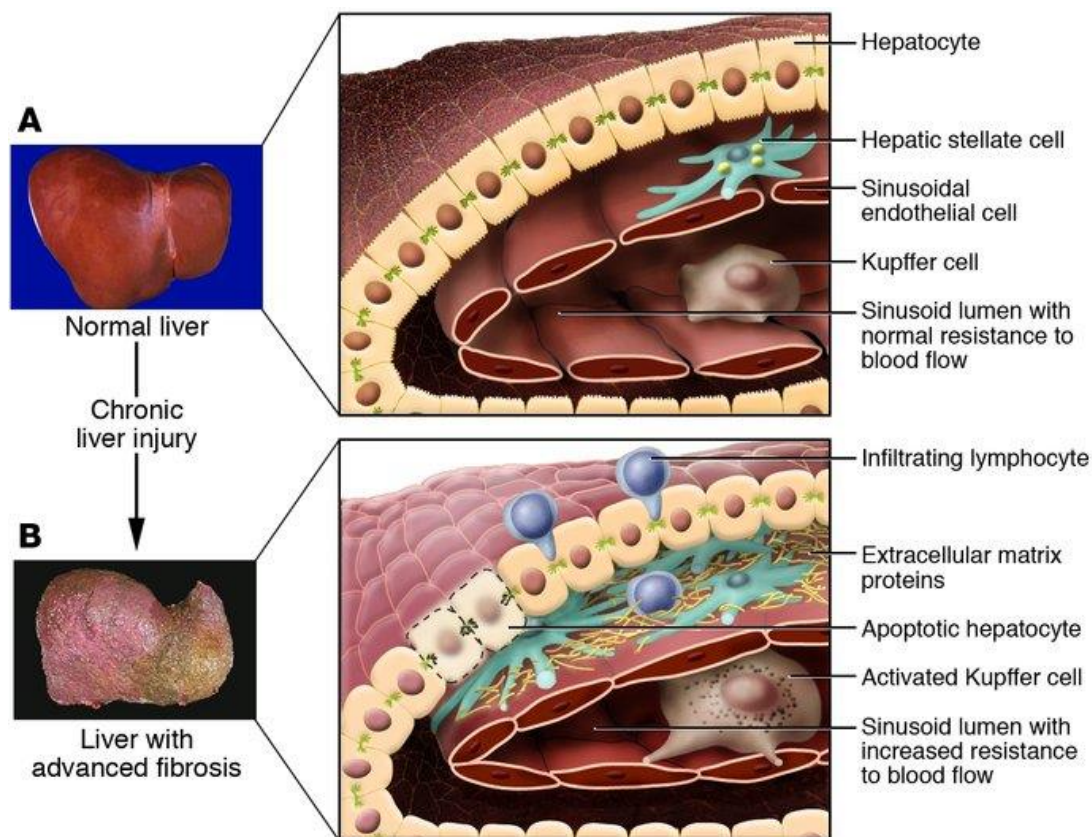
2.3 Παθογένεση της κίρρωσης

Η αυξημένη σύνθεση ή η αλλαγή της σύνθεσης του κολλαγόνου και άλλων ειδών συνδετικού ιστού ή των συστατικών της βασικής μεμβράνης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ευθύνονται για την ηπατική ίνωση και την παθογένεση της κίρρωσης (εικόνα 2.1). Η ηπατική ίνωση δεν επηρεάζει μόνο την ροή του αίματος μέσα στο ήπαρ αλλά και τις λειτουργίες των κυττάρων [11].

Η ηπατική ίνωση συμβαίνει : (1) δευτερευόντως της φλεγμονής και λόγω ενεργοποίησης ανοσοποιητικών μηχανισμών, (2) ως μέρος της επούλωσης του κατεστραμένου ιστού και (3) ως απόκριση σε παράγοντες που επιφέρουν πρωτοπαθή ινογένεση. Ο ιός της ηπατίτιδας Β είναι ένα καλό παράδειγμα που οδηγεί σε ηπατική ίνωση διεγείροντας την ανοσοποιητική απάντηση. Παράγοντες όπως ο τετραχλωράνθρακας καταστρέφουν τα ηπατοκύτταρα και εκκινούν την ίνωση ως αποτέλεσμα της επούλωσης. Τέλος, κάποιοι παράγοντες όπως η αιθανόλη και ο σίδηρος μπορούν να προκαλέσουν πρωτοπαθή ινογένεση μέσω της απευθείας αύξησης της μεταγραφής του γονιδίου του κολλαγόνου με συνέπεια την αυξανόμενη παραγωγή συνδετικού ιστού από τα κύτταρα [11].

Η διαδικασία της ίνωσης που χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην κατανομή και σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας, οδηγεί στην διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οργάνου. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ίνωση είναι οι μυοινοβλάστες, οι οποίοι παράγουν κολλαγόνο όταν ενεργοποιηθούν. Η κυτταρική προέλευση των μυοινοβλαστών ποικίλλει. Επιπλέον, στο ήπαρ και συγκεκριμένα στον χώρο του Disse υπάρχουν τα αστεροειδή κύτταρα, τα οποία κατά την ενεργοποίησή τους διαφοροποιούνται σε μυοινοβλάστες. Κατά την ενεργοποίησή τους διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην φλεγμονώδη αντίδραση και στην ηπατική ίνωση. Επίσης, έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε ηπατικά ή ενδοθηλιακά κύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στην αγγειογένεση μέσω της έκκρισης των αγγειογενετικών παραγόντων του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), του αυξητικού παράγοντα ΙΙ που μιμείται την ινσουλίνη (insulin—like growth factor-II, IGF-II) και της ενδοθηλίνης [14].

Η εναπόθεση κολλαγόνου στον χώρο του Disse μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικής φύσεως προβλήματα, από τη μία στη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και από την άλλη στη μετατροπή των κολποειδών σε αγγειακούς χώρους με χαρακτηριστικά τριχοειδών. Αυτά θα έχουν ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ανταλλαγής ουσιών και την αύξηση της κολποειδικής αντίστασης. Επιπλέον, αυξάνεται η παραγωγή της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης και ελαττώνεται το οξειδίο του αζώτου από το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο [14].

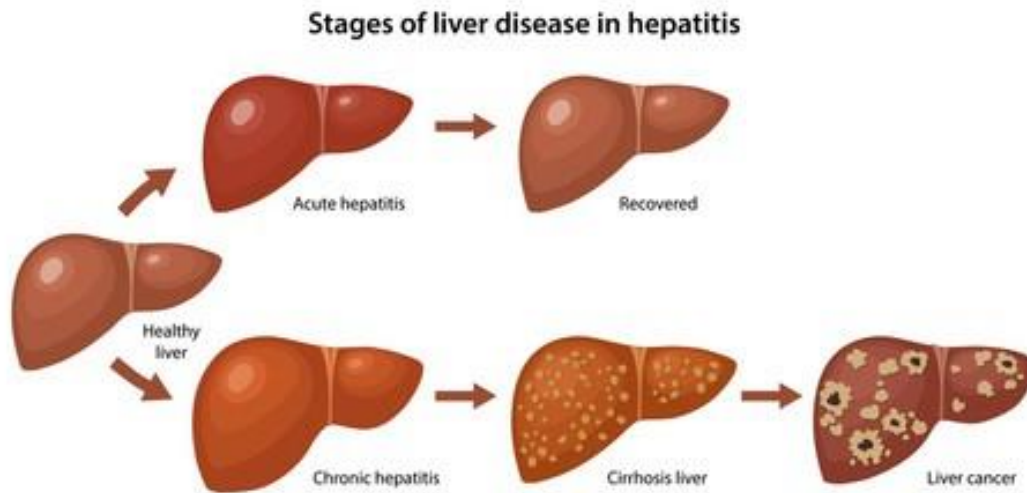


Εικόνα 2.1 Ίνωση ήπατος

Η ιστική υποξία και η φλεγμονώδης διεργασία ενεργοποιούν τη διαδικασία της αγγειογένεσης, η οποία δημιουργεί νέα αγγεία στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται αρτηριοφλεβώδεις και πυλαιοφλεβικές αναστομώσεις μεταξύ των μικρών αγγειακών κλάδων. Αυτό έχει ως συνέπεια την ελαττωμένη αιμάτωση του ηπατικού παρεγχύματος, καθώς το αίμα της ηπατικής αρτηρίας καταλήγει στις ηπατικές φλέβες μέσω των αναστομώσεων. Η εξάλειψη των κολποειδών και η αυξημένη κολποειδική αντίσταση, επιτείνουν την ανάγκη αιματικής παράκαμψης, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της βλάβης του παρεγχύματος. Η αιματική ροή προωθούμενη μέσω των νέων αρτηριοφλεβικών και φλεβο-φλεβικών αναστομώσεων παρακάμπτει μεγάλο τμήμα του ηπατικού παρεγχύματος, στερούμενο από τροφοδότηση και διοχετεύοντας τοξικές ουσίες από την πυλαία στη συστηματική κυκλοφορία [14].

Στο πρώτο στάδιο της ίνωσης το κολλαγόνο απλώς γίνεται πιο πυκνό. Σε αυτό το στάδιο, η ηπατική βλάβη είναι αναστρέψιμη. Στο δεύτερο στάδιο, υπάρχει διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ήπατος με εμφάνιση αναγεννητικών όζων (εικόνα 2.2). Ιστολογικά, όλοι οι τύποι της κίρρωσης χαρακτηρίζονται από τρία ευρήματα : (1) αξιοσημείωτη διαταραχή της ηπατικής αρχιτεκτονικής, (2) ουλώδης ιστός ως

συνέπεια της εναπόθεσης ινώδους ιστού και κολλαγόνου και (3) αναγεννητικούς όζους. Όταν οι όζοι είναι μικροί (<3 mm) και ενιαίοι σε μέγεθος, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως μικρο-οζώδη κίρρωση. Στην μακρο-οζώδη κίρρωση, οι όζοι είναι πάνω από 3 χιλιοστά και δυσανάλογοι σε μέγεθος [11].

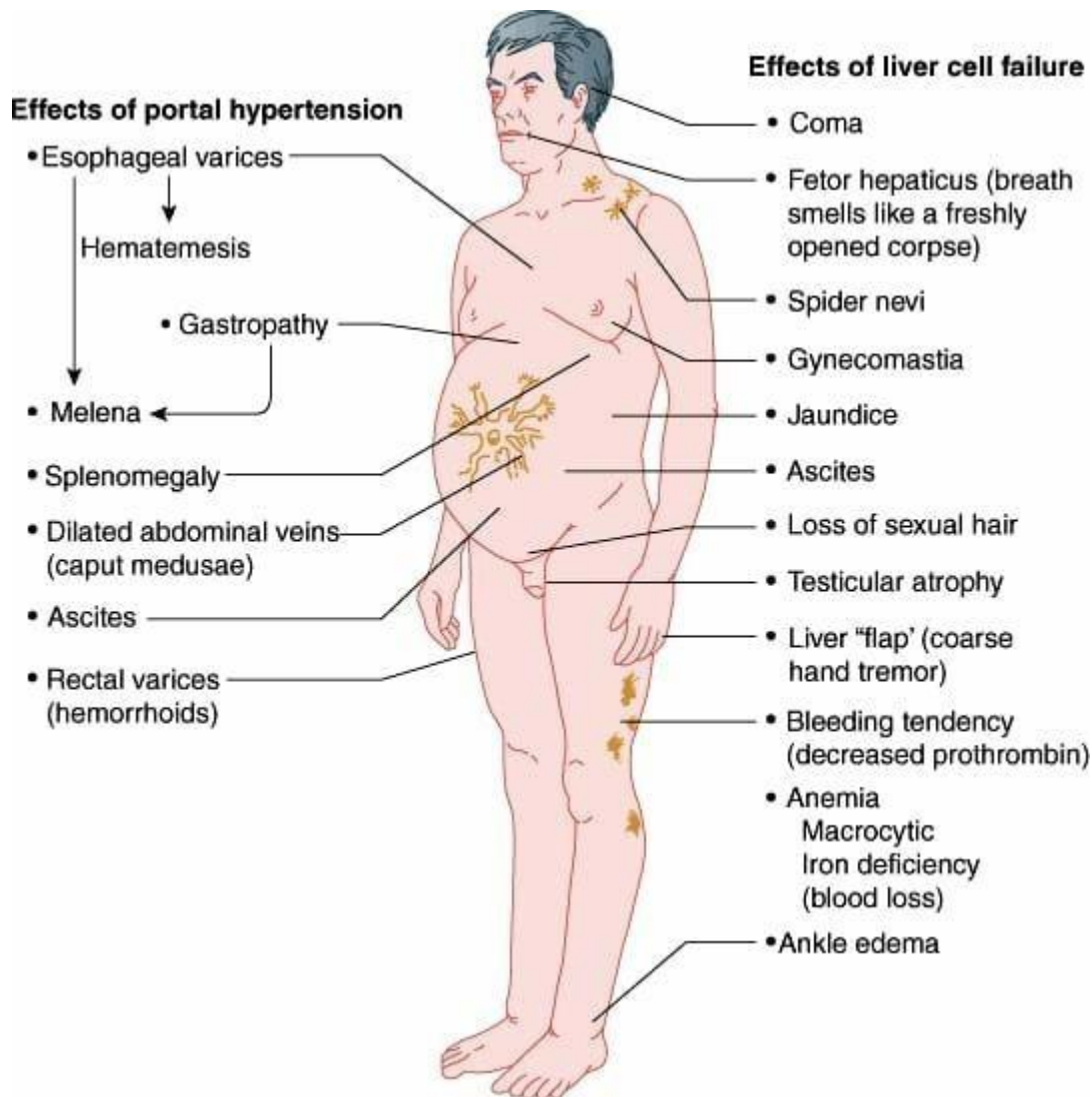


Εικόνα 2.2 Στάδια ηπατικής νόσου

2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Η ηπατική δυσλειτουργία είναι δυνατόν να εμφανισθεί υπό τη μορφή τριών κυρίως κλινικών συνδρόμων, της ηπατικής ανεπάρκειας, της χολόστασης και της πυλαίας υπέρτασης. Τα σύνδρομα αυτά είναι δυνατόν να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, ή και να εναλλάσσονται κατά την πορεία και εξέλιξη των διαφόρων νοσημάτων [13].

Η ηπατική ανεπάρκεια, οξεία ή χρόνια, εκδηλώνεται με χαρακτηριστικά κλινικά σημεία στα οποία προεξάρχει η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η χολόσταση εκδηλώνεται συνήθως με ίκτερο και κνησμό. Στην πυλαία υπέρταση εμφανίζονται οιδήματα, ασκίτης, επίφλεβο και αιμορραγία κίρσων οισοφάγου (εικόνα 2.3) [13].



Εικόνα 2.3 Κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης (Ανατύπωση από : Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee. Pathophysiology of Disease: An introduction to Clinical Medicine. Mc graw-Hill Education, 2014.)

2.4.1 Πυλαία υπέρταση

Η πυλαία υπέρταση ορίζεται ως η πίεση της πυλαίας φλέβας μεγαλύτερη από 5 mm Hg. Η αιτία βρίσκεται στην αύξηση της ενδοηπατικής αγγειακής αντίστασης. Το κίρρωτικό ήπαρ χάνει το πλεονέκτημα της ομαλής αιματικής ροής εντός του, κάτι που συναντάμε σε ένα φυσιολογικό ήπαρ. Η αυξημένη πίεση των κολποειδών μεταφέρεται πίσω στην πυλαία φλέβα. Λόγω της έλλειψης βαλβίδων, η αυξημένη πίεση μεταφέρεται αντίστοιχα πίσω σε άλλα αγγειακά στρώματα. Αυτό έχει ως συνέπεια την σπληνομεγαλία, την πυλαίο-συστηματική αναστόμωση και άλλες επιπλοκές [11].

2.4.2 Ασκίτης

Ο ασκίτης ορίζεται ως η παθολογική συσσώρευση υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Είναι η πιο συχνή επιπλοκή της κίρρωσης. Σε μία περίοδο 10 ετών, το 50 % των ασθενών με προηγούμενη ηπατική αντιρρόπηση αναμένεται να αναπτύξει ασκίτη. Παράλληλα, συνδέεται με κακή πρόγνωση, με ένα ποσοστό της τάξης του 56 % επιβίωσης τρία χρόνια μετά την εμφάνιση. Επιπλέον, η νοσηρότητα αυξάνεται λόγω αύξησης του κινδύνου για άλλες επιπλοκές, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και το ηπατονεφρικό σύνδρομο [15].

Η πρώτη θεωρία αφορά την πυλαία υπέρταση και την εμφάνιση ασκίτη, τα οποία συμβαίνουν πρώτα με την επακόλουθη δυσλειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος και την νεφρική ανεπάρκεια. Η πυλαία υπέρταση και η υποαλβουμιναιμία οδηγούν στην αυξημένη σύνθεση σπλαχνικής λέμφου. Υπερβολική παραγωγή λέμφου ξεπερνά την ικανότητα του θωρακικού πόρου να επιστρέφει την λέμφο στην καρδιά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εξαγγείωση του υγρού στην κοιλιακή χώρα [15].

Σύμφωνα με άλλη θεωρία, το αρχικό γεγονός είναι η κατακράτηση νατρίου πριν από την δυσλειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος. Η κατακράτηση νατρίου είναι απότοκος της πυλαίας υπέρτασης. Τα αποτελέσματα των παραπάνω είναι αυξημένος όγκος αίματος, αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωσης της περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Η αρτηριακή υποογκαιμία και η περαιτέρω αύξηση της πυλαίας υπέρτασης θα μπορούσε να οδηγήσει στην σύνθεση του ασκίτη. Η θεωρία αυτή όμως δεν είχε βάσιμες αποδείξεις, αφού η χορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης II δεν βελτιώνει την αρτηριακή πίεση και τις περιφερικές αντιστάσεις, το οποίο σημαίνει πως η κατακράτηση νατρίου δεν είναι ο αιτιολογικός παράγοντας [15].

Η επικρατέστερη θεωρία για την εμφάνιση ασκίτη είναι η αρχική διαταραχή του κυκλοφορικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από την μειωμένη συστηματική αγγειακή αντίσταση λόγω αρτηριακής αγγειοδιαστολής της σπλαχνικής κυκλοφορίας προερχόμενη από την πυλαία υπέρταση. Στην παραπάνω κατάσταση, συμμετέχει και η αυξημένη παραγωγή παραγόντων αγγειοδιαστολής όπως το νιτρικό οξείδιο, το μονοξείδιο του άνθρακα και ενδογενή κανναβιοειδή. Στα αρχικά στάδια της ίνωσης, η δραστηριοποίηση αγγειοδιασταλτικών συστατικών είναι μικρή και οι περιφερικές αντιστάσεις μειώνονται ελάχιστα, καθώς η σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή αντισταθμίζεται από την αυξημένη καρδιακή παροχή. Καθώς η ηπατική ίνωση εξελίσσεται, η πυλαία υπέρταση αυξάνεται. Στην μη αντιρροπούμενη κίρρωση, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται κατακόρυφα και η καρδιά δεν μπορεί να αντισταθμίσει το γεγονός αυτό. Η πυλαία υπέρταση και οι επακόλουθες πυλαιο-συστηματικές αναστομώσεις επιτρέπουν στο αίμα και στους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες να περάσουν από την σπλαχνική στην συστηματική κυκλοφορία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και η παραγωγή λέμφου με συνέπεια την εμφάνιση ασκίτη [15].

Μία ακόμα θεωρία προτείνει την βακτηριακή μετατόπιση, ως ένα σημαντικό παράγοντα δυσλειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος στην προχωρημένη κίρρωση. Βακτήρια από το γαστρεντερικό σύστημα μετατοπίζονται στους μεσεντέριους λεμφαδένες, προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν την φλεγμονή, οι οποίες μπορούν να διαστείλουν τα σπλαχνικά αγγεία [15].

2.4.3 Ηπατονεφρικό σύνδρομο

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο αποτελεί μία διακριτή μορφή νεφρικής διαταραχής, το οποίο είναι αποτέλεσμα νεφρικής αγγειοσυστολής ως απάντηση των συστηματικής και σπλαχνικής αρτηριακής αγγειοδιαστολής σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Η επίπτωση για τους ασθενείς που εμφανίζουν μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είναι 18 % στον πρώτο χρόνο διάγνωσης και μεγαλύτερο από 40 % στα 5 χρόνια. Αυτή η διαταραχή, εμφανίζεται κυρίως σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη και χαρακτηρίζεται από την αύξηση την κρεατινίνης πλάσματος (>1.5 mg/dL) χωρίς υποχώρηση μετά από 48 ώρες χορηγούμενων διουρητικών και αλβουμίνης. Τα ούρα έχουν αξιοσημείωτα μειωμένα επίπεδα νατρίου (<10 mmol/L). Ακόμη, μετρώντας την πίεση στις κεντρικές φλέβες, δεν παρατηρείται εξάντληση του ενδοαγγειακού όγκου και η διαταραχή δεν αποκρίνεται σε ενυδάτωση με αλατούχο διάλυμα. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο τύπους. Ο πρώτος τύπος είναι ταχέως εξελισσόμενος με διπλασιασμό την κρεατινίνης πλάσματος, πάνω από τα 2.5 mg/dL σε λιγότερο από δύο εβδομάδες. Από την άλλη, ο δεύτερος τύπος ηπατονεφρικού συνδρόμου, χαρακτηρίζεται από λιγότερο σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, είναι λιγότερο εξελισσόμενη και εμφανίζεται κυρίως όταν υπάρχει ανθεκτικός ασκίτης στα διουρητικά. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου, αναφέρεται στις αιμοδυναμικές και κυκλοφοριακές διαταραχές που εμφανίζονται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η πυλαία υπέρταση προκαλεί την αρτηριακή αγγειοδιαστολή στην σπλαχνική κυκλοφορία με επακόλουθη μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, τα οποία δεν αντισταθμίζονται από την καρδιακή παροχή. Επιπλέον, οι παραγόμενοι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες βοηθούν την αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Στην προχωρημένη κίρρωση, η αντιστάθμιση της αγγειοδιαστολής γίνεται με την ενεργοποίηση των αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, καθώς και την έκκριση αντιδιουρητικών ορμονών. Αυτοί οι αντισταθμιστικοί παράγοντες βοηθούν στην διατήρηση του αρτηριακού όγκου αίματος και αρτηριακής πίεσης αλλά οδηγούν στην ενδονεφρική αγγειοσυστολή και υποδιήθηση, με αποτέλεσμα την διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Έτσι, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν περαιτέρω κατακράτηση νατρίου και υγρών, δυσχεραίνοντας τον ασκίτη και το οίδημα [11].

2.4.4 Υποαλβουμιναιμία και περιφερικό οίδημα

Η προχωρημένη ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία στην κίρρωση είναι η αιτία για την χαμηλή συγκέντρωση αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες συνθέτονται από το ήπαρ. Καθώς η συγκέντρωση των πρωτεϊνών μειώνεται, ταυτόχρονα μειώνεται και η ωσμωτική πίεση στο πλάσμα με επακόλουθη ανάπτυξη ασκίτη και περιφερικού οιδήματος [11].

2.4.5 Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα

Η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ορίζεται ως λοίμωξη του ασκίτικού υγρού, απουσία άλλων ενδο-κοιλιακών διαταραχών που θα επέτρεπαν την είσοδο σε παθογόνους μικροοργανισμούς, στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η επιπλοκή αυτή έχει αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας και είναι δείκτης κακής συνολικής πρόγνωσης. Η παρουσία λοίμωξης διαγιγνώσκεται από τον αυξημένο αριθμό πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο ασκίτικό υγρό, της τάξης των 250 κυττάρων/ μL ή περισσότερο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, υπόταση, κοιλιακό πόνο, μειωμένους ή απουσία εντερικών ήχων και απότομη εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Εναλλακτικά, οι ασθενείς μπορεί να μην έχουν συμπτώματα, κάτι που χρειάζεται έγκαιρη διάγνωση. Οι ασθενείς σε προχωρημένη ηπατική νόσο με αυξημένο όγκο ασκίτη ή μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών ασκίτικού υγρού, ιστορικό αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας και επεισόδια αιμορραγίας του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της συγκεκριμένης επιπλοκής [11].

Ενώ η γνώση της παθογένεσης της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας δεν είναι γνωστή, η κίρρωση προδιαθέτει στην ανάπτυξη βακτηρίων στο γαστρεντερικό σύστημα και την αυξημένη διαπερατότητα αυτού. Η επιπλοκή εμφανίζεται λόγω μετατόπισης των βακτηρίων, από το γαστρεντερικό σύστημα στο ασκίτικό υγρό [11].

2.4.6 Γαστροοισοφαγικοί κίρσοι και αιμορραγία

Καθώς η ροή αίματος δυσχεραίνεται με την εξέλιξη της νόσου, η πίεση στην πυλαία φλέβα αυξάνεται. Σε απόκριση της αυξημένης πίεσης, υπάρχει μία αύξηση του μεγέθους των αγγείων που αναστομώνονται με την πυλαία φλέβα, όπως τα αγγεία στην επιφάνεια του εντέρου και του κατώτερου οισοφάγου. Αυτά τα μεγεθυμένα αγγεία ορίζονται ως γαστροοισοφαγικοί κίρσοι. Εμφανίζονται στο 50 % των ασθενών με κίρρωση, όταν η πίεση στην πυλαία φλέβα αυξάνεται πάνω από τις 12 mm Hg. Οι γαστροοισοφαγικοί κίρσοι, έχουν κλινική σημασία, καθώς έχουν την προδιάθεση να “σπάνε”. Η αιμορραγία των κίρσων συμβαίνει στο 25-40 % των ασθενών με κίρρωση και είναι ένας σημαντικός λόγος νοσηρότητας και θνησιμότητας. Κάθε επεισόδιο αιμορραγίας

συνδέεται με κίνδυνο θνησιμότητας της τάξης του 30 %, ενώ οι επιζώντες έχουν 70 % κίνδυνο να υποτροπιάσουν μέσα σε ένα έτος. Τέλος, η αιμορραγία πεπτικού μπορεί να επιδεινωθεί από την συρρέουσα διαταραχή της πηκτικότητας [11].

2.4.7 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρουσιάζει ένα εύρος αναστρέψιμων νευροψυχιατρικών διαταραχών που συμβαίνουν ως συνέπεια της προχωρημένης μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου ή των πυλαιο-συστημικών αναστομώνσεων. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα μπορεί να είναι επεισοδιακά ή να επιμένουν. Οι αλλαγές στον ύπνο μπορεί να είναι τα αρχικά σημάδια. Οι γνωστικές διαταραχές μπορεί να εκτείνονται από ήπια σύγχυση και απάθεια σε αξιοσημείωτη σύγχυση, ακόμα και σε κώμα. Στις πιο προχωρημένες νευρολογικές διαταραχές, περιλαμβάνονται η βραδυκινησία, ο τρόμος των άνω άκρων (asterixis) και η διαταραχή των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών. Το εγκεφαλικό οίδημα, το οποίο είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό στην οξεία ηπατική νόσο, δεν ανευρίσκεται σε κίρρωτικούς ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια [11].

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια διαγιγνώσκεται από το ιστορικό και τα κλινικά σημεία, μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών διαταραχής της διανοητικής κατάστασης. Οι συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες της εγκεφαλοπάθειας είναι η αιμορραγία πεπτικού, η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη και ο αυξημένος καταβολικός ρυθμός λόγω λοίμωξης (περιλαμβάνοντας την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα). Άλλες αιτίες εγκεφαλοπάθειας μπορεί να είναι οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές ως συνέπεια χορήγησης διουρητικών, ο έμετος ή οι επεμβάσεις όπως οι ενδοηπατικές πυλαιο-συστημικές αναστομές [11].

Η παθογένεση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι πολυπαραγοντική. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός έχει να κάνει με τις τοξίνες όπως η αμμωνία, η οποία προέρχεται από την μεταβολική επεξεργασία των πρωτεϊνών, οι μερκαπτάνες προερχόμενες από θειούχες ενώσεις και το μαγγάνιο. Λόγω των λειτουργικών ή ανατομικών πυλαιο-συστημικών αναστομώνσεων, οι τοξίνες αυτές παρακάμπτουν το ήπαρ και τις μεταβολικές διαδικασίες αυτού και προκαλούν αλλαγές στην διανοητική κατάσταση. Η έκθεση σε αυτές τις τοξικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει οίδημα των αστροκυττάρων και δομικές διαταραχές στους νευρώνες. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα αμμωνίας μπορεί να προκαλέσουν ανώμαλη ροή αίματος στον εγκέφαλο και διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Επίσης, αναφέρεται και αυξημένη εναπόθεση μαγγανίου στον εγκέφαλο, σε κίρρωτικούς ασθενείς [11].

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός εμφάνισης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, έχει να κάνει με την ομάδα των GABA-εργικών νευροδιαβιβαστών. Οι συγκεκριμένοι νευροδιαβιβαστές παράγονται

στο έντερο και αυξημένα επίπεδα αυτών βρέθηκαν στο αίμα ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, όμως διαταραχή της διαπερατότητας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού λόγω κυτταροκινών, πιθανές αλλαγές στην πρόσληψη του γλουταμικού από τα αστροκύτταρα και αλλαγές στην έκφραση των GABA-εργικών υποδοχέων είναι μερικές πιθανές αιτίες [11].

Εφόσον γίνει η διάγνωση, είναι σημαντική η σταδιοποίηση της σοβαρότητας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Υπάρχουν τέσσερα στάδια τα οποία υποδεικνύουν τον βαθμό των συμπεριφορικών αλλαγών, της πνευματικής δυσλειτουργίας και την αλλαγή στο επίπεδο συνείδησης [11].

2.4.8 Διαταραχές πήκτικότητας

Οι διαταραχές πήκτικότητας στην κίρρωση προκύπτουν από την μειωμένη ικανότητα του ήπατος να συνθέσει τους παράγοντες πήξης. Έτσι, σε περιπτώσεις απλής αιμορραγίας, η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί δραματικά. Σε φυσιολογικές καταστάσεις η απορρόφηση της βιταμίνης Κ βοηθά στην δραστηριοποίηση κάποιων παραγόντων πήξης (II, VII, IX, X). Με την επιδείνωση της ηπατικής νόσου, η διαταραχή της πήκτικότητας δεν ανταποκρίνεται στην παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ, λόγω μειωμένης σύνθεσης των παραγόντων αυτών. Ακόμη, η μειωμένη ικανότητα του κίρρωτικού ήπατος να απομακρύνει τους ήδη ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης, δικαιολογεί την ανεξέλεγκτη ισορροπία μεταξύ πήξης και αιμορραγικής διάθεσης [11].

2.4.9 Σπληνομεγαλία και Υπερσπληνισμός

Η μεγέθυνση του σπλήνα είναι συνέπεια της αυξημένης πίεσης στην πυλαία φλέβα. Λόγω του υπερσπληνισμού, τα συστατικά του αίματος καταστρέφονται πρόωρα στον σπλήνα. Αυτή είναι η κύρια αιτία θρομβοπενίας και αιμολυτικής αναιμίας στην κίρρωση [11].

2.4.10 Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Ο πενταετής κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε κίρρωτικούς ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 5 και 30 % και εξαρτάται από το φύλο, την εθνικότητα, την αιτιολογία και το στάδιο της κίρρωσης. Πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με αυτό το είδος καρκίνου, όμως η κυριότερη και συχνότερη αιτιολογία (στο 80-90% των ατόμων) είναι η κίρρωση [11].

Ο κίνδυνος για εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος αυξάνεται κατά 100 φορές σε ασθενείς με λοίμωξη χρόνιας ηπατίτιδας Β. Επιπλέον, σε παγκόσμιο επίπεδο, η χρόνια ηπατίτιδα Β ευθύνεται για περισσότερες από το 50% των περιπτώσεων καρκίνου και σχεδόν για όλες στην παιδική ηλικία. Στις

περιπτώσεις που ο καρκίνος εμφανίζεται σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η ηπατίτιδα Β ευθύνεται για περισσότερες από το 70% των περιπτώσεων, σε αυτούς με προχωρημένη ηπατική ίνωση. Οι παράγοντες κινδύνου στον συγκεκριμένο πληθυσμό αποτελούν το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία ή η μεγαλύτερη διάρκεια της λοίμωξης, η συν-λοίμωξη (HCV, HDV, HIV), η έκθεση στην μυκοτοξίνη αφλατοξίνη, ο γονότυπος C και συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα γενετικού υλικού του ιού (HBV DNA) [11].

Στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, ο κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αυξάνεται 15 με 20 φορές, αλλά περιορίζεται σε αυτούς με αυξημένη ηπατική ίνωση και κίρρωση. Οι παράγοντες κινδύνου για αυτή την ομάδα πληθυσμού είναι το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία και η διάρκεια της λοίμωξης, οι συν-λοιμώξεις (HBV, HIV), η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και μεταβολικοί παράγοντες [11].

Η χρόνια ηπατίτιδα Β και C ευθύνονται για το 60-70% όλων των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στις Ηνωμένες Πολιτείες. Καθώς κάθε αιτία κίρρωσης μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, η κίρρωση λόγω αλκοόλ και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ευθύνονται για τις υπόλοιπες περιπτώσεις των Ηνωμένων Πολιτειών. Τέλος, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζονται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [11].

2.4.11 Πνευμονικές επιπλοκές

Πάνω από το 1/3 των ασθενών με μη-αντιροπούμενη κίρρωση έχουν προβλήματα που σχετίζονται με την οξυγόνωση και παρουσιάζουν βραχύτερη αναπνοή. Υπάρχουν τρεις κύριες πνευμονικές επιπλοκές της κίρρωσης : το ηπατο-πνευμονικό σύνδρομο, το πυλαιο-πνευμονικό σύνδρομο και ο ηπατικός υδροθώρακας [11].

Το ηπατο-πνευμονικό σύνδρομο περιλαμβάνει την τριάδα της προχωρημένης ηπατικής ανεπάρκειας, την υποξαιμία και την ενδοπνευμονική αγγειακή διαστολή. Το νιτρικό οξείδιο, η ενδοθηλίνη και το αραχιδονικό οξύ ίσως να ευθύνονται για την αγγειοδιαστολή. Ως συνέπεια του ανεπαρκούς αερισμού-διάχυσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν δύσπνοια. Η μεταμόσχευση ήπατος οδηγεί σε θεραπεία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου. Όμως, η ανάπτυξη σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης σε άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο θεωρείται αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος [11].

Η πυλαιο-πνευμονική υπέρταση αναφέρεται στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και πυλαία υπέρταση. Οι ασθενείς παρουσιάζονται με υποξαιμία, δύσπνοια στην προσπάθεια, κόπωση και σημάδια δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. [11].

Τα άτομα με κίρρωση και ασκίτη έχουν αυξημένες πιθανότητες για σχηματισμό υδροθώρακα. Οι ασθενείς παρουσιάζονται με ρηχή αναπνοή, βήχα ή δυσφορία στο στήθος. Λόγω ελαττωμάτων του

διαφράγματος, το ενδοκοιλιακό υγρό μπορεί να συσσωρευτεί στον υπεζωκοτικό χώρο και κυρίως στην δεξιά πλευρά. Είναι καλή θεραπευτική επιλογή η μεταμόσχευση ήπατος για τους κίρρωτικούς ασθενείς και αυτούς με επίμονο ηπατικό υδροθώρακα, αν και εφόσον ενδείκνυται [11].

2.4.12 Διάφορες εκδηλώσεις

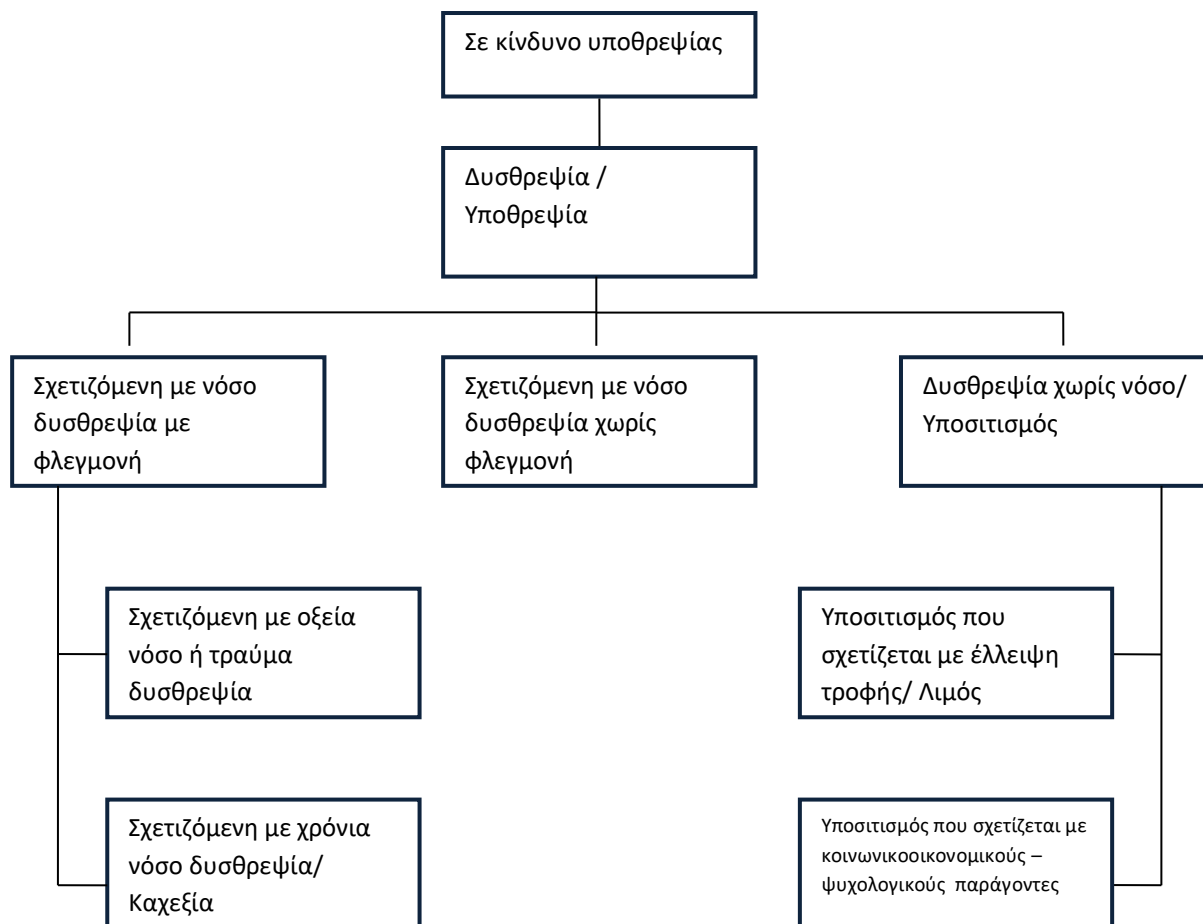
Άλλα ευρήματα από την φυσική εξέταση των κίρρωτικών ασθενών αποτελούν οι αραχνοειδείς κηλίδες, η ατροφία των όρχεων, η γυναικομαστία, το παλαμικό ερύθημα, διάταση δακρυϊκού και παρωτιδικού αδένα και μείωση τριχώματος στην ηβική και μασχαλιαία περιοχή. Αυτά τα ευρήματα είναι το αποτέλεσμα περίσσειας οιστρογόνων στον οργανισμό, η οποία προέρχεται από την μειωμένη κάθαρση των οιστρογόνων λόγω ανεπάρκειας του ήπατος σε συνδυασμό με την μειωμένη ηπατική σύνθεση σφαιρινών που δεσμεύουν τις στεροειδείς ορμόνες. Επιπλέον, η μεγαλύτερη ημίσεια των ανδρογόνων επιτρέπει την περιφερική αρωματοποίηση, κάτι που αυξάνει την δράση των οιστρογόνων στον οργανισμό. Τέλος, η χρόνια χολόσταση όπως συμβαίνει στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, μπορεί να είναι η αιτία για την δημιουργία ξανθωμάτων των βλεφάρων και των εκτεινόμενων επιφανειών των τενόντων στους καρπούς και τους αστραγάλους [11].

3. Υποθρεψία και κλινικές οντότητες αυτής

Η δυσθρεψία μπορεί να χαρακτηριστεί ως διατροφική ανισορροπία οποιαδήποτε μορφής. Τα άτομα μπορεί να υποφέρουν από υπερσιτισμό όταν καταναλώνουν πολλές θερμίδες. Όμως, η προσοχή θα εστιαστεί στην υποθρεψία, συνώνυμο της δυσθρεψίας και του υποσιτισμού. Ακόμα και οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, μετά από μία σοβαρή και οξεία νόσο ή ενός μείζονος τραυματικού γεγονότος, μπορεί να είναι σε κίνδυνο υποσιτισμού/υποθρεψίας [16].

Η υποθρεψία μπορεί να οριστεί ως μία κατάσταση μειωμένης πρόσληψης ή απορρόφησης θρεπτικών συστατικών, κάτι το οποίο συμβάλλει στην αλλαγή της σύστασης σώματος (μειωμένη άλιπη μάζα σώματος) και κυτταρικής μάζας, οδηγώντας σε μείωση της φυσικής και πνευματικής λειτουργίας, αλλά και δυσμενή κλινική έκβαση στη νόσο. Η υποθρεψία μπορεί να είναι αποτέλεσμα λιμού, ασθένειας ή προχωρημένης ηλικίας, είτε ως ξεχωριστές καταστάσεις, είτε σε συνδυασμό [4]. Τυπικά, στους ενήλικες, η υποθρεψία συμβαίνει μέσω μίας συνεχιζόμενης και μακροχρόνιας ανεπαρκούς πρόσληψης ή/και αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων, διαταραγμένης απορρόφησης, μεταφοράς και χρησιμοποίησης των θρεπτικών συστατικών. Η απώλεια βάρους είναι πιθανή να συμβεί σε πολλαπλά σημεία αυτής της κατάστασης [16].

Το φάσμα της υποθρεψίας είναι ευρύ. Αυτή διαχωρίζεται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, την υποθρεψία οφειλόμενη σε ασθένεια σε συνδυασμό με φλεγμονώδη απόκριση, την υποθρεψία οφειλόμενη σε ασθένεια χωρίς την παρουσία φλεγμονώδους απόκρισης και την υποθρεψία χωρίς την συμμετοχή κάποιας ασθένειας. Η πρώτη κατηγορία διαχωρίζεται σε υποθρεψία οξείας νόσου με μεγάλη φλεγμονώδη απάντηση και σε υποθρεψία ή αλλιώς καχεξία, μακράς αλλά ήπιας φλεγμονώδους απάντησης, η οποία οφείλεται σε χρόνια νόσο. Η τρίτη κατηγορία μπορεί να διαχωριστεί σε υποθρεψία που οφείλεται σε κοινωνικοοικονομικούς και ψυχολογικούς παράγοντες και σε αυτή στην οποία ο λιμός και η πείνα είναι τα δομικά χαρακτηριστικά της (σχήμα 3.1). Τέλος, υπάρχουν κλινικές οντότητες όπως η σαρκοπενία, το σύνδρομο ευπάθειας (frailty) και η σαρκοπενική παχυσαρκία, οι οποίες επηρεάζουν την κλινική έκβαση της νόσου αλλά και την λειτουργικότητα του ανθρώπινου οργανισμού [4].



Σχήμα 3.1 Ταξινόμηση δυσθρεψίας (Ανατύπωση από : Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49–64.).

3.1 Υποθρεψία σχετιζόμενη με νόσο παρουσία φλεγμονής

Η σχετιζόμενη με νόσο υποθρεψία παρουσία φλεγμονής είναι μία καταβολική κατάσταση περιλαμβάνοντας ανορεξία και ιστική καταστροφή, που προκαλείται από την υποκείμενη νόσο. Ο ρόλος της φλεγμονής στην ανάπτυξη της υποθρεψίας, υπογραμμίζεται με τον ορισμό, μέσα από τον οποίο η υποθρεψία χαρακτηρίζεται ως υπο-οξεία ή χρόνια κατάσταση, όπου ο συνδυασμός αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου και διαφόρων βαθμών φλεγμονώδους δραστηριότητας αλλάζει την σύσταση σώματος, μειώνει την λειτουργικότητα και επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις στην κλινική έκβαση της νόσου. Η προχωρημένη ηλικία συμβάλλει στην διαδικασία φλεγμονής, ενώ η αδράνεια επιταχύνει τον μυϊκό καταβολισμό [4].

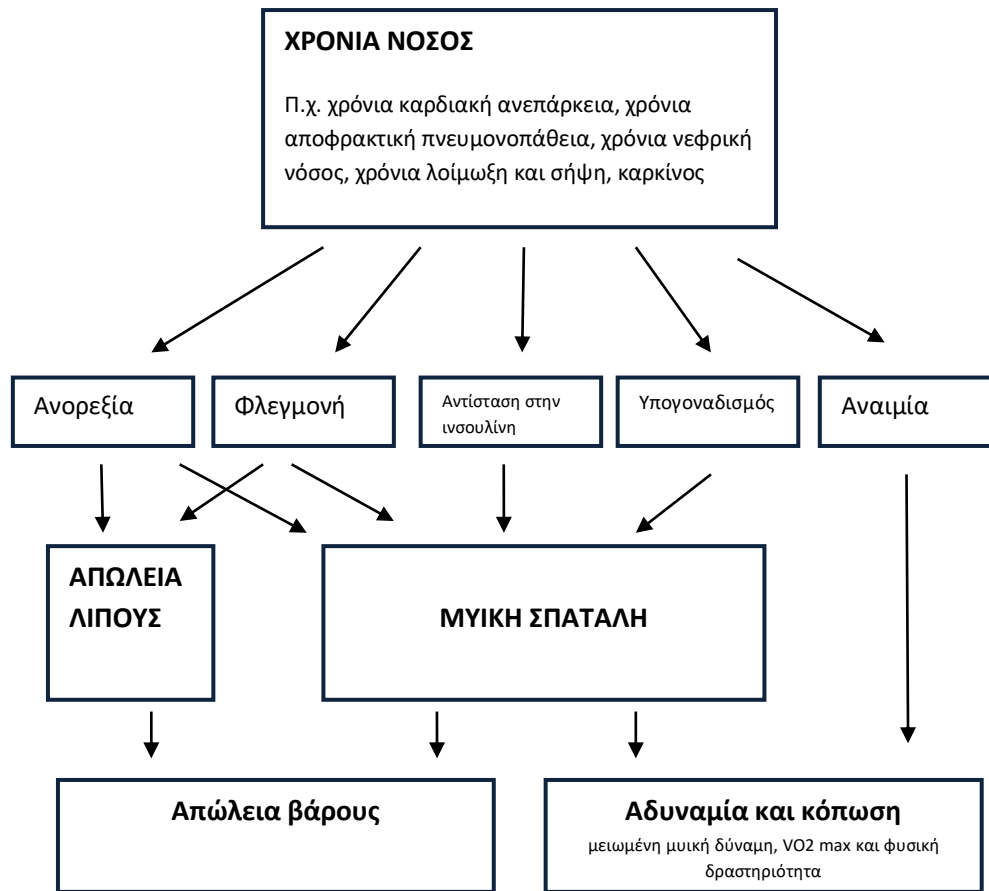
3.1.1 Υποθρεψία χρόνιας νόσου με ήπια φλεγμονή

Η κατάσταση κατά την οποία μία νόσος συμβάλλει στην ανάπτυξη υποθρεψίας μέσω ήπιας φλεγμονώδους απόκρισης χαρακτηρίζεται ως καχεξία. Ο ορισμός που επικρατεί για την συγκεκριμένη κλινική οντότητα είναι ο εξής : καχεξία ορίζεται το πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο σχετιζόμενο με υποκείμενη νόσο και χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού. Το σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό της καχεξίας είναι η απώλεια βάρους στους ενήλικες (διορθωμένο για συσσώρευση υγρού) ή ανεπαρκής ανάπτυξη στα παιδιά (εκτός από τις ενδοκρινικές διαταραχές) (εικόνα 3.2) [17].

Ο καχεκτικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους, μειωμένο δείκτη μάζας σώματος (B.M.I.) και μειωμένη μυϊκή μάζα και λειτουργικότητα σε συνδυασμό με την υποκείμενη νόσο, παρουσία φλεγμονής, η οποία φαίνεται μέσα από βιοχημικούς δείκτες. Η φλεγμονώδης απόκριση, όπου καθοδηγεί τον καταβολισμό, σε ασθένειες όπως στον καρκίνο, στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλες τελικού σταδίου ασθένειες, σπάνια η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ξεπερνά τα 40 mg/L. Επιπλέον, με την CRP πάνω από τα 5 mg/L, προτείνεται το όριο της σχετικής φλεγμονής [4].

Ένας άλλος παράγοντας, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην καχεξία είναι η δευτεροπαθής ανορεξία. Η παθογένεση της δευτερογενούς ανορεξίας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Πιστεύεται πως είναι αποτέλεσμα αντίστασης στην ανταπόκριση των ορεξιολόγων και ανορεξιολόγων σημάτων που φθάνουν στον υποθάλαμο. Η αντίσταση αυτή οδηγείται από την φλεγμονώδη απάντηση της υποκείμενης νόσου. Η ανορεξία και η μειωμένη πρόσληψη τροφής συχνά υποδιαγνώσκονται [18].

Η μυϊκή απώλεια θεωρείται το σημαντικότερο κλινικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της καχεξίας. Προοδευτική απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας επιφέρει αρνητικές κλινικές συνέπειες στην μυϊκή δύναμη, την αναπνευστική λειτουργία, την λειτουργική κατάσταση, την ποιότητα ζωής και κίνδυνο αναπηρίας. Η συστηματική φλεγμονή πιστεύεται πως έχει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία του μυϊκού καταβολισμού, αλλά οι ορμόνες, παράγοντες που εκκρίνονται από τον όγκο, η ακινησία και η ανεπαρκής πρόσληψη τροφής φαίνεται πως συμβάλλουν για την ανάπτυξη καχεξίας. Θα ήταν σωστό όμως, να διαχωριστούν οι διάφορες σαρκοπενικές ή δυσθρεπτικές καταστάσεις από την καχεξία. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να είναι η προχωρημένη ηλικία, η ακινησία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η σαρκοπενική παχυσαρκία. Με πιο απλά λόγια, όλοι οι δυσθρεπτικοί-σαρκοπενικοί ασθενείς δεν είναι καχεκτικοί, αλλά όλοι οι καχεκτικοί μπορεί να είναι δυσθρεπτικοί-σαρκοπενικοί [18].



Σχήμα 3.2 Εννοιολογική αναπαράσταση του ορισμού : η καχεξία είναι αποτέλεσμα προσαρμογής στην υποκείμενη νόσο, όπως ο καρκίνος. Η νόσος δημιουργεί ένα περιβάλλον, το οποίο χαρακτηρίζεται από παρουσία φλεγμονής, απώλειας όρεξης (ανορεξία), μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και άλλων αναβολικών ορμονών και αναιμία. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής και η ανορεξία οδηγούν σε απώλεια κιλών και μυϊκής μάζας. Επιπλέον, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα μειωμένα επίπεδα αναβολικών ορμονών οδηγούν στην μυϊκή σπατάλη (Ανατύπωση από : Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793–9.).

Επιπλέον, μπορεί να γίνει σταδιοποίηση της καχεξίας σε προ-καχεξία και σε καχεξία. Οι λόγοι για την σταδιοποίηση είναι συγκεκριμένοι και είναι οι εξής : 1) η τελικού σταδίου καχεξία είναι μη-θεραπεύσιμη με τα διαθέσιμα εργαλεία, 2) να αυξηθεί η προσοχή σχετικά με τους παράγοντες που οδηγούν στην καχεξία, 3) να επιτευχθεί η διαπίστωση των πρώιμων δεικτών της καχεξίας, 4) η πρόληψη είναι καλύτερη από την θεραπεία, 5) δεν υπάρχει γραμμική χρονική πορεία μεταξύ πρώιμης και μεταγενέστερης καχεξίας και 6) η σταδιοποίηση επιδιώκει σωστό και κατάλληλο συγχρονισμό

όσον αφορά την θεραπεία. Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληροί κάποιος για να διαγνωστεί με προκαχεξία είναι τα εξής [18] :

- υποκείμενη νόσος
- ακούσια απώλεια βάρους $\leq 5\%$ συνήθους σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών
- χρόνια ή επαναλαμβανόμενη φλεγμονώδη απόκριση
- ανορεξία ή συμπτώματα που σχετίζονται με ανορεξία

3.1.2 Υποθρεψία οξείας νόσου με έντονη φλεγμονή

Ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας με οξεία νόσο ή τραύμα (λομώξεις, εγκαύματα, τραύμα κεφαλής) ή αυτοί μετά από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις παρουσιάζουν διατροφικές προκλήσεις με επακόλουθο κίνδυνο για υποθρεψία λόγω του αυξημένου μεταβολικού στρες. Η συνδυαστική δράση, μεταξύ της αυξημένης δραστηριότητας των προ-φλεγμονοδών κυτοκινών, της αυξημένης έκκρισης κορτικοστεροειδών και κατεχολαμινών, της αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλων αυξητικών ορμονών, της ακινησίας και της ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης, οδηγεί σε εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων στον οργανισμό. Στους συγκεκριμένους ασθενείς, απαιτείται άμεση διατροφική υποστήριξη ανεξάρτητα του σωματικού βάρους και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών [4].

3.2 Υποθρεψία σχετιζόμενη με νόσο χωρίς φλεγμονή

Η υποθρεψία που σχετίζεται με νόσο αλλά δεν εμπλέκονται μηχανισμοί φλεγμονής, εμφανίζεται με εναλλακτικούς μηχανισμούς, οι οποίοι είναι ειδικοί για την εκάστοτε νόσο. Αυτοί οι μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν την δυσφαγία προερχόμενη από απόφραξη του ανώτερου πεπτικού, τις νευρολογικές διαταραχές όπως τη νόσο του Πάρκινσον, την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) ή την άνοια / γνωστική δυσλειτουργία. Ψυχιατρικές διαταραχές όπως η νευρική ανορεξία και η κατάθλιψη ή δυσαπορρόφηση λόγω γαστρεντερικών διαταραχών, όπως το σύνδρομο βραχέος εντέρου, είναι άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν υποθρεψία. Η προχωρημένη ηλικία μπορεί να συμβάλει σε αυτή μέσω της ανορεξίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η φλεγμονή μπορεί να συνυπάρχει στα αρχικά στάδια της υποθρεψίας, όμως δεν αποτελεί κλινικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου [4].

3.3 Υποθρεψία – υποσιτισμός χωρίς την παρουσία νόσου

Καθώς η υποθρεψία σχετιζόμενη με κάποια νόσο είναι η κύρια μορφή υποθρεψίας στις ανεπτυγμένες χώρες, η πείνα και ο λιμός είναι η κύρια αιτία υποθρεψίας στις φτωχές αναπτυσσόμενες χώρες και μπορεί να εκδηλωθεί μέσω κάποιας φυσικής καταστροφής [4].

Στο φάσμα του συγκεκριμένου είδους υποθρεψίας βρίσκονται διάφοροι κοινωνικοοικονομικοί και ψυχολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι της διαθεσιμότητας των τροφίμων. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται οι κοινωνικές ανισότητες, η κακή φροντίδα, το πένθος, η κακή οδοντοφυΐα, η φυλάκιση και η απεργία πείνας [4].

3.4 Σαρκοπενία

Η σαρκοπενία ορίζεται ως μία προοδευτική και γενικευμένη διαταραχή ή απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας, η οποία σχετίζεται με πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις όπως πτώσεις, κατάγματα, σωματική αναπηρία και θνησιμότητα [8]. Ο όρος σαρκοπενία προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις “σάρκα” και “πενία” [18].

Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται πρωτοπαθής (ή αλλιώς σχετιζόμενη με την ηλικία) όταν δεν υπάρχει ένδειξη άλλης αιτίας εκτός της προχωρημένης ηλικίας. Από την άλλη, η δευτεροπαθής σαρκοπενία οφείλεται σε αίτια πέρα από την γήρανση αλλά και σε αίτια επιπλέον αυτής (εικόνα 3.3). Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην δευτεροπαθή σαρκοπενία μπορεί να είναι κάποια νόσος η οποία διεγείρει την φλεγμονώδη απόκριση, η φυσική αδράνεια είτε λόγω καθιστικής ζωής είτε λόγω αναπηρίας και ακινησίας που σχετίζεται με κάποια νόσο και η μειωμένη ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη, η οποία μπορεί να είναι απόρροια ανορεξίας, δυσασπορρόφησης, περιορισμένη πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα ή μειωμένη ικανότητα κατάποσης [8].



Σχήμα 3.3 Καταστάσεις που πιθανώς οδηγούν στην σαρκοπενία : Η σαρκοπενία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, μέσω φλεγμονωδών νόσων, υποθρεψίας, φυσικής αδράνειας ή ενδοκρινικών διαταραχών. Οι καταστάσεις αυτές μπορούν να επιταχύνουν την διαδικασία εμφάνισης σαρκοπενίας, η οποία είναι φυσική εξέλιξη της προχωρημένης ηλικίας (Ανατύπωση από : Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. 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(2):154–9.)

Το European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, επιπλέον, διαχωρίζει την σαρκοπενία ως οξεία και χρόνια. Η κατάσταση σαρκοπενίας που διαρκεί λιγότερο από 6 μήνες χαρακτηρίζεται ως οξεία, ενώ αυτή που διαρκεί από 6 και περισσότερους μήνες χαρακτηρίζεται ως χρόνια. Η οξεία κατάσταση σχετίζεται με κάποια οξεία νόσο ή τραύμα. Από την άλλη η χρόνια σαρκοπενία έχει να κάνει με χρόνιες και προοδευτικές νόσους ή καταστάσεις. Ο διαχωρισμός αυτός σκοπεύει στην περιοδική αξιολόγηση της σαρκοπενίας σε άτομα που ίσως να βρίσκονται σε κίνδυνο για σαρκοπενία, ώστε να καθοριστεί η ταχύτητα στην οποία η σαρκοπενία αναπτύσσεται ή χειροτερεύει. Τέτοιες παρατηρήσεις θα βοηθήσουν την πρόληψη, άρα και την παρέμβαση, αλλά και την πρόληψη της σαρκοπενίας [8].

Όσον αφορά την διάγνωση της σαρκοπενίας, το European Working Group on Sarcopenia in Older People, δημοσίευσε το 2010 τα κριτήρια (πίνακας 3.1) και μάλιστα κατηγοριοποίησε την σαρκοπενία (πίνακας 3.2). Ως προ-σαρκοπενία χαρακτηρίστηκε το στάδιο με μειωμένη μυϊκή μάζα χωρίς όμως να επηρεαστεί η μυϊκή δύναμη ή η φυσική απόδοση. Το στάδιο που θεωρήθηκε ως σαρκοπενία, συνοδεύεται από μειωμένη μυϊκή μάζα και μειωμένη μυϊκή δύναμη ή φυσική απόδοση. Όταν η μυϊκή μάζα, η μυϊκή δύναμη και η φυσική απόδοση είναι σε χαμηλότερα επίπεδα του φυσιολογικού και συνυπάρχουν μαζί, τότε η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως σοβαρή σαρκοπενία [19].

Η διάγνωση στηρίζεται στην τεκμηρίωση του κριτηρίου 1 και επιπλέον, του κριτηρίου 2 ή του κριτηρίου 3
<ol style="list-style-type: none"> 1. Μειωμένη μυϊκή μάζα 2. Μειωμένη μυϊκή δύναμη 3. Μειωμένη φυσική απόδοση

Πίνακας 3.1 Κριτήρια για την διάγνωση της σαρκοπενίας (Ανατύπωση από : Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010 39(4):412–23.).

Στάδιο	Μυϊκή μάζα	Μυϊκή δύναμη	Φυσική απόδοση
Προ-σαρκοπενία	↓		
Σαρκοπενία	↓	↓ Η	↓
Σοβαρή σαρκοπενία	↓	↓	↓

Πίνακας 3.2 Σταδιοποίηση σαρκοπενίας από το EWGSOP (Ανατύπωση από : Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010 39(4):412–23.).

Μερικά χρόνια μετά, το European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 αναθεώρησε τα κριτήρια διάγνωσης της σαρκοπενίας (πίνακας 3.3). Η σημαντικότερη αλλαγή συνίσταται στο ότι η μείωση της μυϊκής δύναμης έγινε η πρωταρχική παράμετρος για την σαρκοπενία. Για την επίσημη διάγνωση της σαρκοπενίας θα πρέπει να διαπιστωθεί και μειωμένη μυϊκή ποσότητα ή ποιότητα (quantity or quality). Τέλος, για την διαπίστωση σοβαρής σαρκοπενίας θα πρέπει, πέρα από τα

παραπάνω, να συνυπάρχει και μειωμένη φυσική απόδοση. Όταν διαπιστωθεί η ταυτόχρονη μείωση σε όλες τις παραπάνω παραμέτρους τότε η σαρκωπενία μπορεί να χαρακτηριστεί ως σοβαρή [8].

Η πιθανή ύπαρξη σαρκωπενίας αναγνωρίζεται από το κριτήριο 1.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την επιπλέον τεκμηρίωση του κριτηρίου 2.

Αν όλα τα κριτήρια πληρούνται, τότε η σαρκωπενία ορίζεται ως σοβαρή.

1. Μειωμένη μυϊκή δύναμη
2. Μειωμένη μυϊκή ποσότητα ή ποιότητα
3. Μειωμένη φυσική απόδοση

Πίνακας 3.3 Κριτήρια σαρκωπενίας από το EWGSOP 2 (Ανατύπωση από : Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31.).

Το European Working Group on Sarcopenia in Older People και το European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 έχουν δημοσιεύσει επιπλέον όλες τις μεθόδους που θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει κάποιος, είτε σε ερευνητικό επίπεδο είτε στην καθημερινή κλινική πράξη, ανάλογα με την διαθεσιμότητα, για την διάγνωση και την σταδιοποίηση της σαρκωπενίας [8,19].

3.5 Σύνδρομο ευπάθειας (Frailty)

Το σύνδρομο ευπάθειας χαρακτηρίζεται ως ένα πολυδιάστατο γηριατρικό σύνδρομο, στο οποίο εμφανίζεται συσσωρευμένη πτώση των πολύπλοκων συστημάτων ή λειτουργιών του οργανισμού [8]. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε στρεσογόνους παράγοντες όπως το τραύμα και την ασθένεια, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος ‘εξάρτησης’, αναπηρίας, εισαγωγής στο νοσοκομείο, μειωμένη ποιότητα ζωής, ακόμα και θάνατο [4,8].

Τα διαγνωστικά κριτήρια αποτελούν τον φαινότυπο του συνδρόμου αρκεί να συμπεριλαμβάνονται 3 από τα παρακάτω : απώλεια βάρους, εξάντληση (κόπωση), μειωμένη φυσική δραστηριότητα, δυσκινησία (π.χ. χαμηλό σκορ gait speed) και αδυναμία (π.χ. χαμηλό σκορ στην χειροδυναμομέτρηση) [20]. Επιπλέον, έχουν δημοσιευτεί και τα όρια τα οποία θα ορίσουν την διάγνωση του συνδρόμου [21].

Ο φυσικός φαινότυπος του συνδρόμου ευπάθειας δείχνει σημαντική αλληλοεπικάλυψη με την σαρκωπενία. Το χαμηλό σκορ στην χειροδυναμομέτρηση (handgrip) και το αντίστοιχο χαμηλό στην

δοκιμασία βάρους, η απώλεια βάρους, διαγνωστικό κριτήριο για το σύνδρομο ευπάθειας, είναι επίσης ένας αιτιολογικός παράγοντας για την σαρκοπενία. Όμως, τα δύο αυτά σύνδρομα εξακολουθούν να έχουν σημαντικές διαφορές. Η σαρκοπενία θεωρείται νόσος, ενώ το σύνδρομο ευπάθειας ορίζεται ως γηριατρικό σύνδρομο. Καθώς, η σαρκοπενία συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου ευπάθειας, το τελευταίο αποτελεί μία ευρύτερη έννοια. Το σύνδρομο ευπάθειας, αποτελεί την πτώση των φυσιολογικών λειτουργιών κατά τη διάρκεια της ζωής, με αποτέλεσμα τις αρνητικές συνέπειες στις φυσικές και πνευματικές λειτουργίες, αλλά και στις κοινωνικές δεξιότητες, κάτι που δικαιολογεί την πολυδιάστατη κατάσταση του συνδρόμου [8].

3.6 Σαρκοπενική παχυσαρκία

Η σαρκοπενική παχυσαρκία είναι η κατάσταση μειωμένης άλιπης μάζας σώματος, σε συνδυασμό με περίσσεια λίπους στον οργανισμό. Η παχυσαρκία επιδεινώνει την σαρκοπενία, καθώς αυξάνει την διήθηση λίπους στους μύς, μειώνει την φυσική λειτουργία και αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας [8]. Η συγκεκριμένη κατάσταση μπορεί να αναπτυχθεί στους ηλικιωμένους, στους διαβητικούς τύπου 2, στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και στους παχύσαρκους με κακοήθεις διαταραχές ή σε αυτούς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση οργάνου. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αποδεκτά κριτήρια για την διάγνωση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας, πέρα από την σαρκοπενία και την παχυσαρκία ως ξεχωριστές κλινικές οντότητες [4].

4. Υποθρεψία και κλινικές οντότητες αυτής στην κίρρωση

Η διατροφική κατάσταση αναγνωρίζεται ως προβλεπτικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς ηπατικής νόσου τελικού σταδίου. Το ήπαρ ρυθμίζει τον μεταβολισμό, την αποθήκευση, την σύνθεση και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, φαίνεται πως όσο η ηπατική λειτουργία χειροτερεύει, τόσο η σοβαρότητα της υποθρεψίας αυξάνεται [5]. Καθώς η υποθρεψία είναι λιγότερο εμφανής στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, γίνεται εύκολα αντιληπτή σε αυτούς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Στην κίρρωση, ο λιπώδης και μυϊκός ιστός είναι δυνατόν να εξαντληθούν. Στις γυναίκες παρατηρείται συχνότερα απώλεια λιπώδους ιστού, ενώ στους άντρες η μυϊκή μάζα εξαντλείται γρηγορότερα [7]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της υποθρεψίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Είναι όμως σημαντική η διερεύνηση των αιτιών και της συσχέτισης, καθώς η βελτίωση στην διατροφική κατάσταση μπορεί να επιφέρει θετικές αλλαγές στους ασθενείς ηπατικής νόσου τελικού σταδίου [5]. Άλλες κλινικές οντότητες που εμπλέκονται στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η σαρκοπενία, η σαρκοπενική παχυσαρκία και το σύνδρομο ευπάθειας (Frailty).

4.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η υποθρεψία είναι συχνή στους κίρρωτικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με προχωρημένη νόσο. Ο επιπολασμός της υποθρεψίας, κυμαίνεται μεταξύ του 50% και 90%. Η συχνότητά της αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται στο 20% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και στο 50-100% των ασθενών με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση [5,6,7]. Επιπλέον, η συχνότητα της υποθρεψίας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στους νοσηλεύομενους κίρρωτικούς αλκοολικής αιτιολογίας, σε σχέση με αυτούς που δεν ήταν αλκοολικοί [22]. Σε μία μελέτη 300 ασθενών, το 75% των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο παρουσίασαν κάποιο βαθμό υποθρεψίας. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη φάνηκε πως η επίπτωση της υποθρεψίας αυξανόταν με την αύξηση στο σκορ Child-Pugh. Συγκεκριμένα το 46% των ασθενών με Child-Pugh A, είχαν υποθρεψία, συγκρινόμενο με το 84% των ασθενών με Child-Pugh B και με το 95% των ασθενών με Child-Pugh C [23].

Η πλειονότητα των υποθρεπτικών ασθενών με κίρρωση, παρουσιάζουν απώλεια μυϊκής μάζας ή αλλιώς σαρκοπενία. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, οι ερευνητές ανέφεραν πως η σαρκοπενία συμβαίνει μεταξύ του 30% και 70% των ασθενών με κίρρωση [24]. Σε μελέτη, σε Ιάπωνες κίρρωτικούς ασθενείς, μέσω αξονικής τομογραφίας, εκτιμήθηκε η προ-σαρκοπενία, η οποία ορίστηκε από την μυϊκή ατροφία του ψοΐτη μυ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 24,4% των

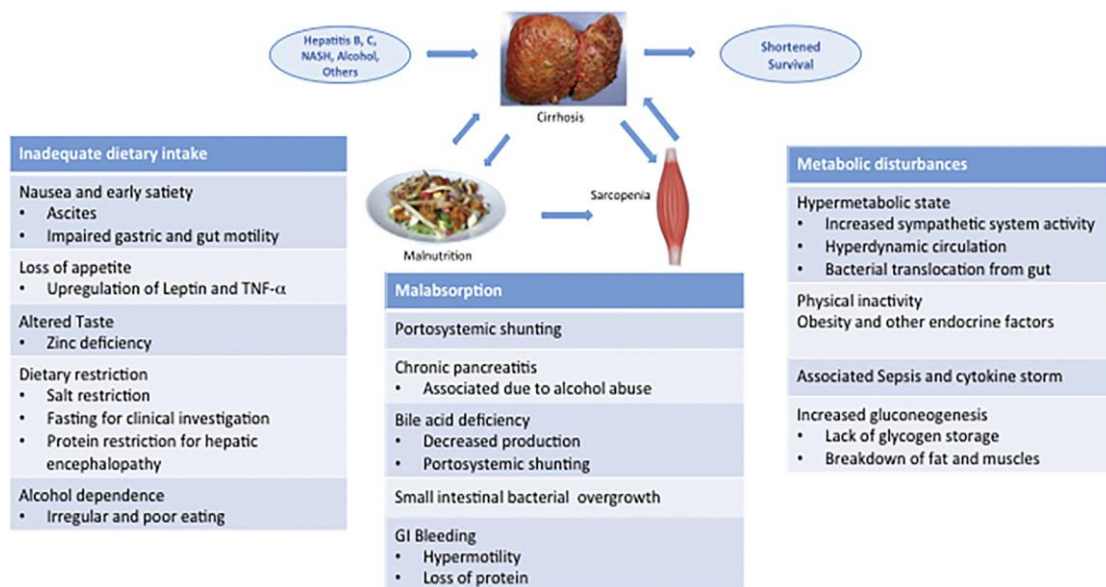
κίρρωτικών ασθενών με Child-Pugh A, το 37,7% των κίρρωτικών με Child-Pugh B και το 37,1% των κίρρωτικών με Child-Pugh C είχαν προ σαρκοπενία [25].

Πέρα από την σαρκοπενία, η παχυσαρκία, μία παγκόσμια επιδημία, πλήττει ένα σημαντικό ποσοστό των κίρρωτικών ασθενών. Συγκεκριμένα στις Η.Π.Α., το 33% των κίρρωτικών ασθενών που λαμβάνουν μόσχευμα είναι παχύσαρκοι. Ο συνδυασμός μειωμένης μυϊκής μάζας και αυξημένου λιπώδους ιστού ονομάζεται σαρκοπενική παχυσαρκία. Οι μελέτες για την σαρκοπενική παχυσαρκία στην κίρρωση είναι λίγες. Ο επιπολασμός, μέσα από αυτές, φαίνεται να είναι σε ποσοστό 20-35% [24].

Ο επιπολασμός του συνδρόμου ευπάθειας (Frailty) είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, λόγω έλλειψης ενός γενικού ορισμού και διαγνωστικών εργαλείων. Στις μελέτες που υπάρχουν ήδη, παρά τις παραπάνω δυσκολίες, ο επιπολασμός του συνδρόμου ευπάθειας στους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο που περιμένουν μεταμόσχευση ήπατος, κυμαίνεται σε ποσοστό 17-43%. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς φαίνεται να έχουν υψηλότερα σκορ MELD σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν το σύνδρομο ευπάθειας [9].

4.2 Παθογένεση της υποθρεψίας/ καχεξίας στην κίρρωση

Η υποθρεψία/ καχεξία είναι μία πολυπαραγοντική κατάσταση (εικόνα 4.1), στην οποία μπορεί να συμμετέχει η μειωμένη πρόσληψη τροφής, ο διαταραγμένος μεταβολισμός των μακροθρεπτικών συστατικών, η διαταραγμένη πέψη και απορρόφηση, ο αυξημένος μεταβολισμός και ο αυξημένος καταβολισμός [5,6].



Εικόνα 4.1 Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη υποθρεψίας στην κίρρωση. Η κίρρωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας οδηγεί σε δυσθρεψία και απώλεια μυϊκής μάζας, τα οποία με την σειρά τους αυξάνουν την νοσηρότητα και την θνησιμότητα της κίρρωσης (Ανατύπωση από : Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2017;7(4):340–57).

4.2.1 Μειωμένη πρόσληψη τροφής

Παρόμοια με τις άλλες χρόνιες νόσους, έτσι και στην κίρρωση, η ανορεξία συμβάλλει σημαντικά στην μειωμένη πρόσληψη τροφής. Μπορεί να προκληθεί από φυσικά συμπτώματα δυσφορίας όπως ναυτία, έμετος, φούσκωμα και κόπωση [5]. Από την άλλη πλευρά, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ενεργοποίησης της φλεγμονής και των μεσολαβητών της όρεξης [5,6], όπως η λεπτίνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων – α (TNF- α) [26]. Ο TNF- α επηρεάζει την όρεξη και τον μεταβολισμό δρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, επηρεάζοντας την απελευθέρωση και λειτουργία των νευροδιαβιβαστών [27]. Επιπλέον, βρέθηκε πως οι κίρρωτικοί ασθενείς είχαν διπλάσια επίπεδα λεπτίνης κατά την νηστεία, σε σχέση με υγιή άτομα, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την ανορεξία και την μειωμένη πρόσληψη τροφής [28].

Μειωμένη πρόσληψη τροφής μπορεί να προκαλέσουν, επίσης, οι διαιτητικοί αποκλεισμοί και οι αλλαγές στην γεύση των ασθενών. Οι διαιτητικοί περιορισμοί περιλαμβάνουν την αποφυγή άλατος για την θεραπεία του ασκίτη, την νηστεία πριν από χειρουργείο ή κάποια εξέταση όπως και τον περιορισμό πρωτεΐνης για την αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η αλλαγή της γεύσης, ίσως να οφείλεται στην ανεπάρκεια ψευδαργύρου [5].

Οι επιπλοκές της κίρρωσης, είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην μειωμένη πρόσληψη τροφής. Ο ασκίτης, λόγω μηχανικής πίεσης στον στόμαχο, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κορεσμό [29] και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια μειωμένη πρόσληψη τροφής, λόγω απώλεια συνείδησης [6].

Είναι εξίσου σημαντική η συμβολή της αιθανόλης στην ανορεξία σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι αλκοολικοί ασθενείς συνηθίζουν να κάνουν άστατα και φτωχά γεύματα [5]. Πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, το 53% των αλκοολικών ασθενών είχε αναφέρει ανορεξία, το 40% ακανόνιστα και άστατα γεύματα και το 36% ακολουθούσε μόνο ένα γεύμα [30]. Σε μία μελέτη, μεσαίου εισοδήματος ασθενών με αλκοολική κίρρωση, η θερμιδική πρόσληψη ήταν ίδια με αυτή των υγιών ασθενών. Το αξιοσημείωτο εύρημα ήταν πως η ποιότητα της διατροφής ήταν φτωχότερη στους κίρρωτικούς ασθενείς. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί, καθώς το αλκοόλ συνεισφέρει στην θερμιδική πρόσληψη [31]. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών, επηρεάζει επίσης την πρόσληψη τροφίμων. Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, είναι επιρρεπείς σε άστατα γεύματα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια μικροθρεπτικών (φυλλικό οξύ, B12, B6) και μακροθρεπτικών συστατικών [32].

4.2.2 Διαταραγμένη πέψη και απορρόφηση

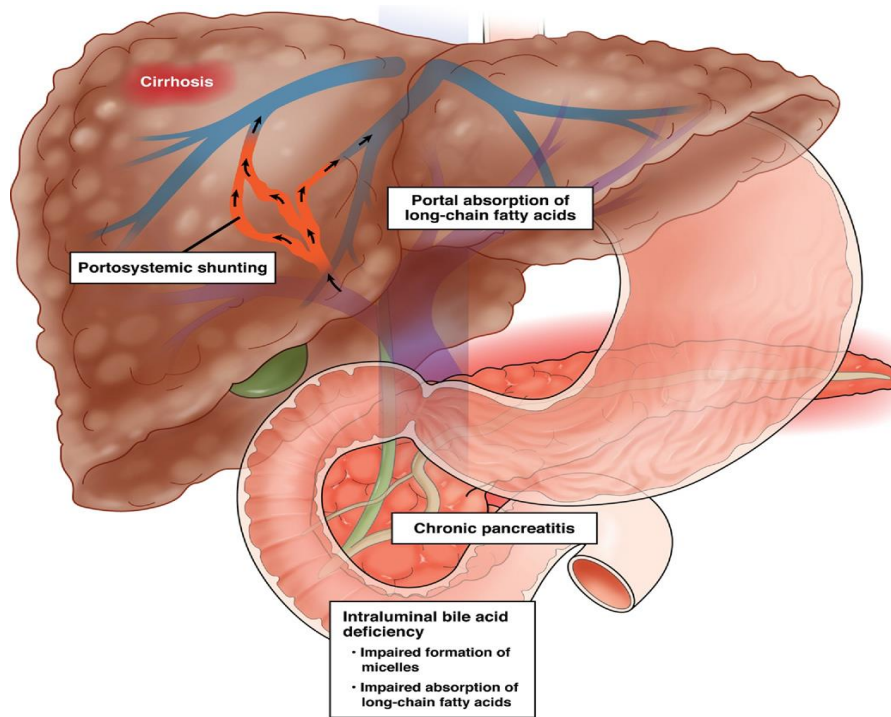
Η πυλαία υπέρταση είναι μία σοβαρή επιπλοκή της κίρρωσης, η οποία επηρεάζει την απορρόφηση και μεταβολισμό των θρεπτικών στοιχείων [6]. Καθώς η κίρρωση προχωρά, τα θρεπτικά στοιχεία παρακάμπτονται το ήπαρ, χωρίς να υποστούν τον απαραίτητο μεταβολισμό. Η συγκεκριμένη κατάσταση οφείλεται στην πυλαιοσυστηματική παράκαμψη [5].

Επιπλέον, οι κίρρωτικοί ασθενείς λόγω αλκοολισμού παρουσιάζουν συχνά, ταυτόχρονη χρόνια παγκρεατίτιδα, κάτι που συμβάλλει στην δυσαπορρόφηση θρεπτικών στοιχείων [5]. Μάλιστα, σε μία μελέτη φάνηκε πως το 18% των κίρρωτικών ασθενών είχαν επίσης χρόνια παγκρεατίτιδα [33].

Η απορρόφηση του λίπους στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι πιθανό να μειωθεί. Σε αυτό συμβάλλει η ανεπάρκεια χολικών αλάτων στον εντερικό αυλό, λόγω μειωμένης ηπατικής σύνθεσης της χολής και της πύλαιο-συστηματικής παράκαμψης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η φυσιολογική απορρόφηση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (εικόνα 4.2). Τα τελευταία ίσως απορροφώνται απευθείας από την πυλαία φλέβα, κάτι που εγκυμονεί κινδύνους, αφού μπορεί να αυξηθεί η αποθήκευση λίπους στο ήπαρ οδηγώντας σε μείωση της ηπατικής λειτουργίας και της διαθεσιμότητας των λιπών για τις οργανικές λειτουργίες [5]. Όπως τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, έτσι και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες χρειάζονται τα χολικά άλατα για την απορρόφησή τους. Με την ανεπάρκεια των τελευταίων, είναι πιθανή και η μείωση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών [6].

Τέλος, είναι συχνή στους κίρρωτικούς ασθενείς η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η οποία μπορεί να επιφέρει ατροφία του βλεννογόνου του εντέρου. Το αποτέλεσμα θα είναι να χειροτερεύσει η

απορρόφηση και η χρησιμοποίηση των θρεπτικών συστατικών (nutrition in cirrhosis and chronic liver disease).



Εικόνα 4.2 Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην διαταραγμένη πέψη ή απορρόφηση λίπους σε κίρρωτικούς και ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα (Ανατύπωση από : Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):117–25.).

4.2.3 Διαταραγμένος μεταβολισμός

Ο υπερμεταβολισμός ορίζεται ως η αύξηση της προβλεπόμενης ενεργειακής δαπάνης κατά την ηρεμία, κατά 20%. Στους περισσότερους κίρρωτικούς ασθενείς, φαίνεται να μην επηρεάζεται ο μεταβολισμός τους. Ένα ποσοστό όμως των κίρρωτικών ασθενών, της τάξης του 15-30%, χαρακτηρίζεται υπερμεταβολικό [5]. Σε μία μελέτη 473 κίρρωτικών ασθενών, το 34% αυτών ήταν υπερμεταβολικοί [34]. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη 268 ασθενών, το 15% αυτών ήταν επίσης υπερμεταβολικοί [35].

Όσον αφορά την αιτιολογία του υπερμεταβολισμού, τα δεδομένα είναι διχαστικά. Σε παλαιότερες μελέτες, τα αποτελέσματα έδειχναν ότι η ύπαρξη αυξημένου μεταβολισμού ήταν σε συνάρτηση με την ύπαρξη ασκίτη ή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [36,37]. Πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε παρόμοια συσχέτιση [35].

Ίσως η κατάσταση υπερμεταβολισμού να οφείλεται σε λοιμώξεις και στην διατάραξη του ανοσοποιητικού συστήματος [5]. Η συγκέντρωση των κατεχολαμινών στο πλάσμα των κίρρωτικών ασθενών είναι αυξημένη, κάτι το οποίο σημαίνει αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [38]. Με την διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι πιθανή η αυξημένη καρδιακή παροχή, η ταχυκαρδία και η αύξηση της γλυκόζης αίματος [39]. Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να επιδράσουν στον μεταβολισμό [34].

4.2.4 Διαταραχή στον μεταβολισμό των μακροθρεπτικών

Η διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι γνωστή και καλά μελετημένη στους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκονεογένεσης και χαμηλά επίπεδα γλυκογονόλυσης, σε σχέση με υγιή άτομα [40,41]. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκονεογένεσης σε κίρρωτικούς ασθενείς, ίσως να προέρχονται από την μειωμένη ικανότητα του ήπατος να αποθηκεύει, να συνθέτει και να αποδομεί το γλυκογόνο. Έτσι, ο οργανισμός θα πρέπει να βρει εναλλακτικούς τρόπους για την τροφοδοσία ενέργειας. Οι εναλλακτικές πηγές ενέργειας είναι ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός, διασπώντας αμινοξέα και λιπαρά οξέα αντίστοιχα. Ο βαθμός καταβολισμού των πρωτεϊνών και του λίπους σε κίρρωτικούς ασθενείς, μετά από μία ολονύκτια νηστεία ομοιάζει με νηστεία δύο και τριών ημερών ενός υγιούς ατόμου [5].

Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία συχνή κατάσταση στους κίρρωτικούς ασθενείς. Οι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας και αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης [28]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα τα μειωμένα αποθέματα γλυκογόνου στο ήπαρ και την γλυκονεογένεση [42]. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης, τα οποία προέρχονται από την μειωμένη ικανότητα του ήπατος να τα αποδομήσει, αυξάνουν τον βαθμό γλυκονεογένεσης [5].

Οι διάφορες λοιμώξεις μπορεί να αυξήσουν τον βαθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού, μέσω της φλεγμονώδους απόκρισης και συγκεκριμένα την αποδόμηση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου, αν η πρωτεϊνική πρόσληψη δεν είναι επαρκής [43].

4.2.5 Διαταραγμένο προφίλ μικροθρεπτικών συστατικών

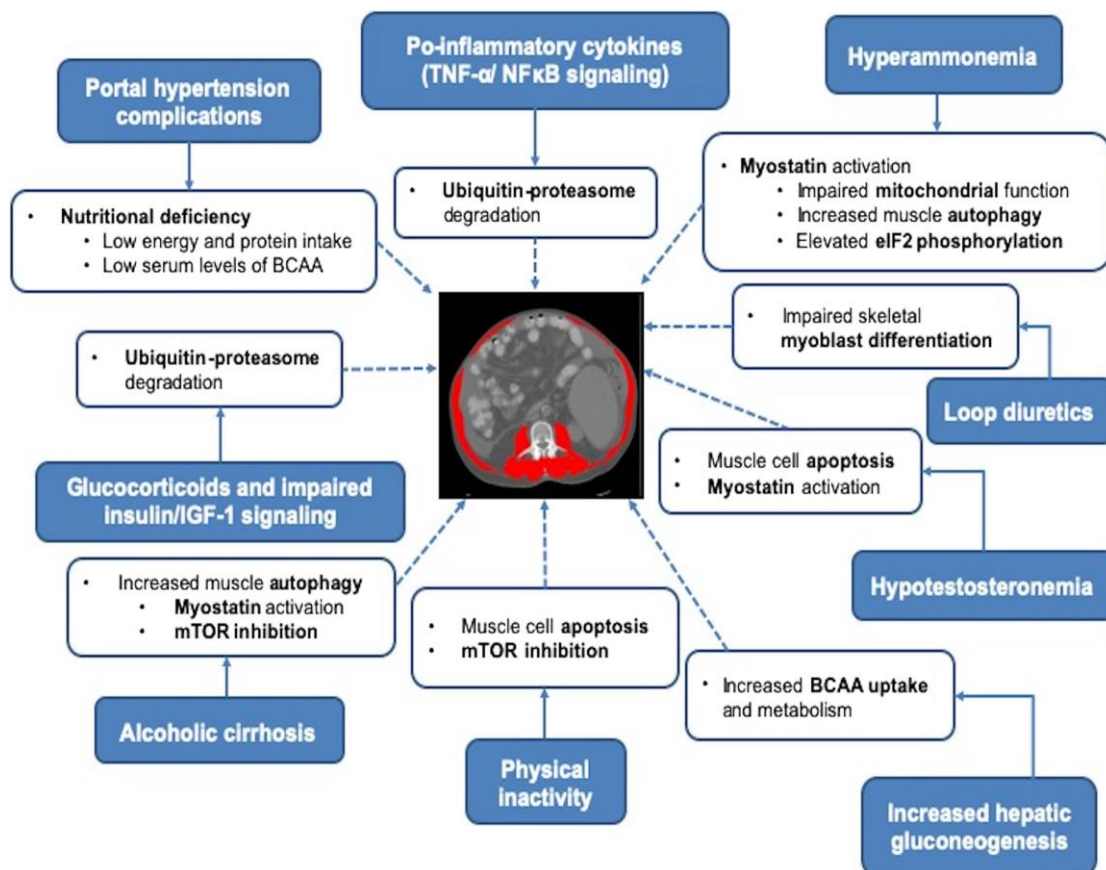
Η πλέον καλά μελετημένη, είναι η έλλειψη της βιταμίνης D. Είναι συχνή σε κίρρωτικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και συνδέεται με την σοβαρότητα της νόσου [44]. Ο επιπολασμός φτάνει το 92% των κίρρωτικών ασθενών, με το 1/3 αυτών να παρουσιάζουν σοβαρή έλλειψη (<7 ng/ml) [45].

4.3 Παθογένεση σαρκοπενίας στην κίρρωση

Η υποθρεψία στην ηπατική νόσο έχει χρησιμοποιηθεί για δεκαετίες, με σκοπό να περιγράψει το φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της απώλειας άλιπης μάζας σώματος, με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού [46].

Η σταθερότητα της μυϊκής μάζας διατηρείται από την ισορροπία μεταξύ της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της πρωτεϊνικής αποδόμησης και της αναγεννητικής ικανότητας, η οποία ρυθμίζεται από την λειτουργία των δορυφορικών κυττάρων [46]. Η κίρρωση θεωρείται μία κατάσταση επιταχυνόμενου λιμού ή ασιτίας. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η γλυκονεογένεση αυξάνονται νωρίς στην μετα-απορροφητική ή σε κατάσταση νηστείας [46,47].

Οι αιτιολογία της σαρκοπενίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο είναι μία πολυπαραγοντική κατάσταση (εικόνα 4.3), χωρίς κάποιο σαφή παράγοντα πρόκλησης αυτής. Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, η μειωμένη λειτουργία του ήπατος στρέφει τον οργανισμό προς διάφορες κατευθύνσεις ώστε να αναζητήσει παροχή ενέργειας για τις λειτουργίες του. Μία τέτοια πηγή ενέργειας είναι η γλυκονεογένεση. Με τα νεότερα δεδομένα, υπάρχουν στοιχεία στα οποία διάφοροι μεσολαβητές του άξονα ήπατος-μυών συμβάλλουν για την ανάπτυξη σαρκοπενίας σε μοριακό επίπεδο. Αυτοί μπορεί να είναι η αυξημένη αμμωνία, η μειωμένη τεστοστερόνη και αυξητική ορμόνη και η ενδοτοξιναιμία [46].

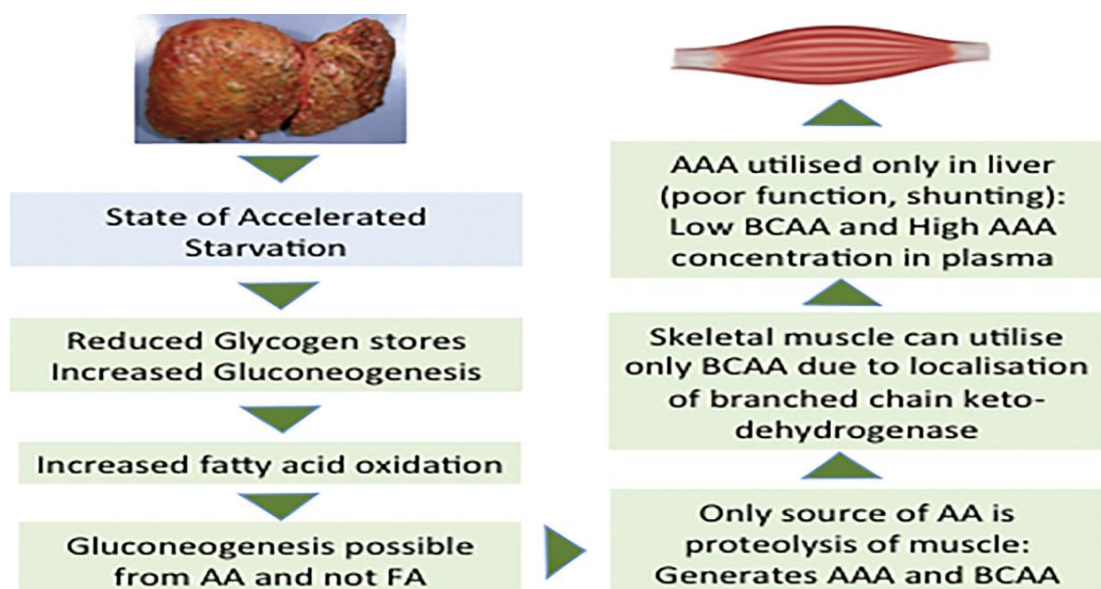


Εικόνα 4.3 Σύνοψη των παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη σαρκopenίας στην κίρρωση. Πολλοί παράγοντες όπως η πυλαία υπέρταση, οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, η υπεραμμωναιμία, τα διουρητικά αγκύλης, η μειωμένη τεστοστερόνη, η φυσική αδράνεια, η αυξημένη ηπατική γλυκονεογένεση, η διαταραχή σηματοδότησης της ινσουλίνης/IGF-1 και η αλκοολική κίρρωση σχετίζονται με την σαρκopenία. Πολλά κυτταρικά μονοπάτια όπως αυτό της ουμπικουιτίνης-πρωτεοσώματος, η δράση της μυοστατίνης, η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας, η σηματοδότηση του NFκB, η αναστολή του mTOR, η απόπτωση και η αυξημένη φωσφορυλίωση του eIF2 περιπλέκονται στην ανάπτυξη σαρκopenία στην κίρρωση (Ανατύπωση από : Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in Cirrhosis: from pathogenesis to interventions. J Gastroenterol. 2019;54:845–59.).

4.3.1 Γλυκονεογένεση

Καθώς η γλυκόζη είναι το προτιμώμενο υπόστρωμα σε πολλούς ιστούς και τα λιπαρά οξέα δεν μπορούν να πάρουν μέρος στην διαδικασία της γλυκονεογένεσης, τα αμινοξέα είναι αυτά που προτιμούνται από τον οργανισμό [46]. Η κυριότερη πηγή αμινοξέων αποτελεί η πρωτεόλυση αυτών από την σκελετική μυϊκή μάζα παράγοντας αρωματικά (Aromatic Amino Acids-AAA) και διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα (Branched Chain Amino Acids-BCAA). Τα τελευταία, έχουν την ικανότητα καταβολισμού στους μυς και οξείδωσης του ανθρακικού σκελετού τους για την παραγωγή

ενέργειας. Αντίθετα, τα AAA, περιορίζονται στην λειτουργία του ήπατος για τον καταβολισμό τους, η οποία είναι μειωμένη σε κίρρωτικούς ασθενείς. Ίσως αυτός να είναι ο λόγος σε συνδυασμό με την πυλαιοσυστηματική παράκαμψη, όπου στο πλάσμα των κίρρωτικών τα επίπεδα των AAA είναι αυξημένα, σε σύγκριση με τα BCAA (εικόνα 4.4) [48-51].

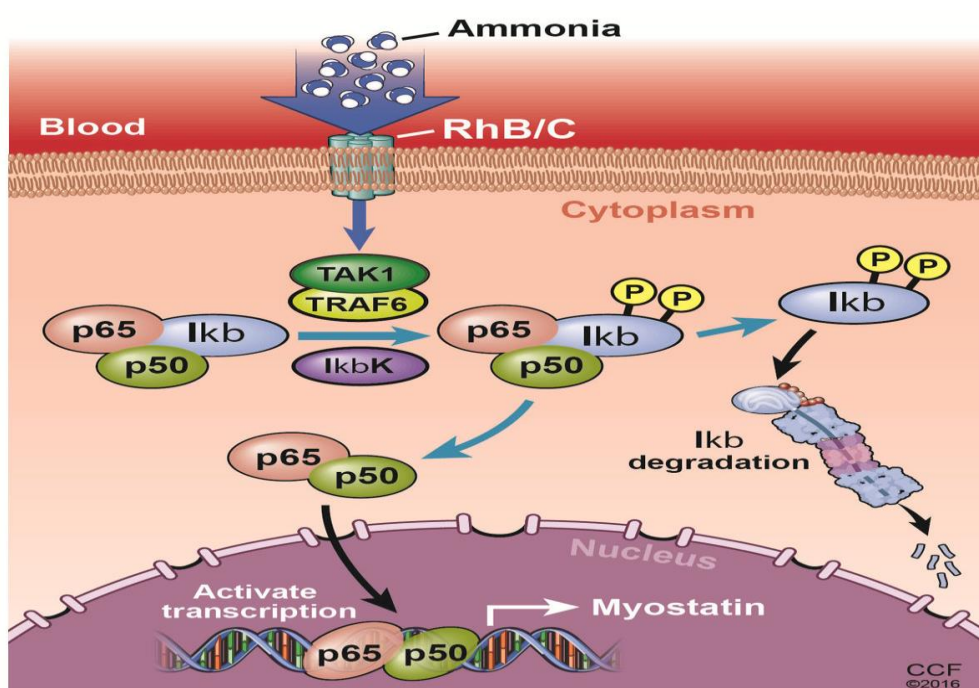


Εικόνα 4.4 Χρησιμοποίηση αμινοξέων για παραγωγή ενέργειας. Η κίρρωση είναι μία κατάσταση επιταχυνόμενης ασιτίας, όπου τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας (Ανατύπωση από : Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. J Clin Exp Hepatol. 2017;7(4):340–57.).

4.3.2 Υπεραμμωναιμία

Ο μεταβολισμός της αμμωνίας μέσω του κύκλου της ουρίας είναι μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες του ήπατος. Η ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία και η πυλαιοσυστηματική παράκαμψη διαταράσσουν τον φυσιολογικό κύκλο της ουρίας [52]. Η αμμωνία παράγεται από μία σειρά μηχανισμών όπως ο μεταβολισμός των αμινοξέων, ο μεταβολισμός των πουρινών, η δράση της γλουταμινάσης των εντεροκυττάρων και η “λύση” της ουρίας στο έντερο [53]. Η καλύτερα μελετημένη κυτταροτοξική δράση της αμμωνίας είναι η νευροτοξικότητα [54]. Διάφοροι ερευνητές αναφέρουν μεγάλη πρόσληψη αμμωνίας από τους σκελετικούς μύες και μετατροπή αυτής σε γλουταμικό και γλουταμίνη, σε ασθενείς ηπατικής νόσου [55-58]. Μελέτες σε ανθρώπους, πειραματόζωα και σε εργαστηριακό επίπεδο (in vitro), προτείνουν ότι η αμμωνία συσσωρεύεται στους σκελετικούς μύες και ξεκινά ένα πρόγραμμα μοριακών αλλαγών, το οποίο συμβάλλει στην ανάπτυξη σαρκοπενίας [59-61].

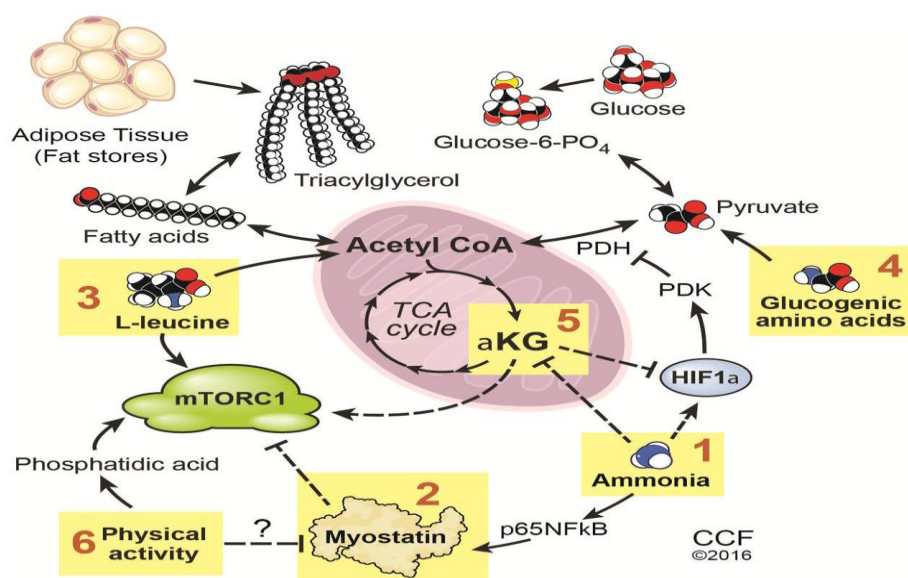
Μελέτες σε ποντίκια, φάνηκε πως η ενεργοποίηση του γονιδίου p65NFκB αυξάνει την έκφραση μυοστατίνης, μέλος της οικογένειας του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κάπα β (TGFβ), σε κατάσταση υπεραμμωναιμίας (εικόνα 4.5) [59,62]. Έχει αναφερθεί επίσης αυξημένη έκφραση μυοστατίνης στην μυϊκή μάζα και στο πλάσμα κίρρωτικών ασθενών [62]. Η μυοστατίνη είναι γνωστός αναστολέας της πρωτεϊνικής σύνθεσης και πιθανόν να ενεργοποιεί το μονοπάτι οσμωτικού-πρωτεώματος και την αυτοφαγία, με αποτέλεσμα την πρωτεόλυση [59,63,64]. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί ενεργοποίησης της αυτοφαγίας αποτελούν η μιτοχondριακή δυσλειτουργία προκαλούμενη από την αμμωνία και η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου [65,66].



Εικόνα 4.5 Υπεραμμωναιμία και μυοστατίνη. Η υπεραμμωναιμία στην σκελετική μυϊκή μάζα ξεκινά μία σειρά από διαδικασίες, με σκοπό την εισαγωγή του γονιδίου p65NFκB στον πυρήνα του μυϊκού κυττάρου, ενεργοποιώντας την μυοστατίνη μέσω μεταγραφής (Ανατύπωση από : Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. J Hepatol. 2016;65(6):1232–44.).

Σε φυσιολογικές καταστάσεις, η γλουταμίνη και το γλουταμικό προορίζονται ως υποστρώματα για την παραγωγή του α-κετογλουταρικού και αμμωνίας στους περισσότερους ιστούς, με σκοπό την διατήρηση επαρκών συγκεντρώσεων των ενδιάμεσων προϊόντων για τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος [67]. Στην κίρρωση, λόγω διαταραγμένου κύκλου ουρίας και συσσώρευση αμμωνίας στους μύες, το πιθανό αποτέλεσμα μπορεί να είναι απώλεια του σημαντικού ενδιάμεσου προϊόντος, α-κετογλουταρικού, για τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος και την παραγωγή ATP [59]. Τα

αποτελέσματα των παραπάνω μπορεί να είναι χαμηλότερη ροή του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος, διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων και μειωμένη σύνθεση ATP. Η πρωτεϊνική σύνθεση είναι μία διαδικασία που απαιτεί αρκετή ενέργεια. Έτσι, η μειωμένη σύνθεση ATP, μπορεί να συμβάλει στην μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση [46]. Επιπλέον, τα μειωμένα κυτταρικά επίπεδα ATP, αναστέλλουν την δράση της πρωτεΐνης στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mammalian target of rapamycin, mTOR), η οποία συμμετέχει στην ρύθμιση της πρωτεϊνικής σύνθεσης (εικόνα 4.6) [68].



Εικόνα 4.6 Βιοχημικές διαταραχές στην σκελετική μυϊκή μάζα που συμβάλλουν στην μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση και την αυξημένη αυτοφαγία, με αποτέλεσμα την σαρκοπενία (Ανατύπωση από : Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. J Hepatol. 2016;65(6):1232–44.).

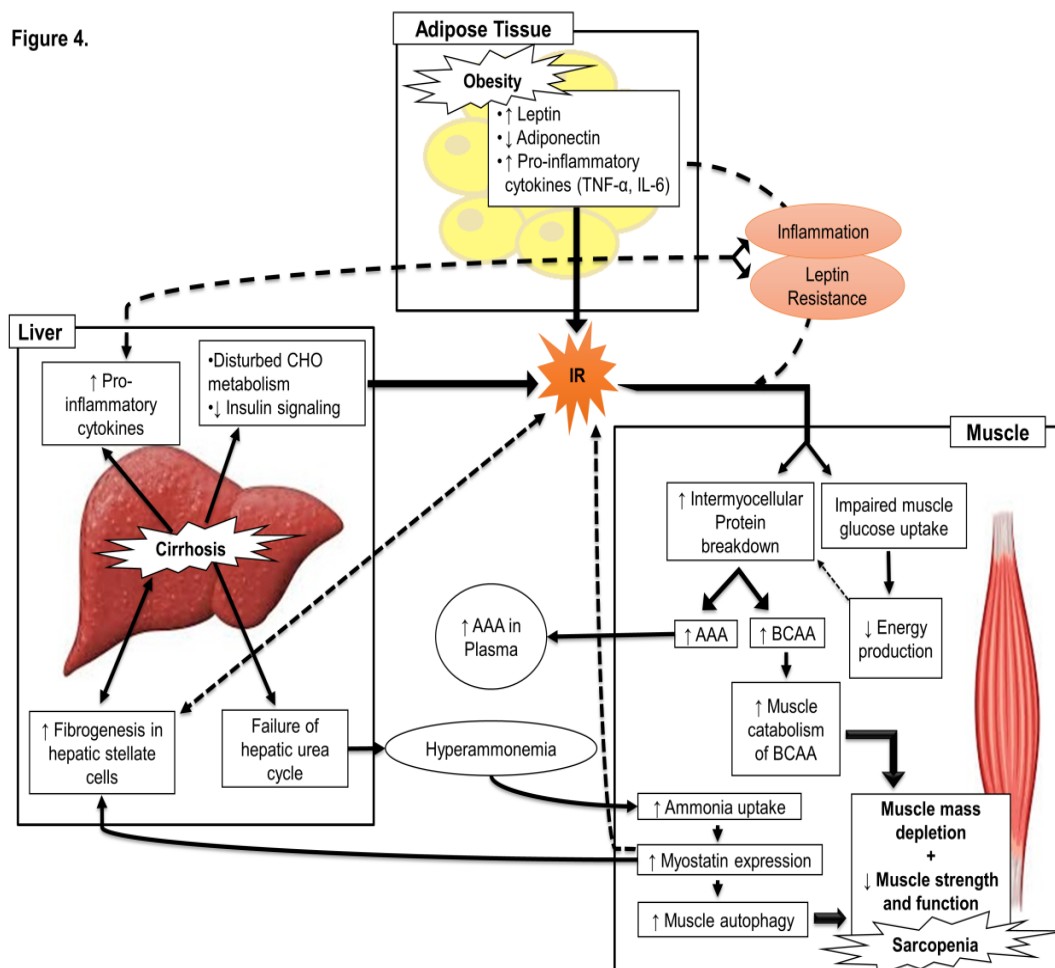
4.3.3 Τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη και ενδοτοξιναιμία

Είναι γνωστό ότι η τεστοστερόνη και η αυξητική ορμόνη αναστέλλουν την δράση της μυοστατίνης [69,70] αλλά δεν είναι γνωστό αν οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν στην κίρρωση συμβάλλουν στην έκφραση της μυοστατίνης και στην μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η συμπληρωματική χορήγηση τεστοστερόνης αύξησε την άλιπη μάζα σώματος αλλά όχι την επιβίωση [71].

Η ενδοτοξιναιμία, είτε μέσω του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α είτε με μηχανισμούς ανεξάρτητους από αυτόν, μπορεί να επηρεάσει την πρωτεϊνική σύνθεση και να ενεργοποιήσει την αυτοφαγία [72,73].

4.4 Παθογένεση σαρκοπενικής παχυσαρκίας στην κίρρωση

Η σαρκοπενική παχυσαρκία έχει αναφερθεί σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και μετά από μεταμόσχευση ήπατος [74-76]. Δεν υπάρχει κάποιος σαφής μηχανισμός πρόκλησης σαρκοπενίας και παχυσαρκίας ακόμη [46]. Όμως, οι παράγοντες (εικόνα 4.7) που μπορεί να συμβάλλουν σε αυτή, στον γενικό πληθυσμό αλλά και ως ξεχωριστές οντότητες στην σαρκοπενία και στην παχυσαρκία, μπορεί να είναι οι αυξημένοι προ φλεγμονώδεις δείκτες, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η μειωμένη πρωτεϊνική πρόσληψη και η μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, της αυξητικής ορμόνης σε άτομα με ηπατική νόσο και τέλος η προχωρημένη ηλικία [24].

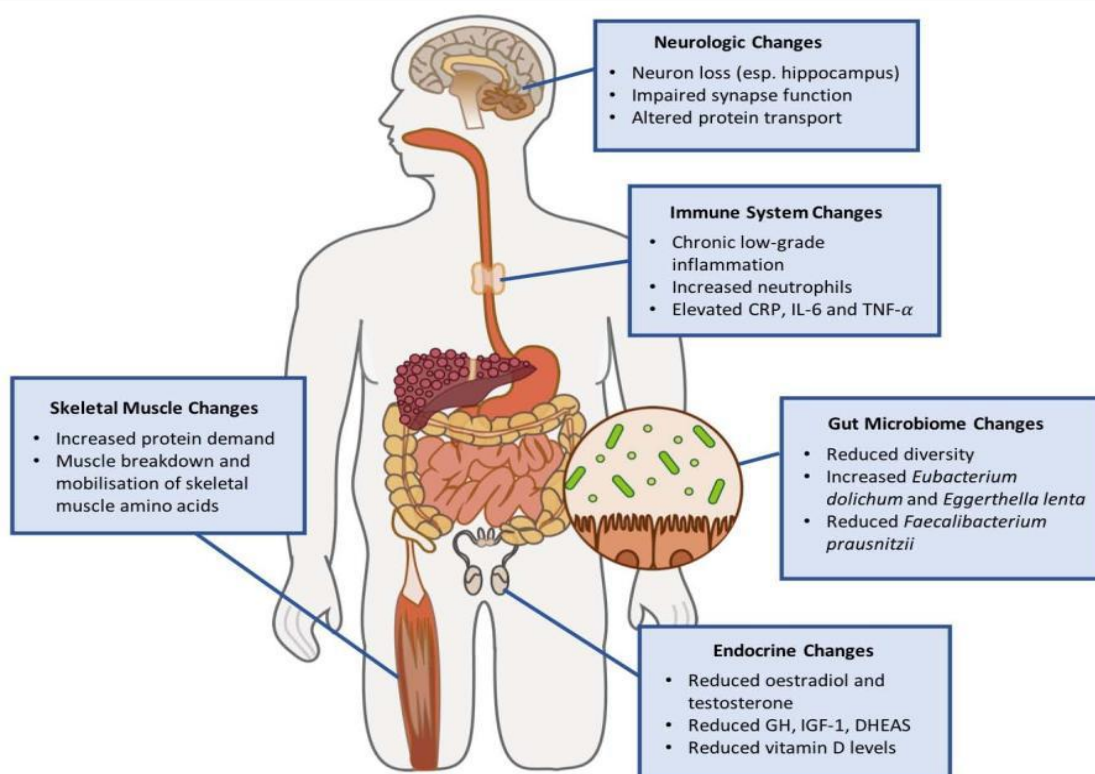


Εικόνα 4.7 Πιθανοί μηχανισμοί για τον άξονα μυός-λιπώδους ιστού-ήπατος σε κίρρωτικούς ασθενείς με σαρκοπενική παχυσαρκία. Διαταραχές στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ επιδεινώνουν την φλεγμονή, τα επίπεδα λεπτίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη στον οργανισμό. Ένας συνδυασμός αυτών των παραγόντων επιταχύνει την πρωτεόλυση, η οποία συνοδεύεται από αυξημένο καταβολισμό των αμινοξέων διακλαδισμένης

αλύσου (BCAA) και την έκφραση της μυοστατίνης (Ανατύπωση από : Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis—The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int.* 2018;38(10):1706–17.).

4.5 Παθογένεση συνδρόμου ευπάθειας στην κίρρωση

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου ευπάθειας είναι περίπλοκη (εικόνα 4.8) και ελάχιστα κατανοητή. Η συσσώρευση των δυσλειτουργικών συστημάτων του οργανισμού είναι περισσότερο προγνωστική, παρά από την κάθε μία ξεχωριστή ανεπάρκεια [9]. Η διαδικασία της φυσιολογικής ανεπάρκειας των οργανικών συστημάτων είναι διαφορετική από την αντίστοιχη σε προχωρημένη ηλικία [77]. Το σύνδρομο ευπάθειας παρατηρείται επίσης σε κίρρωτους ασθενείς, στους οποίους ο σημαντικότερος υποκινητής του συνδρόμου είναι η ηπατική ανεπάρκεια [78]. Τα κυριότερα συστήματα που εμπλέκονται στην ηπατική ανεπάρκεια είναι το νευρομυϊκό, το ενδοκρινικό, το μυοσκελετικό [79,80] αλλά και η ανοσία και εντερικό μικροβίωμα [81].



Εικόνα 4.8 Παθοφυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στο σύνδρομο ευπάθειας (Ανατύπωση από : Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int.* 2018;38(12):2117–28.).

4.5.1 Νευρομυικές αλλαγές

Οι “ευπαθείς” ασθενείς έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης, αυξητικής ορμόνης που ομοιάζει της ινσουλίνης (IGF-1), θειική δευδροεπιανδροστερόνη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη και βιταμίνη D [82-85]. Οι ορμονικές διαφορές στα δύο φύλα ίσως εξηγούν την μεγαλύτερη επίπτωση, του συνδρόμου ευπάθειας, που παρατηρείται στις γυναίκες [83]. Μερικές από αυτές τις ορμονικές αλλαγές αντικατοπτρίζονται στην κίρρωση [86,87].

4.5.2 Αλλαγές στο ανοσολογικό σύστημα

Πιστεύεται ότι το σύνδρομο ευπάθειας παρουσιάζεται ως μία κατάσταση χρόνιας και μικρού βαθμού φλεγμονώδους απόκρισης και ένα δυσλειτουργικό ανοσολογικό σύστημα που δεν μπορεί να ανταποκριθεί σε διάφορες προκλήσεις [82,88]. Η συγκεκριμένη θεωρία υποστηρίζεται από την συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου ευπάθειας με αυξημένες τιμές ιντερλευκίνης-6, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), ουδετερόφιλων και μακροφάγων [89-92]. Παρόμοια, η κίρρωση περιγράφεται και αυτή ως μία κατάσταση φλεγμονώδους διαδικασίας και ανοσολογικής ανεπάρκειας [93]. Η ανοσοανεπάρκεια στην κίρρωση προκύπτει από διαταραχή της ηπατικής πρωτεϊνικής σύνθεσης και βλάβη στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, στο λεμφικό σύστημα του εντέρου και στα ανοσοκύτταρα της κυκλοφορίας. Τα παραπάνω επιδεινώνονται με την προχωρημένη πυλαία υπέρταση. Επιπλέον, η ανοσοανεπάρκεια συνυπάρχει με την συστηματική φλεγμονή, λόγω διέγερσης των κατεστραμμένων μοριακών μονοπατιών, κάτι που προκαλεί την απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών [93].

4.5.3 Αλλαγές στο μυοσκελετικό σύστημα

Το σύνδρομο ευπάθειας, όπως και η κίρρωση, χαρακτηρίζεται από μυϊκή αποδόμηση, κάτι που διεγείρεται από την συστηματική φλεγμονή. Έτσι, ο ομοιοστατικός μηχανισμός ισορροπίας την πρωτεϊνικής σύνθεσης και αποδόμησης διαταράσσεται [82,94]. Τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας. Αρχικά, η διαδικασία χρήσης των αμινοξέων ως πηγή ενέργειας θεωρείται προστατευτικός μηχανισμός για τον οργανισμό, κάτι που μπορεί να οδηγήσει τελικά σε σαρκοπενία και δυσάρεστες συνέπειες [82,95].

4.6 Κλινικές επιπλοκές της υποθρεψίας, της σαρκοπενίας, της σαρκοπενικής παχυσαρκίας και του συνδρόμου ευπάθειας στην κίρρωση

Η υποθρεψία έχει μεγάλη κλινική σημασία, αφού είναι η συχνότερη και αναστρέψιμη επιπλοκή της κίρρωσης, ιδιαίτερα στην αλκοολική. Αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου του ήπατος. Επιπλέον, μειώνει την επιβίωση, προκαλεί ευπάθεια στις μικροβιακές λοιμώξεις και σχετίζεται άμεσα με τις επιπλοκές της κίρρωσης, τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ήπατος και την ποιότητα ζωής [96].

4.6.1 Κλινικές επιπλοκές της υποθρεψίας και σαρκοπενίας στην κίρρωση

Πολλές μελέτες έχουν διεξαχθεί γύρω από την επίδραση της υποθρεψίας, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην κατάσταση της μυϊκής μάζας ή της σαρκοπενίας, στον κίνδυνο θνησιμότητας. Φαίνεται ότι όσο χαμηλότερη είναι η μυϊκή μάζα, τόσο ο κίνδυνος θνησιμότητας αυξάνεται [43,97-113]. Οι αιτίες για τις παραπάνω παρατηρήσεις δεν είναι σαφείς αλλά οι λοιμώξεις και η εγκεφαλοπάθεια, ίσως συμβάλλουν [114]. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι δεν έχει ασχοληθεί κάποια μελέτη με την αναστροφή της σαρκοπενίας και ποιο θα είναι το αποτέλεσμα της επιβίωσης. Σε αυτό το κομμάτι, μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, φάνηκε ότι σε ασθενείς μετά από την παρέμβαση είχαν καλύτερη επιβίωση και στους οποίους βελτιώθηκε αυξήθηκε η μυϊκή μάζα, σε σχέση με αυτούς στους οποίους η μυϊκή μάζα είτε μειώθηκε, είτε παρέμεινε στα ίδια ποσοστά [115].

Η σαρκοπενία έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη ποιότητα ζωής για τους ασθενείς [116]. Διάφορες μελέτες σε κίρρωτικούς ασθενείς έδειξαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, ανάλογα με την κατάσταση θρέψης, την αιτιολογία και την σοβαρότητα της νόσου [117-119].

Οι κυριότερες επιπλοκές της κίρρωσης όπως ο ασκίτης, η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, η πυλαία υπέρταση, η γαστρεντερική αιμορραγία, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και το ηπατονεφρικό σύνδρομο επηρεάζονται αρνητικά από την ύπαρξη υποθρεψίας και σαρκοπενίας [110,120-123]. Σε μία μελέτη αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς με δυσθρεψία είχαν σοβαρότερη πυλαία υπέρταση και μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας των κίρσων [124]. Άλλες επιπλοκές αποτελούν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και καρδιακές επιπλοκές [124]. Επίσης, πνευμονικές επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν ιδιαίτερα στο πλαίσιο χειρουργικής επέμβασης με την μείωση του μυϊκού ιστού στο διάφραγμα, με την ύπαρξη σαρκοπενίας [46].

Η υπεραμμωνιαμία θεωρείται το σημαντικότερο παθογενικό χαρακτηριστικό για την ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας. Όσο μειώνεται η μυϊκή μάζα, η εγκεφαλοπάθεια ίσως να χειροτερεύει. Μερικές μελέτες έχουν εξάγει αντιφατικά αποτελέσματα [125,126]. Ανάμεσα σε κίρρωτικούς ασθενείς, το 75%

αυτών που ανέπτυξαν ηπατική εγκεφαλοπάθεια είχαν μέτρια προς σοβαρή υποθρεψία [127]. Λόγω συμμετοχής της μυϊκής μάζας στον μεταβολισμό της αμμωνίας, η υποθρεψία χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη επίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας [128]. Σε προοπτική μελέτη, οι ερευνητές έδειξαν ότι η συχνότητα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με σημάδια σαρκοπενίας [129].

Ο κίνδυνος θνησιμότητας σε σηπτικούς ασθενείς είναι μεγαλύτερος σε σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς [98,130]. Ο οργανισμός χρειάζεται τα αμινοξέα, για τις απαραίτητες ενέργειες απόκρισης σε μία φλεγμονή. Σε σαρκοπενικούς ασθενείς η μυϊκή μάζα είναι μειωμένη. Βέβαια, δεν έχει βρεθεί κάποια ειδική αιτία για την διαταραγμένη ανοσολογική δραστηριότητα [131]. Η ακινησία και το σύνδρομο ευπάθειας ίσως συμβάλλουν [132].

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι μία συχνή επιπλοκή της χρόνιας ηπατικής νόσου. Σε μελέτες έχει φανεί ότι η σαρκοπενία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, μειώνοντας την επιβίωση και αυξάνοντας την θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία [46].

Η μεταμόσχευση ήπατος θεωρείται η καλύτερη θεραπεία για την τελικού σταδίου ηπατική νόσο. Όμως, η σαρκοπενία επιδρά αρνητικά με διάφορες επιπλοκές, στους ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα αναμονής, σε εκείνους που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση και κατά την περίοδο μετά την μεταμόσχευση. Συγκεκριμένα, η επιβίωση είναι μειωμένη στους ασθενείς σε λίστα αναμονής. Μετά την μεταμόσχευση, έχει παρατηρηθεί αυξημένη διάρκεια νοσοκομειακής περίθαλψης, αυξημένη αναμονή στην εντατική μονάδα και μεγαλύτερο χρόνο διασωλήνωσης σε σαρκοπενικούς σε σύγκριση με μη σαρκοπενικούς ασθενείς [46].

4.6.2 Κλινικές επιπλοκές της σαρκοπενικής παχυσαρκίας στην κίρρωση

Σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό, στον πληθυσμό των κίρρωτικών ασθενών δεν έχει μελετηθεί η κατάσταση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας με τον ίδιο βαθμό. Υπάρχει μία συσχέτιση με αυξημένη θνησιμότητα [24]. Στην μεγαλύτερη μελέτη που έχει διεξαχθεί, αυτή των Montano-Loza και συν., φάνηκε ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς με σαρκοπενική παχυσαρκία ή μυοστεάτωση είχαν χαμηλότερη μέση επιβίωση, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογική σύσταση σώματος. Η μυοστεάτωση αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας 1.5-2 φορές. Επιπλέον, οι ασθενείς με σαρκοπενική παχυσαρκία είχαν υψηλότερα σκόρ MELD και Child-Pugh. Το ποσοστό των ασθενών με μυοστεάτωση, οι οποίοι είχαν αξιολογηθεί για μεταμόσχευση ήπατος, ξεπερνούσε το 50% [133]. Επίσης, η μυοστεάτωση θεωρήθηκε ως αυξημένος κίνδυνος για ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ανεξαρτήτως της ηπατικής λειτουργίας [134].

4.6.3 Προγνωστική αξία του συνδρόμου ευπάθειας στην προχωρημένη ηπατική νόσο

Το σύνδρομο ευπάθειας έχει συσχετιστεί με αυξημένο αριθμό και διάρκεια εισαγωγών στο νοσοκομείο, λόγω των επιπλοκών της κίρρωσης. Προτείνεται ότι το συγκεκριμένο σύνδρομο δεν αυξάνει την πιθανότητα επιπλοκών, αλλά μειώνει την αντίσταση του οργανισμού σε τέτοιες επιπλοκές, με αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης και συχνότητας αυτών. Φαίνεται μέσα από μελέτες ότι οι ασθενείς που περιμένουν μόσχευμα και έχουν το σύνδρομο ευπάθειας, έχουν υψηλότερο βαθμό θνησιμότητας σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν το σύνδρομο, ανεξάρτητα από το σκορ MELD. Πέρα από τις φυσικές επιπλοκές, το σύνδρομο ευπάθειας σχετίζεται και με “ψυχολογική αναπηρία” [9]. Σε μία μελέτη 500 ασθενών, οι ασθενείς με το σύνδρομο ευπάθειας είχαν περισσότερες πιθανότητες για ανάπτυξη κατάθλιψης [135]. Επίσης, υποψήφιοι ασθενείς για μόσχευμα με σύνδρομο ευπάθειας είχαν χαμηλότερα σκορ ποιότητας ζωής, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν το σύνδρομο, ενώ η ποιότητα ζωής δεν σχετίστηκε με το σκορ MELD [136]. Γενικά, φαίνεται πως το σύνδρομο ευπάθειας έχει προγνωστική ικανότητα για διάφορες καταστάσεις και επιπλοκές, ανεξάρτητα από το σκορ MELD [9].

4.7 Διατροφική διαχείριση της κίρρωσης

Ο στόχος της διατροφικής θεραπείας στην κίρρωση είναι η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και η πρόληψη περαιτέρω μυϊκού καταβολισμού. Οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να γίνουν μέσω της στοματικής οδού, της εντερικής και παρεντερικής σίτισης ή συνδυασμού αυτών (πίνακας 4.1). Όσο πιο νωρίς ξεκινήσει η διατροφική παρέμβαση, τόσο καλύτερα αποτελέσματα θα έχει η εξέλιξη των ασθενών, μειώνοντας τις επιπλοκές πριν αλλά και μετά την μεταμόσχευση ήπατος [22].

Διατροφική πρόσληψη POS

- Μικρά/συχνά γεύματα
- Γεύμα προ ύπνου
- Υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη
- Αποφυγή παράκαμψης γευμάτων
- ≤ 2000 mg νάτριο ημερησίως αν παρουσιαστεί ασκίτης ή οίδημα

Εντερική σίτιση

- Χρήση εντερικής σίτισης αν δεν είναι δυνατή η κάλυψη των πρωτεϊνικών και ενεργειακών αναγκών από το στόμα
- Τυπική, ενεργειακά πυκνή formula
- Ρινοεντερικός σωλήνας
- Ο σωλήνας γαστροστομίας αντενδείκνυται
- Προφύλαξη αναρρόφησης

Παρεντερική σίτιση

- Ενδείκνυται μόνο όταν οι διατροφικές ανάγκες δεν μπορούν να καλυφθούν, είτε από το στόμα, είτε μέσω εντερικής σίτισης
- Στενός έλεγχος της γλυκόζης
- Αν παρουσιαστεί υπεργλυκαιμία, περιορισμός της γλυκόζης σε 2-3 g/kg/ημέρα
- ≤ 1 g/kg/ημέρα λίπος
- Περιορισμός μαγγανίου και χαλκού σε περίπτωση χολόστασης
- Προτείνεται κυκλικό σχήμα
- Πυκνό διάλυμα για την αποφυγή υπερφόρτωσης υγρών

Πίνακας 4.1 Σύνοψη της διατροφικής διαχείρισης των κίρρωτικών ασθενών (Ανατύπωση από : Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, Dibaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. Nutr Clin Pract. 2013;28(1):15–29.).

4.7.1 Απαιτήσεις σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά

Η παροχή ενέργειας είναι σημαντική για την κάλυψη των συνολικών απαιτήσεων που προέρχονται από τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, την τροφογενή θερμογένεση και την φυσική δραστηριότητα. Η φυσική δραστηριότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη νόσο και εξαιρετικά μειωμένη σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Οι συνολικές θερμιδικές ανάγκες κυμαίνονται μεταξύ 28 και 37,5 Kcal/κιλό ΣΒ/ημέρα [7]. Οι υπάρχουσες μελέτες δεν επαρκούν για να οριστεί ένας κίρρωτικός με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση ως υπερμεταβολικός. Τα δεδομένα που υπάρχουν είναι διχαστικά [137-139].

Η συνιστώμενη ενεργειακή πρόσληψη για σταθερούς κίρρωτικούς ασθενείς, από την ευρωπαϊκή εταιρεία εντερικής και παρεντερικής διατροφής (ESPEN) είναι 35-40 Kcal/κιλό ΣΒ/ημέρα. Οι ενεργειακές απαιτήσεις θα πρέπει να βασίζονται στο βάρος, ελεύθερο οιδήματος (πίνακας 4.2 και 4.3) [6,13]. Το διορθωμένο βάρος προκύπτει από την αφαίρεση κάποιων σταθερών, ανάλογα με την σοβαρότητα του ασκίτη ή του περιφερικού οιδήματος [140]. Από την άλλη, η αμερικάνικη εταιρεία εντερική και παρεντερικής διατροφής (ASPEN) προτείνει 25-35 Kcal/κιλό ΣΒ/ημέρα για σταθερούς ασθενείς [22].

Ήπιος ασκίτης	2,2 κιλά
Μέτριος ασκίτης	6 κιλά
Σοβαρός ασκίτης	14 κιλά

Πίνακας 4.2 Οδηγός εκτίμησης του ασκίτη (Ανατύπωση από : Αντώνιος Ζαμπέλας. Κλινική διαιτολογία και διατροφή, με στοιχεία παθολογίας 2. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.).

Ήπιο περιφερικό οίδημα	1 κιλό
Μέτριο περιφερικό οίδημα	5 κιλά
Σοβαρό περιφερικό οίδημα	10 κιλά

Πίνακας 4.3 Οδηγός εκτίμησης περιφερικού οιδήματος (Ανατύπωση από : Αντώνιος Ζαμπέλας. Κλινική διαιτολογία και διατροφή, με στοιχεία παθολογίας 2. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.).

Το προτεινόμενο εύρος πρωτεϊνικής πρόσληψης από την ESPEN είναι 1.2-1.5 g/κιλό ΣΒ/ημέρα με σκοπό την πρόληψη απώλειας της μυϊκής μάζας και την βελτίωση αυτής σε σαρκοπενικούς ασθενείς [7,141].

Η συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη ή αντίστασης στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε κίρρωτικούς ασθενείς. Περίπου το 40-50% του πληθυσμού πληρούν τα κριτήρια για σακχαρώδη διαβήτη. Το κίρρωτικό ήπαρ εμφανίζει διαταραγμένη αποθήκευση και παραγωγή γλυκογόνου, με αποτέλεσμα να υπάρχει προδιάθεση για υπογλυκαιμία. Όσο εξελίσσεται η νόσος και η λειτουργία του ήπατος μειώνεται, τόσο τα επεισόδια υπογλυκαιμίας αυξάνονται. Έτσι, προτείνεται η κατανάλωση 4-6 γευμάτων καθημερινά με σκοπό την διατήρηση της γλυκόζης αίματος. Επιπλέον, οι υδατάνθρακες θα πρέπει να κυμαίνονται μεταξύ 45-65% των συνολικών θερμίδων [6]. Σε περιπτώσεις συνύπαρξης κοιλιοκάκης, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, είναι αρκετά σημαντικό ώστε οι οδηγίες που δίνονται, όσον αφορά τους υδατάνθρακες, να περιέχουν την κατανάλωση αυτών οι οποίοι είναι ελεύθεροι γλουτένης [142].

Η πρόσληψη λίπους θα πρέπει να κυμαίνεται περίπου μεταξύ 25-30%. Υπερβολική κατανάλωση λίπους προδιαθέτει στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την μείωση της λειτουργίας του. Σε περίπτωση στεατόρροιας, η χρήση βραχείας αλύσου λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με μικρή κατανάλωση ολικού λίπους στην διαίτα θα ήταν χρήσιμη [22].

4.7.2 Ανάγκες σε μικροθρεπτικά συστατικά

Οι κίρρωτικοί ασθενείς είναι δυνατόν να αναπτύξουν ανεπάρκεια σε υδατο-διαλυτές βιταμίνες, ιδίως της θειαμίνης (B1) και της βιταμίνης D. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που να υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις σε μικροθρεπτικά συστατικά, διαφορετικές από αυτές του υγιή πληθυσμού. Δεν έχει αποδειχτεί ότι η συμπληρωματική χορήγηση αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σκοπό την πρόληψη και την διόρθωση κάποιας ανεπάρκειας [141].

Η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου και βιταμίνης A μπορεί έμμεσα να βελτιώσει την διατροφική κατάσταση, βελτιώνοντας την απώλεια γεύσης σε κίρρωτικούς ασθενείς. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου και σεληνίου έχει παρατηρηθεί σε αλκοολική και μη ηπατική νόσο. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου αυξάνει την ικανότητα παραγωγής ουρίας [141].

Συστήνεται ελεύθερη χορήγηση συμπληρωμάτων για τις δύο πρώτες εβδομάδες της διατροφικής υποστήριξης, διότι η διάγνωση για την ανεπάρκεια κάποιου συστατικού θα κοστίζει περισσότερο, με αποτέλεσμα η συμπληρωματική χορήγηση για την διόρθωση της έλλειψης να καθυστερήσει. Τέλος, λόγω του μεγάλου επιπολασμού της υποθρεψίας στους κίρρωτικούς ασθενείς, ο κίνδυνος ανεπάρκειας θειαμίνης είναι αυξημένος λόγω του συνδρόμου επανασίτισης [141].

4.7.3 Ανάγκες σε υγρά και νάτριο

Οι ασθενείς με ηπατική νόσο αναπτύσσουν περιστασιακά ασκίτη ή περιφερικό οίδημα. Η αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων απαιτεί περιορισμό στην κατανάλωση νατρίου και υγρών [13]. Ο περιορισμός των υγρών είναι απαραίτητος, στο 1,5 L / ημέρα, κυρίως με την συνύπαρξη ασκίτη και σοβαρής υπονατριάμιας (<120-125 mEq/L). Σε περιπτώσεις ήπιας προς μέτριας υπονατριάμιας και υποογκαιμίας, ο περιορισμός υγρών δεν είναι αναγκαίος [22]. Η πρόσληψη νατρίου περιορίζεται, συνήθως, στα 88 mmol / ημέρα (περίπου 2000 mg), με ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών. Μεγαλύτερος περιορισμός, ίσως να χρειαστεί για την αντιμετώπιση σοβαρού ή ανθεκτικού ασκίτη [13]. Δεν συστήνεται μείωση του νατρίου κάτω από τα 60 mmol, διότι η διαίτα γίνεται λιγότερο γευστική και μπορεί να μειωθεί η ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη των ασθενών, με αποτέλεσμα απώλεια μυϊκής μάζας [7].

4.7.4 Διατροφική διαχείριση σαρκοπενίας

Διάφορες στρατηγικές μπορούν να υιοθετηθούν για την παροχή επιπλέον θερμίδων και πρωτεϊνών αλλά και την αλλαγή της ποιότητας των πρωτεϊνών. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η υψηλή θερμιδική πρόσληψη, τα συχνά γεύματα, το γεύμα προ ύπνου και τα συμπληρώματα BCAA. Μία διαίτα υψηλής θερμιδικής και πρωτεϊνικής αξίας μπορεί να βελτιώσει την διατήρηση του αζώτου. Ο συνδυασμός διάφορων τεχνικών και όχι απομονωμένων τακτικών είναι ικανός για την αντιστροφή της αναβολικής αντίστασης που παρατηρείται σε κίρρωτικούς ασθενείς [143].

4.7.4.1 Θερμιδική πρόσληψη

Συστήνεται πρόσληψη 35-40 Kcal / κιλό σωματικού βάρους. Η συγκεκριμένη προσέγγιση φαίνεται να έχει ποικίλα αποτελέσματα σε διάφορες μελέτες. Από την μία δεν έχουν φανεί οφέλη στην επιβίωση αλλά από την άλλη έχει αναφερθεί αύξηση της άλιπης μάζας σώματος και διατήρηση του αζώτου [143].

4.7.4.2 Υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη και αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου

Σύμφωνα με την ESPEN, συστήνεται η πρόσληψη πρωτεΐνης να φτάνει το 1.5 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα σε ασθενείς με απώλεια μυϊκής μάζας ή σαρκοπενικούς ασθενείς. Αυτοί οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχτούν πλήρως την ζωική πρωτεΐνη, συστήνεται η αντικατάσταση με διαίτα που θα βασίζεται σε φυτικές πρωτεΐνες ή σε συμπληρώματα με αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου [141]. Οι

φυτικές πρωτεΐνες είναι πλούσιες σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου, επιδρώντας θετικά στην μείωση της αμμωνίας [143].

Η χρήση συμπληρωμάτων πλούσιων σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου έχει φανεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε κίρρωτικούς ασθενείς και σε άτομα με ηπατίτιδα αλκοολικής αιτιολογίας. Επιπλέον, έχει φανεί πως βελτιώνει την πνευματική κατάσταση σε ασθενείς με δυσανεξία στην πρωτεΐνη και εγκεφαλοπάθεια [141]. Μετά από ένα επεισόδιο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, η συμπληρωματική χορήγηση με αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου για δώδεκα μήνες, βελτιώνει την ήπια ηπατική εγκεφαλοπάθεια και την μυϊκή μάζα, αλλά όχι την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [144]. Σε μία αναδρομική ανάλυση, η συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου σχετίστηκε με καλύτερη επιβίωση σε σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς σε σχέση με μη-σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς [145]. Στις μελέτες, οι οποίες έδειξαν θετικές επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης αμινοξέων στην πνευματική κατάσταση και στον πρωτεϊνικό καταβολισμό, η δόση ήταν 0.20-0.25 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα ή 30 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα [141].

Η δράση της λευκίνης στην δραστηριοποίηση του μοριακού μονοπατιού mTORC1, συμβάλλοντας στην πρωτεϊνική σύνθεση και αναστέλλοντας την αυτοφαγία, είναι γνωστή [143]. Επιπλέον, σε μία μελέτη φάνηκε ότι δίαιτα πλούσια σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου και λευκίνης, μπόρεσε να αντιστρέψει τις μοριακές διαταραχές στην σκελετική μυϊκή μάζα που προωθούνται από την έκφραση της μυοστατίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς [146].

4.7.4.3 Συχνά γεύματα και σνακ προ ύπνου

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται ως μία κατάσταση επιταχυνόμενης και συνεχιζόμενης ασιτίας. Μάλιστα, η νηστεία κατά τη διάρκεια του ύπνου των κίρρωτικών ασθενών ομοιάζει με την νηστεία τριών ημερών ή 72 ωρών ενός υγιή ατόμου. Συχνά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας και ένα σνακ προ ύπνου έχει φανεί ότι είναι ευεργετικό για την αύξηση της άλιπης μάζας σώματος. Ο συνδυασμός πρωινού γεύματος που θα περιλαμβάνει σύνθετους υδατάνθρακες και σνακ πρωτεΐνης, νωρίς το πρωί, θα μπορούσε να είναι μία καλή προσέγγιση αλλά το τελευταίο δεν έχει μελετηθεί με τον ίδιο βαθμό όπως το γεύμα προ ύπνου [143].

4.7.5 Εντερική σίτιση

Εάν η διατροφική πρόσληψη από του στόματος δεν είναι επαρκής, παρά την διατροφική συμβουλευτική, η συμπληρωματική χορήγηση ή σίτιση μέσω σωλήνα θα πρέπει να εκτιμηθεί. Οι ασθενείς με σοβαρή υποθρεψία και προχωρημένη ηπατική νόσο, η εντερική σίτιση μέσω σωλήνα ως

συμπλήρωμα της διαίτας από του στόματος είναι τεκμηριωμένα αξιόπιστη επιλογή. Από την άλλη, σε σταθερούς ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο, δεν ενδείκνυται κάτι περισσότερο από διατροφική συμβουλευτική [147].

Σε περίπτωση ανικανότητας κάλυψης των αναγκών σε θρεπτικά συστατικά, μέσω διαίτας από του στόματος και συμπληρωμάτων, η εντερική σίτιση μέσω σωλήνα ενδείκνυται [141,142]. Η ευρωπαϊκή εταιρεία παρεντερικής και εντερικής διατροφής (ESPEN) εξέδωσε οδηγίες με σκοπό την αποσαφήνιση του είδους εντερικής σίτισης. Σύμφωνα με αυτές, η σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα θεωρείται ασφαλέστερη επιλογή, παρά τον κίνδυνο ερεθισμού των κισών οισοφάγου, σε σύγκριση με την σίτιση μέσω γαστροστομίας. Η διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, λόγω ασκίτη ή κισών, έτσι χρησιμοποιείται μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις. Η ανάγκη χρήσης εντερική σίτισης μέσω σωλήνα για παρατεταμένη περίοδο, στρέφει την προσοχή για χρήση σωλήνα μικρότερης διαμέτρου προς αποφυγή ερεθισμού του βλεννογόνου [141,147].

Αφού επιλεγθεί το κατάλληλο είδος εντερικής σίτισης, θα πρέπει να συζητηθεί η θρεπτική σύσταση του διαλύματος. Σύμφωνα με την ESPEN, η πρώτη επιλογή, χωρίς κάποια αντένδειξη, είναι η χρήση ολόκληρων πρωτεϊνών. Σε περίπτωση ασκίτη, χορήγηση πυκνότερου ενεργειακά διαλύματος είναι σημαντική, με σκοπό την ελαχιστοποίηση του υγρού στοιχείου. Διάλυμα πλουσιότερο σε διακλαδισμένης αλυσού αμινοξέα θεωρείται αναγκαίο σε περίπτωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας [147].

4.7.6 Παρεντερική σίτιση

Η παρεντερική χορήγηση συστήνεται σε κίρρωτικούς ασθενείς όταν η από του στόματος και η εντερική σίτιση μέσω σωλήνα δεν είναι εφικτά μέσα για την κάλυψη των διατροφικών αναγκών. Άμεση έναρξη παρεντερικής χορήγησης γίνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή υποθρεψία. Επιπλέον, αυτό το είδος σίτισης, χρησιμοποιείται συνήθως σε περιπτώσεις παρατεταμένης νηστείας, όπως για παράδειγμα η προετοιμασία για κάποια εξέταση και αυτή κατά την περίοδο του νυχτερινού ύπνου. Επίσης συστήνεται σε ασθενείς με προβλήματα στους αεραγωγούς, εγκεφαλοπάθειας και διαταραγμένα αντανεκλαστικά κατάποσης [141,142,148].

Σε περίπτωση ολικής παρεντερικής διατροφής θα πρέπει να περιλαμβάνονται όλα τα μακρο και μικρο θρεπτικά συστατικά. Οι υδατάνθρακες εισάγονται με την μορφή γλυκόζης και παρέχουν περίπου το 50-60% των μη-πρωτεϊνικών αναγκών. Το λίπος παρέχεται με την μορφή γαλακτώματος, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και αποτελεί το 40-50% των μη-πρωτεϊνικών αναγκών. Οι πρωτεϊνικές ανάγκες καλύπτονται με την μορφή αμινοξέων, ποσότητα που κυμαίνεται μεταξύ των 1.2-1.5 g / κίλο σωματικού βάρους / ημέρα, ανάλογα με την σοβαρότητα της υποθρεψίας. Τυπικά, η

ποσότητα των διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέων είναι μεγαλύτερη από αυτή των αρωματικών. Ποικιλία υδατο και λιπο διαλυτών μικροσυστατικών συμπεριλαμβάνονται στα διαλύματα παρεντερικής σίτισης. Αρκετοί είναι οι ασθενείς που έχουν ανεπάρκεια σε ένα ή περισσότερα μικροσυστατικά, ιδίως αυτοί με αλκοολική κίρρωση [141,142,148].

Μία σειρά από επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν με την χορήγηση παρεντερικής σίτισης. Καθώς είναι πιθανή η πρόσβαση σε κάποια φλέβα για μεγάλο χρονικό διάστημα, αυξάνεται ο κίνδυνος μόλυνσης ή απόφραξης του καθετήρα. Η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να επηρεαστεί, λόγω αλληλεπίδρασης του λινολεϊκού οξέος με το ηπατικό παρέγχυμα. Προβλήματα στον εντερικό σωλήνα, επίσης, μπορεί να δημιουργηθούν, καθώς η πεπτική οδός μένει αδρανής. Τέλος, το σύνδρομο επανασίτισης μπορεί να δημιουργήσει διάφορες ανεπάρκειες σε θρεπτικά στοιχεία [142].

4.7.7 Διατροφική διαχείριση ατόμων με παχυσαρκία και κίρρωση

Δεδομένα από διάφορες μελέτες συνηγορούν στην απώλεια σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με αντιροπούμενη κίρρωση. Κάτι τέτοιο θα βελτίωνε τις επιπλοκές. Απώλεια βάρους μεγαλύτερη ή ίση με 5-10% του αρχικού βάρους θεωρείται ένας επαρκής στόχος, ο οποίος σχετίζεται με μειωμένο ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Σε συνδυασμό με τον μέτριο θερμιδικό περιορισμό (- 500-800 Kcal), θα πρέπει να δοθεί μεγάλη έμφαση στην πρωτεϊνική πρόσληψη, λόγω του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της σαρκοπενίας νόσου [7].

Συστήνεται η θερμιδική πρόσληψη να κυμαίνεται μεταξύ 25-35 Kcal / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 30-40 kg/m² και το όριο των θερμίδων στους νοσογόνα παχύσαρκους με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 40 kg/m² να είναι μεταξύ 20-25 Kcal / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα. Το διαιτητικό πρότυπο προτείνεται να είναι τα μικρά και συχνά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας (κάθε 3-6 ώρες) και ένα γεύμα προ ύπνου το οποία να περιέχει τουλάχιστον 50 g σύνθετων υδατανθράκων. Η πρωτεϊνική πρόσληψη προτείνεται να κυμαίνεται μεταξύ 1.2-1.5 g / κιλό σωματικού βάρους / ημέρα για την αποφυγή μείωσης της άλιπης μάζας σώματος κατά τη διάρκεια της υποθερμιδικής διαίτας. Μερικές μελέτες έχουν δείξει καλύτερη ανοχή των φυτικών πρωτεϊνών σε σχέση με τις πρωτεΐνες του κρέατος και των πρωτεϊνών του γάλακτος σε σχέση με τις πρωτεΐνες από διάφορες πηγές. Τα πλεονεκτήματα των φυτικών πρωτεϊνών στηρίζονται στην μεγάλη περιεκτικότητά τους σε φυτικές ίνες με πρεβιοτικές ιδιότητες, οι οποίες μειώνουν τον χρόνο διέλευσης των τροφίμων στον εντερικό σωλήνα αυξάνοντας την αποβολή της αμμωνίας στο παχύ έντερο (πίνακας 4.4). Επιπλέον, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ορνιθίνη και αργινίνη, διευκολύνεται η κάθαρση της αμμωνίας μέσω του κύκλου της ουρίας [149].

Ενεργειακή πρόσληψη	25-35 Kcal / Kg /ημέρα με BMI 30-40 kg/m ² 20-25 Kcal / Kg / ημέρα με BMI > 40 kg/m ²
Πρωτεϊνική πρόσληψη	1.2-1.5 g / Kg / ημέρα
Μικροσυστατικά	Διόρθωση ανεπάρκειας
Διαιτητικές ίνες	25-45 g / ημέρα

Πίνακας 4.4 Διατροφικές συστάσεις για κίρρωτικούς ασθενείς με παχυσαρκία (Ανατύπωση από : Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. World J Gastroenterol. 2018;24(30):3330–46.).

Όπως προαναφέρθηκε, τα άτομα που δεν μπορούν να ανεχτούν πλήρως τις ζωικές πρωτεΐνες, είναι σωστή επιλογή να καταφύγουν στην επιλογή φυτικών πρωτεϊνών, οι οποίες είναι πλούσιες σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου, τα οποία είναι μειωμένα στην μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, ενώ αυξημένα εμφανίζονται τα αρωματικά αμινοξέα, τα οποία διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και επάγουν την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η αντικατάσταση των ζωικών πρωτεϊνών με αυτές των γαλακτοκομικών προϊόντων ή φυτικών πρωτεϊνών, σε συνδυασμό με συμπληρώματα αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου θα ήταν καλύτερη επιλογή από την μείωση των ολικών πρωτεϊνών της διαίτας [149].

4.8 Διατροφική διαχείριση των κλινικών επιπλοκών σε κίρρωτικούς ασθενείς

Η ηπατική νόσος τελικού σταδίου μπορεί να έχει διάφορες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνοντας την πυλαία υπέρταση, τον ασκίτη και τα οιδήματα, την υπονατριάμια και την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Είναι σημαντική η κατανόηση των αιτιών αυτών των επιπλοκών, με σκοπό την κατάλληλη διατροφική διαχείριση [1].

4.8.1 Διατροφική διαχείριση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια συμβαίνει συχνότερα σε υποθρεπτικούς κίρρωτικούς ασθενείς και υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της μυϊκής μάζας και των επιπέδων αμμωνίας στο αίμα. Η σαρκοπενία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μετά από

διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση. Η μυϊκή μάζα παίζει σημαντικό ρόλο στην αφαίρεση της αμμωνίας από το αίμα αυξάνοντας την σύνθεση της γλουταμίνης, μία αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο, γλουταμινική συνθετάση. Από την άλλη, η υπεραμμωναιμία μπορεί και αυτή να επηρεάσει την μυϊκή λειτουργία, συμβάλλοντας στην απώλεια μυϊκής μάζας. Έτσι, έχουμε να κάνουμε με έναν φαύλο κύκλο [7].

Οι ενεργειακές ανάγκες των κίρρωτικών ασθενών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια πιστεύεται πως είναι οι ίδιες με αυτές των κίρρωτικών χωρίς την συγκεκριμένη επιπλοκή. Οι ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια θα πρέπει να αποφεύγουν τις μεγάλες περιόδους νηστείας και να ενθαρρύνονται να κατανέμουν, σε μικρά και συχνά γεύματα τις ενεργειακές και πρωτεϊνικές ανάγκες τους. Το πρωινό και το βραδινό, προ ύπνου γεύμα θα μπορούσαν να συνεισφέρουν σημαντικές ποσότητες πρωτεΐνης και υδατανθράκων [7].

Παλαιότερα, ο περιορισμός των πρωτεϊνών της δίαιτας ήταν πρακτική λύση για την αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, αφού οι μελέτες έδειχναν πως οι ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια και πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις, είχαν καλύτερη πνευματική κατάσταση με μειωμένη πρωτεϊνική πρόσληψη. Σήμερα, η μείωση της πρωτεϊνικής πρόσληψης θεωρείται επιβλαβής, εκτός από μικρές περιόδους σοβαρής ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και γαστρεντερικής αιμορραγίας. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που να υποστηρίζουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορούν να ανεχθούν φυσιολογική ποσότητα πρωτεΐνης [7].

Όσον αφορά το είδος της πρωτεΐνης που πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς, υπάρχει μία καλή παθοφυσιολογική βάση για την χρησιμοποίηση φυτικών και πρωτεϊνών γάλακτος αλλά τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες δεν είναι πειστικά. Το μειωμένο ηλικιακό αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου προς αρωματικά αμινοξέα σχετίζεται με κακή πρόγνωση, αλλά οι παραδοχές για την συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Παρόλα αυτά, η συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου μπορεί να διευκολύνει την απαραίτητη πρόσληψη αζώτου σε άτομα που δεν ανέχονται την ζωική πρωτεΐνη. Η αντικατάσταση της ζωικής πρωτεΐνης με φυτικές ή πρωτεΐνες γάλακτος και την συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου, είναι προτιμότερη από την μείωση της συνολικής πρωτεϊνικής πρόσληψης [7].

Τέλος, τα προβιοτικά και τα συμβιωτικά βακτήρια, θεωρείται ότι μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, μειώνοντας την αμμωνία ή προλαμβάνοντας την παραγωγή των λιποπολυσακχαριτών στο έντερο. Έτσι, μειώνεται το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή στο ηπατοκύτταρο [1].

4.8.2 Πυλαία υπέρταση και γαστρεντερική αιμοραγία

Κατά την οξεία φάση αιμορραγικού επεισοδίου, δεν μπορεί να χορηγηθεί κάτι εντερικά. Η παρεντερική σίτιση ενδείκνυται σε περίπτωση που ο ασθενής μείνει νηστικός τουλάχιστον 5-7 ημέρες [1].

4.8.3 Οστεοπόρωση και οστεοπενία

Η οστεοπόρωση παρατηρείται αρκετά συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι επίσης συχνή στην κίρρωση. Η έλλειψη της βιταμίνης D καθορίζεται αν το επίπεδο είναι < 20 ng/ml, ενώ η ανεπάρκεια αν το επίπεδο αυτής είναι < 30 ng/ml. Συμπληρωματική χορήγηση με 1200-1500 mg ασβεστίου και 400-800 IU ημερησίως βιταμίνης D συστήνεται σε κίρρωτικούς ασθενείς. Τυπικά η αναπλήρωση της βιταμίνης D μπορεί να γίνει με χορήγηση 50,000 IU εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες σε περίπτωση έλλειψης. Στην συνέχεια, χορήγηση 400-800 IU για την συντήρηση είναι αρκετή, χωρίς κάποια κατάσταση δυσαπορρόφησης [6].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΣΚΟΠΟΣ

Η κίρρωση του ήπατος είναι μία χρόνια νόσος, η οποία σχετίζεται με μία σειρά από δυσθρεπτικά σύνδρομα. Αυτά μπορεί να είναι η καχεξία, η σαρκοπενία, η σαρκοπενική παχυσαρκία και το σύνδρομο ευπάθειας. Όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου και την πρόγνωση των ασθενών, η σαρκοπενία ή απώλεια άλιπης μάζας σώματος κρίνεται άκρως σημαντική. Καθώς η καλύτερη θεραπεία θεωρείται πως είναι η πρόληψη, μία λεπτομερής και πρώιμη διατροφική αξιολόγηση ή ανίχνευση των ασθενών που κινδυνεύουν από υποθρεψία και σαρκοπενία κρίνεται απαραίτητη. Πέρα από την κατάσταση θρέψης, η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας των κίρρωτικών ασθενών, μπορεί να ανιχνεύσει τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, πριν επηρεαστεί η κατάσταση θρέψης. Έτσι, ο συνδυασμός αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης και της λειτουργικής ικανότητας θεωρείται σημαντικός. Στην παρούσα εργασία επιδιώκεται :

- η διερεύνηση της επίδρασης της κίρρωσης του ήπατος στην κατάσταση θρέψης και λειτουργικής ικανότητας αυτής της κατηγορίας ασθενών
- η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της κατάστασης θρέψης και της λειτουργικής ικανότητας των κίρρωτικών ασθενών
- η αξιολόγηση πιθανής επίδρασης της θρεπτικής και λειτουργικής κατάστασης των ασθενών στην έκβαση της νόσου

6. Πληθυσμός μελέτης και μέθοδοι

6.1 Δείγμα μελέτης

Η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο του 2017 έως και τον Αύγουστο του 2019. Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούν 68 εθελοντές εκ των οποίων οι 46 ήταν άντρες. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας, στην Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, στο Γαστρεντερολογικό και Ηπατολογικό Τμήμα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.) στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο, μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής των παραπάνω Νοσοκομείων, καθώς και σε ιδιωτικά Ιατρεία των Νομών Δράμας, Καβάλας και Λάρισας.

Τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν :

- ηλικία άνω των 18 ετών,
- ασθενείς με κίρρωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η διάγνωση της οποίας βασίστηκε στη βιοψία ήπατος ή στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών μεθόδων

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν :

- Κιρρωτικοί ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την διεκπεραίωση των μετρήσεων που προβλέπονται.
- Κιρρωτικοί ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί παλαιότερο εγκεφαλικό επεισόδιο, το οποίο έχει επηρεάσει την λειτουργική και κινητική τους κατάσταση.
- Κιρρωτικοί ασθενείς με ιστορικό εκτομών του γαστρεντερικού τους σωλήνα, ΙΦΝΕ, συνδρόμου δυσαπορρόφησης ή οποιασδήποτε άλλης νόσου η οποία μπορεί να επηρεάσει την κατάσταση θρέψης τους.
- Ασθενείς που πάσχουν από ενεργό λοίμωξη ή/και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργική τους κατάσταση (π.χ. υψηλή δόση κορτικοστεροειδών).

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς και τις διαδικασίες της μελέτης. Επιπλέον, ερωτήθηκαν για την συμμετοχή τους στη μελέτη, αρχικά από το ιατρικό προσωπικό του εκάστοτε νοσοκομείου. Οι ασθενείς που συμφώνησαν, κλήθηκαν να έλθουν σε επικοινωνία με τον υπεύθυνο διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας και δήλωσαν εγγράφως την εθελοντική τους συμμετοχή σε σχετικό συμφωνητικό (βλ. παράρτημα 1).

6.2 Μέθοδοι

Πριν από την αξιολόγηση των ασθενών από τον υπεύθυνο διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας, προηγήθηκε μία ή περισσότερες συνεδρίες από τους ηπατολόγους στα πλαίσια των εξωτερικών ιατρείων ή της νοσηλείας των ασθενών των συνεργαζόμενων νοσοκομείων ή ιατρείων. Η αξιολόγηση των ηπατολόγων περιελάμβανε την καταγραφή πλήρους ιατρικού ιστορικού για τον κάθε ασθενή αναφορικά με τη νόσο, τις επιπλοκές της κίρρωσης, τη συνοσηρότητα και τη φαρμακευτική αγωγή. Στην συνέχεια, ο υπεύθυνος διαιτολόγος αξιολόγησε την κατάσταση θρέψης των ασθενών πραγματοποιώντας τα εξής :

- ανθρωπομετρικές μετρήσεις και ανάλυση σύστασης σώματος,
- ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και προσδιορισμός θρέψης με ειδικά ερωτηματολόγια,
- αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας,
- αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών,
- χειροδυναμομέτρηση και
- αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης των ασθενών

6.2.1 Ατομικά και δημογραφικά στοιχεία

Αρχικά, καταγράφηκαν ατομικά και δημογραφικά στοιχεία (βλ. παράρτημα 2) των ασθενών, όπως το φύλο, η ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, το επίπεδο εκπαίδευσης, η οικογενειακή κατάσταση, η επαγγελματική και οικονομική κατάσταση. Αναφορικά με το ιστορικό καπνίσματος οι εθελοντές χαρακτηρίστηκαν ως καπνιστές, μη καπνιστές (αυτοί που δεν έχουν καπνίσει ποτέ) και πρώην καπνιστές. Όσον αφορά το επίπεδο εκπαίδευσης οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως απόφοιτοι Δημοτικού/κανένα, Γυμνασίου/Λυκείου και ΤΕΙ/Πανεπιστημίου. Ως άγαμοι, παντρεμένοι/συζώντας με σύντροφο, χωρισμένοι/διαζευγμένοι και χήροι χαρακτηρίστηκαν όσον αφορά την οικογενειακή κατάσταση. Για την επαγγελματική κατάσταση οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν είναι πλήρους απασχόλησης, μερικής απασχόλησης, άνεργοι/φοιτητές/οικιακά, συνταξιούχοι και ανάπηροι. Τέλος, η οικονομική κατάστασή τους χαρακτηρίστηκε ως καλή, ικανοποιητική, μέτρια και κακή.

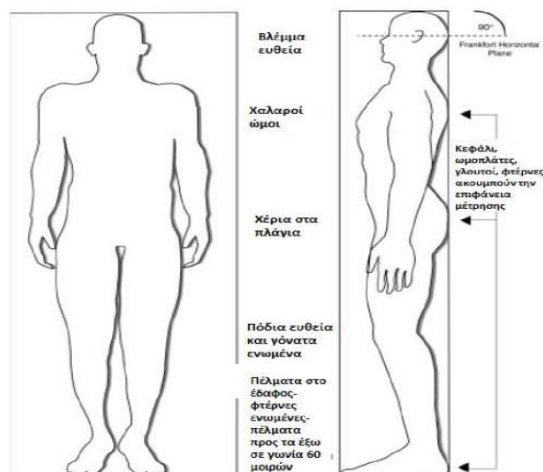
6.2.2 Ιατρικό ιστορικό

Από τον ιατρικό φάκελο του κάθε ασθενή συλλέχθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν τη νόσο της κίρρωσης. Συγκεκριμένα, οι πληροφορίες είχαν να κάνουν με την αιτιολογία της κίρρωσης, την παρουσία άλλων νοσημάτων, τη φαρμακευτική αγωγή ή/και συμπληρώματα διατροφής που καταναλάωναν οι ασθενείς. Επιπλέον, πληροφορίες κλινικών επιπλοκών της κίρρωσης, όπως το οίδημα, ο ασκίτης, οι κίρσοι οισοφάγου και η εγκεφαλοπάθεια συλλέχθηκαν, με σκοπό την καλύτερη εικόνα της σοβαρότητας της νόσου. Η εκτίμηση της παρουσίας ή μη ασκίτη ή οιδήματος, γινόταν από τους ιατρούς με βάση την πρόσφατη απεικόνιση (αξονική τομογραφία ή υπερηχοτομογράφημα) και την κλινική εξέταση. Παρομοίως, οι ιατροί, κλινικά, εκτιμούσαν τον βαθμό της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Τέλος, από τον ιατρικό φάκελο συλλέχθηκαν οι πιο πρόσφατοι βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες (βλ. παράρτημα 8) για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου, μέσω του σκορ Child-Pugh και του σκορ MELD [150].

6.2.3 Ανθρωπομετρία και ανάλυση σύστασης σώματος

Αρχικά οι ασθενείς ή το συγγενικό περιβάλλον, ανάλογα με την δυνατότητα επικοινωνίας λόγω ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή μη γνώσης της Ελληνικής γλώσσας, ρωτήθηκαν για την εκούσια ή ακούσια απώλεια βάρους τους τελευταίους 3 και 6 μήνες (βλ. παράρτημα 7), αλλά και για 1-2 εβδομάδες πριν την αξιολόγησή. Επίσης, ρωτήθηκε και σύννητες βάρους προ νόσου.

Το ύψος των ασθενών μετρήθηκε σε όρθια στάση σε εκατοστά (cm) με ακρίβεια ενός δεκαδικού (0,1cm) με τη χρήση αναστημόμετρου. Οι ασθενείς κλήθηκαν να αφαιρέσουν τα παπούτσια τους πριν την μέτρηση. Κατά τη διαδικασία της μέτρησης οι ασθενείς ήταν με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα με τις παλάμες να “βλέπουν” προς τους μηρούς. Τα γόνατα ήταν τεντωμένα και το κεφάλι τοποθετήθηκε έτσι ώστε η οριζόντια γραμμή από τον ακουστικό πόρο έως το κατώτερο όριο της εσοχής του ματιού να ήταν παράλληλη με το έδαφος. Οι εθελοντές κοιτούσαν ευθεία μπροστά (εικόνα 6.1) [151].



Εικόνα 6.1 Στάση σώματος εθελοντή για μέτρηση ύψους (Ανατύπωση από : NHANES. Anthropometry procedures manual. Natl Heal Nutr examinatory Surv. 2007 :1–102.).

Το βάρος αλλά και η σύσταση του σώματος μετρήθηκαν με φορητό λιπομετρητή (TANITA BC-601). Το σωματικό βάρος των ασθενών μετρήθηκε σε κιλά (Kg) με ακρίβεια ενός δεκαδικού (0.1cm). Οι ασθενείς ενημερώθηκαν ότι πρέπει να αφαιρέσουν τα παπούτσια τους, τα βαριά ενδύματα και αντικείμενα και να σταθούν ακίνητοι στο κέντρο της πλατφόρμας του ζυγού χωρίς να στηρίζονται από κάπου [152].

Η ανάλυση της σύστασης του σώματος (βλ. παράρτημα 9) των ασθενών πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA), συνολικά αλλά και τμηματικά, ξεχωριστά για κάθε χέρι και πόδι. Κατά τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης εφαρμόζεται μικρής έντασης εναλλασσόμενο ρεύμα στο ανθρώπινο σώμα και μετράται η αγωγιμότητά του. Όταν εφαρμοστεί εναλλασσόμενο ρεύμα σε ένα κύκλωμα, η αντίσταση στη διέλευση του ρεύματος εκφράζεται από τη σύνθετη αντίσταση ή όπως ονομάζεται αλλιώς εμπέδηση Z. Η εμπέδηση συνίσταται από την αντίσταση R, που αποτελεί την πραγματική αντίσταση του αγωγού στη ροή ρεύματος και τη μη ωμική αντίσταση Xc που οφείλεται στην ύπαρξη πυκνωτών στο κύκλωμα με συνέπεια τη δημιουργία χωρητικών αντιστάσεων [153].

Οι ιστοί του ανθρώπινου σώματος που είναι πλούσιοι σε νερό και ηλεκτρολύτες, όπως οι μύες, το αίμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι εξαιρετικά αγωγά. Αντίθετα, ο λιπώδης ιστός έχει μικρή αγωγιμότητα εξαιτίας της μικρής συγκέντρωσης νερού. Επειδή το ρεύμα που εφαρμόζεται σε έναν αγωγό και κατ' επέκταση στο ανθρώπινο σώμα, ακολουθεί την οδό με τη μικρότερη αντίσταση, γίνεται σαφές ότι στο ανθρώπινο σώμα, η συνολική αγωγιμότητα συνδέεται στενά με την άλιπη μάζα σώματος και η μετρούμενη αντίσταση σχετίζεται με την ποσότητα της λιπώδους μάζας σώματος. Η

μη-ωμική αντίσταση στο ανθρώπινο σώμα οφείλεται στις κυτταρικές μεμβράνες οι οποίες λειτουργούν ως πυκνωτές [153].

Για την μέτρηση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω συνθήκες [153] :

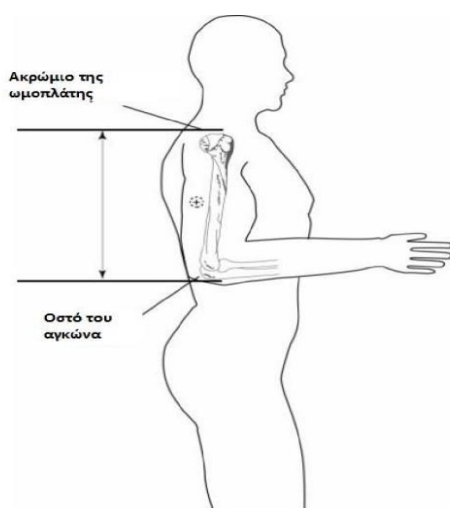
- Ο εξεταζόμενος πρέπει να βρίσκεται σε στάδιο νηστείας (να μην έχει καταναλώσει φαγητό και υγρά) για τουλάχιστον 3-4 ώρες πριν τη μέτρηση.
- Ο εξεταζόμενος δεν πρέπει να έχει κάνει εξαντλητική άσκηση τουλάχιστον 12 ώρες πριν τη μέτρηση.
- Ο εξεταζόμενος δεν πρέπει να έχει καταναλώσει αλκοόλ για τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη μέτρηση.
- Η μέτρηση δεν πρέπει να γίνεται σε πολύ ζεστό ή κρύο περιβάλλον και η θερμοκρασία του σώματος να είναι κανονική.
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να βρίσκονται στην ίδια φάση του καταμήνιου κύκλου, όταν πρόκειται να επαναληφθεί η μέτρηση.

Για την εκτίμηση του ξηρού βάρους, αφαιρέθηκαν 2,2 kg, 6 kg και 14 kg αν ο ασκίτης είχε χαρακτηριστεί αντίστοιχα ήπιος, μέτριος ή σοβαρός. Παρόμοια, αν το περιφερικό οίδημα είχε χαρακτηριστεί ήπιο, μέτριο ή σοβαρό, αφαιρούνταν από το αρχικό βάρος 1 kg, 5 kg ή 10 kg [13].

Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν το ξηρό βάρος και το ύψος για την εκτίμηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) με βάση την εξίσωση Quetelet [$\Delta\text{ΜΣ} (\text{kg}/\text{m}^2) = \text{βάρος} (\text{kg}) / \text{ύψος} (\text{m}^2)$] (quetelet index). Ο ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO). Σύμφωνα με τα κριτήρια οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς με $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, ως φυσιολογικού βάρους με $\Delta\text{ΜΣ}$ μεταξύ $\geq 18,5$ και $\leq 24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, ως υπέρβαροι με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$ και $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ενώ ως παχύσαρκοι χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ [154].

Ακολούθως μετρήθηκε η περιφέρεια μέσου βραχίονα (Middle Arm Circumference-MAC) αφού πρώτα εκτιμήθηκε το μήκος του βραχίονα του εθελοντή και ο εντοπισμός του μέσου σημείου. Ο ασθενής στεκόταν όρθιος με τα πόδια ενωμένα και το δεξί χέρι λυγισμένο κατά 90 μοίρες στον αγκώνα με την παλάμη να κοιτάει προς τα πάνω. Στη δεξιά ωμοπλάτη, ο ερευνητής εντόπιζε το

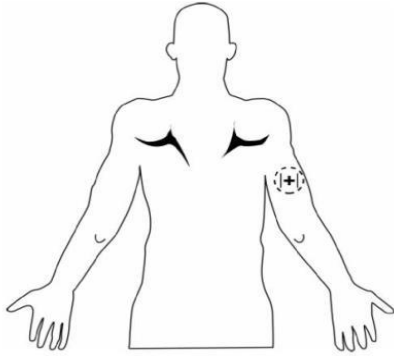
ανώτερο άκρο του οπίσθιου ορίου του ακρωμίου (εικόνα 6.2). Στο σημείο αυτό τοποθετούσε το μηδενικό άκρο της μεζούρας και την επέκτεινε μέχρι την άκρη του οστού του αγκώνα. Αφού κατέγραφε το μήκος του βραχίονα στο κοντινότερο 0,1 cm διατηρούσε τη μεζούρα στην ίδια θέση και σημείωνε το μέσο σημείο στην οπίσθια πλευρά του βραχίονα. Στην συνέχεια για την μέτρηση της περιφέρειας μέσου βραχίονα, ο ασθενής ήταν όρθιος και το δεξί χέρι αφηνόταν χαλαρό προς τα κάτω, δίπλα στο σώμα και με τη παλάμη στραμμένη προς το μηρό. Ο ερευνητής, ήταν στην δεξιά πλευρά του ασθενή, κοιτώντας τον και ήταν βέβαιος ότι ο μυς δεν ήταν σε διάταση. Ακολούθως τοποθετούσε τη μεζούρα περιμετρικά του άνω μέρους του χεριού στο σημείο που είχε εντοπίσει και σημείωσε το μέσο του βραχίονα. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με μία μη εκτατή ταινία και καταγράφηκε στο κοντινότερο 0,1 cm [151]. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις τιμές αναφοράς του Frisancho, με την αναγνώριση της δυσθρεψίας να τίθεται σε τιμές $\leq 5^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου και του Bishop, σε τιμές $\leq 10^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου [155,156].



Εικόνα 6.2 Εντοπισμός σημείου στο μέσο του βραχίονα (Ανατύπωση από : NHANES. Anthropometry procedures manual. Natl Heal Nutr examinatory Surv. 2007 :1–102.).

Στο μέσο του βραχίονα, όπως και πριν, μετρήθηκε η δερματική πτυχή τρικέφαλου (TSF). Ο ασθενής στεκόταν όρθιος με το βάρος κατανεμημένο στα πόδια τα οποία βρίσκονταν ενωμένα. Οι ώμοι του εξεταζόμενου έπρεπε να είναι χαλαροί και τα χέρια ελεύθερα στα πλάγια. Ο ερευνητής έπιανε με το δείκτη και τον αντίχειρα μία πτυχή του δέρματος και του υποδόριου λίπους, περίπου 2 cm υψηλότερα από το σημείο που είχε εντοπισθεί ως μέσο του βραχίονα. Η δερματοπτυχή θα έπρεπε να είναι παράλληλη με το μήκος του βραχίονα (εικόνα 6.3). Ο ερευνητής τοποθετούσε τις άκρες της δαγκάνας του δερματοπτυχομέτρου πάνω στο μέσο του βραχίονα, κάθετα στο μήκος της δερματοπτυχής (εικόνα

6.4). Στη συνέχεια μετρούσε το πάχος της δερματοπτυχής στο κοντινότερο 0.1 mm όσο τα δάχτυλά του συνέχιζαν να κρατούν τη δερματοπτυχή. Το αποτέλεσμα συγκρίθηκε με τις τιμές αναφοράς του Frisancho, με τη χαμηλή λιπώδη μάζα να τίθεται σε τιμές $\leq 5^{\text{ο}}$ εκατοστημορίου και του Bishop σε τιμές $\leq 10^{\text{ο}}$ εκατοστημορίου [155,156].



Εικόνα 6.3 Θέση μέτρησης δερματικής πτυχής τρικέφαλου (Ανατύπωση από : NHANES. Anthropometry procedures manual. Natl Heal Nutr examinatory Surv. 2007 :1–102.).



Εικόνα 6.4 Σωστή τοποθέτηση δερματοπτυχομέτρου για τη μέτρηση (Ανατύπωση από : NHANES. Anthropometry procedures manual. Natl Heal Nutr examinatory Surv. 2007 :1–102.).

Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω μετρήσεις, εκτιμήθηκε η περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (MAMC) με την εξίσωση $MAMC = MAC - (0.3142 \times TSF)$ όπου TSF σε mm και MAC σε cm. Η χαμηλή μυϊκή μάζα αναγνωρίστηκε σε τιμές $\leq 5^{\text{ο}}$ εκατοστημορίου [155,156].

6.2.4 Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας (βλ. παράρτημα 5) των ασθενών έγινε με τη χρήση του ερωτηματολογίου (Athens Physical Activity Questionnaire) [157]. Το ερωτηματολόγιο αξιολογεί την ενεργειακή δαπάνη κάθε δραστηριότητας που πραγματοποιήθηκε την εβδομάδα που προηγείται της συμπλήρωσής του στο πλαίσιο της εργασίας, του σπιτιού και της διασκέδασης. Έτσι υπολογίστηκε η μέση συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη για κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, μετά από συνέντευξη, οι απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου καταχωρήθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο αρχείο excel και μέσω ειδικού λογισμικού εξάχθηκε το επίπεδο φυσική δραστηριότητας του εθελοντή (Physical Activity Level-PAL).

6.2.5 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με την μέθοδο της ανάκλησης τριήμερου (βλ. παράρτημα 6), η οποία περιλαμβάνει την λήψη πληροφοριών από τον ασθενή για την πλησιέστερη εκτίμηση του μέσου όρου ατομικής διατροφικής πρόσληψης (2 καθημερινές και 1 αργία). Η τεχνική της ανάκλησης τριήμερου αποτελεί μία ποσοτική μέθοδο και την οποία ο εξεταζόμενος ή τα άτομα που είναι υπεύθυνα για τη διατροφή του (π.χ. συνοδοί, γονείς) καλείται να ανακαλέσει στη μνήμη του με ακρίβεια τα τρόφιμα και τα ποτά, που κατανάλωσε τις προηγούμενες 24 ώρες ή την προηγούμενη μέρα [153].

Στην κλινική πράξη και κατά τη διεξαγωγή ερευνών μπορούν να χρησιμοποιηθούν μια ή περισσότερες ανακλήσεις εικοσιτετραώρου (τριήμερου) ανάλογα με τα δεδομένα που ενδιαφέρεται κανείς να συλλέξει και το σκοπό της μελέτης. Στο πλαίσιο της ανάκλησης εικοσιτετραώρου συμπεριλαμβάνεται η λεπτομερής περιγραφή όλων των τροφίμων, ποτών και αναψυκτικών που καταναλώθηκαν, οι μέθοδοι μαγειρέματος και οι εμπορικές ονομασίες των προϊόντων, αν αυτό είναι δυνατό. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων χρησιμοποιήθηκαν φωτογραφίες προζυγισμένων τροφίμων και φαγητών, συνήθη μαγειρικά σκεύη και κοινώς γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτα). Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι σημειώνεται και η πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων [153].

Η ανάλυση των ανακλήσεων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό διατροφικής ανάλυσης dietSpeak (USDA nutrient database).

6.2.6 Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και διατροφικής αξιολόγησης

Για την ανίχνευση διατροφικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST) που αναπτύχθηκε με βάση ένα μικρό δείγμα κίρρωτικών ασθενών (βλ. παράρτημα 3). Το εργαλείο αυτό προσπαθεί να αξιολογήσει την διατροφική κατάσταση των κίρρωτικών ασθενών μέσα από έξι ερωτήσεις που αφορούν την διατροφική πρόσληψη, την απώλεια βάρους, την απώλεια υποδόριου λίπους και μυϊκής μάζας, τη συσσώρευση υγρού και τη μείωση της σωματικής λειτουργίας του ατόμου. Οι ερωτήσεις απαντήθηκαν με βάση την υποκειμενική γνώμη των ασθενών. Η κάθε ερώτηση μπορούσε να μας παρέχει τρεις απαντήσεις A, B ή C. Αν στην τελική βαθμολογία υπήρχαν 5 ή περισσότερες απαντήσεις A τότε ο ασθενής χαρακτηριζόταν πως δεν κινδυνεύει από υποθρεψία. Από την άλλη μεριά, αν στην τελική βαθμολογία οι απαντήσεις ήταν 2 ή περισσότερες B ή C τότε το άτομο χαρακτηριζόταν πως κινδυνεύει με υποθρεψία και θα πρέπει να πραγματοποιηθεί λεπτομερέστερη διατροφική αξιολόγηση [158].

Για την πιο λεπτομερή διατροφική αξιολόγηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA). Το συγκεκριμένο εργαλείο (βλ. παράρτημα 4) αποτελεί μία προσπάθεια προσαρμογής του κλασσικού SGA, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα που μας ενδιαφέρει. Αξιολογεί τόσο αντικειμενικές όσο και υποκειμενικές μεταβλητές. Πριν αναφερθεί ο αλγόριθμος θα πρέπει να αναφερθεί ότι στο συγκεκριμένο εργαλείο εξετάζονται μία σειρά από συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος, δυσκολία στην μάσηση, δυσφαγία, δυσπεψία, πόνος μετά το φαγητό, τα οποία βαθμολογούνται ανάλογα με την σοβαρότητά τους σε absent, mild, moderate και severe. Επιπλέον, σημειώνεται η συχνότητα κενώσεων και η σύσταση και το χρώμα των κοπράνων. Για την τυχόν ύπαρξη κλινικών εκδηλώσεων ή συ-νοσηροτήτων σημειώνεται η ύπαρξη λοίμωξης, νεφρικής δυσλειτουργίας, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και γαστρεντερικής αιμορραγίας. Η ύπαρξη ακούσιας ή εκούσιας απώλειας βάρους σημειώνεται επίσης. Όσον αφορά την λειτουργικότητα του ασθενούς καταγράφεται η φυσική δραστηριότητα αυτού και το αίσθημα κόπωσης. Πληροφορίες για την διατροφική πρόσληψη όπως η κατάσταση όρεξης για φαγητό, ο πρόωρος κορεσμός και οι γαστρικές διαταραχές καταγράφονται ανάλογα την σοβαρότητά τους. Στην συνέχεια εκτιμάται ο μέσος όρος διατροφικής και ενεργειακής πρόσληψης των τριών ανακλήσεων εικοσιτετραώρου. Επιπλέον σημειώνονται τυχόν διατροφικοί περιορισμοί και χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων. Η διαιτητική πρόσληψη χαρακτηρίζεται ως “επαρκής” αν οι θερμίδες που προσλαμβάνονται συμφωνούν ή ξεπερνούν τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενούς, “ανεπαρκής” αν η θερμιδική πρόσληψη είναι μικρότερη από τις ενεργειακές ανάγκες αλλά μεγαλύτερη από 500 θερμίδες και “αμελητέα” αν η θερμιδική πρόσληψη είναι μικρότερη από 500 θερμίδες. Ακολούθως πραγματοποιείται εξέταση της φυσικής κατάστασης του εξεταζόμενου. Η εξέταση στηρίζεται στην υποκειμενική γνώμη του ερευνητή ο οποίος καθορίζει αν οι αποθήκες του υποδόριου λίπους είναι επαρκείς ή όχι και σε τι

βαθμό υπάρχει απώλεια αυτού. Παρομοίως για την μυϊκή μάζα ο ερευνητής καθορίζει τον βαθμό μυϊκής απώλειας. Με την βοήθεια των ιατρών καθορίζεται ο βαθμός ασκίτη και του περιφερικού οιδήματος. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρικές μετρήσεις, οι οποίες σχολιάστηκαν, στο συγκεκριμένο εργαλείο χρησιμοποιήθηκαν το ύψος, το βάρος, το ξηρό βάρος, ο ΔΜΣ ξηρού βάρους, η περιφέρεια μέσου βραχίονα (MAC), η δερματική πτυχή τρικέφαλου (TSF), η περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (MAMC) και η τιμή της περιφέρειας μυός μέσου βραχίονα στο 5^ο εκατοστημόριο. Στην συνέχεια για την τελική βαθμολογία και τον ορισμό της κατάστασης θρέψης των ασθενών ως ‘επαρκής θρέψη’, ‘μέτρια δυσθρεψία (ή υποψία για δυσθρεψία)’ και ‘σοβαρή δυσθρεψία’, ο ΔΜΣ ξηρού βάρους έπρεπε να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με το αν είναι \geq ή $<$ 20, η περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα \geq ή $<$ 5^ο εκατοστημορίου και η διαιτητική πρόσληψη ως ‘επαρκής’, ‘ανεπαρκής’ και ‘αμελητέα’. Ο ερευνητής αφού έχει ορίσει την κατάσταση θρέψης των ασθενών, μπορεί να αλλάξει μία κατηγορία εφόσον το κρίνει ο ίδιος. Οι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν τον ερευνητή σε μία τέτοια απόφαση είναι η πρόσφατη απώλεια βάρους και η πρόσφατη βελτίωση της όρεξης ή της διαιτητικής πρόσληψης [159].

6.2.7 Χειροδυναμομέτρηση

Η χειροδυναμομέτρηση (βλ. παράρτημα 7), πραγματοποιήθηκε με τη χρήση χειροδυναμόμετρου Takei και είχε σκοπό την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης των ασθενών. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ερευνητή, ο εξεταζόμενος καθόταν σε σταθερή καρέκλα, με την πλάτη υποστηριζόμενη ενώ τα πόδια πατούσαν καλά στο πάτωμα. Οι ώμοι του ήταν κλειστοί και ο αγκώνας του χεριού στο οποίο επρόκειτο να γίνει η μέτρηση σε γωνία 90^ο. Ο καρπός του χεριού ήταν σε ουδέτερη θέση και ο αντίχειρας είχε κατεύθυνση προς τα επάνω. Ο ασθενής τοποθετούσε το χέρι του στο χειροδυναμόμετρο έτσι ώστε να βρίσκεται ο αντίχειρας του στη μία πλευρά της λαβής και τα τέσσερα άλλα δάχτυλα από την άλλη. Ο ερευνητής ενθάρρυνε να πιέσει το χειροδυναμόμετρο όσο πιο δυνατά μπορούσε και ακολούθως διάβαζε τη μέτρηση σε κιλά και κατέγραφε την ένδειξη με στρογγυλοποίηση ανά 1 κιλό. Η μέτρηση έγινε και στα δύο χέρια εναλλάξ με 2 επαναλήψεις για το κάθε χέρι. Η μέτρηση που λήφθηκε υπόψη στην στατιστική ανάλυση ήταν ο μέσος όρος ανάμεσα στις 2 υψηλότερες τιμές [160].

Οι τιμές που καταδεικνύουν χαμηλή μυϊκή δύναμη, καθορίζονται ανάλογα με το φύλο σε $<$ 27 για τους άντρες και $<$ 16 για τις γυναίκες σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια σαρκοπενίας της EWGSOP2 [8].

6.2.8 Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης ασθενούς

Η λειτουργική κατάσταση εκτιμήθηκε με το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB) (short physical performance battery), το οποίο αποτελείται από 3 δοκιμασίες, ενώ το σκορ κυμαίνεται από 0-12 βαθμούς (βλ. παράρτημα 7).

Το 1^ο τεστ αφορούσε τον χρόνο που απαιτείται για την συμπλήρωση 5 προσπαθειών καθίσματος χωρίς τη βοήθεια των χεριών. Ζητήθηκε από τον εξεταζόμενο να σταυρώσει τα χέρια στο στήθος. Επιπλέον, ενημερώθηκε ότι χρονομετρείται. Το μέτρημα ξεκινούσε όταν ο εξεταζόμενος λύγιζε τα πόδια του και ήταν έτοιμος να κάτσει (εικόνα 6.5).



Εικόνα 6.5 Τρόπος εκτέλεσης των καθισμάτων

Ο ερευνητής μετρούσε φωνακτά τις φορές που κάθεται ο εθελοντής μέχρι να συμπληρώσει τις 5 προσπάθειες. Η χρονομέτρηση σταματούσε όταν ο εθελοντής ήταν καθισμένος, έχοντας συμπληρώσει το 5^ο κάθισμα. Επιπλέον, η χρονομέτρηση σταματούσε αν ο εθελοντής χρησιμοποιούσε τα χέρια του κατά την διεξαγωγή του τεστ ή είχε περάσει 1 λεπτό και δεν είχε ολοκληρώσει το τεστ. Αν ο εθελοντής δεν μπορούσε να πραγματοποιήσει τις 5 προσπάθειες ή αν υπήρχε ανησυχία για την ασφάλειά του, η διαδικασία σταματούσε. Στο τέλος καταγράφηκε ο χρόνος διεξαγωγής του τεστ, καθώς και η παρουσία ανισορροπίας.

ΤΕΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ 1^ο ΤΕΣΤ:

0 = ανίκανος να πραγματοποιήσει το τεστ

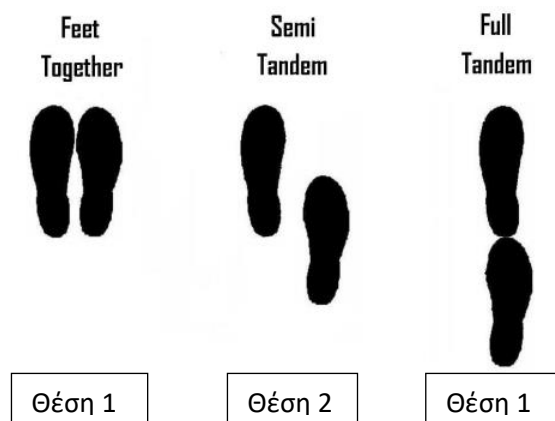
1 = >16.7sec

2 = 16.6 -13.7 sec

3 = 13.6 – 11.2 sec

4 = <11.1 sec

Το 2^ο τεστ αφορούσε τον έλεγχο ισορροπίας. Η διαδικασία ξεκινούσε με τη θέση 2 (εικόνα 6.6). Αν ο ασθενής δεν μπορούσε να πραγματοποιήσει το τεστ, τότε εφαρμόζε τη θέση 1. Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, περνούσε στη θέση 3. Η διαδικασία σταματούσε αν ο εθελοντής μετακινούσε τα πόδια του ή είχε πιαστεί από τον εξεταστή ή είχαν περάσει τα 10 sec.



Εικόνα 6.6 Θέσεις ισορροπίας για τη 2^η δοκιμασία του εργαλείου SPPB

Θέση 2 : η φτέρνα του ενός ποδιού τοποθετείται δίπλα στο μεγάλο δάχτυλο του άλλου ποδιού. Ο εξεταζόμενος στη θέση αυτή μπορούσε να προβάλλει όποιο πόδι θεωρούσε ότι θα τον βοηθήσει να διατηρήσει καλύτερα την ισορροπία του. Θα έπρεπε να παραμείνει στη θέση αυτή μέχρι ο ερευνητής πει να σταματήσει, συμπληρώνοντας 10 sec. Ο ερευνητής μπορούσε να σταθεί δίπλα στον ασθενή, να του επιτρέψει να πιάσει τα χέρια του έως ότου αποκτήσει ισορροπία. Ο χρόνος ξεκινούσε μόλις ο εξεταζόμενος άφηνε τα χέρια του και αποκτούσε ισορροπία.

Βαθμολογία Θέσης 2:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec. Αριθμός sec

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

Θέση 1 : ο ερευνητής ζητούσε από τον εθελοντή να φέρει τα πόδια του το ένα δίπλα στο άλλο και να παραμείνει στην θέση αυτή για 10 sec. Ο εθελοντής μπορούσε να κουνήσει το σώμα του, τα χέρια του ή να λυγίσει τα πόδια του. Θα έπρεπε να παραμείνει στη θέση αυτή μέχρις ότου ο εξεταστής πει να σταματήσει, συμπληρώνοντας 10 sec. Ο ερευνητής μπορούσε να σταθεί δίπλα στον εθελοντή, να του επιτρέψει να πιάσει τα χέρια του έως ότου ο εθελοντής αποκτήσει ισορροπία. Ο χρόνος ξεκινούσε μόλις ο εθελοντής άφησε τα χέρια του και αποκτούσε ισορροπία.

Βαθμολογία Θέσης 1:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec. Αριθμός sec

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

Θέση 3 : ο εθελοντής επαναλάμβανε τη διαδικασία για τη θέση 3. Η φτέρνα του ενός ποδιού τοποθετείται ακριβώς μπροστά από το άλλο πόδι, αγγίζοντας το μπροστινό πόδι για 10 sec. Ο εθελοντής μπορούσε να προβάλει όποιο πόδι θεωρούσε ότι θα τον βοηθήσει να διατηρήσει καλύτερα την ισορροπία του.

Βαθμολογία Θέσης 3:

2 = σε θέση ισορροπίας για 10sec

1 = σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec. Αριθμός sec

0 = δεν πραγματοποιήθηκε το τεστ

ΤΕΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ 2^ο ΤΕΣΤ:

0 = Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση του τεστ

1 = θέση 1 για 10sec και <10sec θέση 2

2 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec

3 = θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec

4 = θέση 3 για 10sec

Το 3^ο τεστ αφορούσε την ταχύτητα βάρδισης. Αν ο εξεταζόμενος χρησιμοποιούσε μπαστούνι στην καθημερινότητά του, τότε μπορούσε να το χρησιμοποιήσει κατά την διεξαγωγή του τεστ. Ο εξεταζόμενος έπρεπε να περπατήσει για 2.44 m χωρίς να σταματήσει. Ο ερευνητής περπατούσε μαζί με τον ασθενή. Ο χρόνος ξεκινούσε μόλις ξεκινούσε ο ασθενής.

ΤΕΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ 3^ο ΤΕΣΤ:

0 = μη πραγματοποίηση του τεστ

1 = >5.7sec

2 = 4.1 – 6.5 sec

3 = 3.2 – 4.0 sec

4 = <3.1 sec

ΤΕΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ:

0 - 12

Η συνολική βαθμολογία ήταν από 0 έως 12 βαθμούς. Σύμφωνα με την EWGSOP 2, αν η τελική βαθμολογία ήταν ≤ 8 η λειτουργικότητα χαρακτηριζόταν κακή [8]. Από την άλλη, η EWGSOP χαρακτηρίζει την λειτουργικότητα με διάφορα εύρη. Συγκεκριμένα, εάν η βαθμολογία ήταν 0-6 βαθμούς η λειτουργικότητα χαρακτηριζόταν μειωμένη. Αν η τελική βαθμολογία ήταν 7-9 χαρακτηριζόταν μέτρια, ενώ αν ήταν 10-12 χαρακτηριζόταν ως υψηλή λειτουργικότητα [19].

Το τελευταίο τεστ αφορούσε την ταχύτητα συνήθους βάρδισης (βλ. παράρτημα 7) στα 4 m (gait speed). Ο τρόπος διεξαγωγής και τα χαρακτηριστικά του ήταν παρόμοια με αυτά στην βάρδιση των 2,44 m.

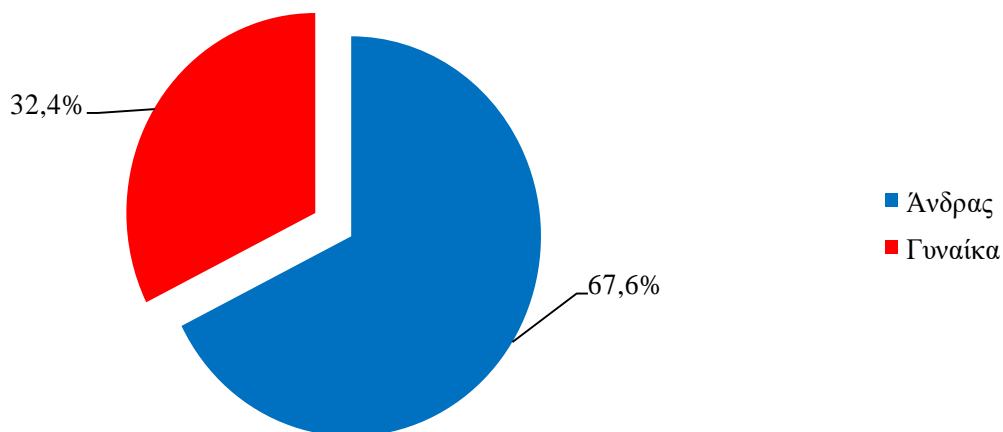
Σύμφωνα με την EWGSOP 2, ταχύτητα βάρδισης $\leq 0,8$ m/s θεωρήθηκε δείκτης σοβαρής σαρκοπενίας [8].

6.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων διεξήχθη με το λογισμικό στατιστικής ανάλυσης IBM SPSS statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Το Kolmogorov-Smirnov test χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της κανονικότητας της κατανομής των εξεταζόμενων μεταβλητών. Οι αριθμητικές μεταβλητές όπως η ηλικία, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, δείκτες λειτουργικής κατάστασης και οι βιοχημικοί δείκτες των συμμετεχόντων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές και \pm τυπικές αποκλίσεις (SD). Ο έλεγχος πιθανής συσχέτισης μεταξύ κατάστασης θρέψης (LDUST) και σοβαρότητας της νόσου (Child-Pugh) πραγματοποιήθηκε με το Chi-square test. Επιπλέον για να εκτιμηθεί πιθανή διαφορά μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης και μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης ή αλβουμίνης ορού και θρεπτικής κατάστασης των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκαν τα t-test εξαρτημένων και ανεξαρτήτων δειγμάτων αντίστοιχα. Οι δείκτες συνάφειας Pearson's r και Spearman's Rho χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού σοβαρότητας της νόσου, σύμφωνα με το εργαλείο Child-Pugh, και διαφόρων αιματολογικών, ανθρωπομετρικών και λειτουργικών δεικτών. Προκειμένου να ελεγχθούν πιθανές διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη μεταξύ των βαθμών σοβαρότητας της νόσου διενεργήθηκε ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (One-way Anova). Τέλος, πιθανές συσχετίσεις μεταξύ δεικτών κατάστασης θρέψης και λειτουργικής κατάστασης των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκαν με τους δείκτες συνάφειας Pearson's r και Spearman's Rho. Η στατιστική σημαντικότητα αναφέρεται ως $p < 0.05$. Τα γραφήματα τύπου πίτας, μπάρας, γραμμής και διασποράς σχεδιάστηκαν με το Microsoft office excel 2007.

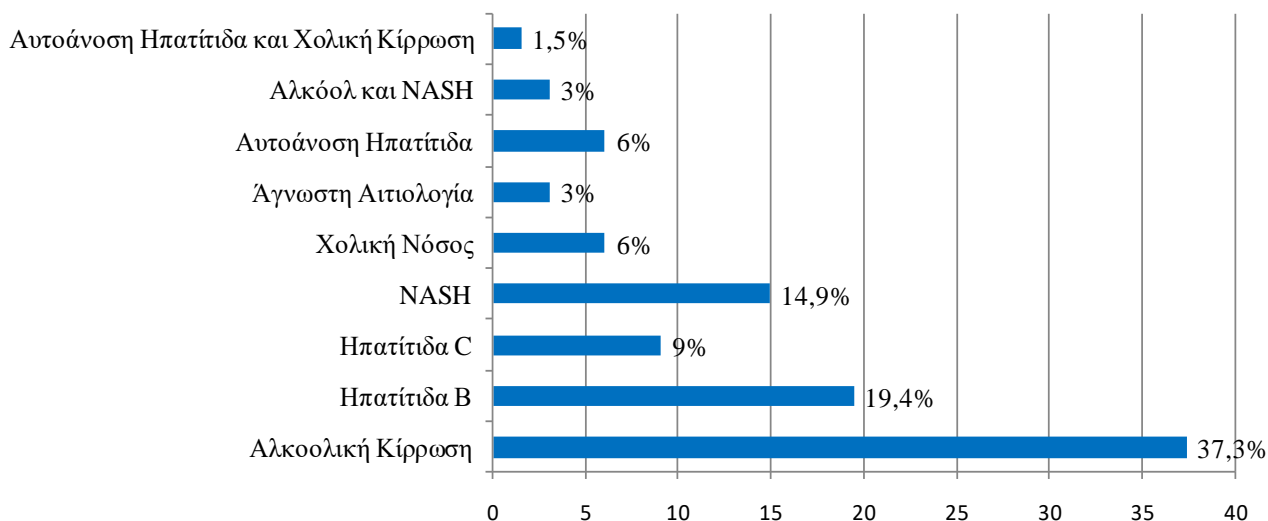
7. Αποτελέσματα

Φύλλο Συμμετεχόντων



Γράφημα 7.1 Όπως παρουσιάζεται στο παραπάνω γράφημα το 32,4% των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν γυναίκες και το 67,6% άνδρες.

Αιτιολογία Κίρρωσης



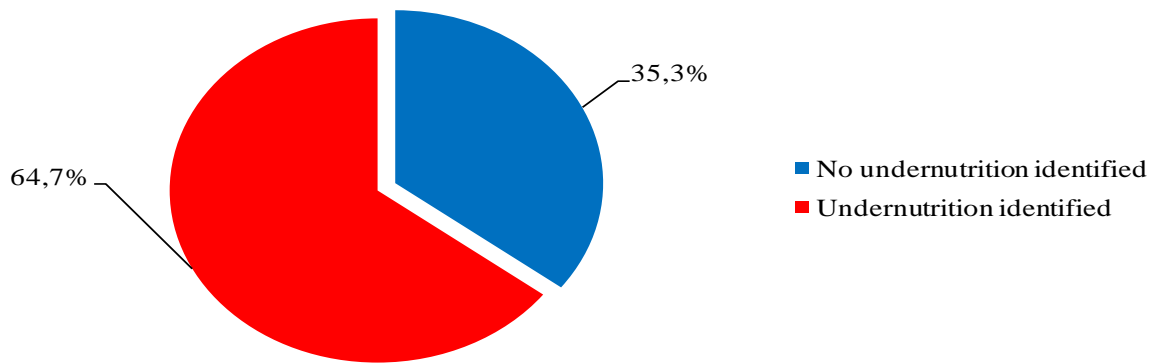
Γράφημα 7.2 Όπως απεικονίζεται στο παραπάνω γράφημα ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας εκδήλωσης κίρρωσης του ήπατος των συμμετεχόντων της μελέτης ήταν η κατάχρηση αλκοόλ (37,3%).

	mean	minimum	maximum	SD
Ηλικία (yrs)	65,2	39	83	10
Ξηρό βάρος (kg)	80,3	36	127	17
ΔΜΣ ξηρού βάρους (kg/ m ²)	28,5	14	39	5,4
Ποσοστό λίπους (%)	27,9	8,7	44,7	8,4
Μυϊκή μάζα (kg)	57,2	37	92	11,1
MAMC	24,5	17,8	33,6	3,2
Αλβουμίνη (g/dl)	3,6	1,5	4,8	0,6
Χειροδυναμομέτρηση (HGS)	25,4	9	58	9,6
Ενέργεια (kcal/d)	1321,5	85	2927	557,4
Πρωτεΐνη (g/day)	46,7	1	116	23,5
Απώλεια βάρους 6 μηνών (%)	6,8	0,1	22	6
Gait Speed (sec)	5,2	2,4	26,3	3,2
Total SPPB	8,8	2	12	2,1
Child Pugh	6,7	5	12	1,8
MELD	11,8	6	35	4,6

SD, Standard Deviation

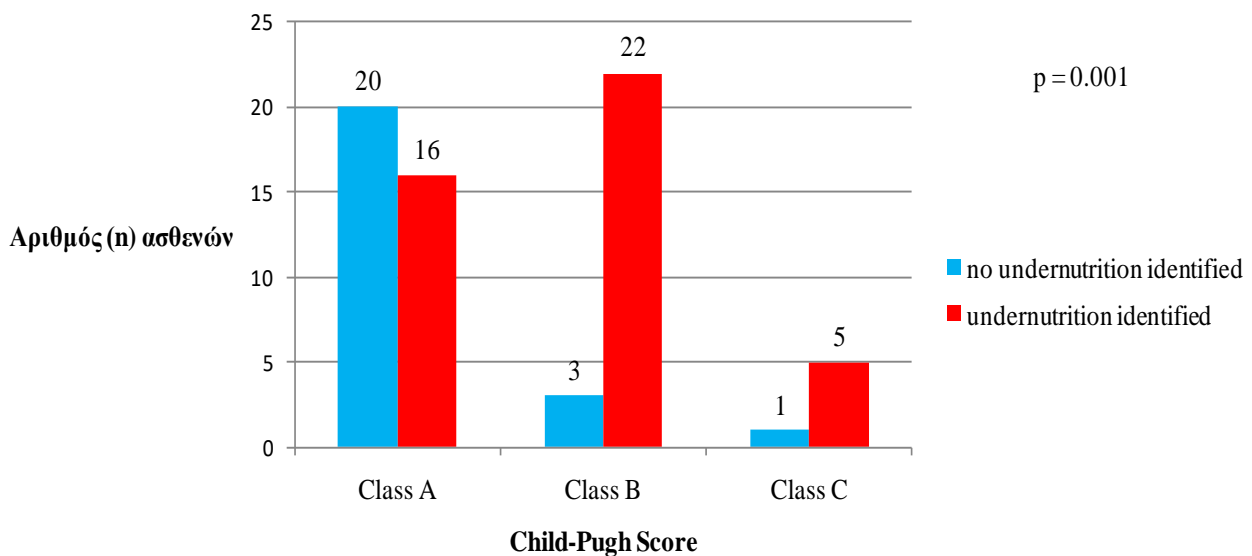
Πίνακας 7.1: Αριθμητικές μεταβλητές που συλλέχθηκαν. Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται όλες οι αριθμητικές μεταβλητές που συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες σε μορφή μέσων τιμών (mean), τυπικών αποκλίσεων (SD) και ελάχιστων και μέγιστων τιμών.

Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου συμμετεχόντων LDUST



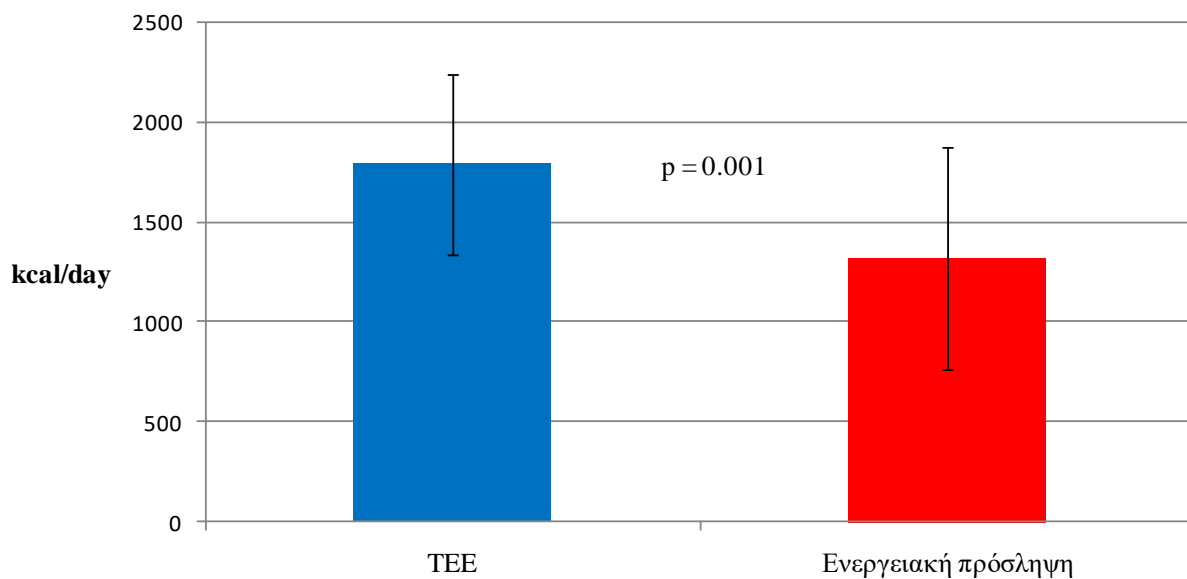
Γράφημα 7.3 Όπως παρουσιάζεται στο παραπάνω γράφημα σύμφωνα με το Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST), το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (64,7%) ανιχνεύθηκε με διαταραγμένη κατάσταση θρέψης.

Συσχέτιση μεταξύ κατάστασης θρέψης (LDUST) και σοβαρότητας νόσου (Child-Pugh)



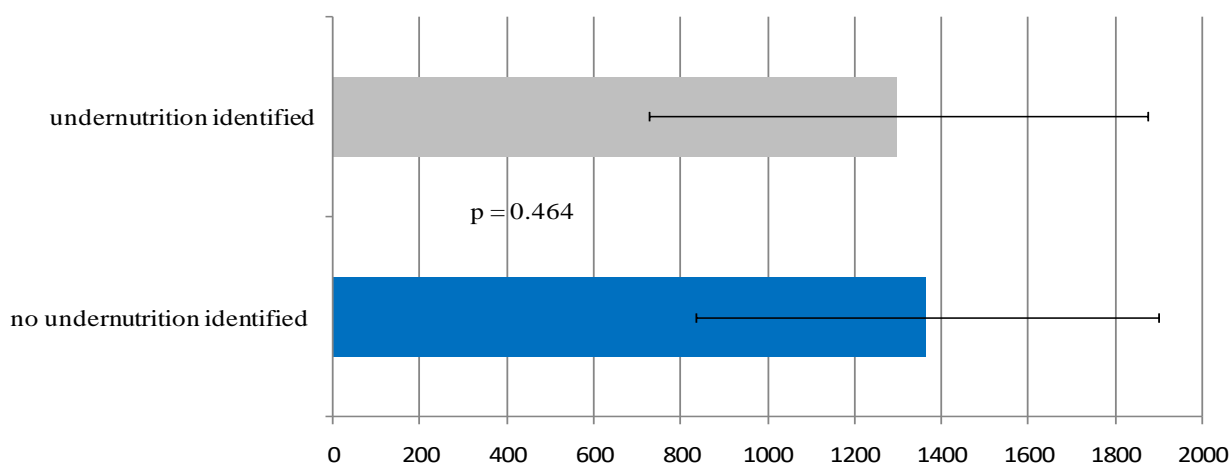
Γράφημα 7.4 Όπως απεικονίζεται στο παραπάνω γράφημα καταγράφηκε στατιστικά μεγαλύτερο ποσοστό κακής κατάστασης θρέψης (LDUST) καθώς εξελισσόταν η σοβαρότητα της νόσου σύμφωνα με το Child-Pugh (p=0.001).

Ενεργειακή πρόσληψη σε σύγκριση με τις εργασιικές ανάγκες



Γράφημα 7.5 Στο παραπάνω γράφημα παρουσιάζεται διαγραμματικά η μέση ημερήσια πρόσληψη ενέργειας των συμμετεχόντων σύμφωνα με τις ανακλήσεις τριημέρου που διενεργήθηκαν, σε σύγκριση με τη συνολική ενεργειακή τους δαπάνη.

LDUST και ενεργειακή πρόσληψη

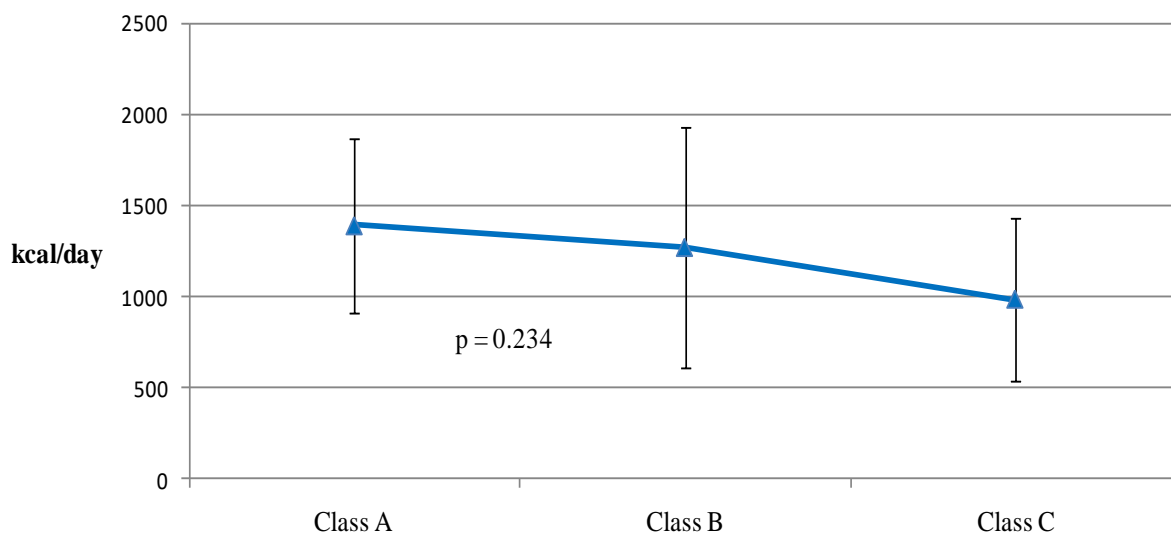


Γράφημα 7.6 Στο παραπάνω γράφημα απεικονίζεται η ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων σύμφωνα με την ταξινόμησή τους χρησιμοποιώντας το εργαλείο LDUST. Παρόλο που οι ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως δυσθρεπτικοί είχαν χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη σε σύγκριση με τους μη δυσθρεπτικούς, η διαφορά που παρατηρήθηκε δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p = 0.464).

	Τιμή-r	P Value
MAMC	-0,047	0,709
Handgrip	-0,260	0,033
ΔΜΣ ξηρού βάρους (kg/ m²)	-0,325	0,007
Total SPPB	-0,358	0,004
Gait Speed (sec)	0,265	0,034
Αλβουμίνη (g/dl)	-0,709	0,001

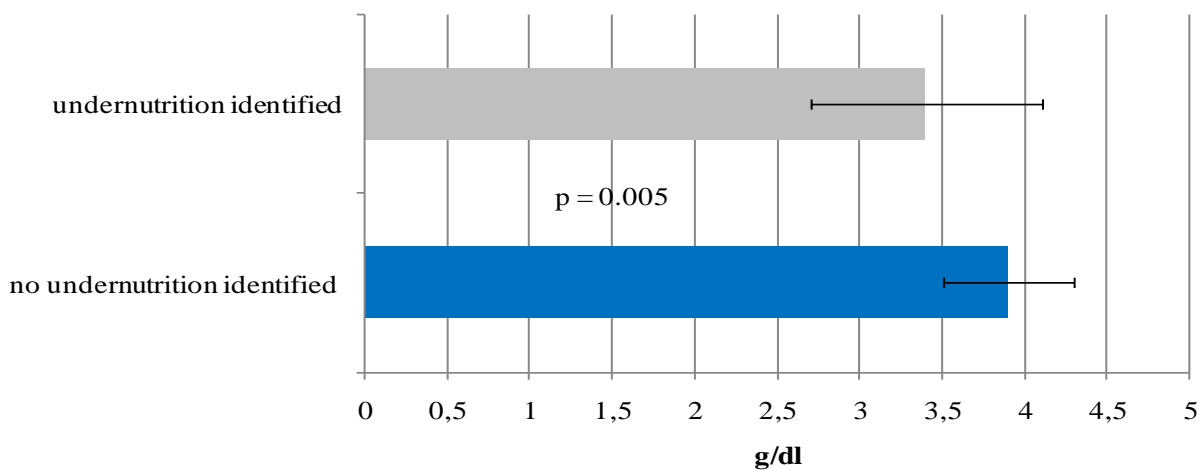
Πίνακας 7.2 Συσχετίσεις διαφόρων παραμέτρων με τη σοβαρότητα της νόσου. Στο παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται πιθανές συσχετίσεις που διενεργήθηκαν μέσω των δεικτών συνάφειας Pearson's r και Spearman's Rho, μεταξύ του βαθμού σοβαρότητας της νόσου σύμφωνα με το σκορ Child-Pugh και διαφόρων αιματολογικών, ανθρωπομετρικών και λειτουργικών δεικτών που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Child-Pugh και ενεργειακή πρόσληψη

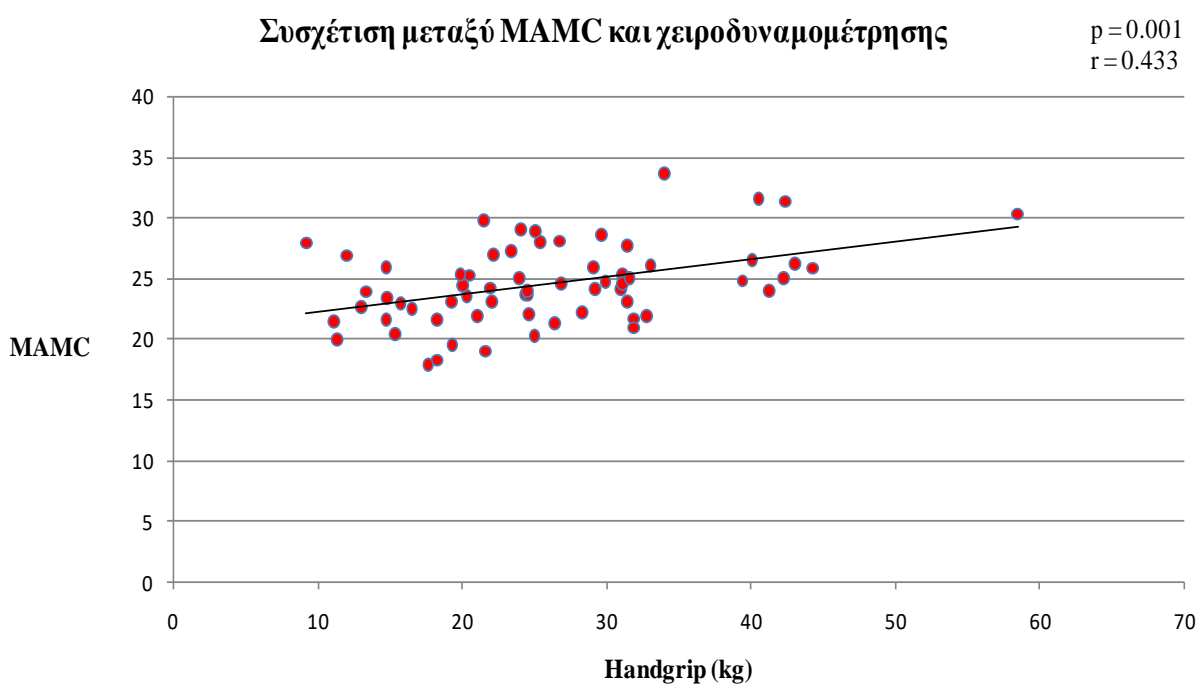
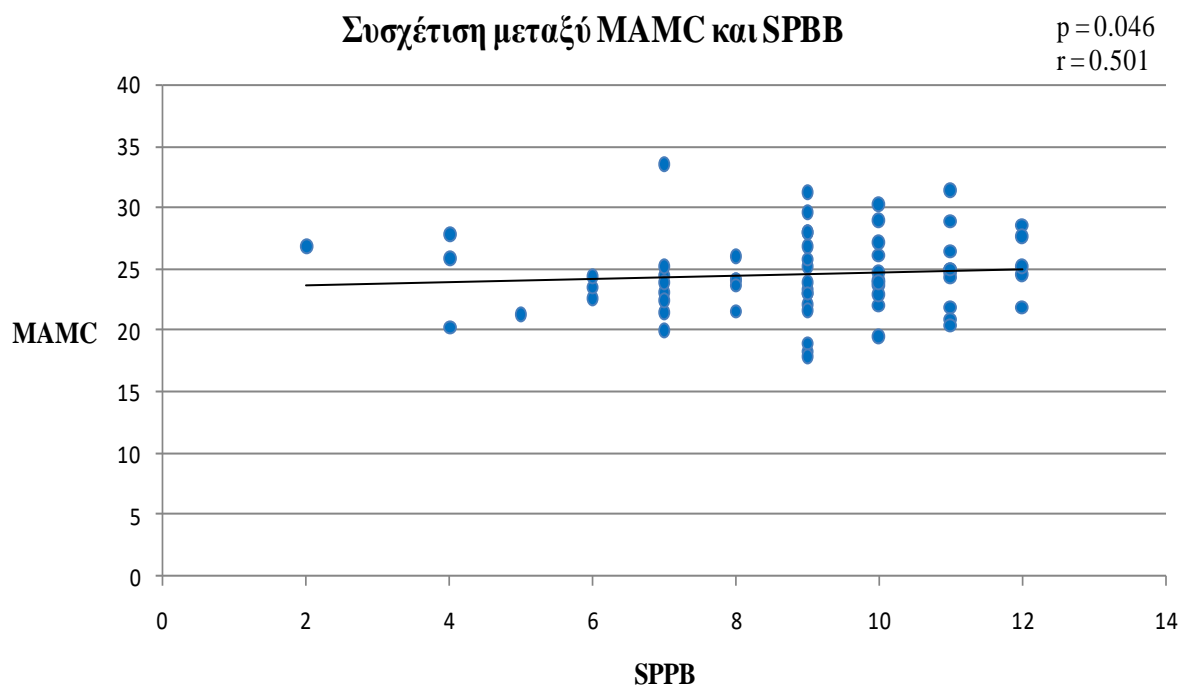


Γράφημα 7.7 Όπως παρουσιάζεται στο παραπάνω γράφημα καταγράφηκε μια μείωση στη μέση ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων ανάλογα με τη εξέλιξη της σοβαρότητας της νόσου, χωρίς όμως αυτή να αγγίζει τη στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.234$).

LDUST και αλβουμίνη ορού



Γράφημα 7.8 Όπως απεικονίζεται στο παραπάνω γράφημα οι συμμετέχοντες που είχαν ταξινομηθεί ως undernourished σύμφωνα με το εργαλείο LDUST εμφάνισαν στατιστικά χαμηλότερη τιμή αλβουμίνης ορού σε σύγκρισή με αυτούς που δεν κατηγοριοποιήθηκαν ως υποθρεπτικοί.



Γραφήματα 7.9 & 7.10 Στα παραπάνω γραφήματα τύπου Scatter Plot απεικονίζεται διαγραμματικά μια θετική γραμμική σχέση μεταξύ περιμέτρου μυός βραχίονα (MAMC) και μέσω των τιμών χειροδυναμομέτρησης και SPBB score των συμμετεχόντων ($p = 0.001$ και $p = 0.046$).

8. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Πληθώρα μελετών έχουν επιβεβαιώσει την κακή κατάσταση θρέψης και λειτουργικής ικανότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι δύο αυτές παράμετροι φαίνεται να επηρεάζονται από την εξέλιξη της νόσου και να επηρεάζουν με την σειρά τους τις διάφορες επιπλοκές της κίρρωσης. Ο συνδυασμός αξιολόγησης των δύο παραπάνω παραμέτρων ίσως να αυξάνει την εγκυρότητα ανίχνευσης ασθενών με χαμηλότερη μυϊκή μάζα. Έτσι, στην παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε μία λεπτομερής διατροφική και λειτουργική αξιολόγηση, με σκοπό την εύρεση των ασθενών με μειωμένη θρέψη και λειτουργική απόδοση, καθώς και την πιθανότητα να επηρεάσουν, αυτοί οι δύο παράγοντες, την κλινική έκβαση της νόσου. Στο σύνολο των συμμετεχόντων το 67,6% ήταν άνδρες. Η μέση τιμή για διάφορες πληροφορίες που συλλέχθηκαν, όπως η ηλικία, το ξηρό βάρος, το BMI, το ποσοστό λίπους, η μυϊκή μάζα μέσω λιπομέτρησης, η ενεργειακή πρόσληψη, η πρωτεϊνική πρόσληψη και το ποσοστό απώλειας βάρους στους 6 μήνες ήταν αντίστοιχα 65.2 έτη, 80.3 κιλά, 28.5, 27.9%, 57.2 κιλά, 1321.5 Kcal, 46.7 g, 6.8%.

Όσον αφορά την αιτιολογία της νόσου, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών και συγκεκριμένα το 37,3% αυτών, διαγνώστηκαν με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη, το ποσοστό των κίρρωτικών ασθενών αλκοολικής αιτιολογίας ήταν 70,3% [163]. Η αλκοολική νόσος μαζί με την ηπατίτιδα Β και την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) θεωρούνται οι συχνότερες αιτίες της κίρρωσης στις δυτικές χώρες [2]. Σε αυτά τα ευρήματα σύμφωνη είναι και η δική μας μελέτη αφού μετά την κατάχρηση αλκοόλ ακολουθεί η ηπατίτιδα Β ως αιτιολογικός παράγων (19.4%). Τρίτη κατά σειρά συχνότερη αιτία κίρρωσης με ποσοστό 14,9% ήταν η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Μελέτες δείχνουν πως το ποσοστό παχυσαρκίας σε κίρρωτικούς ασθενείς τείνει να είναι στα ίδια επίπεδα με αυτό του φυσιολογικού πληθυσμού. Συγκεκριμένα κυμαίνεται μεταξύ 20 και 35% [161,162]. Στην Αμερική από το 1988 έως και το 2008, ο επιπολασμός της αλκοολικής ηπατικής νόσου και της ηπατίτιδας Β παρέμεινε ο ίδιος. Στην ίδια χρονική περίοδο, αυξήθηκε αυτός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) [164].

Αναφορικά για την κατάσταση θρέψης των ασθενών, το εργαλείο LDUST ανίχνευσε διαταραγμένη θρέψη στο 64,7% των ασθενών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες στην βιβλιογραφία οι οποίες να αξιολογούν την θρέψη σε κίρρωτικούς ασθενείς με το συγκεκριμένο εργαλείο. Η μοναδική είναι αυτή από την οποία προέκυψε και επικυρώθηκε το εργαλείο αυτό. Η μελέτη ανίχνευσε διατροφικό κίνδυνο ή διαταραγμένη θρέψη στο 81,8%, 22 κίρρωτικών ασθενών [158]. Άλλα εργαλεία, τα οποία επίσης χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση κινδύνου στην θρέψη κίρρωτικών ασθενών είναι το Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) και το Nutritional Risk Screening (NRS). Για τα δύο εργαλεία, υψηλός κίνδυνος ανιχνεύθηκε στο 50,7% και μέτριος προς υψηλό κίνδυνο στο 44,6%

των κίρρωτικών ασθενών αντίστοιχα [165]. Σε μία πιο λεπτομερή διατροφική αξιολόγηση κίρρωτικών ασθενών, το εργαλείο Subjective Global Assessment (SGA) ανέδειξε το 28% των ασθενών με υποθρεψία, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [110]. Σε άλλη μελέτη 129 κίρρωτικών ασθενών, το SGA ανίχνευσε το 20,2% των ασθενών σε κίνδυνο υποθρεψίας [166]. Ακόμα ένα εργαλείο, το Royal Free Hospital Global Assessment (RFH-GA), αποτελεί μία προσπάθεια προσαρμογής του κλασσικού SGA και έχει επικυρωθεί στον κίρρωτικό πληθυσμό. Στη μελέτη επικύρωσής του, το εργαλείο ανέδειξε μέτρια και σοβαρή υποθρεψία στο 41% και 16% του πληθυσμού [159]. Σε άλλη μελέτη με το ίδιο εργαλείο, το 38,1% του πληθυσμού διαγνώστηκε ως μέτρια υποθρεπτικό, ενώ το 8,5% των ασθενών είχε σοβαρή υποθρεψία [101]. Η υποθρεψία/ καχεξία είναι μία πολυπαραγοντική κατάσταση, στην οποία μπορεί να συμβάλουν η μειωμένη πρόσληψη τροφής, ο διαταραγμένος μεταβολισμός των μακροθρεπτικών συστατικών, η διαταραγμένη πέψη και απορρόφηση, ο αυξημένος μεταβολισμός και ο αυξημένος καταβολισμός [5,6]. Το εργαλείο LDUST περιλαμβάνει 6 ερωτήσεις, στις οποίες εξετάζεται η μειωμένη πρόσληψη τροφής, η απώλεια βάρους, η απώλεια μυϊκού και λιπώδους ιστού, η παρουσία οιδήματος και η λειτουργική κατάσταση των ασθενών. Όσον αφορά την παρουσία οιδήματος, ο ασκίτης, λόγω μηχανικής πίεσης στον στόμαχο μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κορεσμό, άρα μειωμένη πρόσληψη τροφής και απώλεια βάρους [29]. Επιπλέον, οι διαιτητικοί περιορισμοί για την θεραπεία του οιδήματος, όπως η μείωση κατανάλωσης του άλατος, μπορεί να συνεισφέρει στην μειωμένη πρόσληψη τροφής και την απώλεια βάρους [5]. Καθώς, ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας κίρρωσης στους ασθενείς της μελέτης μας είναι η κατάχρηση αλκοόλ, το τελευταίο θα μπορούσε να συμβάλλει στην κακή θρέψη των ασθενών. Οι αλκοολικοί ασθενείς συνηθίζουν να κάνουν άστατα και φτωχά γεύματα [5]. Πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, το 53% των αλκοολικών ασθενών είχε αναφέρει ανορεξία, το 40% ακανόνιστα και άστατα γεύματα και το 36% ακολουθούσε μόνο ένα γεύμα [30]. Σε μία μελέτη, μεσαίου εισοδήματος ασθενών με αλκοολική κίρρωση, η θερμιδική πρόσληψη ήταν ίδια με αυτή των υγιών ασθενών. Το αξιοσημείωτο εύρημα ήταν πως η ποιότητα της διατροφής ήταν φτωχότερη στους κίρρωτικούς ασθενείς. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί, καθώς το αλκοόλ συνεισφέρει στην θερμιδική πρόσληψη [31]. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών, επηρεάζει επίσης την πρόσληψη τροφίμων. Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, είναι επιρρεπείς σε άστατα γεύματα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια μικροθρεπτικών (φυλλικό οξύ, B12, B6) και μακροθρεπτικών συστατικών [32]. Από την άλλη πλευρά, η μειωμένη πρόσληψη τροφής μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της φλεγμονής και των μεσολαβητών της όρεξης [5,6], όπως η λεπτίνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων – α (TNF-α) [26]. Οι παραπάνω παράγοντες ίσως να συμμετέχουν στα παρατηρούμενα αποτελέσματα μας, στα οποία οι ασθενείς με κίνδυνο υποθρεψίας παρουσίασαν χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη σε σύγκριση με αυτούς που δεν βρίσκονταν σε κίνδυνο υποθρεψίας. Η συγκεκριμένη παρατήρηση όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη σε σύγκριση

με τις ενεργειακές ανάγκες στο σύνολο των συμμετεχόντων, σύμφωνα με τις ανακλήσεις τριμήρου που διενεργήθηκαν. Παράλληλα, οι συμμετέχοντες είχαν αρκετά μειωμένη ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη, 16.45 Kcal/kg ξηρού σωματικού βάρους και 0.58 g/kg ξηρού σωματικού βάρους αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες οδηγίες, 35-40 Kcal/kg και 1.2-1.5 g/kg αντίστοιχα [141]. Σε μία μελέτη βρέθηκε πως οι κίρρωτικοί ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης κατά την νηστεία. Ίσως και αυτό να έπαιξε ρόλο ώστε οι κίρρωτικοί ασθενείς να έχουν σημαντικά μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με υγιή άτομα [28]. Σε μελέτη η οποία αξιολόγησε την ενεργειακή ισορροπία κίρρωτικών ασθενών βρέθηκε ότι το 81,6% αυτών είχαν μικρότερη ενεργειακή πρόσληψη σε σύγκριση με τις ανάγκες τους. Μάλιστα, η ολική θερμιδική πρόσληψη των υποθρεπτικών ασθενών ήταν σημαντικά μειωμένη συγκρινόμενη με αυτή των ασθενών με καλή θρέψη [167]. Από την άλλη, δεν φάνηκε κάποια διαφορά μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και κατανάλωσης σε ασθενείς με ή χωρίς υποθρεψία και αντιροπούμενη κίρρωση [168].

Οι συμμετέχοντες επιπλέον, είχαν χαμηλότερη τιμή αλβουμίνης και μάλιστα στατιστικά χαμηλότερη, σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαταραχή της θρέψης τους. Η αλβουμίνη είναι μία από τις πιο άφθονες πρωτεΐνες στον ορό του ανθρώπου, η οποία συντίθεται εξολοκλήρου στο ήπαρ. Συνδράμει και ρυθμίζει διάφορες λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως η διατήρηση ωσμωτικής πίεσης και μεταφοράς διαφόρων ουσιών. Οι λειτουργίες αυτές αλλάζουν με την παρουσία ηπατικής νόσου. Αν και η σύνθεσή της μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια στρες σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, παρουσία κίρρωσης μπορεί να εκδηλωθεί έως και 50% μείωση της σύνθεσής της. Στην μη αντιροπούμενη κίρρωση, πέρα από τη μείωση της ηπατικής λειτουργίας, η υποαλβουμιναιμία ή αλλιώς πρωτεϊνική δυσθρεψία μπορεί να δημιουργηθεί από την μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, από την απώλεια πρωτεϊνών κατά την παρακέντηση ασκίτικού υγρού, από την διαταραχή του μεταβολισμού των μακροθρεπτικών, όπως συμβαίνει με την γλυκονεογένεση, από καταστάσεις υπερμεταβολισμού και επακόλουθης πρωτεόλυσης, από την κακή πέψη και απορρόφηση λόγω δυσλειτουργίας του εντερικού σωλήνα και από την απώλεια πρωτεϊνών λόγω μειωμένης πρωτεϊνικής σύνθεσης, στην οποία εμπλέκονται κυτταρικά σήματα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η πρωτεϊνική πρόσληψη των συμμετεχόντων ήταν αρκετά μειωμένη. Από την άλλη η αλβουμίνη συμπεριλαμβάνεται στο σκορ Child-Pugh. Έτσι, η υποαλβουμιναιμία συμβάλλει στον κίνδυνο θνησιμότητας στην κίρρωση (168). Το συγκεκριμένο στοιχείο μας το επιβεβαιώνει η σημαντική αρνητική γραμμική σχέση που είχε η αλβουμίνη με το σκορ Child-Pugh. Υποθέτουμε ότι οι ασθενείς μας με κίνδυνο υποθρεψίας είχαν παράλληλα πιο επιδεινωμένη λειτουργία του ήπατος από αυτούς με καλή κατάσταση θρέψης. Παλαιότερα, είχε παρατηρηθεί αυξημένος βαθμός τριχοειδικής διαπερατότητας της αλβουμίνης σε κίρρωτικούς ασθενείς [170]. Σε άλλη μελέτη η τιμή αλβουμίνης μειωνόταν όσο αυξανόταν το σκορ Child-Pugh. Την ίδια πορεία με την αλβουμίνη ακολούθησε και η κατάσταση θρέψης [171]. Παραδοσιακά η αλβουμίνη ορού θεωρούταν δείκτης θρέψης. Η

Αμερικάνικη ακαδημία διατροφής δεν συστήνει την εκτίμηση των ηπατικών πρωτεϊνών για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης αλλά για την εκτίμηση του κινδύνου θνησιμότητας, νοσηρότητας και της αποθεραπείας από οξεία ή χρόνια νοσήματα. [172]. Όπως με την αλβουμίνη, έτσι και με το εργαλείο LDUST, παρατηρήθηκε ότι όσο η σοβαρότητα της νόσου επιδειωνόταν, τόσο περισσότεροι ασθενείς βρίσκονταν σε κίνδυνο υποθρεψίας. Συγκεκριμένα, από τα 36 άτομα της κατηγορίας A του σκορ Child-Pugh, το 55,5% ήταν σε καλή κατάσταση θρέψης και το 44,4% σε κίνδυνο υποθρεψίας. Στην κατηγορία B του Child-Pugh από τα 25 άτομα, το 88% των ασθενών ήταν σε κίνδυνο υποθρεψίας, ενώ μόλις το 12% είχε καλή κατάσταση θρέψης. Τέλος, από τα 6 άτομα στην κατηγορία C του Child-Pugh, το 83,3% ήταν σε κίνδυνο υποθρεψίας και το 16,6% αυτών είχαν καλή κατάσταση θρέψης. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης θρέψης των ασθενών και του κινδύνου θνησιμότητας, εντοπίζεται και στην αρνητική γραμμική συσχέτιση που έχει με το σκορ Child-Pugh το BMI. Ανάλογη πορεία ακολούθησε και η ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων. Η παρατήρηση όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ίσως, η μειωμένη ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη να έπαιξε καταλυτικό ρόλο στην διαταραγμένη θρέψη των ασθενών. Σε μελέτη που χρησιμοποίησε το σκορ Child-Pugh για τον καθορισμό της σοβαρότητας της νόσου, φάνηκε πως η κατάσταση θρέψης, η οποία ορίστηκε με το εργαλείο SGA, μειωνόταν καθώς η σοβαρότητα της νόσου αυξανόταν. Την ίδια πορεία ακολούθησε η αλβουμίνη και η προαλβουμίνη ορού. Επιπλέον οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας ήταν περισσότεροι. Η λιπώδης μάζα, η οποία μετρήθηκε με την δερματοπτυχή τρικέφαλου μειωνόταν και αυτή με την επιδείνωση της νόσου και ήταν μειωμένη στην ομάδα της αλκοολικής κίρρωσης [173]. Σε άλλη μελέτη, η κυτταρική μάζα σώματος, ο λιπώδης ιστός, το BMI και η αλβουμίνη μειώθηκαν καθώς αυξανόταν η σοβαρότητα της νόσου, η οποία μετρήθηκε με το σκορ Child-Pugh [174]. Σε μελέτη, η οποία σύγκρινε το πολυτμηματικό μοντέλο σύστασης σώματος με το εργαλείο SGA και ανθρωπομετρικούς δείκτες, φάνηκε ότι και στις τρεις τεχνικές, το ποσοστό των κίρρωτικών ασθενών με διαταραγμένη θρέψη αυξανόταν καθώς επιδειωνόταν η σοβαρότητα της νόσου. Το πολυτμηματικό μοντέλο ανέδειξε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υποθρεψίας [175]. Το εργαλείο RFH-GA ανέδειξε και αυτό την συσχέτιση της υποθρεψίας με την σοβαρότητα της νόσου. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών με μέτρια ή σοβαρή υποθρεψία και Child B ή C ήταν υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς σε Child A και καλή κατάσταση θρέψης [140].

Επιπλέον, δείκτες μυϊκής μάζας, μυϊκής δύναμης και λειτουργικής ικανότητας, όπως η περιφέρεια μυός στον βραχίονα (MAMC), η χειροδυναμομέτρηση (handgrip) και το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB) παρουσίασαν και αυτοί αρνητική γραμμική σχέση με το σκορ Child-Pugh. Από την άλλη, το τεστ βαδίσματος τεσσάρων μέτρων (gait speed), ένας ακόμη δείκτης λειτουργικής απόδοσης, είχε θετική γραμμική συσχέτιση με την σοβαρότητα της νόσου. Η μείωση της μυϊκής μάζας σε συνδυασμό με την μείωση της μυϊκής δύναμης στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι

προγνωστικοί παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου. Η πλειονότητα των υποθεραπετικών κίρρωτικών ασθενών παρουσιάζουν μειωμένη μυϊκή μάζα ή αλλιώς σαρκοπενία, η οποία είναι ικανή να επηρεάσει την κλινική έκβαση της νόσου και να επηρεαστεί από αυτή. Η σαρκοπενία, όσον αφορά την κίρρωση, δεν έχει κάποιο σαφή παράγοντα πρόκλησής της. Διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται, όπως η αυξημένη γλυκονογένεση, η υπεραμμωναιμία, η αυξημένη παραγωγή μυοστατίνης, η ενδοτοξιναιμία και τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και αυξητικής ορμόνης [46]. Η μειωμένη ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη, αλλά και άλλοι παράγοντες ίσως να συνέβαλλαν στην μείωση της μυϊκής μάζας, όπου η τελευταία, μέσω του MAMC, συσχετίστηκε με το σκορ Child-Pugh. Σε μία μελέτη 50 κίρρωτικών ασθενών, παρατηρήθηκε ότι η μέση ενεργειακή πρόσληψη ήταν χαμηλότερη σε σαρκοπενικούς ασθενείς, μάλιστα με στατιστική σημαντικότητα, σε σύγκριση με μη σαρκοπενικούς [176]. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν τα κριτήρια διάγνωσης της σαρκοπενίας από την EWGSOP2. Για την διάγνωση αυτής, λαμβάνονται υπόψη η μυϊκή δύναμη και η μυϊκή ποσότητα ή ποιότητα των σκελετικών μυών. Για τον καθορισμό της σοβαρότητας της σαρκοπενίας, η αποτίμηση της λειτουργικής απόδοσης είναι σημαντική [8]. Το σύνδρομο ευπάθειας αποτελεί ένα πολυδιάστατο γηριατρικό σύνδρομο, το οποίο αναγνωρίζεται και σε άτομα με προχωρημένη ηπατική νόσο. Συχνότερα, οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση αυτού του συνδρόμου είναι ο χρόνος βαδίσματος (gait speed), η ισορροπία, ο χρόνος καθισμάτων, η χειροδυναμομέτρηση, η αυτοαναφερόμενη κόπωση και η λειτουργική ικανότητα [9]. Ο φυσικός φαινότυπος του συνδρόμου ευπάθειας δείχνει σημαντική αλληλοεπικάλυψη με την σαρκοπενία. Το χαμηλό σκορ στην χειροδυναμομέτρηση (handgrip) και το αντίστοιχο χαμηλό στην δοκιμασία βάδισης τεσσάρων μέτρων (gait speed) είναι χαρακτηριστικά και των δύο συνδρόμων [8]. Σε μελέτη η οποία μέτρησε την μυϊκή μάζα μέσω αξονικής τομογραφίας, φάνηκε ότι οι σαρκοπενικοί ασθενείς είχαν 2 φορές αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με τους μη σαρκοπενικούς ασθενείς [98]. Μελέτη η οποία χρησιμοποίησε την χειροδυναμομέτρηση για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης, φάνηκε πως οι υποθεραπετικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, η οποία μειώθηκε με την επιδείνωση της νόσου. Στην ίδια μελέτη η μυϊκή δύναμη μέσω της χειροδυναμομέτρησης μειώθηκε με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου, η οποία μετρήθηκε με το σκορ Child-Pugh. Μείωση παρατηρήθηκε και στην περιφέρεια μύος στον βραχίονα (MAMC) με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου [120]. Σε μία άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο SGA για τον ορισμό της κατάστασης θρέψης. Οι υποθεραπετικοί ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερο σκορ Child-Pugh και χαμηλότερες τιμές αλβουμίνης σε σχέση με αυτούς που είχαν καλή θρέψη. Σε σύγκριση και πάλι με τις δύο κατηγορίες θρέψης, οι υποθεραπετικοί είχαν χαμηλότερη τιμή MAMC, TSF, BMI και ενεργειακής πρόσληψης [97]. Όσον αφορά την λειτουργική ικανότητα των ασθενών, σε μελέτη που αξιολογήθηκε το τεστ εξάλεπτου βαδίσματος, κάθε μείωση 100 m στο τεστ, σε προοπτική μελέτη κίρρωτικών ασθενών, σχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση σύμφωνα με το σκορ MELD [109]. Σε άλλη

μεγάλη προοπτική μελέτη, κάθε βαθμός που αυξανόταν στο σκορ του δείκτη Fried Frailty (FFI), σχετιζόταν με αύξηση της θνησιμότητας κατά 45%, ενώ κάθε μείωση βαθμού στο σκορ SPPB σχετιζόταν με αύξηση της θνησιμότητας κατά 19% [78]. Μειωμένη μυϊκή δύναμη (≥ 2 τ.α. κάτω από τη μέση τιμή), η οποία εκφράστηκε μέσω της χειροδυναμομέτρησης, συσχετίστηκε με θνησιμότητα στους 12 μήνες, της τάξης του 20,7%, σε σύγκριση με 0% για αυτούς που απόδωσαν μεγαλύτερο σκορ [110].

Τέλος, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μυϊκής μάζας των συμμετεχόντων και της μυϊκής δύναμης και λειτουργικής απόδοσης. Η σχέση μεταξύ μυϊκής μάζας, δύναμης και λειτουργικότητας δεν έχει ερευνηθεί εκτενώς. Μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η μυϊκή μάζα και ποιότητα μέσω αξονικής τομογραφίας, η μυϊκή δύναμη μέσω χειροδυναμομέτρησης και η λειτουργική απόδοση μέσω του εργαλείου SPPB, δεν υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής απόδοσης και μάζας ή ποιότητας των μυών [100]. Σε άλλη μικρότερη μελέτη, το εργαλείο SGA και η περιφέρεια στο μέσο του βραχίονα (MAC) συσχετίστηκαν με την χειροδυναμομέτρηση [177].

Το βασικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι η εφαρμογή μίας λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης και συγκεκριμένα η χρησιμοποίηση δεικτών που δεν επηρεάζονται από εναλλαγές στα υγρά του σώματος, κάτι που ταλαιπωρεί συχνά τους κίρρωτικούς ασθενείς. Η χρήση δεικτών μυϊκής δύναμης και λειτουργικής απόδοσης ίσως να αυξάνει την αξιοπιστία της διατροφικής αξιολόγησης. Η μελέτη όμως είχε και περιορισμούς. Η χρήση της βιοηλεκτρικής εμπέδησης ίσως να οδήγησε σε σφάλματα λόγω οιδήματος στους ασθενείς. Επίσης, σφάλμα υπερεκτίμησης πιθανώς να υπήρξε κατά την εκτίμηση του ξηρού βάρους καθώς ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί ακριβώς η ποσότητα του ασκτικού και περιφερικού οιδήματος. Επιπλέον, μπορεί να υπήρξε υποεκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης λόγω σφάλματος ανάκλησης, αλλά να επηρέασε επίσης η πνευματική διαταραχή ορισμένων ασθενών που παρουσίασαν ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Τέλος, ο μικρός πληθυσμός κίρρωτικών ασθενών που χρησιμοποιήθηκε ίσως να ήταν ο λόγος για την μη εύρεση σημαντικών αποτελεσμάτων από το εργαλείο RFH-GA. Θα χρειαστούν περαιτέρω μελέτες, με μεγαλύτερο πληθυσμό, για την καλύτερη εκτίμηση της υποθρεψίας, της σαρκοπενίας, της λειτουργικής απόδοσης και της έκβασης της νόσου σε σχέση με τα προαναφερθέντα, με μεθόδους που να αξιολογούν με περισσότερη ακρίβεια την ποσότητα, την ποιότητα και την λειτουργικότητα των σκελετικών μυών.

Συμπερασματικά, το πρόβλημα υποθρεψίας σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι υπαρκτό. Η κατάσταση θρέψης και η λειτουργική ικανότητα των ασθενών φαίνεται να σχετίζονται με τη σοβαρότητα, το στάδιο της νόσου αλλά και μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν την ανάγκη συστηματικής διατροφικής αξιολόγησης και, όπου αυτό κρίνεται αναγκαίο, υποστήριξης των κίρρωτικών ασθενών, καθώς φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση με την εξέλιξη της νόσου. Τέλος, η αξιολόγηση θρέψης και λειτουργικής ικανότητας θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα για μια πιο

ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση αυτής της κατηγορίας ασθενών και για την πρόληψη συνοδών επιπλοκών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kathleen L. Mahan, Janice L. Raymond. Krause's FOOD AND NUTRITION CARE PROCESS. Elsevier Inc., St. Louis, Missouri, USA, 2017.
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7312–24.
3. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014;383(9930):1749–61.
4. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49–64.
5. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):117–25.
6. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. Clin Liver Dis. 2014;18(1):179–90.
7. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172–93.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16–31.
9. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. Liver Int. 2018;38(12):2117–28.
10. Παναγιώτης Ν. Σκανδαλάκης. GRAY'S Ανατομία. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.

11. Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee. Pathophysiology of Disease: An introduction to Clinical Medicine. Mc graw-Hill Education, 2014.
12. Ιωάννης Μανιός, Μερóπη Κοντογιάννη. Κλινική Διατροφή. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε., Αθήνα, 2010.
13. Αντώνιος Ζαμπέλας. Κλινική διαιτολογία και διατροφή, με στοιχεία παθολογίας 2. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.
14. Ε. Νομικού, Σ.Π. Ντουράκης. Δυσλειτουργία του ενδοθελίου και κίρρωση του ήπατος. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(2):137-49.
15. Gordon FD. Ascites. Clin Liver Dis. 2012;16(2):285–99.
16. White J V., Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. 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(3):275–83.
17. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793–9.
18. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. 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(2):154–9.
19. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010;39(4):412–23.
20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES. 2001 56(3):146-56.

21. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LMK, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the survey of health, ageing, and retirement in Europe. *Ageing Res Rev.* 2015;21:78–94.
22. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, Dibaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):15–29.
23. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of Nutritional Status of Nonhospitalized Patients With Liver Cirrhosis. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(4):269–74.
24. Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis—The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int.* 2018;38(10):1706–17.
25. Hiraoka A, Aibiki T, Okudaira T, Toshimori A, Kawamura T, Nakahara H, et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation. *J Gastroenterol.* 2015;50(12):1206–13.
26. Plauth M, Schutz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *International Journal of Cardiology.* 2002 85: 83-7.
27. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav.* 2010;100(5):478–89.
28. Kalaitzakis E, Bosaeus I, Öhman L, Björnsson E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: Correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):808–15.
29. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(11):1095–100.
30. De La Vega MJ, Santolaria F, González-Reimers E, Alemán MR, Milena A, Martínez-Riera A, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: The importance of

the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Alcohol*. 2001;25(2):59–67.

31. Bergheim I, Parlesak A, Dierks C, Bode JC, Bode C. Nutritional deficiencies in German middle-class male alcohol consumers: Relation to dietary intake and severity of liver disease. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(3):431–8.
32. Levine JA, Morgan MY. Weighed dietary intakes in patients with chronic liver disease. *Nutrition*. 1996;12(6):430–5.
33. Pace A, de Weerth A, Berna M, Hillbricht K, Tsokos M, Bläker M, et al. Pancreas and Liver Injury Are Associated in Individuals With Increased Alcohol Consumption. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1241–6.
34. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KHW, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1194–201.
35. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: A comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1257–66.
36. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;100(3):738–44.
37. Chen W -J, Chung Y -C. Energy expenditure in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1994;73(3):590–5.
38. Braillon A, Gaudin C, Poo JL, Moreau R, Debaene B, Lebrec D. Plasma catecholamine concentrations are a reliable index of sympathetic vascular tone in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1992;15(1):58–62.
39. Ljubičić N, Duvnjak M, Rotkvič I, Kopjar B. Influence of the degree of liver failure on portal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25(4):395–400.

40. Bugianesi E, Kalhan S, Burkett E, Marchesini G, McCullough A. Quantification of gluconeogenesis in cirrhosis: Response to glucagon. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1530–40.
41. Changani KK, Jalan R, Cox IJ, Ala-Korpela M, Bhakoo K, Taylor-Robinson SD, et al. Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using in vivo 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Gut*. 2001;49(4):557–64.
42. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Sprati F, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology*. 1999;30(3):649–54.
43. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: The impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology*. 1992;15(5):782–94.
44. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int*. 2010;4(3):634–40.
45. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624–8.
46. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232–44.
47. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: A prospective controlled study. *J Appl Physiol*. 2013;114(5):559–65.
48. Blonde-Cynober F, Aussel C, Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: Influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research. *Clin Nutr*. 1999;18(1):5–13.

49. Tessari P, Kiwanuka E, Vettore M, Barazzoni R, Zanetti M, Cecchet D, et al. Phenylalanine and tyrosine kinetics in compensated liver cirrhosis: Effects of meal ingestion. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(3):598–604.
50. Dai Z, Wu Z, Jia S, Wu G. Analysis of amino acid composition in proteins of animal tissues and foods as pre-column o-phthaldialdehyde derivatives by HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2014;964:116–27.
51. Montanari A, Simoni I, Vallisa D, Trifirò A, Colla R, Abbiati R, et al. Free amino acids in plasma and skeletal muscle of patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1034–9.
52. Shangraw RE, Jahoor F. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: Relationship to acid-base status. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1999;276(5 39-5).
53. Λάμπρος Συντώσης. Διατροφή και Μεταβολισμός 1. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.
54. Hadjihambi A, Rose CF, Jalan R. Novel insights into ammonia mediated neurotoxicity pointing to potential new therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2013 19: 1643-48.
55. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2013;28(2):217–20.
56. Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis*. 2014;29(1):9–17.
57. Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest*. 1979;63(3):449–60.
58. Ganda OP, Ruderman NB. Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency. *Metabolism*. 1976;25(4):427–35.

59. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18162–7.
60. Dasarathy S, Muc S, Hisamuddin K, Edmison JM, Dodig M, McCullough AJ, et al. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(4):1105–13.
61. Dasarathy S, McCullough AJ, Muc S, Schneyer A, Bennett CD, Dodig M, Kalhan SC. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin. *J Hepatol*. 2011 54(5): 915-21.
62. García PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Elevated myostatin levels in patients with liver disease: A potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg*. 2010;111(3):707–9.
63. Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2012;303(8):983–93.
64. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: Molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2333–47.
65. Kosenko E, Venediktova N, Kaminsky Y, Montoliu C, Felipo V. Sources of oxygen radicals in brain in acute ammonia intoxication in vivo. *Brain Res*. 2003;981(1–2):193–200.
66. Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, Kumar A, Thapaliya S, Singh D, et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leukine in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016 65(5): 929-37.
67. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30409–12.
68. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int*. 2010;21(4):543–59.

69. Liu WEI, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-cadavid N, Hospital MS, Education P. Myostatin Is a Skeletal Muscle Target of Growth Hormone Anabolic Action. 2003;88(11):5490–6.
70. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, Collins-racie LA, Tchistiakova L, Forlow SB, et al. Molecular and Cellular Endocrinology Measurement of myostatin concentrations in human serum : Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. 2009;302:26–32.
71. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone : A randomised controlled trial. J Hepatol. 2016;65(5):906–13.
72. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, Lean DAMAC, Vary TC, Charles H, et al. TNF- α impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. 2019;17033(October 2001):336–47.
73. Keller CW, Fokken C, Turville SG, Lu A, Schmidt J, Mu C, et al. TNF- α Induces Macroautophagy and Regulates MHC Class II Expression in Human Skeletal Muscle Cells. 2011 286(5):3970–80.
74. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship Between Sarcopenia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Korean Sarcopenic Obesity Study. 2013;(2012006363):1772–8.
75. Ns C, Saigal S, Saraf N, Mohanka R, Rastogi A, Goja S. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome : a newly recognized entity following living donor liver transplantation. 2015;211–5.
76. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, Nair R, Dela AC, Watkins J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. 2019;31(3):628–33.
77. Exterkate L, Slegtenhorst BR, Kelm M, Seyda M, Schuitenmaker JM, Quante M, et al. Frailty and Transplantation. 2016;100(4).

78. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty Predicts Wait-List Mortality in Liver Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2015 14(8):1870–9.
79. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability , Frailty , and Comorbidity : Implications for Improved Targeting and Care. *2004;59(3):255–63*.
80. Ko FC. The Clinical Care of Frail , Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):89–100.
81. Jackson M, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;1–11.
82. Manuscript A. Frailty in Older People. *Lancet*. 2013 381(9868):752–62.
83. Paganelli R, Iorio A Di, Cherubini A, Lauretani F, Mussi C, Volpato S, et al. Frailty of Older Age : The Role of the Endocrine - Immune Interaction. *2006;3147–59*.
84. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6 , in the geriatric syndrome of frailty. *2004;16(2):153–7*.
85. Wilhem-Leen ER, Hall YN, deBoer IH. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *JIntern Med*. 2010;268(2):171–80.
86. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *2016;25:297–306*.
87. De RG, Morales-garza LA, Martin-estal I. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *2017;9(4):233–47*.
88. Sieber CC. Frailty – From concept to clinical practice. *Experimental Gerontology*. 2016

89. Leng S, Chaves P, Koenig K. Serum Interleukin-6 and Hemoglobin as Physiological Correlates in the Geriatric Syndrome of Frailty : A Pilot Study. 2002;1268–71.
90. Leng SX, Xue ÑQ, Tian ÑJ, Walston JD, Fried LP, Mph Ñ. Inflammation and Frailty in Older Women. 2007;6:864–71.
91. Hubbard RE, Mahony MSO, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW, Way R. Inflammation and frailty measures in older people. 2009;13(9):3103–9.
92. Walston J, Mcburnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities. 2015;162.
93. Dirchwolf M, Ruf AE, Dirchwolf M, Infeciosas H, Francisco H. Role of systemic inflammation in cirrhosis : From pathogenesis to prognosis. 2015;7(16):1974–81.
94. Va S, Sp D. Malnutrition and Sarcopenia in Advanced Liver Disease. 2016;6(2).
95. Schulze PC. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle Ulrike Spa. 2004;265–9.
96. H. Μάνη, Σ.Π. Ντουράκης. Η δίαιτα στις ηπατικές παθήσεις. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(1): 10-26.
97. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status : its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. 2009;208–14.
98. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):166-173.
99. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. J Hepatol. 2014;60(6):1151–7.
100. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou L, Yeh BM, et al. A Comparison of

- Muscle Function, Mass and Quality in Liver Transplant Candidates : Results from the Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT Study). *Transplantation* 2016 100(8):1692–8.
101. Kalafateli M, Mantzoukis K, Yau YC, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. 2017;(February 2016):113–21.
 102. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*. 2016
 103. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, Kim Y. Sarcopenia as a Useful Predictor for Long-Term Mortality in Cirrhotic Patients with Ascites. *J Korean Med Sci*. 2014 29:1253-59.
 104. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia Is a Prognostic Factor in Living Donor Liver Transplantation. 2014 401–7.
 105. Dimartini A, Cruz jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle Mass Predicts Outcomes Following Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 19(11):1172-80.
 106. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg*. 2010 211:271–8.
 107. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-moroka R. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. 2015;(8):863–70.
 108. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of Sarcopenia on Survival in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. 2013;1549–56.
 109. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-Minute Walk Distance Predicts Mortality in Liver Transplant Candidates. 2010;1373–8.
 110. Álvares-Da-Silva MR, Reverbel Da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and

- predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;21(2):113–7.
111. Bilbao I, Armadans L, JI L, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. 2003;401–11.
112. Laboratoriumsmedizin Z, Chirurgie Z, Laboratoriumsmedizin Z. Identification of High- and Low-Risk Patients Before Liver Transplantation : A Prospective Cohort Study of Nutritional and Metabolic Parameters in 150 Patients. 1993;
113. Carvalho L De, Parise ER, Samuel D. Factors associated with nutritional status in liver transplant patients who survived the first year after transplantation. 2010;25:391–6.
114. Vugt JLA Van, Levolger S. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography – Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. 2016;(6):2277–92.
115. Tsien C, Shah SN, Mccullough AJ. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. :85–93.
116. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article : sarcopenia in cirrhosis – aetiology , implications and potential therapeutic interventions. 2016;765–77.
117. Jacas C, Doval E. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors In and Juan Co. :221–7.
118. Chr Y, Chazouill O, Poupon R, Chwalow J. Quality of Life in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *HEPATOLOGY*. 2004 40(2):489–94.
119. Arguedas MR, Delawrence TG, Mcguire BM. Influence of Hepatic Encephalopathy on Health-Related Quality of Life in Patients with Cirrhosis. 2003;48(8):1622–6.
120. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, Van Hoek B, Van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(11):982–9.

121. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(11):979-985.e1.
122. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009;29(9):1396–402.
123. Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones.* 2011;43(1):18–22.
124. Dong MH, Saab S. Complications of Cirrhosis. *Disease-a-Month.* 2008;54(7):445–56.
125. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2007;27(9):1194–201.
126. Sörös P, Böttcher J, Weissenborn K, Selberg O, Müller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: A cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):606–10.
127. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715–35.
128. Romeiro FG, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *World J Hepatol.* 2015;7(30):2940–54.
129. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in Cirrhosis: Contribution and Consequences of Sarcopenia on Metabolic and Clinical Responses. *Clin Liver Dis.* 2012;16(1):95–131.
130. Caregaro L, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1996 63:602–9.

131. Roubenoff R. Sarcopenia: Effects on Body Composition and Function. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(11):M1012–7.
132. Yende S, Iwashyna TJ, Angus DC. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol Med*. 2014 20(4):234–8.
133. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126–35.
134. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, Ebadi M, Ghosh S, Rose C, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018;12(4):377–86.
135. Cron DC, Friedman JF, Winder GS, Thelen AE, Derck JE, Fakhoury JW, et al. Depression and Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease Referred for Transplant Evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16(6):1805–11.
136. Saxton A, Velanovich V. Preoperative frailty and quality of life as predictors of postoperative complications. *Ann Surg*. 2011;253(6):1223–9.
137. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology*. 1999;30(3):655–64.
138. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, et al. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition*. 2002;18(3):229–34.
139. Knudsen AW, Krag A, Nordgaard-Lassen I, Frandsen E, Tofteng F, Mortensen C, et al. Effect of paracentesis on metabolic activity in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):601–9.
140. Naqvi IH, Mahmood K, Salekeen S, Akhter ST. Determining the frequency and severity of malnutrition and correlating it with the severity of liver cirrhosis. *Turkish J Gastroenterol*. 2013;24(5):415–22.

141. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485–521.
142. Shergill R, Syed W, Rizvi SA, Singh I. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. *World J Hepatol.* 2018;27(10):685–94.
143. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2017;7(4):340–57.
144. Les Ĩ, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1081–8.
145. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193–9.
146. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allaway A, Thapaliya S, Schulze JM, et al. Metabolic and molecular responses to leucine enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015 61(6):2018–29.
147. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285–94.
148. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):436–44.
149. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3330–46.
150. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(1):100–7.
151. NHANES. Anthropometry procedures manual. *Natl Heal Nutr examinatory Surv.* 2007 :1–102.

152. Tolonen H, Koponen P, Aromaa A, Conti S, Liv SG, Mark G, et al. Recommendations for the Health Examination Surveys in Europe. 2008.
153. Ιωάννης Μανιός. Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό και Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί και Βιοχημικοί Δείκτες. Broken Hill: Cyprus, 2006.
154. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. 916: p. i-viii, 1-149, backover
155. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540–5.
156. Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2530–9.
157. Kavouras SA, Maraki MI, Kollia M, Gioxari A, Jansen LT, Sidossis LS. Development, Reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults. *Sci Sport.* 2016;31(3):e47–53.
158. Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver Cirrhosis. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(5):683–9.
159. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44(4):823–35.
160. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423–9.
161. Berzigotti A, Garcia-tsoa G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 2011 54(2):555–61.

162. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-Related Effects on Disease Progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *Gastroenterology*. 2009;137(2):549–57.
163. Marot A, Henrion J, Knebel JF, Moreno C, Deltenre P. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and nonalcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):1–16.
164. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-530.
165. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, 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):1735–43.
166. Fernandes SA, Bassani L, Nunes FF, Aydos MED, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(1):19–27.
167. Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, Anastácio LR, Lima AS, Correia MITD. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2013;29(10):1252–8.
168. Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili A, Albanese C, et al. Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr*. 2003;22(6):553–9.
169. Maynard E. Decompensated Cirrhosis and Fluid Resuscitation. *Surg Clin North Am*. 2017;97(6):1419–24.
170. Parving HH, Ranek L, Lassen NA. Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977;37(7):643–8.
171. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1507–13.

172. Marcason W. Should Albumin and Prealbumin Be Used as Indicators for Malnutrition J Acad Nutr Diet. 2017;117(7):1144.
173. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. Nutrition. 2001;17(9):761–5.
174. Ferreira Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: Evidence of significant depletion even in mild disease. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(2):209–16.
175. Figueiredo FAF, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: Subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. J Gastroenterol. 2006;41(5):476–82.
176. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. Hepatol Res. 2013;43(12):1264–75.
177. Marr KJ, Shaheen AA, Lam L, Stapleton M, Burak K, Raman M. Nutritional status and the performance of multiple bedside tools for nutrition assessment among patients waiting for liver transplantation: A Canadian experience. Clin Nutr ESPEN. 2017 17:68–74.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΉ ΜΕΛΕΤΗ

Τίτλος Ερευνητικής Μελέτης: Αξιολόγηση κατάστασης θρέψης και λειτουργικής ικανότητας σε κιρρωτικούς ασθενείς.

Σκοπός της μελέτης: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της λειτουργικής και θρεπτικής κατάστασης κιρρωτικών ασθενών και η σύνδεση αυτών με την έκβαση της νόσου.

Συγκατάθεση Συμμετοχής:

Η συμμετοχή σας στην εργασία είναι εθελοντική. Είστε ελεύθερος-η να μην συναινέσετε ή να διακόψετε τη συμμετοχή σας όποτε το επιθυμείτε. Σας βεβαιώνουμε πως θα κρατηθεί μια άκρως εμπιστευτική στάση όσον αφορά την συλλογή, επεξεργασία και δημοσίευση των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν αυστηρά για ιατρικούς και ερευνητικούς σκοπούς.

Σας ευχαριστούμε για την συμμετοχή σας , η υπογραφή σας παρακάτω αποδεικνύει ότι όλη η έρευνα πραγματοποιήθηκε με την συναίνεση σας .

1) Εγώ, ο/η υπογραφόμενος/η, κατανοώ τις παραπάνω εξηγήσεις και δίνω τη συναίνεσή μου για την εθελοντική συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή.

2) Η ηλικία μου είναι ετών. Η ημερομηνία γέννησής μου είναι/..../19.... Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Υπογραφή συμμετέχων/ουσα

Ημερομηνία:

Παρακαλώ μην διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μας για οποιοσδήποτε διευκρινήσεις ή απορίες έχετε όσον αφορά τη φύση της έρευνας στα παρακάτω τηλέφωνα & e-mail αντίστοιχα:

Φοιτητής: Κωνσταντίνος Μποζίνης, τηλ. : 6987258572, mail : konmpoz@yahoo.gr

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 ΒΑΣΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ 1- BASELINE ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Βασικά δημογραφικά στοιχεία:

• Φύλο

- Άνδρας
 Γυναίκα

• Ηλικία:

• Ιστορικό καπνίσματος

- Καπνιστής Χρόνια:..... Τσιγάρα/ημέρα:.....
 Πρώην καπνιστής
 Δεν έχει καπνίσει ποτέ

• Επίπεδο εκπαίδευσης

- Κανένα / απόφοιτος δημοτικού
 Γυμνάσιο / Λύκειο
 ΤΕΙ / Πανεπιστήμιο

• Οικογενειακή κατάσταση

- Άγαμος
 Παντρεμένος/ Συζώντας με σύντροφο
 Χωρισμένος/Διαζευγμένος
 Χήρος

Διαμένετε:

- Μόνος
 Με σύζυγο/σύντροφο
 Με παιδί μικρότερο από 18 ετών
 Με κάποιον άλλο

Επαγγελματική κατάσταση:

- Πλήρους απασχόλησης
 Μερικής απασχόλησης
 Άνεργος/Οικιακά/Φοιτητής
 Συνταξιούχος
 Ανάπηρος

Οικονομική κατάσταση (Κατά δήλωση του ασθενούς).

- Καλή
 Ικανοποιητική
 Μέτρια
 Κακή

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ LDUST

Questions	A	B	C
How have you been eating recently?	Normal/Fine or Trying to eat less than normal	Eating less than normal for 1 month or less or I don't know	Eating less than normal for more than 1 month
In the last year have you lost any weight?	No or Yes, but have been trying to lose weight	Yes, a little weight or I don't know	Yes, a lot of weight
Have you noticed and loss of body fat or thinning of your arms or legs?	No	Yes, a little or I don't know	Yes, a lot
Have you noticed and muscle loss from your face, legs or shoulders?	No	Yes, a little or I don't know	Yes, a lot
Have you got any swelling or fluid in your abdomen or legs?	No, no fluid	Yes, Some fluid or I don't know	Yes, a lot of fluid
Are you able to carry out your normal daily activities? (Cooking, cleaning, shopping)	Yes, no limits on my daily activities	No, occasionally I am unable to do my normal daily activities because I am too tired, or weak or I don't know	No, I am frequently unable to do my normal daily activities because I am too tired or weak
	5 or more 'A' answers = No undernutrition identified	2 or more 'B' or 'C' answers = Undernutrition identified Refer for nutritional assessment	

Fig. 2. Liver Disease Undernutrition Screening tool. Adapted from Booi et al. [5].

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ RFH-GA

RFH Global Assessment Data Collection Form

Patient Identification

Age years

Sex male / female

CLINICAL INFORMATION

Diagnosis

Anorexia absent / mild / moderate / severe

Nausea absent / mild / moderate / severe

Vomiting absent / mild / moderate / severe

Difficulty in mastication absent / mild / moderate / severe

Dysphagia absent / mild / moderate / severe

Indigestion absent / mild / moderate / severe

Food-related abdominal pain absent / mild / moderate / severe

Bowel frequency times daily

Stool consistency / colour

Infections yes / no dates

Renal dysfunction absent / mild / moderate / severe

Hepatic encephalopathy absent / mild / moderate / severe

GI tract bleeding absent / mild / moderate / severe

Weight loss / gain kg, % change kg/month

Physical activity working as usual

working sub-optimally

ambulatory ..

bedridden ...

Fatigue absent / mild / moderate / severe

DIETARY INTAKE

Appetite good / fair / poor

Early satiety absent / mild / moderate / severe

Taste changes absent / mild / moderate / severe

Recent dietary intake

Estimated requirementskcal

Dietary restrictions

Nutritional supplements oral / enteral / parenteral

Dietary intake adequate / inadequate / negligible

PHYSICAL STATUS

Subcutaneous fat stores	good	/	fair	/	poor		
Muscle wasting	absent	/	mild	/	moderate	/	severe
Peripheral oedema	absent	/	mild	/	moderate	/	severe
Ascites	absent	/	mild	/	moderate	/	severe

ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS

Height	m
Weight	kg
Estimated dry weight	kg
BMI (dry weight)	kg/m ²
MAC	cm
TSF	mm
MAMC	cm
MAMC 5 th % ile	cm
MAMC in relation to 5 th % ile	above / below	

SUMMARY

BMI:	≥20	<20	
MAMC:	≥5 th % ile	<5 th % ile	
Dietary intake:	adequate	inadequate	negligible

Refer to algorithm

Interim nutritional category:

Adequately nourished
Moderately malnourished (or suspected to be)
Severely malnourished

Subjective override:

None / decrease / increase

Global nutritional category:

Adequately nourished
Moderately malnourished (or suspected to be)
Severely malnourished

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5 ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΡΑΩ

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

▪ Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

▪ Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;
Όχι → **προχωρήστε στην ενότητα 2**

Ναι Πόσες μέρες; _____ (1)

– Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας(2)

– Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(3)
όρθια/ος		(4)
σε κίνηση		(5)
μεταφέροντας βάρος		(6)
Συνολικός χρόνος εργασίας		

– Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνησή σας **από και προς** τη δουλειά σας αυτές τις μέρες; _____ λεπτά/ ημέρα (7)

– **Εκ του οποίου χρόνου** πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(8)
β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) **την ημέρα**:
– κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)
- είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)
- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες **συνολικά** καταναλώσατε:
– για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)
- για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)
- για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες **συνολικά**:
- | | Ώρες/ εβδομάδα | |
|--|----------------|------|
| χορέψατε σε club ή/και bar; | | (15) |
| ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά; | | (16) |
| περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά): | | (17) |
- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;
Ναι Όχι
- Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες **συνολικά** τις τελευταίες 7 μέρες:
- | | Ώρες/ εβδομάδα | |
|--|----------------|------|
| | | (18) |
| | | (19) |
| | | (20) |

- Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε **μόνο ένα**):

Μοτοσικλέτα Ι.Χ. Περπατώντας Ποδήλατο
Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) Ταξί

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΑΝΑΚΛΗΣΗΣ 24ΩΡΟΥ

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ (2^η μέρα)

<u>Πρωινό</u> Ωρα:		Γάλα: Γιαούρτι: Τυριά: Μοσχάρι: Χοιρινό Ψάρι:
<u>Πρόγευμα</u> Ωρα:		Κοτόπουλο: Γλυκά: Σοκολάτα: Μπισκότα: Κέικ:
<u>Μεσημεριανό</u> Ωρα:		Παγωτά: Ζάχαρη: Τηγανιτά: Ζυμαρικά: Ρύζι: Πατάτες:
<u>Απογευματινό</u> Ωρα:		Σαλάτες: Φρούτα: Ταβέρνα/ Ψησταριά: Πιτσαρία/ Τυρόπιτα κλπ:
<u>Βραδινό</u> Ωρα:		Πίτα/ Σουβλάκι: Λάδι Μαγειρικής: Βιτάμ: Ψωμί:
<u>Πριν Κατάκλιση</u> Ωρα:		Αναψυκτικά: Νερό: Αλκοόλ: Units/ Week

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 7 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Ανθρωπομετρία:

Υψος (Μέτρα): _____
 Παρόν σωματικό βάρος (κιλά): _____
 Βάρος πριν 3 μήνες (+/- 2 εβδομάδες): _____
 Βάρος πριν 6 μήνες (+/- 2 εβδομάδες): _____
 Σύνηθες βάρος προ νόσου: _____

Πηγή πληροφόρησης

Μέτρηση	Ασθενής
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ΔΜΣ:

Απώλεια βάρους στους 3 μήνες:

Απώλεια βάρους στους 6 μήνες:

Λειτουργική κατάσταση:

Χειροδυναμομέτρηση:

Δεξί χέρι	Αριστερό χέρι
1 ^η μέτρηση: ____ kg	1 ^η μέτρηση: ____ kg
2 ^η μέτρηση: ____ kg	2 ^η μέτρηση: ____ kg

TUG test: _____ sec

Gait Speed (4m): _____ sec Gait Speed (m/sec): _____ m/sec

SPPB

Δοκιμασία καθισμάτων (sec)	Δοκιμασία ισορροπίας (sec. max 10)			Δοκιμασία βάρδισης 2.44m (sec) Gait speed 4m (sec)*2.44/4
	1	2	3	
0 = ανίκανος να πραγματοποιήσει το τεστ 1 = >16.7sec 2 = 16.6 -13.7 sec 3 = 13.6 – 11.2 sec 4 = <11.1 sec	0 = Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση του τεστ 1 = θέση 1 για 10sec και <10sec: θέση 2 2 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec 3 = θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec 4 = θέση 3 για 10sec			0 = μη πραγματοποίηση του τεστ 1 = >5.7sec 2 = 4.1 – 6.5 sec 3 = 3.2 – 4.0 sec 4 = <3.1 sec
	Foot Together 	Semi Tandem 	Full Tandem 	

Total SPPB score:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 8 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ

Δοκιμασία	Τιμή	Ημερομηνία εξέτασης αίματος									
Χολερυθρίνη ορού (mg/l)											
Κρεατινίνη ορού (mg/l)											
INR											
Αλβουμίνη ορού (g/dl)											
Χρόνος Προθρομβίνης (PT)											

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 9 ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΛΙΠΟΜΕΤΡΗΣΗΣ

ΣΥΝΟΛΙΚΑ

Kg :
% Fat :
Muscle (Kg) :
Bone (Kg) :
% Water :
Visceral Fat Index

ΔΕΞΙ ΧΕΡΙ

% Fat :
Muscle (Kg) :
% Water :

ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΧΕΡΙ

% Fat :
Muscle (Kg) :
% Water :

ΔΕΞΙ ΠΟΔΙ

% Fat :
Muscle (Kg) :
% Water :

ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΠΟΔΙ

% Fat :
Muscle (Kg) :
% Water :

ΚΟΡΜΟΣ

% Fat :
Muscle (Kg) :
% Water :