



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarskiego
I Oddział Chorób Zakaźnych, WSS. im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu,
Koszarowa 5

Lek. Iwona Orłowska

**STAN ODŻYWIENIA PACJENTÓW ZAKAŻONYCH
HCV KWALIFIKOWANYCH DO LECZENIA
PRZECIWWIRUSOWEGO.**

Rozprawa doktorska

PROMOTOR: PROF. ZW. DR HAB. N. MED.

KRZYSZTOF SIMON

Wrocław 2023

Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi, prof. dr hab. n.med. Krzysztofowi Simon za opiekę naukową, wsparcie, cenne rady, jak również za bycie moim przewodnikiem w karierze lekarskiej i zaszczepienie we mnie miłości do endoskopii.

Dziękuję moim Rodzicom, którzy wspierają mnie każdego dnia.

W szczególności chciałabym podziękować mojemu bratu Pawłowi, bez którego nie powstałoby opracowanie statystyczne.

Niniejszą rozprawę dedykuję mojej córce Ritce:

„ZAWSZE WYDAJE SIĘ, ŻE COŚ JEST NIEMOŻLIWE, DOPÓKI NIE ZOSTANIE TO ZROBIONE.”

NELSON MANDELA

Spis treści:

1. Wstęp	5
1.1 Epidemiologia zakażeń HCV w Polsce	5
1.2 Obraz kliniczny zakażenia HCV.....	6
1.3 Leczenie zakażenia HCV w Polsce.....	8
1.3.1 Zalecenia ogólne.....	8
1.3.2 Ocena włóknienia wątroby.....	8
1.3.3 Rekomendowane leki.....	9
1.3.4 Ocena skuteczności leczenia	10
1.4 Niedożywienie białkowo- kaloryczne.....	11
1.4.1 Definicja.....	11
1.4.2 Etiologia.....	11
1.4.3 Niedożywienie białkowo- kaloryczne u osób z zaawansowanymi chorobami wątroby, w tym marskością wątroby	12
1.5 Sarkopenia.....	12
1.5.1 Definicja.....	12
1.5.2 Sarkopenia pierwotna i wtórna	13
1.5.3 Otyłość sarkopeniczna.....	14
1.6 Przyczyny niedożywienia białkowo- kalorycznego i sarkopenii	14
1.7 Diagnostyka niedożywienia i sarkopenii	18
1.7.1 Skala NRS 2002, Skala SGA	22
1.7.2 Badania obrazowe- Tomografia komputerowa, MRI	23
1.7.3 Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska DEXA	24
1.7.4 Bioimpedancja elektryczna	24
1.7.5 Badanie siły uścisku ręki	28
1.7.6 Badanie antropometryczne.....	28
1.8 Konsekwencje niedożywienia i sarkopenii.....	29
1.9 Zasady zapobiegania i leczenia sarkopenii w kontekście chorób wątroby.....	31
2. Cel pracy	33
3. Materiał i metody	34
3.1 Charakterystyka grupy badanej	34
3.2 Przebieg badania.....	34
3.3 Analiza statystyczna	37
4. Wyniki	38
4.1 Ocena skuteczności leczenia.....	38
4.2 Wielochorobowość grupy badanej.....	41
4.3 Porównanie grupy z niskim i wysokim włóknieniem wątroby	42
4.4 Charakterystyka pacjentów z sarkopenią, niedożywieniem, niską masą mięśniową i niską siłą mięśniową	46

4.4.1	Częstość występowania sarkopenii i charakterystyka pacjentów z sarkopenią.....	46
4.4.2	Częstość występowania niedożywienia i charakterystyka pacjentów z niedożywieniem.....	48
4.4.3	Częstość występowania niskiej masy mięśniowej i charakterystyka pacjentów z miopenią.....	50
4.4.4	Częstość występowania niskiej siły mięśniowej i charakterystyka pacjentów z dynapenią.....	53
4.5	<i>Skala NRS 2002, SGA, ryzyko niedożywienia według BMI.....</i>	<i>55</i>
5.	Omówienie wyników badań i dyskusja.....	57
5.1	<i>Skuteczność leczenia.....</i>	<i>57</i>
5.2	<i>Wielochorobowość grupy z niskim i wysokim włóknieniem wątroby.....</i>	<i>59</i>
5.3	<i>Porównanie wskaźników antropometrycznych, wyników badań bioimpedancji elektrycznej oraz badań biochemicznych w grupach z niskim i wysokim włóknieniem wątroby.....</i>	<i>61</i>
5.4	<i>Sarkopenia.....</i>	<i>64</i>
5.5	<i>Niedożywienie.....</i>	<i>69</i>
5.6	<i>Niska siła i masa mięśniowa.....</i>	<i>70</i>
5.7	<i>Skala NRS 2002, SGA, ryzyko niedożywienia wg BMI.....</i>	<i>72</i>
5.8	<i>Kąt fazowy.....</i>	<i>73</i>
6.	Ograniczenia pracy.....	75
7.	Wnioski.....	75
8.	Piśmiennictwo.....	76
9.	Streszczenie w j. polskim i angielskim.....	93
10.	Wykaz tabel, wykresów, rycin.....	98
11.	Załączniki.....	100
12.	Wykaz skrótów użytych w pracy.....	103

1. WSTĘP

1.1 EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ HCV W POLSCE

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, hepatitis C virus) został zidentyfikowany w 1989 roku. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) mniej niż 1% światowej populacji tj. ok. 56 mln ludzi żyje z aktywnym zakażeniem HCV (czyli wykrywalnym HCV RNA we krwi).

Zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW t. C) są rejestrowane w Polsce jako odrębna jednostka chorobowa od 1997 r. notując rocznie od około 800 do prawie 5 tysięcy przypadków, przy czym na początku rejestracji połowa zgłoszeń pochodziła ze stacji krwiodawstwa¹⁻⁴.

Według ostatnich badań epidemiologicznych w Polsce, odsetek czynnie zakażonych wirusem HCV wynosi ok. 0,4%, co odpowiada ok. 150- 164 tys. osób zakażonych, a przeciwciała anty HCV są wykrywalne u 0,9- 1,1% polskiej populacji (400 tys. osób). Większość z nich nie jest świadoma zakażenia⁵.

W Polsce w latach 2015-2021 obserwuje się spadek liczby nowo rozpoznanych zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Dla porównania w 2016 r. było 4 277 zachorowań, w 2020 r. tylko 945 przypadków. Mniejsza liczba wykrywanych przypadków WZW t. C może mieć związek z pandemią COVID-19 i gorszą dostępnością do lekarzy specjalistów chorób zakaźnych, a co za tym idzie z diagnostyką.

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność /100 tys. ludności
2015	4285	11,14
2016	4277	11,13
2017	3932	10,23
2018	3441	8,96
2019	3279	8,72
2020	945	2,46
2021	1 232	3,21
2022	2492	6,3

Tabela 1 Liczba zachorowań i zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w latach 2015-2020. Na podstawie <http://www.hcv.pzh.gov.pl/>

Główna przyczyna zakażeń HCV w Polsce wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP- PZH) ma związek z wykonywaniem

zabiegów medycznych. Do roku 1993, aktualnie wyeliminowanym, istotnym czynnikiem ryzyka zakażeń HCV było przetaczanie krwi lub preparatów krwiopochodnych.

Aktualnie najbardziej rozpowszechnionymi drogami szerzenia się zakażenia HCV w Polsce są zabiegi medyczne przebiegające z naruszeniem ciągłości tkanek wykonywane bez zachowania zasad aseptyki i antyseptyki, wielokrotne stosowanie sprzętu przeznaczonego do jednokrotnego użytku lub niewłaściwa sterylizacja sprzętu medycznego oraz stosowanie narkotyków we wstrzyknięciach, szczególnie dzielenie się sprzętem do iniekcji ²⁻⁴.

Istnieje 6 głównych genotypów, różniących się wrażliwością na leki przeciwwirusowe. W Polsce dominuje genotyp 1b (82%) oraz genotyp 3 (11,3%). Rzadko rozpoznaje się zakażenie genotypem 4 (3,5%) i genotypem 1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 rozpoznawane są sporadycznie ^{6,7}.

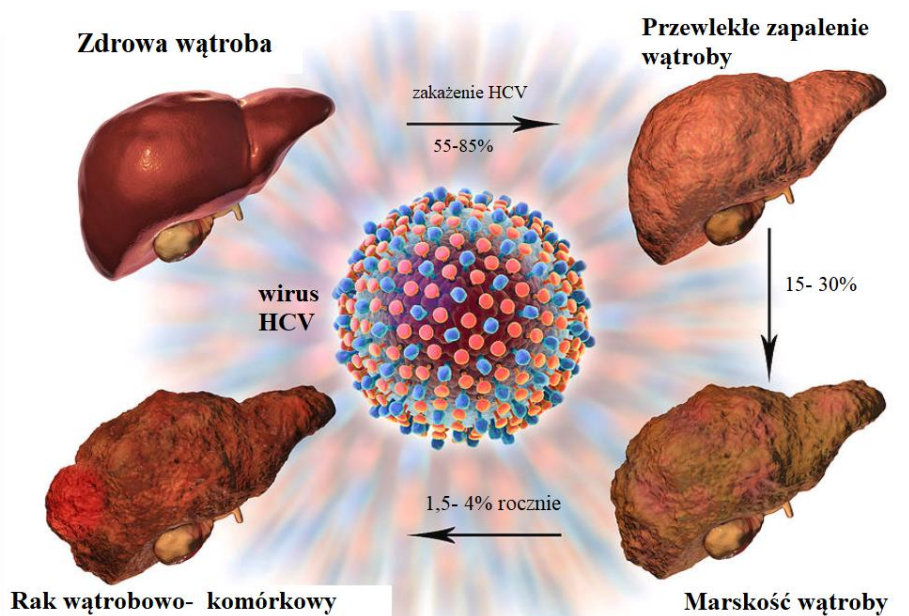
1.2 OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻENIA HCV

Wirus HCV należący do rodziny Flaviviridae, posiada jednoniciowe RNA, a człowiek jest jedynym rezerwuarem ^{1,8}.

Wirus przenosi się drogą krwiopochodną – w kontakcie bezpośrednim (kontakt z krwią osoby zakażonej HCV) lub pośrednim (np. kontakt z narzędziami zanieczyszczonymi krwią osoby zakażonej HCV), lub okazjonalnie drogą płciową; możliwe jest zakażenie okołoporodowe (nie ma wiarygodnych informacji dotyczącej transmisji HCV przez łożysko). Okres wylegania zakażenia HCV wynosi 15–160 dni (śr. 50).

Wyróżnia się dwie postaci wirusowego zapalenia wątroby typu C - ostrą oraz przewlekłą. Uważa się, że w ok. 15–45 % przypadków dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa HCV, a w pozostałych przypadkach, czynne zakażenie HCV ujawnia się po wielu latach, najczęściej na etapie zaawansowanego włóknienia wątroby ¹.

Ryzyko progresji zmian w wątrobie zależy m.in. od płci męskiej, wieku w momencie zakażenia, czasu trwania zakażenia, genotypu wirusa, wskaźnika BMI, chorób współistniejących, zachowań zdrowotnych (spożywanie alkoholu, insulinooporności, stłuszczenia wątroby itp.) czy koinfekcji HBV i HIV. Po ok. 20 latach trwania choroby u 15-30% chorych rozwija się marskość wątroby, a u 1,5-4 % pacjentów z marskością co roku dochodzi do rozwoju raka wątrobowokomórkowego ^{1,6}.



Rycina 1 Progresa zmian w wątrobie po zakażeniu HCV na podstawie <https://sciencephotogallery.com/featured/4-stages-of-liver-disease-in-hepatitis-c-kateryna-konscience-photo-library.html> w modyfikacji własnej

Do kluczowych powikłań marskości wątroby należą: nadciśnienie wrotne i jego konsekwencje: żylaki przełyku i żołądka, gastro-enteropatia, wodobrzusze, krwawienia z przewodu pokarmowego, cholestaza, żółtaczka, encefalopatia wątrobowa, niedożywienie białkowo- kaloryczne, sarkopenia, zespół wątrobowo- nerkowy, zespół wątrobowo- sercowy, zespół wątrobowo- płucny, zaburzenia wchłaniania i metabolizmu licznych leków oraz szereg innych powikłań ¹. Z zakażeniem bardzo często na podłożu immunologicznym jest związana krioglobulinemia mieszana, porfiria skórna późna, niedoczynność tarczycy czy szereg chłoniaków. W tabeli 2. przedstawiono manifestacje pozawątrobowe.

Manifestacje pozawątrobowe zakażenia HCV

Skórne	Hematologiczne	Neurologiczne	Reumatologiczne	Ogólnonarządowe, ogólnoustrojowe
Liszaj płaski	Krioglobulinemia	Zmęczenie	Bóle i zapalenie stawów	Cukrzyca t. II lub insulinooporność
Porfiria skórna późna	Szpiczak mnogi	Neuropatia obwodowa	Fibriomalgia	Błoniasto-rozplamowe
Łuszczyca	Immunologiczna plamica	Zapalenie naczyń mózgowia	Choroba Behçeta	zapalenie nerek
Leukoklastyczne zapalenie naczyń	małopłytkowa		Zespół Raynauda	Kardiomiopatia
Plamica uniesiona	Chłoniaki		Zespół Sjögrena	Idiopatyczne włóknienie płuc
Świąd	nieziarnicze		Toczeń rumieniowaty układowy	Niedoczynność tarczycy
Rumień guzowaty i wielopostaciowy	Makroglobulinemia Waldenströma			
Owrzodzenie rogówki				
Bielactwo				

Tabela 2 Pozawątrobowe manifestacje HCV- pewne i wysoce prawdopodobne- opracowanie własne ^{1,9,10}.

1.3 LECZENIE ZAKAŻENIA HCV W POLSCE

1.3.1 ZALECENIA OGÓLNE

Aktualnie zakażenie HCV nie stanowi już istotnego problemu zdrowotnego, o ile zostanie wykryte na odpowiednio wczesnym etapie. Prawdziwym przełomem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C było wprowadzenie terapii DAA (leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, z ang. direct-acting antivirals), które obecnie wykazują wysoki profil bezpieczeństwa oraz skuteczności, sięgający blisko 100%, niezależnie od stanu zaawansowania choroby, dobrą tolerancję przez pacjentów (znikome działania niepożądane, schematy często jednotabletkowe stosowane doustnie, relatywnie krótki czas leczenia, tj. 8-24 tygodnie) ^{11,12}.

Leczenie zakażenia HCV ma na celu eradykację wirusa, a w konsekwencji zatrzymanie się lub cofnięcie procesów zapalno-degeneracyjnych oraz włóknienia w wątrobie, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego oraz eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń ⁶.

Terapia powinna być wdrożona jak najszybciej. Aktualnie leczenie HCV w Polsce realizowane jest w ramach programów terapeutycznych Ministerstwa Zdrowia (MZ) i prowadzone w dedykowanych ośrodkach. Aby zakwalifikować pacjenta do programu lekowego i dobrać odpowiedni schemat terapeutyczny, należy ocenić stan zdrowia chorego, w tym choroby współistniejące, przyjmowane leki, czynne uzależnienia, ciążę, wykonać USG jamy brzusznej, ocenić stan zaawansowania włóknienia wątroby najlepiej technikami nieinwazyjnymi, ewentualne powikłania choroby wątroby oraz potwierdzić aktywność replikacyjną wirusa [obecny HCV RNA met. PCR (ang. Polymerase Chain Reaction, reakcja łańcuchowa polimerazy)] i genotyp wirusa, choć przy lekach pangenotypowych nie jest to obecnie bezwzględnie potrzebne ^{6,13}.

1.3.2 OCENA WŁÓKNIENIA WĄTROBY

Zaawansowanie włóknienia wątroby powinno być oszacowane według 5-stopniowej skali od 0 do 4, za pomocą elastografii (TE – Transient Elastography, ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse, SWE – Shear Wave Elastography) lub biopsji wątroby. Elastografia, np. elastografia metodą FibroScan jest badaniem nieinwazyjnym, które dostarcza dokładne i powtarzalne dane w zakresie oceny sztywności (włóknienia) wątroby, wyrażonej w kPa. Jest alternatywą dla biopsji wątroby, która wciąż pozostaje „złotym standardem” w ocenie uszkodzenia tego narządu. W przypadku podejrzenia niezgodności wyniku badania nieinwazyjnego ze stanem klinicznym chorego, rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań nieinwazyjnych lub podejrzenia nakładania się chorób wątroby o innej etiologii, zaleca się wykonanie biopsji wątroby, której wynik ma znaczenie rozstrzygające ⁶.

W 2017 r. podstawowym kryterium determinującym wybór leku było badanie genotypu HCV, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualne wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne. Aktualnie pojawienie się leków pangenotypowych powoduje, iż ocena genotypu wirusa jest zbędna, aczkolwiek nadal jest wymagana przez program terapeutyczny MZ.

Klasy leków DAA	Leki
Inhibitory NS3 (proteazy)	Glekaprewir (GLE)
	Grazoprewir (GZR)
	Parytaprewir (PTV)
	Woksylaprewir (VOX)
Inhibitory NS5B (polimerazy)	Dazabuwir (DSV)
	Sofosbuwir (SOF)
Inhibitory NS5A	Daklataswir (DCV)
	Elbaswir (EBR)
	Ledipaswir (LDV)
	Ombitaswir (OBV)
	Pibrentaswir (PIB)
	Welpataswir (VEL)

Tabela 3 Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) stosowane w leczeniu przewlekłego WZW typu C, na podstawie <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.3.#74198>

W tabeli 4 przedstawiono wybór leku DAA i długość terapii w zależności od genotypu, zaawansowania choroby wątroby oraz ewentualnych wcześniejszych niepowodzeń terapeutycznych według najnowszych rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV.

Terapia pangenotypowa						
	Wcześniej nieleczeni/ nie skutecznie leczeni PegIFNa	Niepowodzenie terapii lekami DAA	Marskość wątroby CTP A	Marskość wątroby CTP B, C	Dzieci	Uwagi
GLE/PIB 1x 3 tabl.	8 tyg. ¹	8/12 tyg. ⁵	12 tyg. ²	Nie zalecany	≥ 3 lat	Można stosować przy eGFR < 30 mL/min/1,73 m ² i u osób dializowanych ^{6*}
SOF/VEL 1x1 tabl.	12 tyg.	24 tyg.	12 tyg.	24 tyg. ³	≥ 3 lat	
SOF/VEL/ VOX 1x1 tabl.	8 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	Nie zalecany		
Terapia genotypowo swoista						
SOF/LDV 1x1 tabl.	12 tyg. ⁴	12 tyg. ⁵	24 tyg. ²	Nie zalecany	≥3 lat ⁷	Genotyp 1, 4, 5, 6
GZR/EBR 1x1 tabl.	12 tyg.	12 tyg. ⁵	12 tyg.	Nie zalecany	≥12 lat 30kg ⁷	Genotyp 1, 4
GLE/PIB- glekaprewir/pibrentaswir, SOF/VEL- sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL/VOX- sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir, SOF/LDV- sofosbuwir/ledipaswir, GZR/EBR- grazoprewir + elbaswir, CTP- skala Childa-Turcotte'a-Pugha						
*Chorzy z eGFR ≥30 mL/min/1,73 m ² powinni być leczeni zgodnie z ogólnymi zasadami terapii zakażeń HCV						
1. oraz nieskutecznie leczeni PegIFNa + RBV ± SOF lub SOF + RBV						
2. oraz po zabiegu przeszczepienia wątroby						
3. oraz z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A), ale z wcześniejszymi epizodami dekomensacji						
4. może być skrócona do 8 tygodni, jeśli u zakażonych genotypem 1b zaawansowanie włóknienia wątroby nie przekracza F2						
5. Zakażeni po nieskutecznej terapii DAA mogą być leczeni ze skutecznością przekraczającą 90% alternatywną terapią bezinterferonową co potwierdzono zarówno w odniesieniu do terapii genotypowo swoistych jak i pangenotypowych. Jednak optymalną opcją terapeutyczną w takiej sytuacji jest SOF/VEL/VOX						
6. wyłącznie zakażonych GT1 lub GT4						
7. U dzieci zalecane są terapie pangenotypowe						

Tabela 4 Aktualnie rekomendowane leki w leczeniu zakażenia HCV na podstawie rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2023, opracowanie własne ⁵.

1.3.4 OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

U >95% chorych (w niektórych podgrupach do 100%) uzyskuje się eliminację wirusa HCV. W celu oceny skuteczności leczenia, oznacza się wiremę HCV RNA lub antygen rdzeniowy HCVcAg w surowicy krwi po upływie minimum 12 tygodni od zakończenia terapii. W przypadku ujemnego wyniku nazywamy to trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR ang. sustained virological response). Ocena HCV RNA w trakcie trwania leczenia jest nieprzydatna w praktyce lekarskiej, z uwagi na krótki czas stosowania leków. Badanie wykonane bezpośrednio po zakończeniu leczenia nie mówi nam jednoznacznie o skuteczności terapii, ponieważ nawet przy detekcji wirusa HCV, po 12 tygodniach u pewnego odsetka obserwuje się eliminację zakażenia HCV ^{6,14}. Oznaczenie wiremii HCV RNA powtarza się po 24 tygodniach od zakończenia terapii jedynie w przypadku wątpliwego wyniku po 12 tygodniach ^{6,15} oraz systematycznie w określonych odstępach czasu u pacjentów z tzw. grup ryzyka z uwagi na możliwość reinfekcji.

1.4.1 DEFINICJA

Według definicji zaproponowanej przez ESPEN (ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) *niedożywienie to stan wynikający z braku wchłaniania lub braku spożycia substancji żywieniowych, prowadzący do zmiany składu ciała, upośledzenia fizycznej i mentalnej funkcji organizmu oraz wpływający niekorzystnie na wynik leczenia choroby podstawowej* ^{16,17}. Skutkiem krańcowego niedożywienia organizmu jest wyniszczenie, które objawia się znacznym spadkiem ciężaru ciała w wyniku utraty podskórnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia masy mięśni ^{18,19}.

1.4.2 ETIOLOGIA

Wyróżnia się cztery etapy niedożywienia:

- **Etap 1:** Do organizmu dostarczana jest niewystarczająca ilość składników odżywczych spowodowana ich małą podażą, nadmierną utratą lub zaburzeniami przemiany bądź zwiększonym zapotrzebowaniem na nie.
- **Etap 2:** Następuje wyczerpanie zapasów ustrojowych.
- **Etap 3:** Dochodzi do zaburzenia procesów fizjologicznych i biochemicznych, pojawiają się nieznaczne objawy niedożywienia
- **Etap 4:** Pojawiają się widoczne objawy niedożywienia, z towarzyszącymi zmianami narządowymi.

W dużym uproszczeniu, jeśli spożywany pokarm nie zapewnia wystarczającej podaży energii, białka i innych składników odżywczych, organizm we własnym zakresie próbuje zabezpieczyć te potrzeby, czerpiąc energię z rozpadu własnych tkanek. W ten sposób dochodzi do niedożywienia a w konsekwencji - do wyniszczenia.

Niedożywienie obserwuje się nie tylko z powodu niedostatecznej podaży składników odżywczych. Może do niego dojść także na skutek wielu chorób, m.in.: przewlekłych chorób zakaźnych, a takim jest przewlekle zakażenie HCV z całym szerokim spektrum swoich manifestacji wątrobowych i pozawątrobowych, łącznie z marskością i pierwotnym rakiem wątroby, innych chorób nowotworowych, chorób nerek, złożonych zespołów neurologicznych, chorób trzustki oraz chorób narządów ruchu, przewodu pokarmowego w tym zespole złego wchłaniania.

Dla najlepszego zobrazowania niedożywienia w przewlekłej chorobie wątroby używa się pojęcia niedożywienie białkowo-kaloryczne (PEM, ang. Protein Energy Malnutrition) ²⁰.

1.4.3 NIEDOŻYWIENIE BIAŁKOWO- KALORYCZNE U OSÓB Z ZAAWANSOWANYMI CHOROBAMI WĄTROBY, W TYM MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Częstość występowania niedożywienia u pacjentów z marskością wątroby według dostępnych publikacji naukowych, charakteryzujące się utratą beztłuszczowej masy ciała i ubytkiem masy mięśni szkieletowych, szacuje się od 20% do 60% ²¹⁻²³, co potencjalnie może wpłynąć na metabolizm i dystrybucję narządową szeregu leków, a więc na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

Niedożywienie pogłębia się wraz z niewydolnością wątroby. Podczas, gdy niedożywienie może być niezauważone u osób z wyrównaną marskością wątroby, bardzo łatwo rozpoznać je u pacjentów z zdekompensowaną marskością wątroby ¹⁶.

PEM w marskości wątroby polega na ubytku masy mięśniowej i tłuszczowej. Utrata mięśni szkieletowych koreluje ze skalą Childa-Turcotte'a-Pugha i rozwojem shuntów wrotno-systemowych ^{24,25}. U kobiet częściej dochodzi do utraty tkanki tłuszczowej podczas gdy mężczyźni szybciej rozwijają zanik tkanki mięśniowej ^{16,25,26}.

1.5 SARKOPENIA

1.5.1 DEFINICJA

Nieodłącznym elementem procesu dorastania i starzenia się człowieka są zmiany w kompozycji ciała.

W 1988 r. po raz pierwszy Irwin Rosenberg użył terminu „sarkopenia”. Zauważył on związek między spadkiem masy mięśniowej a wiekiem. Nazwa sarkopenia wywodzi się z języka greckiego, gdzie „sarx” znaczy ciało, a „penia” – utrata.

Rosenberg uważał, że starzenie się związane jest ze zwiększonym ubytkiem masy mięśniowej, które wpływają negatywnie na liczne aspekty związane ze zdrowiem i sprawnością ludzi ^{27,28}.

W ciągu ostatnich 30 lat powstało wiele publikacji naukowych, w których udowodniono, że sarkopenia to nie tylko utrata masy mięśniowej związana ze starzeniem się, ale również utrata siły mięśniowej. Sarkopenia ma negatywny wpływ na przebieg wielu chorób przewlekłych, a także jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia niepełnosprawności, a nawet zgonu. ^{27,29}. W 2010 roku Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii u Osób Starszych (ang. European Working Group for Sarcopenia in Older People (EWGSOP)) po raz pierwszy opublikowała kryteria diagnostyczne sarkopenii, wyznaczając przy tym kierunek badań nad tym zagadnieniem ³⁰. Zmodyfikowano definicję sarkopenii jako związanego z wiekiem zespołu uogólnionej i progresywnej utraty mięśni szkieletowych i ich siły, któremu

towarzyszy ryzyko fizycznej niesprawności, złej jakości życia a nawet śmierci^{31,32}. Cztery lata później Azjatycka Grupa Robocza ds. Sarkopenii (AWGS ang. Asian Working Group for Sarcopenia) opublikowała podobne wytyczne, uwzględniając specyfikę lokalnej populacji³³. Działania te stały się kamieniem milowym dalszych badań nad sarkopenią, które pozwoliły w roku 2016 r. sklasyfikować sarkopenię jako nową jednostkę chorobową w ICD-10-CM (M62.84). To był ważny krok, podobnie jak uznanie dużo wcześniej osteoporozy jako nowej jednostki chorobowej^{34,35}.

Najnowsze wytyczne, które zostały opublikowane przez EWGSOP w 2019 roku definiują sarkopenię jako uogólnione i postępujące zaburzenie dotyczące mięśni szkieletowych prowadzące do wystąpienia niekorzystnych następstw klinicznych, uznając za najistotniejszy ubytek siły, a nie masy mięśni³⁶.

1.5.2 SARKOPENIA PIERWOTNA I WTÓRNA

W 2010 roku EWGSOP zaproponowała podział sarkopenii na sarkopenię pierwotną i wtórną.

SARKOPENIA PIERWOTNA rozpatrywana jest jako zespół geriatryczny, który jest ściśle związany z wiekiem. Zespoły geriatryczne to problemy kliniczne, które występują u osób w zaawansowanym wieku i nie są sklasyfikowane jako „klasyczne choroby” związane z dysfunkcją konkretnego układu narządów. Do powszechnie poznanych zespołów geriatrycznych należą: nietrzymanie moczu, niedożywienie, otępienie, majaczenie²⁷.

Starzenie się charakteryzuje się zmniejszeniem masy mięśniowej oraz wzrostem ilości tkanki tłuszczowej. Ubytek masy mięśniowej może sięgać nawet 50% u osób po osiemdziesiątym roku życia w porównaniu do młodych osób dorosłych i wynosi średnio 1-2% rocznie. Wraz z wiekiem spada nie tylko masa mięśniowa, ale również ich siła. Spadek ten szacowany jest na 1,5% rocznie pomiędzy 50 a 60 rokiem życia i zwiększa się nawet do 3% rocznie w późniejszym czasie³⁷.

SARKOPENIA WTÓRNA jest związana z określonym procesem patologicznym- zła dieta, niedożywienie białkowo- kaloryczne, brak aktywności fizycznej^{24,29-32,38,39} czy niektórymi stanami chorobowymi (choroba: wątroby, nowotworowa, nerek, serca, płuc)^{30-32,40}. Dlatego do opisanie sarkopenii w marskości wątroby używamy terminu sarkopenii wtórnej.

Szacuje się, że roczna utrata masy mięśni szkieletowych u pacjentów z marskością wątroby wynosi 1.3% w skali Child- Pugh A, 3.5 % w Child- Pugh B i 6.1 % Child- Pugh C^{41,42}.

Sarkopenia wiąże się z wyższym odsetkiem powikłań⁴³ i śmiertelności wśród hospitalizowanych pacjentów⁴⁴ i oczekujących na przeszczepienie wątroby⁴⁵.

1.5.3 OTYŁOŚĆ SARKOPENICZNA

Otyłość sarkopeniczna jest to stan kliniczny i czynnościowy charakteryzujący się współistnieniem otyłości z jednoczesnym nadmiarem masy tłuszczowej (FM, ang. Fat Mass) i sarkopenią⁴⁶.

Sarkopenia jest częsta u osób otyłych z powodu zmian metabolicznych związanych z zaburzeniami tkanki tłuszczowej, chorób przewlekłych oraz w procesie starzenia⁴⁶. U osób otyłych może dochodzić do infiltracji włókien mięśniowych przez adipocyty. Proces ten jest nasilony przez stres oksydacyjny, zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego, insulinooporność. Skutkiem jest pogorszenie funkcji mięśni. Siedzący tryb życia może również odgrywać istotną rolę, będąc zarówno przyczyną pierwotną, jak i następstwem zarówno sarkopenii, jak i otyłości, co może być nasilone przez choroby współistniejące^{24,25}.

Sarkopenia również może bezpośrednio ułatwiać gromadzenie tłuszczu poprzez zmniejszenie całkowitego wydatku energetycznego, a jednocześnie otyłość i sarkopenia mogą synergicznie wzmacniać się nawzajem poprzez błędne koło wzrostu tkanki tłuszczowej i utraty masy mięśniowej z powodu zmniejszonej mobilności, zależności i niepełnosprawności⁴⁷.

Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) oraz Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Otyłością (EASO) proponuje definiować [otyłość sarkopeniczną jako współwystępowanie nadmiernej tkanki tłuszczowej i niskiej masy i siły mięśniowej](#)⁴⁶.

1.6 PRZYCZYNY NIEDOŻYWIENIA BIAŁKOWO- KALORYCZNEGO I SARKOPENII

Etiologia niedożywienia i sarkopenii jest wieloczynnikowa. Związana jest z niedostateczną podażą pokarmu, upośledzeniem funkcji wątroby (zmniejszona synteza albumin, czynników krzepnięcia i innych białek transportowych, zmniejszona detoksykacja szkodliwych metabolitów, zaburzenie metabolizmu szeregu leków), zaburzeniami trawienia, wchłaniania, transportu substancji odżywczych i hormonów do narządów docelowych, wzrostem wydatku energetycznego oraz towarzyszącymi marskości powikłaniami, takimi jak: wodobrzusze oraz encefalopatia wątrobowa^{20,48}.

Dla prawidłowego zobrazowania zmian zachodzących u pacjentów z marskością wątroby, warto przypomnieć kilka podstawowych faktów.

U ludzi większość białek znajduje się w mięśniach szkieletowych, dlatego ich niedobór u dorosłych można zdefiniować jako utratę masy mięśni poprzecznie prążkowanych. Mięśnie szkieletowe stanowią od 40% do 50% beztłuszczowej masy ciała. Niedożywienie w marskości wątroby polega na ubytku masy mięśniowej i tłuszczowej. Takie połączenie powinno być zdefiniowane jako kacheksja, ale dominująca utrata masy mięśni szkieletowych w marskości sugeruje, że sarkopenia jest podstawową konsekwencją niedożywienia.^{24,49,50}

Termin kacheksja wątrobowa używa się do określenia proporcjonalnej utraty zarówno masy mięśniowej, jak i masy tkanki tłuszczowej^{24,51}.

Niedożywienie energetyczne jest trudniej zdefiniować, ponieważ tkanka tłuszczowa jest największym magazynem kalorii, niedożywienie energetyczne określa się jako utratę tkanki tłuszczowej w całym organizmie. Zmniejszenie masy mięśniowej nazywamy sarkopenią, a utrata podskórnej i trzewnej masy tłuszczowej określana jest jako adipopenia^{24,25,51,52}.

Jedną z głównych przyczyn niedożywienia u pacjentów z marskością wątroby jest zmniejszenie dziennego spożywania pokarmu, które występuje z różnych powodów. Niedobór witaminy A i cynku powoduje zaburzenia smaku^{53,54}. Ograniczenia dietetyczne, które są zalecane pacjentom, w tym ograniczenie soli, białka zwierzęcego i tłuszczu, mogą zniechęcić do spożywania pokarmów z powodu mdłego, niesmacznego smaku. Osłabienie, zmęczenie, encefalopatia przyczyniają się do zmniejszenia apetytu^{54,55}. Wczesne uczucie sytości związane z wodobrzuszem i wysokim stężeniem leptyn⁵⁶. Nie można tutaj nie wspomnieć o czynnych alkoholikach czy osobach uzależnionych od substancji psychoaktywnych, u których niski status socjoekonomiczny, nieregularność posiłków nasila niedożywienie. Niestety zła dieta jest często bagatelizowana i niezauważana przez personel medyczny^{57,58}.

Kolejnym istotnym problemem prowadzącym do PEM są zaburzenia wchłaniania. Zaburzenia produkcji soli kwasów żółciowych w chorobach wątroby przebiegających z cholestazą powoduje zaburzenia wchłaniania tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach⁵⁶. Na skutek zaburzeń w metabolizmie tłuszczów może dojść do zwiększenia syntezy trójglicerydów i w efekcie do stłuszczenia miększu wątroby, co w konsekwencji również zaburza jej funkcję. Częstym powikłaniem jest translokacja bakterii i przerost flory bakteryjnej (SIBO, ang. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) w wyniku upośledzenia motoryki jelita cienkiego^{48,54}. Niektóre leki stosowane w leczeniu encefalopatii (m.in. laktuloza) także przyczyniają się do zaburzeń wchłaniania⁵⁶. Wrotno-systemowe shunty powodują unikanie metabolizmu składników odżywczych przez wątrobę⁵⁹. Dodatkowo u pacjentów z alkoholową marskością wątroby i przewlekłym zapaleniem trzustki dochodzi do zaburzeń trawienia i wchłaniania na skutek upośledzonej czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki⁴⁸.

Niezależnie od zaawansowania choroby wątroby, przy zakażeniu HCV obserwuje się zarówno czynnościowe i organiczne uszkodzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego- przewlekle zmęczenie, spowolnienie procesów myślowych, depresję, encefalopatię nie związaną z marskością wątroby, zapalenie rdzenia kręgowego, zaburzenia krążenia mózgowego i jego konsekwencje, polineuropatie w tym zespół niespokojnych nóg, co może także wpływać na zmniejszenie dziennej podaży pokarmów czy systematyczność w realizacji zaleceń farmakoterapeutycznych^{60,61}.

Często współistniejąca z zakażeniem HCV alkoholowa choroba wątroby wpływa na metabolizm makroskładników i jest kluczowym czynnikiem wystąpienia niedożywienia, przy

jednocześnie obserwowanym nadmiernym zużyciu różnych i w różnym stopniu składników naszych tkanek.

W marskości wątroby obserwuje się stan nasilonego głodzenia, ponieważ nasilona jest oksydacja kwasów tłuszczowych i proteoliza^{25,59}. Hiperkatabolizm białek zmniejsza syntezę i zwiększa degradację aminokwasów⁶². Hipermetabolizm powoduje również wzrost podstawowego wydatku energetycznego (REE, ang. Resting Energy Expenditure) o > 20%^{16,63}. Częstość występowania hipermetabolizmu waha się od 15% do 34% w marskości wątroby⁶³. Wzrasta równocześnie ryzyko hipoglikemii na czczo oraz insulinooporność. U 40% pacjentów może współistnieć cukrzyca typu 2⁴⁸. Dochodzi do zwiększenia glukoneogenezy oraz zmniejszają się rezerwy glikogenu^{24,51,64}.

Ale nie tylko metabolizm makroskładników odżywczych jest zaburzony. Niedobory mikroelementów, witamin powszechnie występują w zaawansowanej chorobie wątroby (ALD, ang. Advanced Liver Disease) z powodu zaburzeń złego wchłaniania.

W marskości wątroby często obserwuje się zmniejszone stężenie w surowicy krwi cynku, seleniu, żelaza i magnezu, a zwiększone stężenie miedzi i manganu^{43,65-67}. Niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach są powszechne w marskości wątroby, co z kolei prowadzi do zmniejszenia wchłaniania innych składników odżywczych, takich jak białko i tłuszcze⁴³.

Witaminy rozpuszczalne w wodzie, zwłaszcza stężenie witaminy C, B1, B2, B6 i kwasu foliowego są obniżone, podczas gdy stężenie witaminy B12 może być fałszywie zwiększone w marskości wątroby, prawdopodobnie z powodu dostania się ich do krwioobiegu z uszkodzonych hepatocytów^{43,67,68}.

Dodatkowo, występuje także nieprawidłowy proces przemiany amoniaku w organizmie. Amoniak odgrywa istotną rolę w patogenezie sarkopenii występującej w marskości wątroby. Powolny zanik mięśni jest problemem inwolucyjnym u osób w podeszłym wieku. Jeżeli dodatkowo wystąpi hiperamonemia, będzie ona przyspieszać proces sarkopenii, zwiększając stężenie miostatyny^{50,51,62,65}.

Amoniak hamuje syntezę białek mięśniowych oraz indukuje procesy autofagii w komórkach mięśniowych. W mięśniach zachodzi cykl glutaminowy, który jest alternatywnym cyklem do usuwania amoniaku i który w przypadku uszkodzenia hepatocytów odgrywa znaczącą rolę w procesie detoksykacji amoniaku. Ubytek masy mięśniowej upośledza zatem eliminację amoniaku, a więc nasila hiperamonemię i zamykając błędne koło, nasilając dodatkowo objawy ze strony OUN²⁵.

Składnik	Marskość wątroby
Cynk	↓
Selen	↓
Żelazo	↓
Magnez	↓
Miedź	↑
Mangan	↑
Wit. A	↓
Wit. D	↓
Wit. E	↓
Wit. K	↓
Wit. C	↓
Wit. B1	↓
Wit. B2	↓
Wit. B6	↓
Wit. B12	↑
Kwas foliowy	↓

Tabela 5. Najczęstsze zaburzenia mikroelementów i witamin w marskości wątroby^{67,68}.

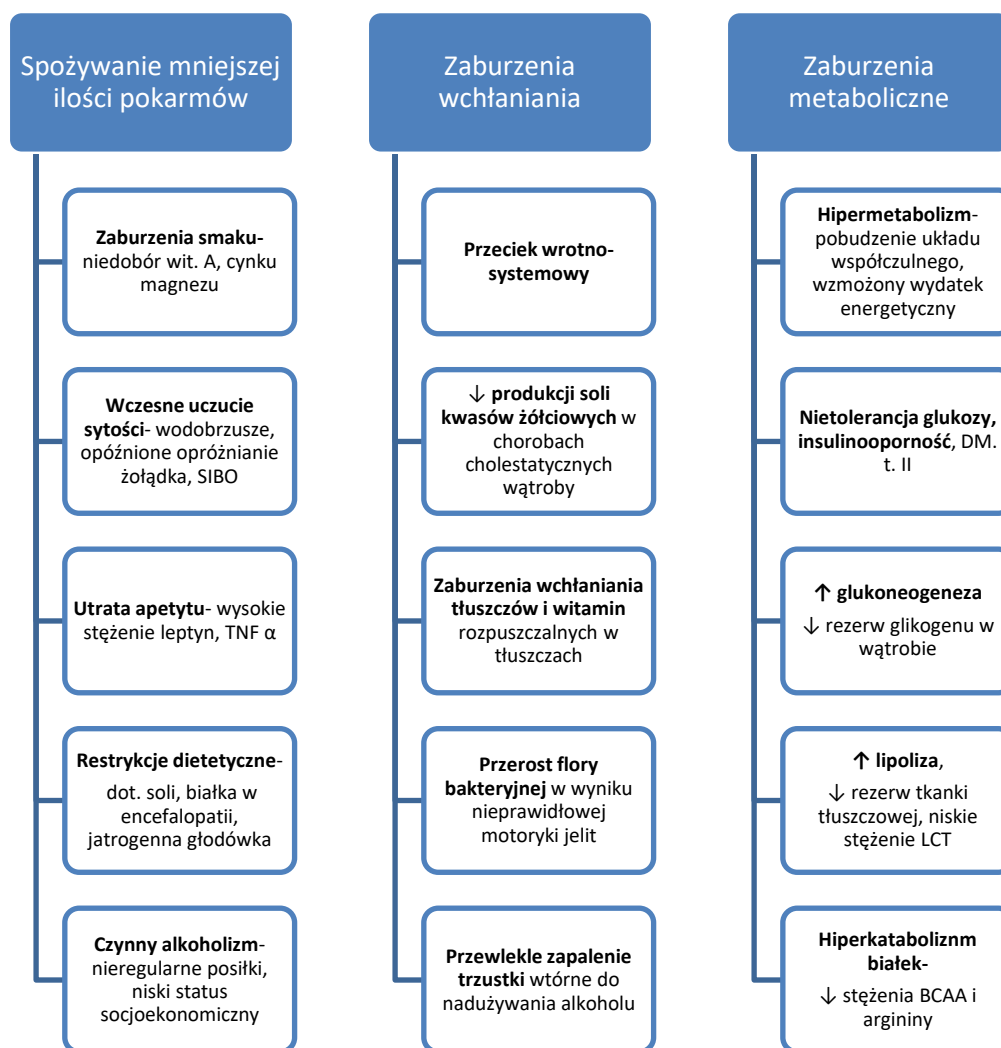
Glukoza jest preferowanym substratem dla wielu tkanek. Kwasy tłuszczowe nie mogą być zużywane w procesie glukoneogenezy, dlatego głównym źródłem są aminokwasy, które powstają przez proteolizę białek mięśni szkieletowych. Dzięki temu procesowi powstają aromatyczne (AAA, ang. aromatic amino acid) i rozgałęzione aminokwasy (BCAA, ang. branched-chain aminoacids). Jedynie BCAA są katabolizowane w mięśniach. Jest to jedna z przyczyn obniżonego stężenia BCAA we krwi u pacjentów z marskością wątroby. Metabolizm aminokwasów aromatycznym ma miejsce w wątrobie. Z powodu shuntów wrotno – systemowych i dysfunkcji komórek wątrobowych, wzrasta ich stężenie w osoczu ²⁵.

Mięśnie szkieletowe podobnie jak wszystkie inne narządy, podlegają wpływowi układu endokrynnego. Testosteron, hormon wzrostu (GH, ang. growth hormone), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, ang. insulin-like growth factor 1) stymulują zwiększanie masy mięśniowej. W marskości wątroby obserwuje się zmniejszone stężenia tych hormonów. Testosteron jest obniżony u około 90% mężczyzn z marskością wątroby ⁶⁹.

Stan przewlekłego pobudzenia układu immunologicznego, obserwowany również w zakażeniu HCV, prowadzi do stałego utrzymywania się łagodnego ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Obserwuje się wzrost stężenia czynnika martwicy nowotworów (TNF α , ang. tumor necrosis factor α) i interleukiny 6 (IL-6), które aktywują wewnątrzkomórkowy szlak ubikwityna-proteasom, którego skutkiem jest proteoliza białek. Proces ten przebiega bardzo aktywnie w tkance mięśniowej i jest on istotny w patogenezie sarkopenii.

Badania naukowe pokazują, że niski poziom testosteronu, GH, IGF-1, podwyższony poziom endotoksyn, przewlekły stan zapalny, hiperamonemia, zwiększone stężenie miostatyny i dysfunkcja mitochondriów przyczyniają się do spadku masy mięśniowej. Siedzący tryb życia i brak aktywności fizycznej nasilają sarkopenię ^{18,29,37,51,59,62,70,71}.

Poniżej przedstawiono trzy najczęstsze przyczyny niedożywienia białkowo- kalorycznego i sarkopenii, czyli zaburzenia wchłaniania, zaburzenia metaboliczne, spożywania mniejszej ilości pokarmów.

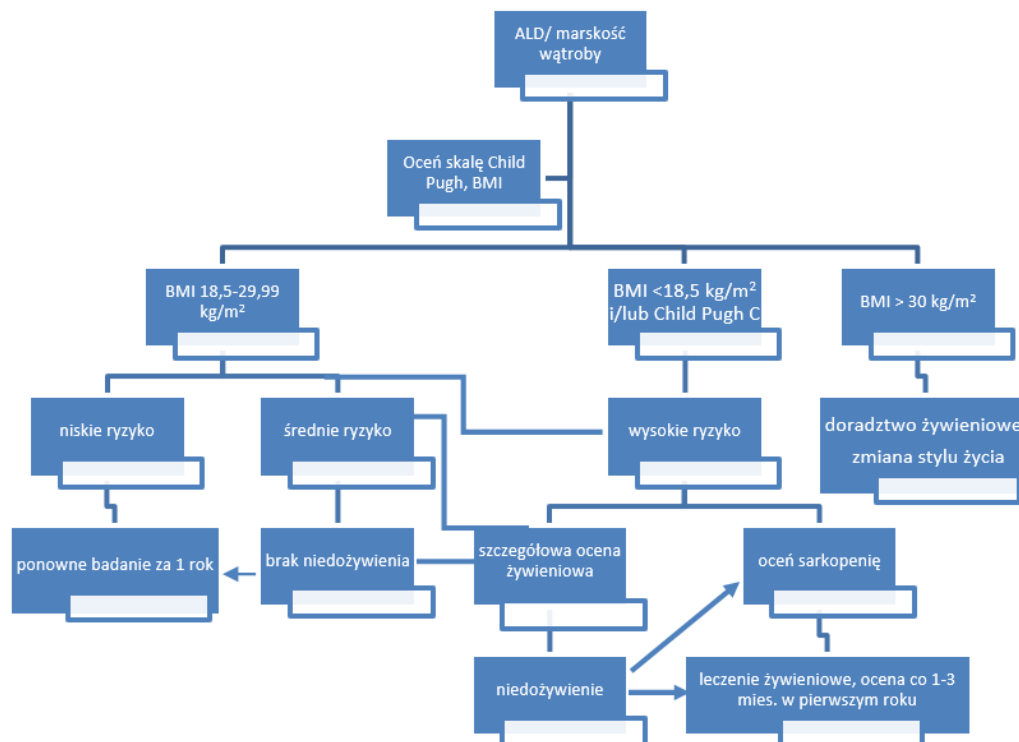


Rycina 2 Przyczyny niedożywienia białkowo- kalorycznego i sarkopenii w marskości wątroby, opracowanie własne.

1.7 DIAGNOSTYKA NIEDOŻYWIENIA I SARKOPENII

Niedożywienie białkowo- kaloryczne i sarkopenia choć są najczęstszymi powikłaniami zaawansowanych chorób wątroby, w tym marskości wątroby, są też jednocześnie najczęściej pomijane i niediagnozowane przez lekarzy^{16,72}.

Wszystkich pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby w tym marskością wątroby należy przebadac pod kątem ryzyka niedożywienia przy pierwszej wizycie lekarskiej, oceniając punktację w skali Childa-Turcotte'a-Pugha (CTP, ang. Child-Turcotte -Pugh Score). Wysokie ryzyko niedożywienia występuje u pacjentów, którzy są w grupie C CTP niezależnie od BMI oraz u których BMI < 18,5 kg/m² niezależnie od CTP. W tym przypadku należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę stanu odżywienia, w tym ocenę sarkopenii jako powikłania niedożywienia¹⁶.



Rycina 3 Screening żywieniowy i ocena ryzyka niedożywienia i sarkopenii u pacjentów z marskością wątroby, opracowanie własne na podstawie wytycznych EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease 2019 ¹⁶

Sarkopenia obserwowana w ALD w tym marskości wątroby, klasyfikowana jest jako sarkopenia wtórna, związana z chorobą (marskość), niską aktywnością fizyczną (wtórna do choroby podstawowej) i niedożywieniem białkowo-kalorycznym ⁵¹.

W diagnostyce sarkopenii określamy masę i siłę skurczu mięśni szkieletowych oraz sprawność fizyczną. Do niedawna sarkopenia była głównie opisywana i badana w odniesieniu do zaawansowanego wieku.

Należy podkreślić, że dopiero w ostatnich 20 latach światowe Towarzystwa Hepatologiczne zainteresowały się tematem niedożywienia i sarkopenii i opublikowały swoje pierwsze rekomendacje na temat oceny stanu odżywienia i żywienia pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby w tym marskością wątroby. Rekomendacje te zestawiono w poniższej tabeli:

Rekomendacje	Towarzystwo hepatologiczne	Rok publikacji
Merli, M. <i>et al.</i> EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. <i>J. Hepatol.</i> 70, 172–193 (2019) ¹⁶	EASL	2018
Bischoff, S. C. <i>et al.</i> European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. <i>Clin. Nutr.</i> 41, 2364–2405 (2022) ⁷³	ESPEN	2022
Bischoff, S. C. <i>et al.</i> ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. <i>Clin. Nutr.</i> 39, 3533–3562 (2020) ⁷⁴	ESPEN	2020
Lai, J. C. <i>et al.</i> Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. <i>Hepatology</i> 74, 1611–1644 ⁷²	AASLD	2021
Hanai, T. <i>et al.</i> Usefulness of nutritional therapy recommended in the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. <i>J. Gastroenterol.</i> 56, 928–937 (2021) ⁷⁵	JSGE/JSH	2021
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association & Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. [Clinical guidelines on nutrition in end-stage liver disease]. <i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi</i> 27, 330–342 (2019) ⁷⁶	CSH/CSGE/ CMA	2019
Plauth, M. <i>et al.</i> ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. <i>Clin. Nutr.</i> 25, 285–294 (2006) ⁵⁵	ESPEN	2006

CSH - Chinese Society of Hepatology, CSGE -Chinese Society of Gastroenterology, CMA Chinese Medical Association, JSGE/JSH the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology, AASLD American Association for the Study of Liver Diseases, ESPEN- The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, EASL the European Association for the Study of the Liver.

Tabela 6 Wykaz rekomendacji hepatologicznych towarzystw naukowych dotyczących zaleceń żywieniowych w marskości wątroby.

Warto jednakże podkreślić fakt, że głównym wyzwaniem w diagnostyce i w prowadzeniu badań klinicznych nad sarkopenią pozostaje brak jednolitych i powszechnie stosowanych kryteriów diagnostycznych oraz wartości odcięcia. Wiele towarzystw naukowych opracowało różne definicje, kryteria rozpoznania oraz wytyczne dotyczące diagnostyki dotyczące postępowania diagnostycznego w odniesieniu do sarkopenii. Najczęściej stosowane to: EWGSOP^{30,36}, AWGS³³, Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Sarkopenii (IWGS ang. International Working Group on Sarcopenia)⁷⁷, Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project (FNIH)⁷⁸ oraz Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN SIG, ang. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups)⁷⁴. Pierwsze wytyczne, które wprowadzały spójną metodologię diagnostyczną i kierowały dalszymi badaniami, zostały opublikowane przez EWGSOP w 2010 roku²⁷. W 2018 r. EWGSOP 2 opublikowało nowe kryteria diagnostyczne, uznając za najistotniejszy ubytek siły, a nie masy mięśni. Ponadto zaproponowała stosowanie dziesięciopunktowego arkusza SARC-F jako testu przesiewowego. Ankieta obejmuje 5 pytań, które pozwalają ocenić następujące obszary- siła, pomoc w chodzeniu, wstawanie z krzesła, wchodzenie po schodach i upadki. Maksymalny wynik to 10 pkt a ryzyko sarkopenii występuje przy ≥ 4 pkt³⁶. W załączniku nr 3 przedstawiono kwestionariusz SARC-F.

Poniżej przedstawiono schemat diagnostyczny sarkopenii według EWGSOP 2.

Kryteria rozpoznania wg EWGSOP 2018 r.	Diagnoza
<p>Kryterium 1. Niska siła mięśniowa</p> <p>- siła uścisku ręki</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni <27 kg ▪ kobiety <16 kg <p>-Alternatywnie test wstawania z krzesła</p>	Prawdopodobna sarkopenia
<p>Kryterium 2. Niska masa mięśniowa</p> <p>- AML/wzrost²:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mężczyźni < 7 kg/m² ▪ kobiety <5,5 kg/m² 	Potwierdzona sarkopenia (kryterium 1 + 2)
<p>Kryterium 3. Niska sprawność fizyczna</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prędkość chodu < 0.8 m/s ▪ SPPB, TUG * 	Ciężka postać sarkopenii (kryterium 1 + 2+ 3)

AML- ang. Appendicular Lean Mass - masa mięśni poprzecznie prążkowanych, TUG- Test „Wstań i Idź” ang. Timed get up and go test, SPPB- Short Physical Performance Battery

Tabela 7 Schemat diagnostyczny sarkopenii według EWGSOP 2³⁶

Istnieją różne testy funkcjonalne służące do oceny niskiej sprawności fizycznej, m. in. test szybkości chodu na dystansie 4 lub 6 metrów, (ang. Usual Gait Speed), test 6 min. Spaceru (ang. Six Minute Walk Testing - SMWT) test „Wstań i idź” (TUG - z ang. Timed Get-Up and Go), jak również test Short Performace Physical Battery (SPPB). Dla porównania uzyskanie prędkości chodu powyżej 0,8 m/s na dystansie 4 m świadczy o normie ³². Siła uścisku dłoni czy testy funkcjonalne są badaniami tanimi, powtarzalnymi, łatwymi do przeprowadzenia na dużej liczbie pacjentów. EWGSOP rekomenduje diagnozować sarkopenię w oparciu o ocenę masy mięśniowej i ocenę siły mięśniowej mierzoną metodą bezpośrednią np. za pomocą siły uścisku dłoni z użyciem siłomierza ręcznego oraz pośrednią – mierzoną w testach funkcjonalnych ³⁰⁻³². W tabeli 8 przedstawiono najczęstsze metody stosowane przy diagnostyce sarkopenii.

Badana cecha	Metoda	W praktyce klinicznej
Masa mięśni	Tomografia komputerowa Rezonans magnetyczny	BIA, DEXA
	BIA DEXA	
Siła mięśni	Dynamometria	siły uchwytu ręcznego
Sprawność fizyczna	TUG SPPB	TUG (wynik ≥ 12 s. ↑ ryzyko upadków) sprawdzenie równowagi, przejście 3 m (pomiar czasu) i 5-krotne wstanie z krzesła
	szybkość chodu na dystansie 4 lub 6 metrów, 400 m	prędkość chodu < 0.8 m/s potwierdza sarkopenię

BIA- Bioimpedancja elektryczna, DEXA- Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska, TUG- Test „Wstań i Idź”, SPPB- Short Physical Performance Battery

Tabela 8 Najczęstsze metody stosowane w diagnostyce sarkopenii.

Od stycznia 2012 r. zgodnie z Rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia przesiewowa ocena ryzyka niedożywienia jest obowiązkowa w Polsce we wszystkich oddziałach szpitalnych, przy przyjęciu do szpitala. Dokument oceniający stan odżywienia musi znaleźć się w każdej historii choroby. Do oceny stanu odżywienia pacjenta stosuje się ankietę SGA (Subiektywną Globalną Ocenę Stanu Odżywienia – ang. Subjective Global Assessment) lub formularz NRS 2002 (Nutritional Risk Score 2002), które należy powtarzać nie rzadziej niż co 14 dni.

Zdaniem Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) ankietą preferowaną do oceny chorych hospitalizowanych jest ankietą NRS 2002, dzięki której można ocenić ryzyko żywieniowe ⁷⁹.

Nutritional Risk Score - NRS 2002

Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (NRS 2002 ang. Nutritional Risk Score) jest narzędziem służącym do oceny ryzyka niedożywienia u pacjentów oraz wskazań do leczenia żywieniowego. Wynik podawany jest w skali liczbowej od 0 do 7 punktów. Skala NRS 2002 jest dostępna w załączniku nr 1.

Skala NRS 2002 składa się z trzech elementów:

1. Stan odżywienia- ocenia aktualny stan odżywienia pacjenta i uwzględnia takie czynniki, jak utrata masy ciała i wskaźnik masy ciała BMI - (0-3 pkt)
2. Nasilenie choroby- ocenia ciężkość choroby podstawowej lub stanu pacjenta- (0-3 pkt)
3. Wiek: pacjenci ≥ 70 r.ż. otrzymują dodatkowy 1 pkt.

Pacjenci, którzy uzyskali ≥ 3 pkt wymagają wsparcia żywieniowego.

Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia SGA

Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA, *ang.* Subjective Global Assessment) opiera się na trzech składowych: wywiadzie, badaniu fizykalnym oraz subiektywnej globalnej ocenie stanu odżywienia. W ramach wywiadu bierze się pod uwagę wiek, wzrost, płeć, masę ciała, rodzaj przyjmowanego pokarmu, zmiany w sposobie odżywienia, wydolność fizyczną oraz zapotrzebowanie na składniki odżywcze. Podczas badania fizykalnego oceniane są różne aspekty, takie jak utrata tkanki tłuszczowej nad mięśniem trójgłowym na klatce piersiowej, zanik mięśni (np. czworogłowy, naramienny), obrzęki nad kością krzyżową lub wokół kostek czy wodobrzusze. Na podstawie uzyskanych informacji pacjent jest klasyfikowany do jednej z trzech grup: pacjent prawidłowo odżywiony, pacjent z prawdopodobnym niedożywieniem lub pacjent z ciężkim niedożywieniem/ wyniszczeniem. ⁸⁰.

Skala SGA powinna być stosowana do oceny stanu odżywienia średnio co 6 miesięcy. Badania dotyczące związku pomiędzy stanem odżywienia i śmiertelnością opierające się na 7-punktowej skali SGA wykazały istotną korelację pomiędzy uzyskaną oceną (liczbą punktów) a ryzykiem zgonu. Skala SGA u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby koreluje z oceną ryzyka powikłań pooperacyjnych i śmiertelnością pooperacyjną⁸¹. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia koreluje z częstością występowania niedożywienia i sarkopenii w marskości wątroby⁸² oraz jest rekomendowana przez EASL do oceny niedożywienia w tej grupie pacjentów¹⁶. Skala SGA koreluje z pomiarem uścisku ręcznego i z ryzykiem zgonu u pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby⁸³.

1.7.2 BADANIA OBRAZOWE- TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA, MRI

Złotym standardem do oszacowania masy mięśniowej jest tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI), jednakże z powodu wysokich kosztów i stosunkowo małej dostępności zasadniczo są zarezerwowane do badań naukowych. Ponadto TK wiąże się z narażeniem na wysokodawkowe promieniowanie X^{25,32,39,84}.

Analiza przekroju poprzecznego tkanek na wysokości kręgu L3 silnie koreluje z zawartością tkanki tłuszczowej, mięśniowej i masą beztłuszczową w całym organizmie. Na obszarze tym znajdują się narządy trzewne, podskórna i międzymięśniowa tkanka tłuszczowa, mięsień lędźwiowo-udowy i mięśnie przykręgosłupowe (prostowniki kręgosłupa i mięsień czworoboczny lędźwi), a także mięśnie brzucha: poprzeczny, skośny zewnętrzny i skośny wewnętrzny oraz prosty^{23,25,85}.

Analiza obrazu TK na wysokości kręgu L3 jest powszechnie uznawana za bardzo czułą metodę ilościowej oceny utraty tkanki mięśniowej. Mięśnie tej okolicy są uważane podstawowe mięśnie szkieletowe, które są relatywnie niezależne od zaburzeń metabolicznych i retencji wody, które występują w marskości wątroby¹⁶.

Warto w tym miejscu podkreślić, że u pacjentów z marskością wątroby często rutynowo wykonuje się badania obrazowe o dużej rozdzielczości (TK, MR), w celu oceny zakrzepicy układu wrotnego, ryzyka raka wątrobowo-komórkowego (HCC, ang. hepatocellular carcinoma), kwalifikacji do przeszczepu wątroby. Niestety uzyskane dzięki nim informacje nie są w pełni wykorzystywane. Dobrym pomysłem byłoby oszacowanie masy mięśniowej u tej grupy chorych. Niestety brakuje popularyzacji tej techniki do oceny sarkopenii⁵¹.

Każdy z kilku możliwych pakietów oprogramowania do analizy obrazu TK może być użyty do analizy całkowitego pola przekroju poprzecznego (cm²) mięśni szkieletowych brzucha na wysokości kręgu L3. Obszar ten normalizuje się do wysokości chorego w celu obliczenia wskaźnika mięśni szkieletowych (SMI - ang. Skeletal Muscle Index) (cm²/m²)¹⁶.

SMI z pojedynczego wycinka TK (2,6 milisekundy) jest dokładniejszy niż bioimpedancja elektryczna (BIA, ang. Bioelectrical Impedance Analysis) lub absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach (DEXA ang. Dual-Energy X-ray Absorptiometry) i jest praktyczną metodą oceny dla klinicystów^{25,51}.

Wszystkie pomiary wymagają standaryzowanych wartości opartych na wieku, płci i pochodzeniu etnicznym. Wartości referencyjne definiujące sarkopenię dla populacji z marskością wątroby zostały dopiero niedawno zasugerowane i bazują na populacji pacjentów onkologicznych. Wymagają dalszej walidacji. Sarkopenia jest diagnozowana, jeżeli w L3-SMI <50 cm² / m² dla mężczyzn i <39 cm² / m² dla kobiet¹⁶.

Metaanaliza oceny masy mięśni szkieletowych w TK u kandydatów kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby wykazała niezależny związek między niską masą mięśniową a śmiertelnością po przeszczepie (łączne współczynniki ryzyka sarkopenii 1,84, 95% CI 1,11–3,05), niezależnie od wyniku MELD⁸⁶.

1.7.3 DWUWIĄZKOWA ABSORPCJOMETRIA RENTGENOWSKA DEXA

DEXA (Absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach ang. Dual-Energy X-ray Absorptiometry) jest metodą wykorzystującą zjawisko osłabiania wiązki promieniowania jonizującego, przechodzącego przez tkanki o różnej gęstości. Służy do oceny gęstości mineralnej kości, zawartości procentowej tkanki tłuszczowej oraz oceny masy ciała. Niestety nie jest to metoda idealna ze względu na dość wysoki koszt oraz nadmierne narażenie na promieniowanie rentgenowskie, w przypadku wielokrotnego powtarzania badania^{25,39,84}. Kolejną wadą są ograniczenia techniczne – maksymalna masa ciała to 130 kg, a aparat nie jest mobilny. Również przewodnienie pacjentów, obrzęki i wodobrzusze wpływają na pomiar badania- przeszacowują beztłuszczową masę ciała. Stwierdzono, że największe błędy pomiarowe występują, gdy objętość wodobrzusza była większa niż 4l^{25,84}.

1.7.4 BIOIMPEDANCJA ELEKTRYCZNA

Impedancja bioelektryczna, nazywana również bioimpedancją elektryczną (BIA, ang. Bioelectrical Impedance Analysis) jest to bezpieczna, szybka, łatwa do wykonania i nieinwazyjna metoda służąca do oceny składu ciała. Wymaga tylko jednego pomiaru z użyciem jednego urządzenia. Wyniki tych pomiarów są powtarzalne, a ryzyko błędu jest mniejsze niż 1%. Tę metodę stosujemy szeroko w naszej bieżącej praktyce klinicznej, od diagnostyki sarkopenii u pacjentów z przewlekłymi chorobami w tym procesami onkologicznymi, marskością wątroby, u pacjentów dializowanych, przez monitorowania leczenia redukującego masę ciała u osób otyłych po medycynę sportu czy kluby fitness^{25,87}.

Metoda analizy impedancji bioelektrycznej traktuje ciało człowieka jako przewodnik elektryczny w obwodzie prądu przemiennego i mierzy jego oporność pozorną (impedancję) za pomocą prądu elektrycznego o niskim natężeniu (1 mA).

Impedancja składa się z rezystancji (opór właściwy poszczególnych tkanek) i reaktancji (pojemności elektrycznej błon komórkowych, które ze względu na swoją budowę działają jak kondensatory). Analiza impedancji bioelektrycznej opiera się zatem na wykorzystaniu wiedzy o właściwościach elektrycznych elementów ciała ludzkiego.

Wielkość oporu elektrycznego (rezystancji, R) jednolitego obiektu jest wprost proporcjonalna do jego długości (L) i materiału, z którego jest wykonana, a odwrotnie proporcjonalna do jego przekroju poprzecznego^{88,89}.

$$R = \rho \cdot L / S$$

gdzie:

L – długość przewodnika,

S – pole przekroju poprzecznego przewodnika,

ρ – rezystywność, czyli opór właściwy, przewodnika (parametr charakteryzujący materiał).

Analizując wielkość oporu elektrycznego u człowieka, możemy powiedzieć, że odpowiednikiem długości u człowieka jest jego wzrost, przekroju poprzecznego – obwód w talii, a oporu właściwego – woda ustrojowa i tkanki.

Metoda BIA opiera się na różnicy w przewodzeniu prądu elektrycznego w kompartmentach tłuszczowym i wodnym⁸⁷. Organizm ludzki składa się z tkanek przewodzących prąd elektryczny – tkanki zawierające dużą zawartość wody i elektrolitów i z tkanek nie przewodzących prądu elektrycznego – tkanka tłuszczowa i kości⁸⁸. Tkanka tłuszczowa i woda zewnątrzkomórkowa posiadają opór elektryczny czynny (rezystancję). Błony komórkowe tkanek działają jak kondensator złożony z dwóch okładek (przewodzące prąd fragmenty hydrofilowe fosfolipidów skierowane na zewnątrz i do wewnątrz komórki) i warstwy dielektrycznej (nieprzewodzące prądu fragmenty lipofilowe skierowane do wewnątrz błony komórkowej). Pojemność elektryczna błon komórkowych to reaktancja⁹⁰.

Dzięki BIA możemy ocenić masę beztłuszczową masę ciała (FFM, ang. fat-free body mass), masę mięśni szkieletowych (SMM, ang. skeletal muscle mass), tkankę tłuszczową (FM, ang. body fat mass), całkowitą zawartość wody w organizmie (TBW, ang. total body water), wodę zewnątrzkomórkową (ECW, ang. extra-cellular body water) oraz kąt fazowy. Krótko mówiąc bioimpedancja elektryczna daje nam kluczową informację o proporcji mięśni do tłuszczu i zawartości wody w organizmie^{88,90}.

1.7.4.1 KĄT FAZOWY

Przykładanie prądu przemiennego o niskim natężeniu przez elektrody rąk i nóg i pomiar spadku napięcia w ciele przy użyciu drugiej pary elektrod pozwala na określenie rezystancji, reaktancji i kąta fazowego.

Rezystancja (R) powoduje spadek napięcia, podczas gdy reaktancja (Xc) wpływa przede wszystkim na przesunięcie fazowe przyłożonego prądu zmiennego, reprezentowane w ujęciu wektorowym przez kąt fazowy (PhA ang. phase angle) ⁹⁰.

Kąt fazowy możemy obliczyć z wzoru:

$$\text{PhA} = (Xc/R) * (180^0 / \pi)$$

Xc – reaktancja, R – rezystancja

Kąt fazowy przyjmuje wyłącznie wartości z zakresu $-90^0 - 0^0$. Kąt fazowy jest wprost proporcjonalny do reaktancji, a odwrotnie proporcjonalny do rezystancji ⁸⁸.

Składowa impedancji	Skutek
Rezystancja (R), opór czynny	Woda ustrojowa jest dobrym przewodnikiem elektrycznym
Reaktancja (Xc), opór pojemnościowy bierny	Tkanki działają jak kondensator
Kąt fazowy (PhA)	Przesunięcie fazowe między maksymalną wartością prądu i maksymalną wartością napięcia wskutek działania tkanek ciała jako kondensator

Tabela 9 Składowe BIA

Stwierdzono, że kąt fazowy odzwierciedla rozkład wody między przestrzeniami zewnątrz- i wewnątrzkomórkowymi, a zmieniona ich dystrybucja jest wskaźnikiem niedożywienia. Potwierdza to pogląd, że PhA jest wskaźnikiem masy komórkowej i ryzyka żywieniowego ⁸⁸. Wysoki wynik kąta fazowego odzwierciedla prawidłowe funkcjonowanie błony komórkowej, natomiast jego niski wynik jest charakterystyczny zarówno dla zmniejszonego składnika macierzy komórkowej, jak i apoptozy komórki ^{91,92}. Kąt fazowy zmniejsza się wraz z wiekiem i wzrostem, a zwiększa się wraz ze wzrostem FFM u mężczyzn i kobiet ⁹³. Wiąże się to z niższą przeżywalnością pacjentów ^{89,94}. ESPEN zaleca mierzenie kąta fazowego do oceny ryzyka żywieniowego jako wiarygodny marker prognostyczny. PhA może być traktowany jako narzędzie przesiewowe do identyfikacji pacjentów zagrożonych niedożywieniem i krótszą przeżywalnością ^{92,95,96}.

Dane uzyskane z jednego z najnowszych badań pokazują, że punkt odcięcia PhA mniejszy lub równy $4,9^0$ stanowi niezależny predyktor progresji choroby i śmiertelności u pacjentów z marskością wątroby ⁹⁷.

Analizatory BIA można podzielić ze względu na liczbę elektrod oraz na używane częstotliwości.

Przez przykładanie prądu przemiennego o różnych częstotliwościach można indywidualnie mierzyć poszczególne parametry. Przy użyciu niskich częstotliwości w przedziale od 2 do 5 kHz można na przykład określać udział wody pozakomórkowej. Prąd przemienny o tych częstotliwościach praktycznie nie może przenikać przez ściany komórkowe. Ściany komórkowe i woda wewnątrzkomórkowa mają więc bardzo mały wpływ na impedancję⁹⁸.

Przy bardzo wysokich częstotliwościach- do 50 kHz błona komórkowa zachowuje się jak niemal doskonały kondensator, a prąd przechodzi zarówno przez płyn wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowy.⁹⁰

Aparaty BIA dzielimy na dwa główne typy— SF-BIA (ang. single frequency-BIA), w którym stosuje się jedną częstotliwość i MF-BIA (ang. multiple frequencies-BIA) - wiele częstotliwości. SF-BIA wykorzystuje się do oceny składu ciała u osób zdrowych. Najczęściej używa się częstotliwości 50 kHz. MF-BIA pozwala na uzyskanie dokładniejszej analizy zmian składu ciała u pacjentów z chorobami przewlekłymi i w okresie pooperacyjnym. W tych aparatach stosuje się częstotliwość w zakresie 0–50 kHz^{40,41,88}.

Stosuje się systemy dwu-, cztero- lub ośmioelektrodowe, z użyciem elektrod powierzchniowych, na przykład w połączeniu noga–noga, noga–ręka, ręka–ręka itp.

Na opór właściwy ciała ludzkiego i jego pojemność elektryczną mają wpływ wiek, płeć, pochodzenie etniczne, stan zdrowia i sprawność fizyczna. Na podstawie zmierzonych wielkości można, w połączeniu ze znanymi pomiarami antropometrycznymi ciała i określonej charakterystyce użytego prądu zmiennego, określić i ocenić skład jego ciała. Warunkiem jest użycie wzorów opracowanych na podstawie danych statystycznych^{88,90}. Dla potrzeb impedancji bioelektrycznej zakłada się, że ciało składa się z połączonych szeregowo pięciu walców: tułowia i czterech kończyn (ponieważ prąd płynie najkrótszą możliwą drogą, głowa nie jest brana pod uwagę). Dla ułatwienia, zamiast mierzenia odległości od nadgarstka do kostki nogi, gdzie przyłożono elektrody, stosuje się wzrost badanego, z uwzględnieniem odpowiednich wzorów opracowanych na podstawie badań naukowych⁹⁰.

Istnieją już różne wzory, przy użyciu których z R , X_c , masy ciała, wzrostu, wieku i płci pacjenta można obliczyć skład jego ciała. Wzory te opierają się na wynikach tzw. badań walidacyjnych odniesionych do metod Złotego Standardu, jak np. Air Displacement Plethysmography (ADP) lub Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).

Stosowane w bioimpedancji elektrycznej częstości prądu nie powodują podrażnienia mięśnia sercowego ani nerwów, a natężenie prądu jest całkowicie niegroźne dla organizmu. Próg

odczuwalności prądu u człowieka to 1-1,5 mA, a używany w analizatorze prąd o natężeniu 0,8-1 mA jest praktycznie nieodczuwalny⁸⁷.

Niestety forsowne ćwiczenia fizyczne (konieczna jest najmniej kilku godzin przerwa, a najlepiej dwunastogodzinna), zażywanie leków diuretycznych, spożywanie alkoholu, obrzęki i wodobrzusze, oraz najprawdopodobniej w niewielkim tylko stopniu, cykl menstruacyjny mogą wpływać na wiarygodność wyników. Nie można wykonać BIA u osób z implantami elektronicznymi, np. stymulatorem pracy serca, aktywnymi protezami (np. endoproteza biodra, kolana), po amputacji kończyn⁹⁰.

1.7.5 BADANIE SIŁY UŚCISKU RĘKI

Siła uścisku ręki inaczej siła uchwytu ręcznego (HGS ang. handgrip test) to prosty pomiar izometryczny za pomocą dynamometru ręcznego służący do oceny siły mięśniowej. Pomiar ten reprezentuje siłę mięśni kończyn górnych, aczkolwiek wykazano jego związek z masą mięśniową kończyn dolnych tj. z ich siłą czy też wielkością pola przekroju mięśnia trójgłowego łydki^{32,39,95,99-101}. Według EWGSOP 2 wartości < 27,0 kg dla mężczyzn i < 16,0 kg dla kobiet korelują z dużym ryzykiem niedożywienia i sarkopenii³⁶.

Wiele badań naukowych wykazało przydatność HGS w ocenie niedożywienia i sarkopenii. HGS dobrze koreluje ze skalą SGA i ryzykiem zgonu wśród pacjentów na liście przeszczepowej wątroby^{83,102-104}. Wynik skali SGA i średnie wartości HGS były odpowiednio wyższe i niższe wraz ze wzrostem ciężkości marskości wątroby i koreluje z wynikami skali Childa-Pugha, MELD i MELD-Na⁹⁹.

1.7.6 BADANIE ANTROPOMETRYCZNE

Metody antropometryczne należą do tanich, powtarzalnych i łatwych badań, które można stosować w codziennej praktyce. Do tych metod zaliczamy m. in. indeks masy ciała BMI, pomiar obwodu ramienia w połowie jego długości (MAC, ang. Mid-upper Arm Circumference), pomiar fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF ang. Triceps Skinfold Thickness). Grubość mięśnia ramienia (MAMC, ang. Mid-arm Muscle Circumference) oblicza się według wzoru $MAMC = MAC - (TSF \times 0.314)$ ^{51,105,106}. Uzyskane wyniki interpretuje się w odniesieniu do punktów odcięcia charakterystycznych dla danej populacji, wieku i płci. Wynik określa stopień niedożywienia^{80,107}.

Zmiany w tkance tłuszczowej i spadek elastyczności skóry związane z wiekiem, obecność obrzęków powoduje błędy w interpretacji wyników, dlatego pomiary antropometryczne nie są obecnie zalecane w diagnostyce sarkopenii^{29,32,39,71}.

WSKAŹNIK MASY CIAŁA (BMI, ang. Body mass index) to masa ciała/ wzrost². Prawidłowa wartość BMI mieści się w granicach 18,5–25 kg/m² ¹⁰⁸. U chorych w wieku powyżej 70 lat zaleca się rozpoznawanie ryzyka niedożywienia przy BMI poniżej 22 kg/m² i utracie masy ciała mniejszej lub równej 5% lub w ciągu 6 ostatnich miesięcy ^{109,110}. U osób z marskością wątroby i wodobrzuszem BMI nie jest obiektywnym wykładnikiem niedożywienia, a to głównie ze względu na retencję płynów. W badaniach klinicznych zasugerowano nowe punkty odcięcia dla BMI, które zwiększyły czułość diagnostyczną dla rozpoznawania ciężkiego niedożywienia ¹¹¹. Sugerowane punkty odcięcia przedstawiono poniżej:

Ocena ryzyka niedożywienia na podstawie BMI u osób z marskością wątroby i wodobrzuszem

BMI <22 kg/m ²	BMI < 23 kg/m ²	BMI < 25 kg/m ²
Brak wodobrzusza	Umiarkowane wodobrzusze	Napięte wodobrzusze

Tabela 10 Ocena ryzyka niedożywienia na podstawie BMI u osób z marskością wątroby i wodobrzuszem¹¹¹

WSKAŹNIK ALM (ang. Appendicular Lean Mass Index) – wyraża stosunek sumy beztłuszczowej masy ciała kończyn górnych i dolnych [kg] do kwadratu wzrostu [m²]. Index ALM niższy niż 2 odchylenia standardowe (-2SD) od średniej wartości uzyskanej dla zdrowych, młodych osób w wieku 18-40 lat charakteryzuje niską masę mięśniową. Dla wskaźnika ALM zarekomendowano następujące punkty odcięcia:

- DEXA - mężczyźni 7,0 kg/m², kobiety 5,4 kg/m²;
- BIA – mężczyźni 7,0 kg/m², kobiety 5,7 kg/m² ^{32,40}.

1.8 KONSEKWENCJE NIEDOŻYWIENIA I SARKOPENII

Do najczęściej rozpoznawanych powikłań u pacjentów z marskością wątroby należą następstwa nadciśnienia wrotnego: wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku, podatność na infekcje, zespół wątrobowo- nerkowy i rak wątrobowokomórkowy. Niestety niedożywienie i sarkopenia są również najczęstszymi i niestety pomijanymi powikłaniami, które negatywnie wpływają na przeżycie, jakość życia, reakcje na czynniki stresogenne, przebieg i podatność na infekcje oraz przebieg i bezpieczeństwo zabiegów operacyjnych ^{103,112}.

Szereg badań prospektywnych i retrospektywnych z zastosowaniem różnych metod oceny masy mięśniowej wykazało, że niższa mediana przeżycia i wyższa śmiertelność występuje u pacjentów z marskością wątroby i sarkopenią niż u pacjentów z marskością wątroby ale bez sarkopenii ^{22,24,50–52,70,113}. Niektóre z tych doniesień sugerują, że sarkopenia zwiększa wartość

prognostyczną w skali MELD ^{52,113}. Znaczna sarkopenia obserwowana u pacjentów przed przeszczepieniem wątroby wiązała się z wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych i śmiertelnością śród- i pooperacyjną, dłuższą hospitalizacją i dłuższym pobytem na oddziałach intensywnej terapii ⁵⁰. Sarkopenia stanowi jedną z głównych przyczyn zgonu chorych oczekujących na przeszczepienie narządu ⁵². Sarkopenia jest niezależnym czynnikiem pogarszającym przeżywalność i wiąże się z wyższą śmiertelnością u pacjentów z HCC ²². Literatura medyczna pokazuje istotny wpływ niedożywienia i sarkopenii na przebieg marskości wątroby. Progresja niedożywienia ma związek z progresją niewydolności wątroby i na odwrót. Niestety jest to błędne koło, gdzie jeden patologiczny proces nasila drugi, a skutkiem końcowym jest niższa przeżywalność. Proces ten przedstawiłam na rycinie 4.

Dlatego tak ważny jest nacisk na promowanie oceny stanu odżywienia i sarkopenii wśród osób z przewlekłymi chorobami wątroby, jakim jest przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby.



Rycina 4 Związek między marskością wątroby, sarkopenią i niedożywieniem, powikłaniami marskości wątroby a przeżywalnością, opracowanie własne.

Pacjenci z marskością wątroby często podają, że są na diecie wątrobowej, a tak naprawdę oprócz alkoholu i w sporadycznych wypadkach dietach eliminacyjnych w niektórych chorobach metabolicznych prowadzących do marskości wątroby, żaden produkt nie jest prawdziwie przeciwwskazany w marskości wątroby. W większości przypadków spożywanie odpowiedniej ilości kalorii i białka jest o wiele ważniejsze niż unikanie określonych rodzajów żywności. Istotne jest, aby pacjenci mieli dobrze zbilansowaną dietę, która sprawia im przyjemność.

Wg rekomendacji EASL i AASLD zapotrzebowanie kaloryczne powinno być dostosowane do pacjenta na podstawie spoczynkowego wydatku energetycznego REE (ang. Resting Energy Expenditure). Jeżeli nie można obliczyć REE, należy się kierować poniższymi zasadami:

Prawidłowa masa ciała	Otyłość	
- min. 35 kcal/kg m.c./dzień - lub 1.3 x REE	BMI 30-40 kg/m ²	25-35 kcal/kg m.c./dzień
	BMI ≥ 40 kg/m ²	20-25 kcal/kg m.c./dzień*
*Zwiększyć zapotrzebowanie na białko do 2 g/kg idealnej m.c./dzień, m.c. masa ciała		

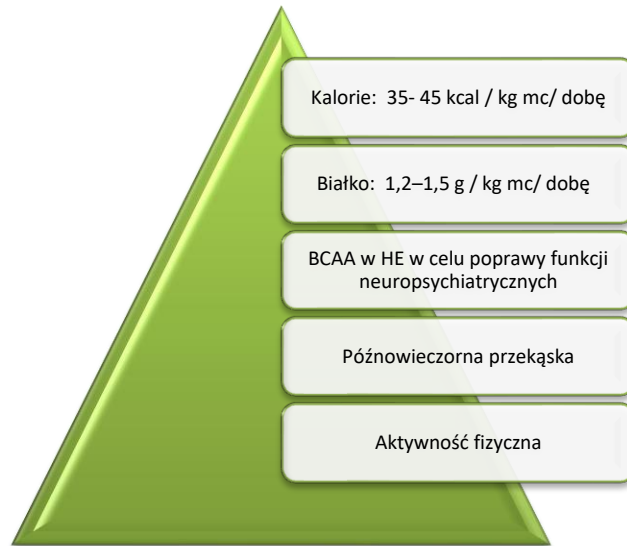
Tabela 11 Zapotrzebowanie kaloryczne, przekład własny na podstawie EASL¹⁶

U pacjentów z marskością wątroby i wodobrzuszem ogranicza się spożywanie sodu do maksymalnie 80 mmol dziennie=2g sodu=5g soli. U pacjentów z zespołem kruchości lub sarkopenią, którzy nie mogą osiągnąć docelowej podaży kalorii na diecie niskosodowej, należy rozważyć zniesienie ograniczenia spożycia sodu.

Spożycie białka u dorosłych z marskością wątroby wynosi 1,2-1,5 g/kg masy ciała/dz. Rekomenduje się różnorodne źródła białka, w tym produkty roślinne i mleczne. Suplementacja BCAA nie jest rekomendowana poza sytuacją, kiedy nie można osiągnąć dziennego spożycia białka z innych źródeł. Aktualnie unika się bezwzględnych restrykcji konsumpcji białka u pacjentów z encefalopatią wątrobową. Optymalna dzienna podaż protein jest taka sama jak w zaleceniach ogólnych dla pacjentów z marskością wątroby. Preferowane jest białko roślinne i pochodzące z produktów mlecznych. Suplementację BCAA rozważa się u pacjentów z encefalopatią wątrobową (HE, ang. hepatic encephalopathy) w celu poprawy sprawności neuropsychiatrycznej i osiągnięcia zalecanego spożycia białka.

W marskości wątroby występuje też hiperkatabolizm białek. Z tego powodu należy zminimalizować odstępy między posiłkami do 3-4 godzin. Zaleca się trzy główne posiłki: śniadanie obiad, kolacja i trzy przekąski, gdzie późnowieczorny posiłek przed snem jest najważniejszy^{16,72}.

Ćwiczenia fizyczne, oczywiście dostosowane do stanu pacjenta są korzystne u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby lub marskością wątroby. Zwiększają masę mięśniową, siłę, funkcjonalność mięśni, zwiększają gęstość mineralną kości i wrażliwość na insulinę, zmniejszają stężenie miostatyny. Zalecane zarówno ćwiczenia aerobowe, oporowe ^{16,62,63,72}.



Rycina 5 Rekomendacje żywieniowe AASLD i EASL w celu zapobiegania sarkopenii.

2. CEL PRACY

Eliminacja HCV w konsekwencji skutecznej terapii bezinterferonowej jest kluczowym niemniej tylko początkowym elementem leczenia zaawansowanej choroby wątroby. Niestety nie zawsze eliminacja HCV wiąże się z zahamowaniem progresji choroby wątroby. Bardzo łatwo umiemy zdiagnozować powikłania marskości wątroby jak wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, zespół wątrobowo- nerkowy i rak wątrobowokomórkowy, ale zapominamy o niedożywieniu czy sarkopenii, które występują częściej niż wodobrzusze czy encefalopatia, bo nawet u 70% pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby⁶⁴. Badanie masy i siły mięśniowej jest bardzo rzadko stosowane w rutynowej praktyce lekarskiej, a liczba badań naukowych z tego zakresu wciąż jest niewielka.

GŁÓWNYM CELEM PRACY była 1. ocena stanu odżywienia pacjentów, ryzyka niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej u pacjentów zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu C, kwalifikowanych do leczenia przyczynowego lekami DAA jak również zwrócenie uwagi na problem niedożywienia w tej grupie pacjentów, który w naszym kraju jest ciągle marginalizowany.

Według piśmiennictwa u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby ryzyko niedożywienia, sarkopenii, niższej masy i siły mięśniowej jest wyższe^{16,42,50,62,114,115}. Przyjęto więc następujące hipotezy badawcze:

- A. Wraz z zaawansowaniem choroby wątroby ryzyko sarkopenii, niedożywienia, otyłości sarkopenicznej jest wyższe, co może dodatkowo wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowej.
- B. Siła i masa mięśniowa będą proporcjonalnie niższe u osób z wyższym włóknieniem wątroby.

Celami dodatkowymi pracy było:

- 2. Ocena skuteczności leczenia pacjentów zakażonych HCV lekami DAA w zależności od stopnia włóknienia, niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.
- 3. Ocena bezpieczeństwa leczenia pacjentów zakażonych HCV lekami DAA w zależności od stopnia włóknienia, niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.
- 4. Ewaluacja skal SGA i NRS 2002 w ocenie ryzyka sarkopenii i niedożywienia u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania choroby wątroby.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Do badania wstępnego zakwalifikowano ogółem 116 osób w tym 69 mężczyzn i 47 kobiet w wieku od 26 do 88 lat.

Byli to pacjenci I Oddziału Chorób Zakaźnych (Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii) i II Oddziału Chorób Zakaźnych WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia przeciwwirusowego HCV w programie lekowym NFZ lekami o bezpośrednim działaniu antywirusowym DAA. Wszyscy badani zostali przyjęci do szpitala w trybie planowym od lipca do listopada 2017 r. Do udziału w badaniu zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy w trakcie pobytu w Oddziale mieli włączoną terapię przeciwwirusową HCV. Terapia przeciwwirusowa trwała od 3 do 6 miesięcy. Po 12-24 tyg. od zakończenia leczenia oceniono trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).

	ŁĄCZNIE	KOBIETY	MĘŻCZYŹNI
N	116	47	69
ŚREDNIA WIEKU	58,9	62,7	56,4
MEDIANA WIEKU ±SD	58,5 ±12,5	63,0 ±12,5	57,0 ±11,9

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy pod kątem włóknienia wątroby:

	Włóknienie (wg Metavir)	N
I grupa	Niskie: F0-F2	18
II grupa	Wysokie: F3-F4	98

Tabela 12 Podział grupy badanej według włóknienia wątroby.

3.2 PRZEBIEG BADANIA

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB - 275/2019). Wszystkie osoby wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu.

U wszystkich pacjentów zmierzono siłę uścisku ręki przy użyciu dynamometru hydraulicznego SAEHAN. Badanie przeprowadzono zgodnie z protokołem Southampton, gwarantującym odpowiednią standaryzację i powtarzalność pomiarów. Osoba badana wykonywała 3 próby uścisku każdą ręką, uwzględniano najlepszy wynik z sześciu prób²⁸.

Wzrost pacjentów mierzono przy pomocy przenośnego wzrostomierzu, Tanita, Polska – dokładność do 0,1 cm). Obwód talii i bioder mierzono za pomocą nierozciągliwej taśmy mierniczej (Seca 201).

Obwód ramienia w połowie długości (MAC) prawego ramienia mierzono z dokładnością do 0,1 cm za pomocą taśmy mierniczej (SECA 201). Grubość fałdu skórniego na wysokości mięśnia trójgłowego ramienia TSF, oceniającego tkankę tłuszczową, zmierzona z dokładnością do 1 milimetra na prawym ramieniu za pomocą fałdomierza mechanicznego FAT-1 w standardowy sposób. Wykonano trzy pomiary zarówno dla TSF, jak i MAC, a następnie obliczono i zarejestrowano wartości średnie. MAMC obliczono ze wzoru:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{MAC (cm)} - [3,1415 \times \text{TSF (mm)}].$$

Do analizy składu ciała zastosowano analizator SECA 515 wykorzystujący technikę bioimpedancji. Pomiar impedancji bioelektrycznej odbył się z użyciem metody 8-punktowej – jedna para elektrod stóp i 3 pary elektrod rąk. Podawany był prąd przemienny o niskim natężeniu (<1mA). W zakresie kalkulacji były m.in. następujące parametry: całkowita zawartość wody w organizmie (TBW), woda pozakomórkowa (ECW), masa tłuszczowa (FM) beztłuszczowa (FFM), masa mięśni szkieletowych (SMM) dla ramion, nóg, torsu i całego ciała oraz kąt fazowy. Firma Seca stworzyła wzory na podstawie własnych badań.

Z badania BIA zostały wykluczone osoby z implantami elektronicznymi, np. stymulatorem pracy serca, aktywnymi protezami (np. endoproteza biodra, kolana), po amputacji kończyn.

Obliczono MMI (z ang. Muscle Mass Index) – na podstawie ilorazu całkowitej masy mięśni szkieletowych do kwadratu wzrostu [masa mięśniowa/wzrost² – jednostka: kg/m²].

W badaniu użyto kryterium niskiej masy mięśniowej na podstawie indeksu masy mięśni szkieletowych MMI. Wartości punktów odcięcia dla MMI pochodzą od producenta analizatora składu ciała SECA. Odpowiadają one dwóm odchyleniom standardowym (-2 SD) od mediany MMI zmierzonego w populacji młodych zdrowych osób na tym samym urządzeniu.

Zgodnie z wytycznymi EWGSOP 2 za kryterium podstawowe w diagnostyce sarkopenii przyjęto obniżenie siły uścisku ręki (<27 kg dla mężczyzn i <16 kg dla kobiet). Do potwierdzenia zastosowano kryterium niskiej masy mięśniowej. Nie oceniano ciężkości sarkopenii.

Do oceny otyłości sarkopenicznej stosowano zalecenie ESPEN i EASO, gdzie otyłość sarkopeniczna definiuje się jako współwystępowanie nadmiernej tkanki tłuszczowej i niskiej masy i siły mięśniowej.

Z końcowej analizy oceny sarkopenii i otyłości sarkopenicznej wykluczono 9 osób, u których z powodu przeciwwskazań (posiadanie elektrycznego stymulatora serca i kardiowertera-defibrylatora, stan po amputacji kończyny), nie wykonano BIA.

Niedożywienie rozpoznano zgodnie z kryteriami inicjatywy GLIM (ang. Global Leadership Initiative on Malnutrition) ^{109,110}, gdzie diagnoza jest dwuetapowa. Pierwszy etap to badanie przesiewowe, a drugi – właściwa diagnostyka z analizą ciężkości niedożywienia. Zdiagnozowanie niedożywienia wymaga obecności co najmniej jednego kryterium fenotypowego i jednego etiologicznego ^{109,110,116}.

1. Test przesiewowy	1. stopień B lub C według skali SGA lub 2. wynik ≥ 3 punkty w skali NRS 2002	
2. Diagnostyka	Kryterium fenotypowe	Niezamierzony ubytek masy ciała: >10% w okresie ponad 6 miesięcy >5% w ciągu ostatnich 6 miesięcy BMI < 20 kg/m ² u osób <70 r.ż. BMI < 22 kg/m ² u osób ≥ 70 r.ż. Niska masa mięśni wg kryterium EWGSOP 2
	Kryterium etiologiczne	1. Zmniejszone spożycie pokarmu: $\leq 50\%$ w okresie ponad tygodnia lub każde dowolne zmniejszenie w okresie ponad 2 tygodni 2. Lub zmniejszone wchłanianie Obciążenie chorobą/zapaleniem przyczyniającą się do zwiększonego wydatku energetycznego oraz zwiększonego katabolizmu mięśni

Tabela 13 Kryteria rozpoznania niedożywienia wg GLIM^{109,110} w opracowaniu własnym

Do diagnostyki przesiewowej niedożywienia posłużono się skalami SGA, NRS 2002 (załącznik 1, 2).

Skalę Childa- Pugh, znaną również jako skalę Childa-Turcotte'a-Pugha (CTP ang. Child-Turcotte-Pugh Score) stosuje się do oceny niewydolności wątroby oraz konieczności przeszczepienia wątroby. Punktację w skali Childa- Pugh obliczono jak niżej:

Parametr	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Bilirubina (mg/dl)	<2	2–3	>3
Albumina g/dl	>3,5	2,8–3,5	<2,8
INR	<1,70	1,70–2,20	>2,20
Wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
Encefalopatia wątrobowa	nie ma	stopień 1 lub 2	stopień 3 lub 4

Klasa A 5-6 pkt, Klasa B 7-9 pkt, Klasa C 10-15pkt

Tabela 14 Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh) niewydolności wątroby w modyfikacji własnej ¹¹⁷

Skala MELD (ang. Model for End-Stage Liver Disease) to skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby i wskazań do przeszczepu wątroby. Od 2016 r.

obowiązuje jest rozbudowana wersja MELD-Na. Do obliczenia punktacji w skali MELD-Na uwzględnia się cztery parametry biochemiczne: bilirubinę, kreatyninę, INR, sód oraz czy pacjent był dializowany w ostatnich 2 tygodniach. Punktację obliczono za pomocą kalkulatora: <https://www.mdcalc.com/calc/1754/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>.

W dniu rozpoczęcia leczenia, u każdego pacjenta wykonano następujące badania laboratoryjne, m. in. morfologia krwi z rozmazem, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, ang. international normalized ratio), aktywność: aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AST), fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie bilirubiny całkowitej, kreatyniny, ferrytyny, kwasu moczowego, alfa-fetoproteiny (AFP), witaminy D, sodu, potasu, chloru, wapnia, fosforu, magnezu, żelaza, białka całkowitego, albuminy, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, trójglicerydów, wiramię HCV RNA, genotyp HCV.

3.3 ANALIZA STATYSTYCZNA

Zebrane wyniki danych zostały zapisane w postaci bazy danych w programie Microsoft Excel, do analizy statystycznej posłużył program Jupyter Notebook, przyjmując poziom istotności dla wszystkich testów na poziomie $p \leq 0,05$.

Za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa sprawdzono, czy rozkład zmiennych ciągłych jest normalny. Charakterystyki statystyczne zmiennych ciągłych (takie jak średnie, odchylenia standardowe, mediany, wartości kwartylowe i skrajne) przedstawiono w postaci liczbowej. Charakterystyki statystyczne zmiennych skokowych i jakościowych przedstawiono w formie rozkładów liczbowych i procentowych. Do porównań między grupami zmiennych ciągłych wykorzystano test Studenta lub test U Manna-Whitneya, a do porównań rozkładów zmiennych skokowych i jakościowych wykorzystano test chi-kwadrat Pearsona lub dokładny test Fishera, w zależności od liczebności podgrup. Do porównań wewnątrzgrupowych zmiennych ciągłych wykorzystano test kolejności par Wilcoxon. Analizy wielowymiarowe przeprowadzono z użyciem modeli regresji wielorakiej. Kierunek i siłę zależności pomiędzy parami zmiennych ciągłych oceniano za pomocą współczynników korelacji liniowej Pearsona lub rangowej Spearmana.

W teście korelacji rang Spearmana siła współczynnika korelacji zawiera się w przedziałach:

- | R | <0-0,1> korelacja nikła
- | R | <<0,1-0,3> korelacja słaba
- | R | <0,3-0,5> korelacja średnia
- | R | <0,5-0,7> korelacja wysoka
- | R | <0,7-0,9> korelacja bardzo wysoka
- | R | <0,9-1> korelacja prawie pełna

4. WYNIKI

Statystyki opisowe zaprezentowano w tabelach za pomocą miar pozycyjnych: średniej, mediany, odchylenia standardowego (SD).

Dla lepszego zobrazowania wyników w tabelach kolorem zielonym wyróżniono wyniki istotne statystycznie ($p \leq 0,05$), kolorem żółtym wyniki nieistotne statystycznie przy $p \leq 0,05$, aczkolwiek istotne statystycznie przy $p \leq 10\%$ ($0,05 < p \leq 0,1$), a kolorem malinowym wyniki nieistotne statystycznie ($p > 0,1$).

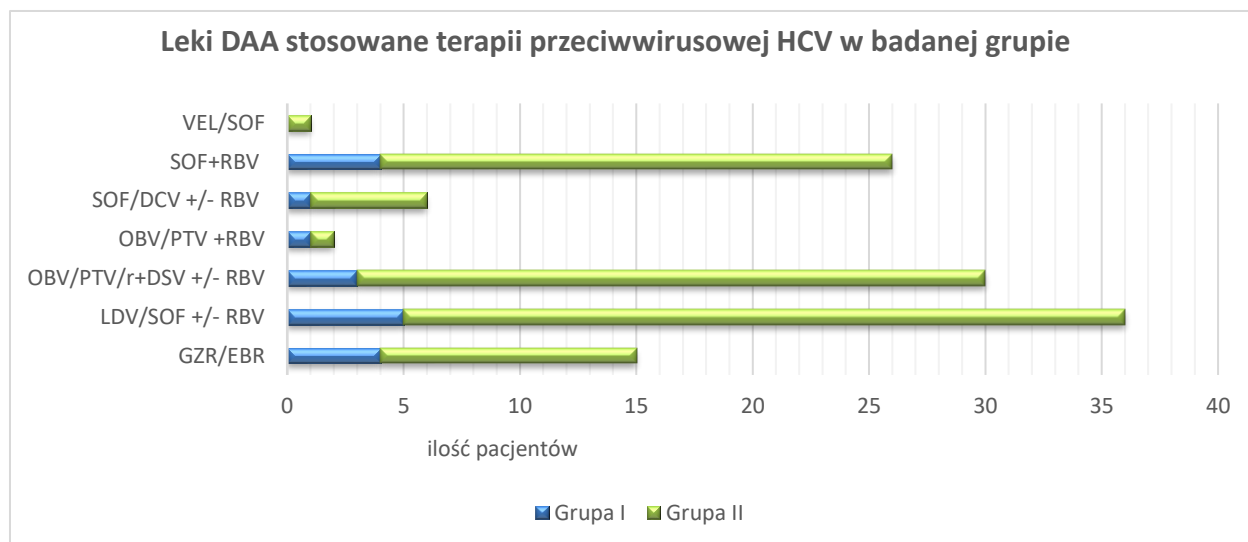
■ $p \leq 0,05$	■ $0,05 < p \leq 0,1$	■ $p > 0,1$
--	---	--

4.1 OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

W badaniu wzięło udział 116 osób. Poniżej przedstawiono rozkład włóknienia, płci i stosowane leki DAA stosowane terapii przeciwwirusowej HCV w grupach.

	Włóknienie wg Metavir	Kobiety	Mężczyźni	Razem
Grupa I niskie włóknienie	F0-F1	5	4	9
	F2	4	5	9
Grupa II wysokie włóknienie	F3	10	14	24
	F4	28	46	74

Tabela 15 Rozkład włóknienia i płci w grupie badanej



Wykres 1 Stosowane leki DAA w terapii przeciwwirusowej HCV w badanej grupie

W 2017 r. z uwagi na problemy z dostępnością do terapii DAA, dominującą grupą pacjentów kwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego HCV byli pacjenci z włóknieniem F3 i F4.

Nie było istotnie statystycznie różnic w rozkładzie płci między grupami ani w zastosowanych terapiach.

Grupy z niskim włóknieniem (grupa I) i wysokim włóknieniem (grupa II) nie różniły się istotnie statystycznie między sobą pod względem występowania genotypu. Przeważał GT 1 (61%, 68,3%), następnie GT 3 (28%, 28,6%), najrzadziej występował GT4 (11%, 3,1%).

Do końcowej oceny skuteczności leczenia ostatecznie włączono 103 osoby. Nie brano pod uwagę pacjentów, u których nie oceniono SVR na zakończenie leczenia. 94 pacjentów zostało wyleczonych z zakażenia HCV, 9 pacjentów nie uzyskało SVR, u 13 osób nie oceniono wirerii na zakończenie terapii. Wszyscy badani z grupy z niskim włóknieniem osiągnęli SVR. Terapia była nieskuteczna u 7 pacjentów z włóknieniem F4 (SVR osiągnęło 88,9%) oraz u 2 pacjentów z włóknieniem F3 (91,67% miało niewykrywalną wiramię po 6 miesiącach od zakończenia terapii). Skuteczność terapii była niższa u osób z zaawansowanym włóknieniem (100% vs. 89,7%).

Włóknienie	Kobiety	Mężczyźni	Razem	SVR	nie oceniono	niewyleczeni	Skuteczność leczenia	p-value
F0-F1	5	4	9	8	1	0	100%	0,42
F2	4	5	9	8	1	0	100%	
F3	10	14	24	22	0	2	91,67%	
F4	28	46	74	56	11	7	88,89%	

Tabela 16 Skuteczność leczenia w zależności od włóknienia wątroby.

Pacjenci w obu grupach nie różnili się między sobą zastosowanymi terapiami DAA. Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR, 6 chorych miało genotyp 3, leczeni byli schematem SOF/RBV, 3 pacjentów miało genotyp 1, leczeni byli OBV/PTV/r+DSV. Niższą skuteczność terapii zaobserwowano u pacjentów z włóknieniem F3/F4 i genotypem 3 (76%), leczonych schematem sofosbuvir z rybawiryną (70%). Rzadziej też uzyskali SVR pacjenci z zaawansowanym włóknieniem leczeni kombinacją lekową OBV/PTV/r+DSV (87,5%).

U jednego pacjenta z włóknieniem F3 odstawiono terapię OBV/PTV/r+DSV w 3 tygodniu terapii z powodu uogólnionej reakcji alergicznej. Pacjent nie osiągnął SVR. Najczęstszymi powikłaniami terapii było osłabienie, niedokrwistość (u osób stosujących RBV), hiperbilirubinemia (wśród pacjentów będących na terapii OBV/PTV/r+DSV), bóle głowy i brzucha. Częstość występowania działań niepożądanych nie różniła się między grupami z wysokim i niskim włóknieniem i nie wpłynęła na osiągnięcie SVR (100% vs. 97%).

Stosowana terapia	Grupa I Niskie włóknienie	Grupa II Wysokie włóknienie	Razem N	SVR Niskie włóknienie	SVR Wysokie włóknienie	p-value
GZR/EBR	4	11	15	100%	100%	0,07
LDV/SOF +/- RBV	5	31	36	100%	100%	
OBV/PTV/r+DSV +/- RBV	3	27	30	100%	87,5%	
OBV/PTV +RBV	1	1	2	100%	100%	
SOF/DCV +/- RBV	1	5	6	100%	100%	
SOF+RBV	4	22	26	100%	70%	
VEL/SOF	0	1	1	-	100%	
GT 1	11	67	78	100%	95,08%	0,01
GT 3	5	28	33	100%	76%	
GT 4	2	3	5	100%	100%	
Powikłanie terapii ¹ / Przerwanie terapii ²	7 (38,9%) /0	35 (35,7%) /1 (1%)	42/1	100%	97%	0,57

GLE/PIB- glekaprewir/pibrentaswir, SOF/VEL- sofosbuwir/welpataswir, SOF/VEL/VOX- sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir, SOF/LDV- sofosbuwir/ledipaswir, GZR/EBR- grazoprewir + elbaswir, GT- genotyp

1- bóle głowy, zawroty głowy, osłabienie, wysypka alergiczna, bezsenność, hiperbilirubinemia, niedokrwistość, trądzik różowaty, przeczulica skóry, świąd skóry, biegunka, bóle brzucha, utrata apetytu, obniżony nastrój, depresja, myśli samobójcze, bóle stawów, bóle mięśniowe, bóle kręgosłupa, wznowa HCC, napad epi, urosepsa, objawy stenokardialne, appendektomia, wysokie RR, objawy grypopodobne

2- osutka alergiczna

Tabela 17 Osiągnięcie SVR w zależności od terapii i genotypu w grupie z niskim i wysokim włóknieniem wątroby.

Realizując dodatkowe cele pracy sprawdzono też czy występowanie sarkopenii, niedożywienia, niskiej siły i masy mięśniowej miało związek z osiągnięciem lub brakiem osiągnięcia SVR. Jedynie pacjentów z niską siłą i masą mięśniową cechowała nieistotnie statystycznie gorsza odpowiedź na leczenie p/wirusowe, ale i tak powyżej >93%, natomiast sarkopenia i niedożywienie nie wpłynęły na skuteczność leków DAA- 100% pacjentów osiągnęło SVR.

Terapia DAA u pacjentów z niedożywieniem, sarkopenią, niską siłą i masą mięśniową nie wiązała się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka działań niepożądanych prowadzących do jej przedterminowego odstawienia.

	N	Nie oceniono	niewyleczeni	SVR	p-value	Powikłanie terapii	Przerwanie terapii	p- value
Sarkopenia	11	0	0	100%	0,24	4 (36,36%)	0	0,99
Niedożywienie	17	1	0	100%	0,29	5 (29,4%)	0	1
Niska masa mięśniowa	34	1	2	93,9%	0,15	14 (41,2%)	0	0,72
Niska siła mięśniowa	18	1	1	94,11%	0,64	6 (33,3%)	0	0,61

Tabela 18 Sarkopenia, niedożywienie, niska siła i masa mięśniowa a skuteczność leczenia.

4.2 WIELOCHOROBOWOŚĆ GRUPY BADANEJ

Zarówno wśród pacjentów z niskim jak i zaawansowanym włóknieniem występowało wiele chorób towarzyszących- od jednej do 14 jednocześnie. Obie grupy cechowała wielochorobowość. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej występujące choroby:

Choroby towarzyszące	Grupa I Niskie włóknienie	Grupa II Wysokie włóknienie	Statystyka	p-value
Zakażenie HBV aktywne/ utajone	7 (38,9%)	37 (37,7%)	0	1,00
Koinfekcja HIV	4 (22,2%)	4 (4%)	5,22	0,02
Powikłania choroby wątroby ¹	2 (11%)	42 (42,8%)	5,77	0,02
Choroby nerek, układu moczowego ²	4 (22%)	21 (21%)	1,56	0,67
Dializoterapia, stan po przeszczepie nerki	4 (22%)	3 (3%)	13,46	0,01
Choroby dermatologiczne ³	2 (11%)	13 (13%)	3,65	0,3
Choroby reumatologiczne, układu ruchu ⁴	1 (5,5%)	26 (26,5%)	4,1	0,25
Choroby neurologiczne, psychiatryczne, okulistyczne ⁵	4 (22%)	19 (19,4%)	1,03	0,79
Choroby płuc ⁶	3 (16,7%)	10 (10,2%)	6,83	0,08
Choroby ginekologiczne ⁷	1 (5,5%)	3 (3,1%)	2,07	0,56
Choroby endokrynologiczne ⁸	6 (33,3%)	18 (18,4%)	4,68	0,2
Cukrzyca	4 (22%)	27 (27,5%)	0,35	0,84
Choroby układu sercowo-naczyniowego ⁹	7 (38,9%)	28 (28,6%)	10,3	0,02
Choroby gastroenterologiczne ¹⁰	8 (44,4%)	64 (65,3%)	11,33	0,01
Nowotwory aktualne/przebyte, choroby hematologiczne ¹¹	2 (11%)	10 (10,2%)	0,13	0,99
Używki (alkohol, narkotyki)	3 (16,7%)	23 (23,5%)	27,08	0,03

1. HCC, wodobrzusze, encefalopatia, żylaki przełyku, krioglobulinemia
2. Przewlekła choroba, nerek, przeszczep nerki- gr I 4 osoby, gr. II 2 osoby, dializoterapia- gr I - 1 osoba, gr. II 2 osoby, kamica nerkowa, torbiele nerek, przerost gruczołu krokowego, nefropatia cukrzycowa
3. Łuszczyca, grzybica stóp, liszaj płaski, porfiria skórna późna, AZS, erytrodermia, trądzik różowaty, wyprysk kontaktowy
4. RZS, choroba zwyrodnieniowa stawów, kręgosłupa, dyskopatie, przepukliny krążków międzykręgowych, sarkoidoza, artropatia wielostawowa
5. Padaczka, udar mózgu, niedowład połowiczny, neuralgia, depresja, schizofrenia, zespół psychoorganiczny, zaćma, jaskra, zespół neurasteniczno-depresyjny, nerwica, tętniak OUN, torbiel pajęczynówki
6. Astma oskrzelowa, POCHP, bezdech śródsenny, stan po gruźlicy płuc
7. Mięśniaki macicy, histerektomia
8. Niedoczynność/ nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy, osteoporoza, osteopenia, wtórna nadczynność przytarczyc, paraidektomia, wole guzowate tarczycy, stan po leczeniu radiojodem,
9. Nadciśnienie tętnicze, zawał serca, migotanie przedsionków, stymulator serca, niedomykalność zastawki mitralnej, aortalnej, miażdżyca, hipercholesterolemia, kardiomiopatia, arytmie, LBBB, zapalenie m. sercowego, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, choroba wieńcowa, niedokrwistość
10. Gastropatia rumieniowa, nadżerkowa, infekcja H. Pylori, colitis ulcerosa, kamica pęcherzyka żółciowego, stłuszczenie wątroby, GAVE, uchyłki j. grubego, stan po resekcji żołądka, hemochromatoza, rumieniowo- nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, refluks dwunastniczo-żołądkowy, refluks żołądkowo-przełykowy, stłuszczenie wątroby, naczyniaki wątroby, AIH, PBC
11. Rak nerki, chłoniak, gammapatia, hemofilia A, przewlekła białaczka limfatyczna T-komórkowa, rak prostaty, rak szyjki macicy, rak okrężnicy, przewlekła białaczka szpikowa, stan po allogenicznym przeszczepie szpiku, rak tarczycy, rak płuca, rak żołądka, guz nadnercza, guz ślinianki, chłoniak z kom. B

Tabela 19 Porównanie występowania chorób współistniejących w grupie z niskim i wysokim włóknieniem.

W obu grupach tak samo często występowały serologiczne cechy utajonego zakażenia HBV (anty HBc +, HBsAg -) (38,9 vs. 36,7%). Jeden chory z grupy II miał aktywne zakażenie HBV (HBsAg+) i był na terapii tenofowirem. Koinfekcja HIV (ang. Human Immunodeficiency Virus, ludzki wirus upośledzenia odporności) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie I.

Powikłania choroby wątroby (HCC, żylaki przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa) występowały częściej w grupie z włóknieniem F3, F4 ($p=0,02$). W grupie pierwszej (z niskim włóknieniem) jeden pacjent miał manifestację pozawątrobową zakażenia HCV- krieglobulinemię, drugi żylaki przełyku I stopnia, pomimo braku zaawansowanego włóknienia w badaniu met. FibroScan czy innych klinicznych cech marskości wątroby.

Choroby nerek i układu moczowego występowały w obu grupach w podobną częstością, aczkolwiek w grupie pierwszej istotnie statystycznie częściej pacjenci byli po przeszczepieniu nerki i/lub dializowani ($p= 0,01$). W obu grupach nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu chorób dermatologicznych, neurologicznych, psychiatrycznych, okulistycznych, reumatologicznych i układu ruchu, ginekologicznych, endokrynologicznych, w tym cukrzycy, hematologicznych, przebytych i aktualnych nowotworów. Istotnie częściej choroby układu sercowo-naczyniowego (38,9% vs. 28,6%) i choroby płuc (16,7% vs. 10,2%) występowały w grupie z niskim włóknieniem, a w grupie z wysokim włóknieniem pacjenci częściej chorowali na choroby gastroenterologiczne inne niż zakażenie HCV (65,3% vs. 44,4%). Wśród osób z wysokim włóknieniem częściej w wywiadzie podawano nadużywanie alkoholu czy w sporadycznych przypadkach narkotyków.

4.3 PORÓWNANIE GRUPY Z NISKIM I WYSOKIM WŁÓKNIENIEM WĄTROBY

Sprawdzono czy pacjenci z niskim i wysokim włóknieniem różnili się między sobą badaniami antropometrycznymi jak waga, wzrost, BMI, obwód talii, bioder, TSF, MAC, MAMC czy pomiarami z analizatora składu ciała lub badaniami biochemicznymi.

Chorzy z zaawansowanym włóknieniem byli istotnie statystycznie starsi niż pacjenci z niskim włóknieniem (60,2 vs. 51,7 lat). Nie było istotnych różnic między grupami w rozkładzie płci.

Przeważająca większość pacjentów w obu grupach miała nadwagę lub otyłość. W porównaniu do pacjentów z mniejszym zaawansowaniem włóknienia (grupa I) w grupie II pacjenci mieli wyższą wagę (75,4 vs. 81,4 kg) i BMI (25,7 vs. 28,3 kg/m²). Chociaż nie wykazano istotności statystycznej większy: obwód bioder, talii, obwód ramienia w połowie długości, pomiar fałdu skórno nad tricepsem, masa mięśni szkieletowych, masa tłuszczowa, masa beztłuszczowa, całkowita zawartość wody w organizmie oraz kąt fazowy były nieoczekiwanie wyższe u osób z zaawansowanym włóknieniem. Wartość siły mięśniowej nie różniła się między grupami, aczkolwiek wśród pacjentów z niskim włóknieniem tylko jedna osoba miała obniżoną siłę uścisku ręcznego (HGS) i aż 17 osób z włóknieniem F3/F4 zgodnie z wytycznymi EWGSOP2.

W badaniach laboratoryjnych nie uwidoczniiono różnicy pomiędzy grupami w wielkości wiremii HCV RNA, hematokrytu, liczbie leukocytów, erytrocytów, neutrofilii, eozynofili, bazofili, stężeniu bilirubiny całkowitej, kreatyniny, sodu, potasu, wapnia, fosforu, magnezu, białka całkowitego, trójglicerydów, ferrytyny, kwasu moczowego, witaminy D, aktywności fosfatazy alkalicznej.

U osób z wysokim włóknieniem obserwowano istotnie statystycznie niższą liczbę płytek krwi, wyższą liczbę limfocytów i monocytów, niższe stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL, wyższe stężenie żelaza, AFP, wyższe aktywności ALT, AST oraz GGTP. Wszystkie wyniki badań są dostępne w tabeli 20.

Cecha	GRUPA I	GRUPA I	GRUPA II	GRUPA II	p-value
	Niskie włóknienie średnia	Niskie włóknienie mediana	Wysokie włóknienie średnia	Wysokie włóknienie mediana	
Płeć- kobiety	9 (50%)		38 (38,8%)		0,56
Wiek	51,7 SD±14		60,2 SD±11,75		0,02
Waga (kg)	75,4	72,0	81,4	80	0,10
Wzrost (cm)	171,3	173,0	169,6	169	0,44
BMI (kg/m²)	25,7	25,8	28,3	27	0,05
Obwód bioder (cm)	102,39	105,0	107,57	106,5	0,25
Obwód talii (cm)	97,1	99,0	103,01	102	0,13
WHR	0,95	0,94	0,95	0,95	0,66
MAC (cm)	30,6	31,0	32,1	32	0,19
TSF (mm)	17,8	15,5	20,6	20	0,27
MAMC (cm)	25,0	24,2	25,6	26	0,41
HGS (kg)	30,8	30,5	30,4	31	0,97
SMM (kg)	23,7	20,8	25,5	26	0,27
MMI (kg/m²)	8,0	7,7	8,7	9	0,11
FM (kg)	24,4	24,2	26,7	26	0,55
FFM (kg)	52,0	48,3	54,9	55	0,35
FFMI (kg)	17,5	16,9	18,96	19	0,10
FMI (kg/m²)	8,4	8,0	9,4	9	0,42
TBW %	38,9	37,7	40,7	41	0,45
ECW %	17,6	17,5	18,3	18	0,42
PhA °	4,5	4,4	4,9	5	0,10
HCV RNA (IU/ml)	845 682,4	495 174,0	1 321 619,0	468 651	0,34
WBC (10³/uL)	5,8	5,4	6,4	6	0,16
RBC (10⁶/uL)	4,5	4,5	4,6	5	0,46
HGB (g/dL)	13,6	13,5	14,3	14	0,07
HCT %	40,3	39,9	41,7	41	0,20
PLT (10³/uL)	180,9	178,0	155,1	140	0,05
Neutrofile (10³/uL)	3,6	3,2	3,6	3	0,88
Eozynofile (10³/uL)	0,1	0,1	0,2	0	0,56
Bazofile (10³/uL)	0,0	0,0	0,0	0	0,38
Limfocyty (10³/uL)	1,6	1,4	2,0	2	0,04

Cecha	GRUPA I	GRUPA I	GRUPA II	GRUPA II	p-value
	Niskie włóknienie średnia	Niskie włóknienie mediana	Wysokie włóknienie średnia	Wysokie włóknienie mediana	
Monocyty (10 ³ /uL)	0,5	0,5	0,6	1	0,05
Bilirubina (10 ³ /uL)	0,9	0,8	1,2	1	0,40
ALT (U/L)	60,4	37,5	96,5	80	<0,01
AST (U/L)	56,2	41,0	89,2	74	<0,01
ALP (U/L)	104,0	78,0	100,4	91	0,26
GGTP (U/L)	83,7	40,5	131,0	84	0,01
Kreatynina (mg/dL)	1,7	0,9	1,0	1	0,35
Sód (mmol/L)	139,4	139,4	139,6	140	0,84
Potas (mmol/L)	4,4	4,3	4,4	4	0,66
Wapń (mmol/L)	2,3	2,3	2,4	2	0,30
Fosfor (mmol/L)	1,2	1,2	1,1	1	0,34
Magnez (mg/dL)	2,0	2,0	1,9	2	0,34
Białko całkowite (g/dL)	7,4	7,4	7,5	8	0,69
Albuminy (g/dL)	4,0	4,1	3,9	4	0,10
Cholesterol całkowity (mg/dL)	184,9	190,3	153,1	155	<0,01
Trójglicerydy (mg/dL)	101,1	95,2	114,3	98	0,81
Cholesterol HDL (mg/dL)	51,3	53,6	43,1	42	0,02
Cholesterol LDL (mg/dL)	114,7	112,5	86,4	89	<0,01
Żelazo (µg/dL)	101,9	94,0	127,8	122	0,04
Ferrytyna (ng/ml)	227,1	165,0	310,0	229	0,17
Kwas moczowy (mg/dL)	6,0	5,9	6,5	6	0,64
INR	1,1	1,1	1,1	1	0,08
AFP (ng/ml)	4,2	3,9	11,9	8	<0,01
Witamina D (ng/ml)	28,84	24,9	24,5	24	0,29

BMI- indeks masy ciała kg/m², WHR- stosunek talia-biodra, MAC- obwód środkowej części ramienia, TSF- pomiar fałdu skórno nad tricepsem, MAMC- grubość mięśnia ramienia, HGS- siła uścisku ręki, SMM masa mięśni szkieletowych, MMI- indeks masy mięśniowej, FM- tłuszczowa masa ciała, FFM- beztłuszczowa masa ciała, FFMI- indeks beztłuszczowej masy ciała, FMI- indeks masy tłuszczowej, TBW całkowita woda w organizmie, ECW- woda zewnątrzkomórkowa, Pha- kąt fazowy, WBC- białe krwinki, RBC- czerwone krwinki, HGB- hemoglobina, HCT- hematokryt, PLT- płytki krwi, AFP- alfa-fetoproteina, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALP- fosfataza alkaliczna, GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza

p≤0,05
0,05< p ≤ 0,1
p>0,1

Tabela 20 Porównanie różnic w grupie z niskim i wysokim włóknieniem.

W grupie 116 osób niedożywienie wg kryterium GLIM rozpoznano u 17 osób, w tym u 4 osób z grupy niskiego włóknienia oraz 13 chorych w grupy z zaawansowanym włóknieniem. Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnicy w częstości występowania niedożywienia w obu grupach.

Z uwagi na przeciwwskazania do wykonania BIA, masę mięśniową jak również sarkopenię oceniono u 107 pacjentów. Kryteria diagnostyczne sarkopenii wg EWGSOP 2 spełniło 11 osób, w tym otyłość sarkopeniczną według ESPEN rozpoznano aż u 7 osób, czyli u ponad połowy przypadków sarkopenii. Wśród pacjentów z niskim włóknieniem, jedynie u jednego pacjenta rozpoznano jednocześnie sarkopenię i otyłość sarkopeniczną. Pozostałe 10

przypadków sarkopenii obserwowano w grupie II, a więc u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby (1 pacjent z włóknieniem F3, 9 pacjentów z włóknieniem F4). Pomimo zdecydowanie częstszego występowania sarkopenii u osób z wysokim włóknieniem wątroby (6,25 vs.11%), nie obserwowano istotności statystycznej.

Niską masę mięśniową miała prawie połowa grupy I, czyli osób z włóknieniem F1/F2 (43,75%) i nieoczekiwanie tylko co trzeci badany (29,67%) z grupy II. Niską siłę mięśniową wykryto u 1 osoby (5,55%) z włóknieniem F1 i u aż u 17 osób (17,35%) z włóknieniem F3/F4. Kryteria zwiększonej masy tkanki tłuszczowej obserwowano u 56,25% pacjentów z grupy I i u 69,23% osób z grupy II, aczkolwiek nie zaobserwowano istotności statystycznej między grupami.⁹

Obliczono punktację w skali Child- Pugh'a i MELD-Na dla każdego pacjenta, niezależnie od włóknienia wątroby. Wszyscy pacjenci z grupy z niskim włóknieniem byli w grupie A CTP. W grupie II 7 pacjentów było w grupie B CTP, jedna chora w grupie C/10 pkt CTP. Punktacja uzyskana w MELD-Na była zbliżona w obu grupach.

	Grupa I Niskie włóknienie N	Grupa II Wysokie włóknienie N	Statystyka	p-value
Sarkopenia	1 (6,25%)	10 (11%)	2,38	0,5
Niedożywienie	4 (22,22%)	13 (13,26%)	0,99	0,8
Otyłość sarkopeniczna	1 (6,25%)	6 (6,6%)	4,18	0,65
Niska siła mięśniowa	1 (5,55%)	17 (17,35%)	6,24	0,1
Niska Masa Mięśniowa	7 (43,75%)	27 (29,67%)	1,9	0,59
Zwiększona tkanka tłuszczowa	9 (56,25%)	63 (69,23%)	1,6	0,66
Skala Child- Pugh A	18 (100%)	90 (92%)	4,17	0,38
Skala Child- Pugh B/ C	0/ 0	7 (7,1%) /1(1%)		
Skala MELD-Na	Średnia ilość pkt	Średnia ilość pkt	824	0,65
	9,6 (SD ±4,6)	9,1 (SD ±3,18)		

Tabela 21 Porównanie częstości występowania niedożywienia, sarkopenii, niskiej masy i siły mięśniowej, zwiększonej tkanki tłuszczowej, punktacji w skali MELD-Na i Child- Pugh w grupie z niskim i wysokim włóknieniem wątroby

Kąt fazowy jest to przesunięcie fazowe przyłożonego prądu zmiennego uzyskiwane w czasie analizy składu ciała wykonanego przez BIA. Obserwowano istotnie statystycznie wysoką dodatnią korelację między kątem fazowym a siłą mięśniową, masą mięśni szkieletowych, BMI, masą ciała, HCT, liczbą RBC, stężeniem HGB, albumin, aktywnością ALT, a ujemną korelację z wiekiem, skalą NRS 2002, SGA i na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,1$ z skalą MELD-Na. Nie obserwowano korelacji między kątem fazowym a masą tkanki tłuszczowej, skalą Child- Pugh'a, PLT, witaminą D.

Korelacja porządku rang Spearmana		Współczynnik korelacji Spearmana	p-value
Kąt fazowy	Wiek	-0,49	<0,01
Kąt fazowy	BMI	0,22	0,02
Kąt fazowy	Masa ciała	0,35	<0,01
Kąt fazowy	Siła mięśniowa	0,62	<0,01
Kąt fazowy	Masa mięśni szkieletowych	0,57	<0,01
Kąt fazowy	Masa tkanki tłuszczowej	0,03	0,77
Kąt fazowy	Skala Child- Pugh	0	0,97
Kąt fazowy	MELD-Na	-0,18	0,06
Kąt fazowy	NRS 2002	-0,41	<0,01
Kąt fazowy	Skala SGA	-0,38	<0,01
Kąt fazowy	Czerwone krwinki	0,53	<0,01
Kąt fazowy	Hemoglobina	0,57	<0,01
Kąt fazowy	Hematokryt	0,54	<0,01
Kąt fazowy	Płytki krwi	0,07	0,51
Kąt fazowy	Albuminy	0,38	<0,01
Kąt fazowy	Witamina D	0,06	0,56
Kąt fazowy	ALT	0,46	<0,01

Tabela 22 Korelacja pomiędzy kątem fazowym a różnymi parametrami

4.4 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z SARKOPENIĄ, NIEDOŻYWIENIEM, NISKĄ MASĄ MIĘŚNIOWĄ I NISKĄ SIŁĄ MIĘŚNIOWĄ

4.4.1 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA SARKOPENII I CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z SARKOPENIĄ

Badaną całościowo grupę podzielono na chorych z sarkopenią- 11 osób i bez sarkopenii- 96 osób. Przeważająca część grupy z sarkopenią stanowiły kobiety (73%), a średnia wieku była wyższa niż u osób bez sarkopenii (62,45 vs 58,56 lat). Wśród osób z sarkopenią 1 pacjent miał włóknienie F1, 1 osoba włóknienie F3 i przeważająca większość, bo aż 9 osób miało włóknienie F4. Pacjenci z sarkopenią mieli istotnie statystycznie niższą masę ciała, wzrost, BMI, obwód bioder, ramienia, MAMC, HGS, masę mięśni szkieletowych, masę beztłuszczową, całkowitą zawartość wody w organizmie, wodą zewnątrzkomórkową oraz kąt fazowy. Co ciekawe ani masa tkanki tłuszczowej (25,8 vs 26,4kg) ani wskaźnik masy tłuszczowej (9,7 vs 9,2 kg/m²) nie różnił się u osób z sarkopenią i bez sarkopenii.

Wśród pacjentów z sarkopenią zauważono istotnie statystycznie niższą liczbę płytek krwi, białych i czerwonych krwinek, limfocytów, monocytów, niższy hematokryt, niższe stężenie hemoglobiny, albumin, wapnia, niższą aktywność ALT a wyższe stężenie bilirubiny. Punktacja w skali MELD-Na była istotnie statystycznie wyższa u chorych z sarkopenią (12,2 vs 8,9). Nie zaobserwowano istotnie statystycznie różnic w liczbie neutrofilii, eozynofili, bazofili, stężeniu kreatyniny (aczkolwiek u chorych z sarkopenią stężenie kreatyniny było

wyższe 1,6 vs. 1,1 mg/dL), sodu, potasu, fosforu, magnezu, białka całkowitego, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL, trójglicerydów, AFP, żelaza, ferrytyny, aktywności AST, GGTP, ALP. Stężenie witaminy D było niższe u pacjentów z sarkopenią (21 vs 25 ng/ml), ale nie było różnicy istotnej statystycznie.

Cecha	Pacjenci z sarkopenią		Pacjenci bez sarkopenii		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
Liczba osób	11		96		
Płeć- kobiety	8 (73%)		34 (35%)		0,05
Wiek	62,45 SD±11		58,56 SD±12,6		0,39
Waga (kg)	66,7	64	81,9	80,7	<0,01
Wzrost (cm)	163,5	160	170,6	170,0	0,02
BMI (kg/m²)	24,9	23	28,2	27,6	0,03
Obwód bioder (cm)	100,7	102,5	107,4	107,0	0,03
Obwód talii (cm)	94,5	96	102,9	102,0	0,07
WHR	0,94	0,98	0,96	0,95	0,8
MAC (cm)	28,9	28	32,2	32,0	0,02
TSF (mm)	16,6	16	20,6	20,0	0,31
MAMC (cm)	23,7	23	25,7	26,3	0,03
HGS (kg)	16,2	15	31,9	32,5	<0,01
SMM (kg)	17,1	15	26,2	26,6	<0,01
MMI (kg/m²)	6,2	6	8,9	9,1	<0,01
FM (kg)	25,8	26	26,4	25,3	0,90
FFM (kg)	42,6	37	55,7	55,2	<0,01
FFMI (kg)	15,5	15	18,88	19,2	<0,01
FMI (kg/m²)	9,7	9	9,2	8,7	0,61
TBW %	31,4	28	41,4	40,9	<0,01
ECW %	15,6	14	18,5	18,4	0,01
PhA °	3,8	4	5,0	4,9	<0,01
HCV RNA (IU/ml)	1377312	156239	1233354	503412	0,22
MELD-Na	12,2	10	8,9	8,0	<0,01
WBC (10³/uL)	5,1	4	6,5	6,1	0,03
RBC (10⁶/uL)	4,0	4	4,7	4,7	<0,01
HGB (g/dL)	12,4	12	14,4	14,4	<0,01
HCT %	36,5	36	42,0	42,0	<0,01
PLT (10³/uL)	104,6	98	164,9	156,0	0,01
Neutrofile (10³/uL)	3,0	3	3,7	3,3	0,16
Eozynofile (10³/uL)	0,3	0	0,2	0,1	0,79
Bazofile (10³/uL)	0,0	0	0,0	0,0	0,52
Limfocyty (10³/uL)	1,5	1	2,0	1,9	0,05
Monocyty (10³/uL)	0,5	0	0,6	0,5	0,05
Bilirubina (10³/uL)	1,9	2	1,1	0,9	0,01
ALT (U/L)	43,5	33	95,9	80,0	<0,01
AST (U/L)	71,4	58	85,4	72,0	0,39
ALP (U/L)	126,6	111	98,3	88,0	0,08

Cecha	Pacjenci z sarkopenią		Pacjenci bez sarkopenii		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
GGTP (U/L)	84,8	81	127,7	76,5	0,61
Kreatynina (mg/dL)	1,6	1	1,1	0,9	0,40
Sód (mmol/L)	139,0	139	139,6	139,6	0,30
Potas (mmol/L)	4,5	4	4,4	4,3	0,83
Wapń (mmol/L)	2,3	2	2,4	2,4	0,01
Fosfor (mmol/L)	1,1	1	1,1	1,1	0,41
Magnez (mg/dL)	1,9	2	1,9	1,9	0,82
Białko całkowite (g/dL)	7,1	7	7,5	7,5	0,12
Albuminy (g/dL)	3,5	4	4,0	4,0	0,01
Cholesterol całkowity (mg/dL)	146,6	148	159,3	159,1	0,25
Trójglicerydy (mg/dL)	107,3	102	112,8	96,4	0,88
Cholesterol HDL (mg/dL)	43,4	45	44,5	42,4	0,93
Cholesterol LDL (mg/dL)	79,2	83	91,5	93,7	0,21
Żelazo (µg/dL)	133,3	129	122,6	113,2	0,55
Ferrytyna (ng/ml)	183,2	119	309,9	216,3	0,29
Kwas moczowy (mg/dL)	6,0	5	6,4	6,2	0,25
INR	1,1	1	1,1	1,1	0,19
AFP (ng/ml)	7,4	4	11,1	7,2	0,11
Witamina D (ng/ml)	21,4	18	25,5	23,9	0,29

BMI- indeks masy ciała kg/m², WHR- stosunek talia-biodra, MAC- obwód środkowej części ramienia, TSF- pomiar fałdu skórno nad tricepsem, MAMC- grubość mięśnia ramienia, HGS- siła uścisku ręki, SMM masa mięśni szkieletowych, MMI- indeks masy mięśniowej, FM- tłuszczowa masa ciała, FFM- beztłuszczowa masa ciała, FFMI- indeks beztłuszczowej masy ciała, FMI- indeks masy tłuszczowej, TBW całkowita woda w organizmie, ECW- woda zewnątrzkomórkowa, PhA- kąt fazowy, WBC- białe krwinki, RBC- czerwone krwinki, HGB- hemoglobina, HCT- hematokryt, PLT- płytki krwi, AFP- alfa-fetoproteina, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALP- fosfataza alkaliczna, GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza

Tabela 23 Charakterystyka pacjentów z sarkopenią i bez sarkopenii.

4.4.2 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIEDOŻYWIENIA I CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z NIEDOŻYWIENIEM

W badanej całościowo grupie 17 osób miało niedożywienie. Pacjenci bez cech niedożywienia byli istotnie statystycznie młodsi (57,9 vs. 65 lat). Chorzy z niedożywieniem mieli istotnie statystyczną niższą masę ciała, BMI, obwód bioder, talii, ramienia, TSF, MAMC, WHR, siłę mięśniową i masę mięśni szkieletowych, masę beztłuszczową, tłuszczową, zawartość wody w organizmie i wodę zewnątrzkomórkową oraz kąt fazowy. W tej grupie osób zauważono istotnie statystycznie niższą liczbę czerwonych krwinek, niższy hematokryt, niższe stężenie hemoglobiny, albumin, AFP oraz niższą aktywność ALT. Punktacja w skali MELD-Na była istotnie statystycznie wyższa u osób z niedożywieniem (11,65 vs. 8,76).

Cecha	pacjenci z niedożywieniem		pacjenci bez niedożywienia		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
N	17		99		
Płeć kobiety	9 (53%)		38(38%)		0,49
Wiek	65 SD±13,7		57,9 SD±12		0,04
Waga (kg)	62,59	59,25	83,57	82,5	<0,01
Wzrost (cm)	167,12	168	170,35	170	0,25
BMI (kg/m²)	22,42	21,78	28,81	28,15	<0,01
Obwód bioder (cm)	97,09	96	108,43	108	<0,01
Obwód talii (cm)	89,56	91	104,25	102	<0,01
WHR	0,92	0,94	0,96	0,95	0,16
MAC (cm)	26,97	26	32,69	33	<0,01
TSF (mm)	13,12	15	21,42	22	0,01
MAMC (cm)	22,85	22,66	25,96	26,35	<0,01
HGS (kg)	24,09	24	31,54	32	0,01
SMM (kg)	17,86	17,57	26,64	27,66	<0,01
MMI (kg/m²)	6,33	6,23	9,02	9,22	<0,01
FM (kg)	19,75	19,16	27,54	26,72	0,02
FFM (kg)	43,65	42,14	56,36	56,36	<0,01
FFMI (kg)	15,41	15,32	19,12	19,3	<0,01
FMI (kg/m²)	7,05	7,24	9,62	9,52	0,05
TBW %	32,15	31,7	41,8	42,1	<0,01
ECW %	15,57	15,5	18,65	18,8	<0,01
PhA⁰	3,92	3,7	5,02	4,9	<0,01
HCV RNA (IU/ml)	1735251	836770	1162449	476237	0,96
MELD-Na	11,65	10	8,76	8	<0,01
WBC (10³/uL)	6,08	5,01	6,38	6,08	0,16
RBC (10⁶/uL)	4,09	4,13	4,67	4,75	<0,01
HGB (g/dL)	12,74	12,3	14,47	14,4	<0,01
HCT %	37,74	37,8	42,12	42,2	<0,01
PLT (10³/uL)	151,59	137	160,44	148	0,3
Neutrofile (10³/uL)	3,58	3,16	3,59	3,28	0,61
Eozynofile (10³/uL)	0,21	0,11	0,17	0,13	0,53
Bazofile (10³/uL)	0,03	0,03	0,04	0,04	0,09
Limfocyty (10³/uL)	1,8	1,62	2	1,9	0,28
Monocyty (10³/uL)	0,53	0,51	0,62	0,55	0,12
Bilirubina (10³/uL)	1,51	1,3	1,07	0,88	0,26
ALT (U/L)	63,59	39	95,59	79	0,02
AST (U/L)	68,29	57	86,79	73	0,12
ALP (U/L)	110,59	93	99,34	88	0,66
GGTP (U/L)	77,41	67	131,6	79,5	0,14
Kreatynina (mg/dL)	1,6	0,96	1,06	0,84	0,2
Sód (mmol/L)	139,16	139,2	139,64	139,6	0,36
Potas (mmol/L)	4,51	4,45	4,34	4,3	0,25
Wapń (mmol/L)	2,31	2,35	2,36	2,35	0,24

Cecha	pacjenci z niedożywieniem		pacjenci bez niedożywienia		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
Fosfor (mmol/L)	1,14	1,13	1,13	1,13	1
Magnez (mg/dL)	1,95	2,03	1,93	1,92	0,63
Białko całkowite (g/dL)	7,28	7,3	7,47	7,5	0,44
Albuminy (g/dL)	3,66	3,7	3,95	4	0,01
Cholesterol całkowity (mg/dL)	154,38	154,7	158,75	159,1	0,59
Trójglicerydy (mg/dL)	105,08	95,2	113,5	97,6	0,85
Cholesterol HDL (mg/dL)	44,92	43,8	44,31	42,35	0,82
Cholesterol LDL (mg/dL)	89,96	89,44	90,63	93,38	0,93
Żelazo (µg/dL)	115,16	114,5	125,16	117,45	0,58
Ferrytyna (ng/ml)	240,52	138,88	307,63	224,9	0,51
Kwas moczowy (mg/dL)	6,35	5,7	6,39	6,1	0,76
INR	1,13	1,12	1,08	1,07	0,07
AFP (ng/ml)	5,58	3,9	11,59	7,44	0,02
Witamina D (ng/ml)	26,35	24,7	24,93	23,7	0,58

BMI- indeks masy ciała kg/m², WHR- stosunek talia-biodra, MAC- obwód środkowej części ramienia, TSF- pomiar fałdu skórno nad tricepsem, MAMC- grubość mięśnia ramienia, HGS- siła uścisku ręki, SMM masa mięśni szkieletowych, MMI- indeks masy mięśniowej, FM- tłuszczowa masa ciała, FFM- beztłuszczowa masa ciała, FFMI- indeks beztłuszczowej masy ciała, FMI- indeks masy tłuszczowej, TBW całkowita woda w organizmie, ECW- woda zewnątrzkomórkowa, PhA- kąt fazowy, WBC- białe krwinki, RBC- czerwone krwinki, HGB- hemoglobina, HCT- hematokryt, PLT- płytki krwi, AFP- alfa-fetoproteina, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALP- fosfataza alkaliczna, GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza

Tabela 24 charakterystyka pacjentów z niedożywieniem.

4.4.3 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NISKIEJ MASY MIĘŚNIOWEJ I CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z MIOPENIĄ

U 34 osób w całej ocenianej grupie obserwowano niską masę mięśniową, 82 osoby miały prawidłową masę mięśniową. Pacjenci z miopenią byli starsi wiekowo, 59% z nich stanowili mężczyźni. mieli istotnie statystycznie niższą masę ciała, BMI, obwód bioder, talii, WHR, obwód ramienia, TSF, MAMC, siłę i masę mięśni szkieletowych, masę beztłuszczową, tkanki tłuszczowej, całkowitą zawartość wody w organizmie i wodą zewnątrzkomórkową oraz kąt fazowy. Ponadto u osób z niską masą mięśniową obserwowano istotnie statystycznie niższą liczbę białych i czerwonych krwinek, eozynofili, bazofili, monocytów, niższy hematokryt, niższe stężenie hemoglobiny, niższą aktywność ALT w porównaniu do osób bez cech niedożywienia. Co ciekawe skala MELD-Na, liczba płytek krwi czy stężenie albuminy były zbliżone w obu grupach.

Cecha	niska masa mięśniowa		prawidłowa masa mięśniowa		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
Liczba osób	34		82		
Płeć- kobiety	14 (41%)		28 (34%)		1
Wiek	61,4 SD±13,4		57,9 SD±12		0,24
Waga (kg)	65,6	65	86,7	86,4	<0,01
Wzrost (cm)	168,2	168	170,6	170,0	0,28
BMI (kg/m²)	23,2	23	29,8	29,7	<0,01
Obwód bioder (cm)	98,8	99	108,0	109,0	<0,01
Obwód talii (cm)	91,1	92	117,0	107,5	<0,01
WHR	0,9	1	1,2	1,0	<0,01
MAC (cm)	28,0	28	33,5	34,0	<0,01
TSF (mm)	14,1	15	22,8	22,8	<0,01
MAMC (cm)	23,6	23	26,3	26,4	<0,01
HGS (kg)	26,9	29	31,9	32,3	0,04
SMM (kg)	19,8	19	27,8	28,0	<0,01
MMI (kg/m²)	6,9	7	9,4	9,5	<0,01
FM (kg)	19,8	19	29,3	29,8	<0,01
FFM (kg)	46,2	45	58,2	59,1	<0,01
FFMI (kg)	16,1	17	45,8	19,9	<0,01
FMI (kg/m²)	7,2	7	10,2	10,2	<0,01
TBW %	33,8	33	43,2	43,6	<0,01
ECW %	15,9	16	19,2	19,4	<0,01
PhA °	4,3	4	5,1	5,1	<0,01
HCV RNA (IU/ml)	1 337 422	836 770	1 210 785	446 324	0,96
MELD-Na	9,8	8	8,9	8,0	0,14
WBC (10³/uL)	5,9	5	6,5	6,3	0,04
RBC (10⁶/uL)	4,3	4	4,7	4,8	<0,01
HGB (g/dL)	13,3	13	14,6	14,8	<0,01
HCT %	38,9	39	42,5	42,6	<0,01
PLT (10³/uL)	155,4	141	160,7	146,5	0,53
Neutrofile (10³/uL)	3,5	3	3,6	3,3	0,62
Eozynofile (10³/uL)	0,2	0	0,2	0,1	0,03
Bazofile (10³/uL)	0,0	0	0,0	0,0	0,02
Limfocyty (10³/uL)	1,8	2	2,1	1,9	0,06
Monocyty (10³/uL)	0,5	0	0,6	0,6	<0,01
Bilirubina (10³/uL)	1,2	1	1,1	0,9	0,51
ALT (U/L)	74,0	54	97,9	80,0	0,03
AST (U/L)	77,4	71	86,9	72,0	0,46
ALP (U/L)	100,6	92	101,2	87,0	0,79
GGTP (U/L)	112,5	73	128,3	78,0	0,31
Kreatynina (mg/dL)	1,3	1	1,1	0,8	0,53
Sód (mmol/L)	139,1	139	139,8	139,8	0,12
Potas (mmol/L)	4,4	4	4,4	4,3	0,80
Wapń (mmol/L)	2,3	2	2,4	2,4	0,35

Cecha	niska masa mięśniowa		prawidłowa masa mięśniowa		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
Fosfor (mmol/L)	1,1	1	1,1	1,1	0,94
Magnez (mg/dL)	1,9	2	1,9	1,9	0,52
Białko całkowite (g/dL)	7,4	8	7,4	7,5	0,72
Albuminy (g/dL)	3,8	4	3,9	4,0	0,24
Cholesterol całkowity (mg/dL)	161,7	158	156,6	157,1	0,54
Trójglicerydy (mg/dL)	111,7	102	112,5	94,5	0,75
Cholesterol HDL (mg/dL)	45,9	45	43,8	42,0	0,39
Cholesterol LDL (mg/dL)	93,3	91	89,3	93,6	0,62
Żelazo (µg/dL)	121,2	114	124,7	119,7	0,57
Ferrytyna (ng/ml)	259,4	144	314,0	240,5	0,13
Kwas moczowy (mg/dL)	6,5	6	6,3	6,2	0,11
INR	1,1	1	1,1	1,1	0,30
AFP (ng/ml)	7,7	6	11,9	7,8	0,10
Witamina D (ng/ml)	26,7	23	25,1	23,8	0,77

BMI- indeks masy ciała kg/m², WHR- stosunek talia-biodra, MAC- obwód środkowej części ramienia, TSF- pomiar fałdu skórniego nad tricepsem, MAMC- grubość mięśnia ramienia, HGS- siła uścisku ręki, SMM masa mięśni szkieletowych, MMI- indeks masy mięśniowej, FM- tłuszczowa masa ciała, FFM- beztłuszczowa masa ciała, FFMI- indeks beztłuszczowej masy ciała, FMI- indeks masy tłuszczowej, TBW całkowita woda w organizmie, ECW- woda zewnątrzkomórkowa, PhA- kąt fazowy, WBC- białe krwinki, RBC- czerwone krwinki, HGB- hemoglobina, HCT- hematokryt, PLT- płytki krwi, AFP- alfa-fetoproteina, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALP- fosfataza alkaliczna, GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza

Tabela 25 Charakterystyka pacjentów z miopenią i prawidłową masą mięśniową.

Korelacja porządku rang Spearmana		Współczynnik korelacji Spearmana	p-value
Masa mięśni szkieletowych	Wiek	-0,46	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	BMI	0,4	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	Masa ciała	0,75	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	Siła mięśniowa	0,66	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	Masa tkanki tłuszczowej	0,07	0,51
Masa mięśni szkieletowych	Kąt fazowy	0,57	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	Skala Child- Pugh	0,09	0,36
Masa mięśni szkieletowych	MELD-Na	0	0,96
Masa mięśni szkieletowych	NRS 2002	-0,21	0,02
Masa mięśni szkieletowych	SGA	-0,2	0,03
Masa mięśni szkieletowych	RBC	0,47	<0,01
Masa mięśni szkieletowych	Płytki krwi	-0,1	0,29
Masa mięśni szkieletowych	Albuminy	0,13	0,19
Masa mięśni szkieletowych	Witamina D	-0,01	0,92
Masa mięśni szkieletowych	ALT	0,31	<0,01

Tabela 26 Korelacja masy mięśni szkieletowych z wybranymi parametrami.

W całej badanej grupie obserwowano wysoką dodatnią korelację istotnie statystyczną między masą mięśni szkieletowych a BMI, masą ciała, siłą mięśniową, kątem fazowym, liczbą

czerwonych krwinek, aktywnością ALT, a ujemną korelację z wiekiem, punktacją w skali NRS 2002, SGA. Nie obserwowano korelacji z masą tkanki tłuszczowej, skalą Childa- Pugh'a, MELD-Na, liczbą PLT, stężeniem albumin i witaminą D.

4.4.4 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NISKIEJ SIŁY MIĘŚNIOWEJ I CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW Z DYNAPENIĄ

W całej badanej grupie 18 osób miało dynapenię, czyli obniżoną siłę mięśniową, 98 osób miało prawidłową siłę mięśniową. Pacjenci z niską siłą mięśniową byli starsi wiekowo, 61% to kobiety. Co ciekawe, nie było różnicy statystycznej między grupami, jeżeli chodzi o BMI, wzrost, WHR, TSF, masę tłuszczową, FMI. Osoby z dynapenią miały istotnie statystycznie niższy obwód ramienia, niższą siłę i masę mięśniową, masę beztłuszczową, MMI, FFMI, całkowitą zawartość wody w komórce, kąt fazowy. Przy istotności statystycznej $p \leq 0,1$ osoby z niskim HGS miały niższą wagę, obwód bioder, MAMC, wielkość wirerii HCV RNA. U osób z prawidłową siłą uścisku zauważono istotnie statystycznie niższą punktację w skali MELD-Na, wyższą liczbę WBC, RBC, PLT, neutrofilii, monocytów, wyższy HCT, wyższe stężenie hemoglobiny, wapnia, albumin, witaminy D, cholesterolu oraz wyższą aktywność ALT oraz niższe stężenie bilirubiny i niższą aktywność fosfatazy alkalicznej.

Cecha	pacjenci z niską siłą mięśniową		pacjenci z prawidłową siłą mięśniową		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
N	18		98		
Wiek	61,8 SD±11,6		58,4 SD±12,6		0,39
Płeć- kobiety	11 (61%)		36 (36,7%)		0,09
Waga (kg)	73,7	71	81,7	80,5	0,06
Wzrost (cm)	166,7	164	170,5	170,0	0,11
BMI (kg/m²)	26,3	26	28,2	27,4	0,19
Obwód bioder (cm)	102,5	103	105,9	107,0	0,07
Obwód talii (cm)	97,1	97	111,7	102,0	0,09
WHR	1,0	1	1,1	1,0	0,75
MAC (cm)	29,7	29	32,3	32,0	0,02
TSF (mm)	16,9	17	20,8	20,0	0,23
MAMC (cm)	24,4	24	25,7	26,3	0,06
HGS (kg)	17,0	16	32,9	33,0	<0,01
SMM (kg)	20,8	16	26,0	26,7	0,01
MMI (kg/m²)	7,3	6	8,8	9,1	<0,01
FM (kg)	24,2	25	26,7	26,0	0,51
FFM (kg)	49,0	44	55,3	55,3	0,04
FFMI (kg)	17,2	17	39,7	19,1	0,05
FMI (kg/m²)	8,9	9	9,3	8,8	0,82
TBW %	36,3	32	41,1	41,0	0,03
ECW %	17,3	17	18,4	18,5	0,14
PhA °	4,2	4	5,0	4,9	<0,01

Cecha	pacjenci z niską siłą mięśniową		pacjenci z prawidłową siłą mięśniową		p-value
	średnia	mediana	średnia	mediana	
HCV RNA (IU/ml)	988112	143939	1295189	506525	0,08
MELD-Na	11,0	10	8,9	8,0	0,03
WBC (10 ³ /uL)	5,2	5	6,6	6,2	0,01
RBC (10 ⁶ /uL)	4,2	4	4,7	4,7	<0,01
HGB (g/dL)	12,9	13	14,5	14,4	<0,01
HCT %	38,0	37	42,1	42,1	<0,01
PLT (10 ³ /uL)	108,2	97	168,5	162,0	<0,01
Neutrofile (10 ³ /uL)	2,9	3	3,7	3,4	0,01
Eozynofile (10 ³ /uL)	0,2	0	0,2	0,1	0,92
Bazofile (10 ³ /uL)	0,0	0	0,0	0,0	0,19
Limfocyty (10 ³ /uL)	1,6	2	2,0	1,9	0,12
Monocyty (10 ³ /uL)	0,5	0	0,6	0,6	0,03
Bilirubina (10 ³ /uL)	1,8	1	1,0	0,9	0,01
ALT (U/L)	52,8	45	97,9	81,5	<0,01
AST (U/L)	79,8	74	84,9	71,5	0,70
ALP (U/L)	125,2	108	96,5	87,0	0,03
GGTP (U/L)	96,6	79	128,6	77,0	0,71
Kreatynina (mg/dL)	1,4	1	1,1	0,9	0,44
Sód (mmol/L)	139,0	139	139,7	139,7	0,17
Potas (mmol/L)	4,4	4	4,4	4,3	0,88
Wapń (mmol/L)	2,3	2	2,4	2,4	<0,01
Fosfor (mmol/L)	1,1	1	1,1	1,1	0,94
Magnez (mg/dL)	1,9	2	1,9	1,9	0,22
Białko całkowite (g/dL)	7,2	7	7,5	7,5	0,14
Albuminy (g/dL)	3,6	4	4,0	4,0	<0,01
Cholesterol całkowity (mg/dL)	142,2	140	160,9	162,3	0,05
Trójglicerydy (mg/dL)	117,9	95	111,2	97,6	0,74
Cholesterol HDL (mg/dL)	40,6	42	45,0	42,7	0,39
Cholesterol LDL (mg/dL)	76,6	80	92,7	93,8	0,10
Żelazo (µg/dL)	126,7	128	123,1	111,9	0,76
Ferrytyna (ng/ml)	178,7	119	318,7	216,3	0,10
Kwas moczowy (mg/dL)	6,1	6	6,4	6,1	0,48
INR	1,1	1	1,1	1,1	0,41
AFP (ng/ml)	8,1	5	11,2	7,2	0,21
Witamina D (ng/ml)	20,1	18	26,6	24,0	0,04

BMI- indeks masy ciała kg/m², WHR- stosunek talia-biodra, MAC- obwód środkowej części ramienia, TSF- pomiar fałdu skórniego nad tricepsem, MAMC- grubość mięśnia ramienia, HGS- siła uścisku ręki, SMM masa mięśni szkieletowych, MMI- indeks masy mięśniowej, FM- tłuszczowa masa ciała, FFM- beztłuszczowa masa ciała, FFMI- indeks beztłuszczowej masy ciała, FMI- indeks masy tłuszczowej, TBW całkowita woda w organizmie, ECW- woda zewnątrzkomórkowa, Pha- kąt fazowy, WBC- białe krwinki, RBC- czerwone krwinki, HGB- hemoglobina, HCT- hematokryt, PLT- płytki krwi, AFP- alfa-fetoproteina, ALT- aminotransferaza alaninowa, AST- aminotransferaza asparaginianowa, ALP- fosfataza alkaliczna, GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza

Tabela 27 Charakterystyka pacjentów z niską siłą mięśniową.

W całej badanej grupie obserwowano istotnie statystycznie dodatnią korelację między siłą mięśniową a masą ciała, masą mięśni szkieletowych, kątem fazowym, liczbą RBC, stężeniem

albumin, aktywnością ALT, a ujemną korelację z wiekiem, punktacją w skali NRS 2002 i SGA.

Korelacja porządku rang Spearmana		Współczynnik korelacji Spearmana	p-value
Siła mięśniowa	Wiek	-0,32	<0,01
Siła mięśniowa	BMI	0,06	0,53
Siła mięśniowa	Masa ciała	0,33	<0,01
Siła mięśniowa	Masa mięśni szkieletowych	0,66	<0,01
Siła mięśniowa	Masa tkanki tłuszczowej	-0,12	0,22
Siła mięśniowa	Kąt fazowy	0,62	<0,01
Siła mięśniowa	Skala Child- Pugh	-0,03	0,71
Siła mięśniowa	MELD-Na	-0,06	0,49
Siła mięśniowa	NRS 2002	-0,27	<0,01
Siła mięśniowa	SGA	-0,21	0,02
Siła mięśniowa	RBC	0,45	<0,01
Siła mięśniowa	Płytki krwi	0,08	0,39
Siła mięśniowa	Albuminy	0,35	<0,01
Siła mięśniowa	Witamina D	0,07	0,43
Siła mięśniowa	ALT	0,41	<0,01

Tabela 28 Korelacja siły mięśniowej z wybranymi parametrami

4.5 SKALA NRS 2002, SGA, RYZYKO NIEDOŻYWIENIA WEDŁUG BMI

Zbadano, czy istnieje związek między punktacją w skali SGA, NRS 2002, niskim BMI a włóknieniem wątroby, częstością wstępowania sarkopenii, niedożywienia, niskiej masy i siły mięśniowej, kątem fazowym, rakiem wątrobowokomórkowym, punktacją w skali MELD-Na i w skali Child- Pugh. Niskie BMI oceniono wg kryteriów GLIM¹¹⁰ oraz punktów odcięcia BMI dla chorych z marskością wątroby¹¹¹, o którym pisałam we wstępie w podrozdziale-metody antropometryczne.

Zarówno wśród pacjentów z niskim i wysokim włóknieniem ocenianej za pomocą skali SGA prawidłowy stan odżywienia stwierdzono u 78% chorych, ryzyko niedożywienia lub wyniszczenie u 22%. 100% pacjentów z niskim włóknieniem i 97% chorych z wysokim włóknieniem miało <3 pkt w skali NRS 2002. U osób z niskim włóknieniem tylko 2 osoby (11%) wg kryteriów niskiego BMI było w grupie ryzyka niedożywienia, a wśród osób z włóknieniem F3/F4 takich chorych było 8 (8,1%).

Skala SGA okazała się najczulszym testem przesiewowym, który był zgodny z występowaniem sarkopenii, niedożywienia, niskiej masy i siły mięśniowej. Wykazano związek między skalą SGA a wysoką punktacją w skali MELD-Na oraz przy istotności $p \leq 0,1$ ze skalą Child- Pugh.

Skala NRS 2002 i niskie BMI na poziomie istotności $p \leq 0,05$ wykazało zgodność z występowaniem niedożywienia i niskiej masy mięśniowej.

Test przesiewowy	Badana cecha	N	p-value
SGA A/B/C	Włóknienie F1-F2	14/4/0	0,82
	Włóknienie F3-F4	76/20/2	
	↓ siła mięśniowa	9/8/1	0,01
	Sarkopenia	3/7/1	<0,01
	Niedożywienie	0/15/2	<0,01
	↓ Masa mięśniowa	17/15/2	<0,01
	MELD-Na ≤15 pkt	88/20/2	<0,01
	MELD-Na >15 pkt	2/4/0	
	Kąt Fazowy	93/21/2	0,12
	HCC	4/1/0	0,95
	Skala Child- Pugh A	86/20/2	0,10
	Skala Child- Pugh B/C	4/4/0	
NRS 2002 <3pkt/≥3 pkt	Włóknienie F1-F2	18/0	0,36
	Włóknienie F3-F4	95/3	
	↓ siła mięśniowa	18/0	0,41
	Sarkopenia	11/0	0,80
	Niedożywienie	14/3	<0,01
	↓ Masa mięśniowa	31/3	0,04
	MELD-Na ≤15 pkt	107/3	0,62
	MELD-Na >15 pkt	6/0	
	Kąt fazowy	113/3	0,69
	HCC	5/0	0,59
	Skala Child- Pugh A	105/3	0,64
	Skala Child- Pugh B/C	8/0	
Niskie BMI nie/tak	Włóknienie F1-F2	16/2	0,77
	Włóknienie F3-F4	90/8	
	↓ siła mięśniowa	17/1	0,96
	Sarkopenia	10/1	1,00
	Niedożywienie	11/6	<0,01
	↓ masa mięśniowa	26/8	<0,01
	MELD-Na ≤15 pkt	100/10	0,88
	MELD-Na >15 pkt	6/0	
	Kąt fazowy	106/10	0,62
	HCC	5/0	1,00
	Skala Child- Pugh A	98/10	0,80
	Skala Child- Pugh B/C	8/0	

Tabela 29 Wpływ skali SGA, NRS 2002, niskiego BMI na występowanie sarkopenii, niedożywienia, niskiej siły i masy mięśniowej

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I Dyskusja

5.1 Skuteczność Leczenia

W 2017 r. dominującą grupą pacjentów kwalifikowanych do leczenia przeciwwirusowego byli pacjenci z zaawansowanym włóknieniem F3 i F4 wg Metavir. Może to wynikać z faktu, że dopiero od 2016 r. w Polsce terapie DAA były dostępne w programie lekowym NFZ. Na listach pilnego włączenia do terapii przeciwwirusowej we wrocławskim ośrodku czekały tysiące osób. Dla wielu chorych była to jedyna szansa na eradykację zakażenia HCV i zmniejszenie progresji choroby wątroby po nieskutecznych terapiach PegIFN α (Interferon Pegylogowany alfa 2a i 2b) z rybawiryną. W grupie tej byli też liczni chorzy zakażeni HCV, u których niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby stosowanie preparatów PegIFN α czy rybawiryny było przeciwwskazane.

Rozkład genotypu w całej grupie badanej ocenianej całościowo prezentował się następująco: GT1- 67%, GT3- 29%, GT4 -4%. Jak wykazały badania realizowane w ramach projektu EpiTer-2 w Polsce dominuje genotyp GT1 (głównie GT1b) (85,2%), inne genotypy to: GT3 (11,3%), GT4 (3,5%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 są rozpoznawane sporadycznie ¹¹⁸. Wcześniejsze wyniki obserwacji w ramach projektu EpiTer-1 z 2016 r. wykazały zróżnicowanie geograficzne występowania genotypów w Polsce. Najwyższy odsetek genotypu 3 odnotowano w południowo-zachodniej (dolnośląskie, lubuskie) i wschodniej (podlaskie, warmińsko-mazurskie i podkarpackie) Polsce. W województwie dolnośląskim rozkład genotypów z 2016 r. jest zbliżony do wyników moich obserwacji, gdzie GT 1 74,7%, GT3 20,9%, GT4 4,2%, GT2 0,2%, GT5,6 0% ¹¹⁹, co jest zbliżone do wyników moich obserwacji.

Wszyscy badani z niskim włóknieniem osiągnęli SVR. W grupie pacjentów z zaawansowanym włóknieniem skuteczność leczenia była nieco niższa i wyniosła sumarycznie 89,65%, co jest zgodnie z obserwacjami innych autorów ^{118,120}. Skuteczność terapii ze względu na stopień zaawansowania włóknienia jednakże nie różniła się statystycznie w obu grupach (p=0,40).

Terapia była nieskuteczna u 7 pacjentów z włóknieniem F4 (SVR osiągnęło 88,9% z włóknieniem F4) oraz u dwóch pacjentów z włóknieniem F3 (91,67% chorych z F3 miało niewykrywalną wiramię po 6 miesiącach od zakończenia terapii). Zmniejszenie skuteczności terapii wraz ze wzrostem zaawansowania choroby wątroby wykazano w licznych publikacjach, w tym w opublikowanych wynikach polskiego badania kohortowego EpiTer-2 ^{11,12,118,120}.

Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR, 6 chorych miało genotyp 3, leczeni byli schematem SOF/RBV- jedyny dostępny w tym czasie schemat DAA w programie terapeutycznym MZ, 3 pacjentów miało genotyp 1, leczeni byli OBV/PTV/r+DSV. Nasze obserwacje są zbliżone do obserwacji Janczewska i wsp., gdzie zakażenie genotypem 3 HCV

było częstsze w grupie bez SVR niż w grupie z SVR (34.6% vs 10.5%)¹²⁰. W analizowanym materiale własnym skuteczność terapii wśród chorych leczonych schematem SOF/RBV w grupie zaawansowanego włóknienia wyniosła jedynie 70%.

W roku 2017 r. nie było jeszcze leków pangenotypowych takich jak sofosbuwir/welpataswir czy glekaprewir/pibrentaswir. Pacjentów z genotypem 3 leczono opcją suboptymalną jaką był sofosbuwir z rybawiryną którego spodziewana skuteczność wynosiła < 80%¹²¹, ale był wówczas jedyną dostępną opcją bezinterferonową dla chorych zakażonych genotypem 3. Ryzyko braku skuteczności terapii wzrastało wraz z zaawansowaniem włóknienia. W pracy Zanaga i wsp. osiągnięcie SVR przy terapii SOF/RBV przez 24 tyg. uzyskało 82–96% bez marskości wątroby i 62-92% z marskością wątroby¹²¹. Schemat SOF/DCV zalecany przez EASL w tamtym czasie jako optymalne leczenie dla GT3 był niedostępny w Polsce¹²². Dla zwiększenia szans wyleczenia z zakażenia HCV, pacjenci na własną rękę sprowadzali daklataswir z zagranicy. Obecnie ta grupa chorych jak i prawie wszyscy pozostali zakażeni HCV może być leczona ze skutecznością przekraczającą 95% z wykorzystaniem leków pangenotypowych (sofosbuwir/welpataswir, glekaprewir/pibrentaswir) dostępnych w Polsce w ramach programów lekowych od drugiej połowy 2018 roku^{120,123,124}.

Skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa leków DAA potwierdzono w licznych badaniach^{12,124–126}. W analizowanym materiale własnym działania niepożądane były zaliczane do łagodnych i umiarkowanych. Nie zanotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które związane byłoby z działaniem leków DAA. Najczęstszymi powikłaniami terapii było osłabienie, niedokrwistość (u osób stosujących RBV), hiperbilirubinemia (wśród pacjentów będących na terapii OBV/PTV/r+DSV), bóle głowy i brzucha, bóle stawów, brak apetytu. Częstość występowania działań niepożądanych nie różniła się między grupami z wysokim i niskim włóknieniem i nie wpłynęła na osiągnięcie SVR (100% vs. 97%, p=0,57). U jednego pacjenta z włóknieniem F3 odstawiono terapię OBV/PTV/r+DSV w 3 tygodniu terapii z powodu uogólnionej reakcji alergicznej, również zaliczanej do umiarkowanych zdarzeń niepożądanych, ale będącym dużym dyskomfortem dla pacjenta. Z uwagi na możliwość łatwej zmiany terapii na inny schemat lekowy DAA, terapia w tym przypadku nie była kontynuowana.

W analizowanym materiale własnym nie wykazałam by sarkopenia, niedożywienie, niska siła i masa mięśniowa niezależnie od genotypu czy stopnia zaawansowania patologii wątroby wpłynęły na skuteczność leków DAA. Terapia bezinterferonowa u pacjentów z niedożywieniem, sarkopenią, niską siłą i masą mięśniową nie wiązała się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka działań niepożądanych prowadzących do jej przedterminowego odstawienia. Nie udało się znaleźć w bazach danych publikacji poruszających zagadnienie wpływu niskiej masy mięśniowej czy niedożywienia na skuteczność i bezpieczeństwo terapii przeciwwirusowej HCV lekami DAA. Sakamori i wsp. opisał przypadek kliniczny pacjentki, u której po skutecznym leczeniu SOF/LDV obserwowano wzrost masy mięśni szkieletowych¹²⁷. W pracy Mihai i wsp. wszyscy pacjenci z marskością wątroby uzyskali SVR. Autorzy tej publikacji skupili się na ocenie SMM przed i po terapii lekami DAA i zaobserwowali pewną

poprawę MMI u pacjentów z wyjściową sarkopenią. Wyjściowe niskie BMI i ALT prognozowały brak poprawy w dynamice SMM po leczeniu ¹²⁸.

5.2 WIELOCHOROBOWOŚĆ GRUPY Z NISKIM I WYSOKIM WŁÓKNIENIEM WĄTROBY

W grupie z niskim włóknieniem istotnie częściej pacjenci byli dializowani lub po przeszczepieniu nerki. Może to wynikać z faktu, że w 2017 r. osoby dializowane, po przeszczepieniu nerki były na pilnej liście do leczenia przeciwwirusowego HCV tak samo jak osoby z zaawansowaną chorobą wątroby (włóknienie F3, F4). U pacjentów nefrologicznych screening wirusologiczny odbywa się regularnie, co 3 miesiące w stacji dializ i łatwo można było wykryć nowe zakażenia HCV, stąd i włóknienie miększu wątroby było niewielkie.

W obu grupach zarówno w grupie I bez zaawansowanego włóknienia jak i grupie II z zaawansowanym włóknieniem tak samo często występowały serologiczne cechy utajonego zakażenia HBV (anty HBc +, HBsAg -). Jeden chory z grupy II miał aktywne zakażenie HBV (HBsAg+) i był na równoległej do leczenia HCV terapii tenofowirem. W grupie I utajone zakażenie HBV miało 38,9%, a w grupie II występowało 37,7%, a więc w prawie identycznym odsetku pacjentów. U nikogo z pacjentów w trakcie terapii DAA i dalszej 6 miesięcznej obserwacji po zakończeniu leczenia nie doszło do reaktywacji zakażenia HBV. Wyniki moich obserwacji odbiegają od wyników dużej analizy także dotyczącej pacjentów polskich. W badaniu Epiter-2 Jaroszewicz i wsp. u 111 z 10 152 pacjentów zakażonych HCV stwierdził obecność HBsAg (1,1%) i u 1239 z 6139 (20,2%) obecność przeciwciała anti-HBc ¹²⁹, a więc w zdecydowanie mniejszym odsetku niż w analizowanej przeze mnie grupie. Być może w Polsce mamy zróżnicowanie geograficzne występowania utajonego zakażenia HBV?

Dane z dużej europejskiej kohorty sugerują stosunkowo niskie ryzyko reaktywacji HBV podczas terapii DAA zakażenia HCV u pacjentów HBsAg(+). W przypadku HBsAg(-)/anti-HBc(+) reaktywacja HBV wydaje się być ograniczona do osób z niedoborem odporności ¹²⁹.

Typowo dla zaawansowanych chorób wątroby powikłania takie jak HCC, żylaki przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa występowały częściej w grupie z włóknieniem F3, F4 (42,8% vs 11%, $p=0,02$) i było to zgodne z obserwacjami licznych innych autorów ¹³⁰⁻¹³³. Interesująca jest obserwacja, że u jednego pacjenta z niskim włóknieniem pojawiły się żylaki przełyku I stopnia, pomimo braku zaawansowanego włóknienia w badaniu FibroScan, cech nadciśnienia wrotnego w badaniu USG j. brzusznej czy innych klinicznych cech marskości wątroby. Drugi pacjent z tej grupy miał krioglobulinemię, która jest jedną z najczęstszych manifestacji pozawątrobowych HCV. Według aktualnych danych krioglobulinemia mieszana występuje u 13–91% zainfekowanych HCV (częściej u kobiet) ¹⁰, co nie znalazło potwierdzenia we własnych obserwacjach.

Choroby układu nerek i układu moczowego występowały w obu grupach w podobną częstością, aczkolwiek w grupie pierwszej istotnie częściej pacjenci byli po przeszczepieniu nerki lub dializowani. W obu grupach nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu chorób dermatologicznych, neurologicznych, psychiatrycznych, okulistycznych, płuc,

ginekologicznych, endokrynologicznych, w tym cukrzycy, reumatologicznych, układu ruchu, hematologicznych, przebytych i aktualnych nowotworów. Na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,05$ w grupie II więcej pacjentów chorowało na inne poza wirusowym zapaleniem wątroby t. C schorzenia układu pokarmowego oraz częściej nadużywało alkohol.

Alkohol jest niezaprzeczalnym kolejnym czynnikiem ryzyka szybszej progresji choroby wątroby do marskości. Wśród innych współistniejących chorób wątroby przyczyniających się do szybszej progresji włóknienia należy wymienić chorobę stłuszczeniową wątroby (obecnie MAFLD, ang. Metabolic Associated Fatty Liver Disease), hemochromatozę, autoimmunizacyjną chorobę wątroby czy pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. primary biliary cholangitis). Te trzy ostatnie jednostki chorobowe występowały tylko w grupie z wysokim włóknieniem wątroby. Nie dziwi fakt, że te właśnie współistniejące przewlekłe choroby statystycznie częściej występowały w chorych z włóknieniem F3/F4. W kolejnym badaniu na populacji włoskiej wykazano wyraźnie synergistyczny związek między spożywaniem alkoholu a podwyższonym BMI na progresję choroby wątroby. W badaniu wykazano, że stłuszczenie wątroby jest silniej związane z otyłością niż ze spożywaniem większej ilości alkoholu dziennie, co sugeruje większą rolę nadwagi niż alkoholu w gromadzeniu się trójglicerydów w wątrobie ¹³⁴. Ekstedt i wsp. obserwowali przyspieszoną progresję włóknienia u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), którzy spożywali umiarkowane ilości alkoholu (do 140 g/tydz.). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że epizodyczne intensywne picie ($p < 0,001$) i insulinooporność ($p < 0,01$) były niezależnie związane ze znaczną progresją włóknienia ¹³⁵. Obserwacja ponad milionowej kohorty kobiet w średnim wieku z Wielkiej Brytanii wykazała, że ryzyko marskości wątroby wzrasta ponad 6-krotnie u kobiet otyłych ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) spożywających $> 150 \text{ g}$ alkoholu/tygodniowo, a przy umiarkowanym spożyciu alkoholu 70-150 g alkoholu/tygodniowo ryzyko wzrasta ponad dwukrotnie ¹³⁶.

Ciekawym spostrzeżeniem jest zauważenie, że w grupie z niskim włóknieniem i jednocześnie młodszej wiekowo, istotnie częściej występowały choroby układu sercowo-naczyniowego (38,9% vs. 28,3%, $p = 0,02$) oraz koinfekcja HIV (22,2% vs 4%, $p = 0,02$). Po chorobach przewodu pokarmowego, choroby układu sercowo-naczyniowego były najczęściej występującą grupą schorzeń towarzyszących w materiale własnym. Analiza materiału własnego nie pokrywa się z obserwacją polskiej kohorty EpiTer, gdzie częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych była istotnie związana z zaawansowanym wiekiem pacjentów i postępowaniem włóknienia wątroby ¹³⁷. Od dawna obserwuje się, że przewlekłe choroby wirusowe, a w szczególności HIV, są silnie powiązane z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych ¹³⁸⁻¹⁴¹. Ostatnie dane wskazują, że zakażenie HCV może być czynnikiem ryzyka subklinicznej i klinicznej choroby sercowo-naczyniowej (CVD, ang. cardiovascular disease), na co statystycznie mogą wskazywać obserwacje własne. Niemniej mechanizm tych zależności jest złożony i nie do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym oraz aktywacją immunologiczną indukowaną przez HCV, przyczyniając się do rozwoju miażdżycy oraz zaburzeń funkcji śródbłonka ^{138,139,142,143}. Dodatkowo zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C prowadzi w sposób pośredni do rozwoju innych kluczowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak

cukrzyca, otyłość, hipertrójglicydemia, nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroby nerek¹³⁷. Większość badań oceniających wpływ skuteczności terapii przeciwwirusowej HCV na zachorowalność i śmiertelność z powodu CVD, wykazała poprawę subklinicznych i klinicznych punktów końcowych CVD po osiągnięciu SVR¹⁴⁴. Zwiększona częstość występowania chorób sercowo- naczyniowych wśród pacjentów z przewlekłym WZW t. C spowodowała uznanie HCV jako nowego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a CVD jako manifestację pozawątrobową zakażenia HCV^{137,145,146}. W dużej tajwańskiej kohorcie obserwowano, że HCV jest niezależnym czynnikiem udaru mózgu i zwiększa ryzyko wystąpienia miażdżycy naczyń obwodowych 1,43 razy¹⁴⁷. W poprzednich latach Petta i wsp. wykazali w dużej metaanalizie obejmującej 22 badania, że przewlekłe WZW t. C powoduje 1,65-krotny wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ich powikłań oraz wzrost liczby zgonów w stosunku do populacji osób niezakażonych. Wzrost ryzyka CVD u pacjentów z HCV i z dodatkowym czynnikiem ryzyka, takim jak cukrzyca lub nadciśnienie, jest 1,75 razy wyższy w stosunku do osób niezakażonych¹⁴⁸.

W analizowanym materiale własnym w przybliżeniu 25 % pacjentów z grupy z niskim i wysokim włóknieniem chorowało na cukrzycę t. II. Niezaprzeczalny jest fakt, że zakażenie HCV wpływa na rozwój otyłości, insulinooporności, cukrzycy, zaburzeń lipidowych i stłuszczenia wątroby^{137,149–152}. HCV promuje dysfunkcję komórek β trzustki, indukuje produkcję cytokin prozapalnych i innych procesów o podłożu immunologicznym^{149,150}. Wspomniane zaburzenia metaboliczne w odniesieniu do HCV są zbliżone do zaburzeń obserwowanych w zespole metabolicznym, m.in. otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub nieprawidłowa glikemia na czczo, zaburzenia lipidowe, co obecnie uważa się za główną przyczynę zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych¹³⁷. Zaburzenia metaboliczne w przebiegu infekcji HCV nazywane są przez niektórych autorów „zespołem metaboliczno-wirusowym”, natomiast stłuszczenie wątroby opisywane jest jako narządowa postać zespołu metabolicznego^{137,153–155}.

Eradykacja HCV w oczywisty sposób zmniejsza częstość występowania marskości wątroby, rozwój HCC, liczbę przeszczepów wątroby oraz zaburzenia metaboliczne w przebiegu choroby^{156,157}.

5.3 PORÓWNANIE WSKAŹNIKÓW ANTROPOMETRYCZNYCH, WYNIKÓW BADAŃ BIOIMPEDANCJI ELEKTRYCZNEJ ORAZ BADAŃ BIOCHEMICZNYCH W GRUPACH Z NISKIM I WYSOKIM WŁÓKNIENIEM WĄTROBY

Otyłość nazywana jest epidemią XXI w. To szybko narastający problem zdrowotny, który wiąże się z ponad 65 chorobami współistniejącymi i skutkuje wzrostem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Otyłość wiąże się z wieloma niekorzystnymi konsekwencjami zdrowotnymi i jest ściśle związana z insulinoopornością, dyslipidemią i nadciśnieniem tętniczym.¹⁵⁸ W analizowanym materiale własnym przeważająca większość pacjentów w całej grupie badanej miała nadwagę lub otyłość, co jest faktem wysoce niepokojącym.

Ortiz i wsp. zaobserwowali, że wśród pacjentów z przewlekłym WZW t. C i zaawansowanym włóknieniem wątroby lub wyrównaną marskością wątroby aż 43% miało otyłość, a 32% miało nadwagę. Otyłość, zaawansowany wiek i podwyższona aktywność ALT były czynnikami ryzyka szybkiej progresji choroby wątroby¹⁵⁸. W analizowanym materiale własnym chorzy z zaawansowanym włóknieniem byli istotnie statystycznie starsi niż pacjenci z niskim włóknieniem (60,2 vs. 51,7 lat) oraz mieli istotnie wyższą aktywność ALT, wyższą masę ciała (81,4 vs. 75,4 kg) i BMI (28,3 vs. 25,7 kg/m²). W wielu pracach wykazano, że każdy wzrost BMI powyżej normalnego poziomu masy ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozpoznania cukrzycy i jej powikłań, w tym stłuszczenia miększu wątroby¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Otyłość i przewlekły stan zapalny ma negatywny wpływ na zdrowie¹⁶². W analizowanym materiale własnym wykazano bez istotności statystycznej wyższą masę tkanki tłuszczowej i wskaźnik masy tłuszczowej u osób z zaawansowanym włóknieniem w porównaniu do osób z niskim włóknieniem. Nadprogramową masę tkanki tłuszczowej miało 56,25% osób z włóknieniem F1/F2 i 69,23% z pacjentów z włóknieniem F3/F4. Zwiększoną masę tkanki tłuszczowej obserwowano również u pacjentów z prawidłową masą ciała, czyli z BMI <25kg/m². W całej badanej grupie jedynie 26 osób miało BMI <25 kg/m², a wśród nich przynajmniej 8 chorych miało „nadwagę tkanki tłuszczowej”. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do zwiększonej produkcji adipokin (takich jak IL-6, TNF α , MPC-1 (ang. monocyte chemoattracting protein-1) i PAI-1 (ang. plasminogen activator inhibitor-1) o działaniu prozapalnym, profibrogennym, proangiogennym i prooksydacyjnym na różne tkanki¹⁶³. Istnieje niewiele danych dotyczących epidemiologicznego i klinicznego wpływu otyłości u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby, jednak otyłość jest uważana za niezależny czynnik ryzyka progresji włóknienia i marskości wątroby¹⁶³. Utrata masy ciała jest korzystna u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą wątroby, zmniejszając postęp włóknienia i marskości wątroby oraz zmniejszając ciśnienie w żyłę wrotnej u osób z nadciśnieniem wrotnym¹⁶⁴. Stąd ważne jest zwrócenie uwagi na pacjentów z nadwagą lub otyłością i zakażeniem HCV, bo są w grupie ryzyka szybkiej progresji choroby wątroby do marskości i zachęcanie chorych do konsekwentnej redukcji masy ciała i zmiany stylu życia pod ścisłym nadzorem specjalistów- lekarzy chorób zakaźnych, hepatologów, internistów, dietetyków.

Szczegółowe omówienie sarkopenii, niedożywienia, niskiej siły i masy mięśniowej u osób z niskim i zaawansowanym włóknieniem znajduje się w dedykowanym tym zagadnieniom podrozdziałach.

Małopłytkowość jest najczęstszą nieprawidłowością hematologiczną występującą u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby¹⁶⁴, która występuje nawet u 76% pacjentów z ALD^{165,166}. W analizowanym materiale własnym liczba płytek krwi były istotnie statystycznie niższa u osób z zaawansowanym włóknieniem wątroby w porównaniu do grupy pacjentów z niskim włóknieniem. W przeszłości małopłytkowość przypisywano hipersplenizmowi, czyli zwiększonemu gromadzeniu się płytek krwi w śledzionie powiększonej przez zastoinową splenomegalię wtórną do nadciśnienia wrotnego. Jednak w ciągu ostatniej dekady nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu trombopoezy, co z kolei doprowadziło do lepszego zrozumienia trombocytopenii w marskości wątroby¹⁶⁷. Do rozwoju trombocytopenii może przyczyniać się wiele czynników, w tym sekwestracja płytek krwi w śledzionie, supresja

szpiku kostnego przez przewlekłe zakażenie HCV¹⁶⁵. Obniżone stężenie trombopoetyny w przewlekłej chorobie wątroby wraz z bezpośrednią supresją szpiku kostnego powodują zmniejszenie produkcji płytek krwi. Trombopoetyna reguluje zarówno wytwarzanie, jak i dojrzewanie płytek krwi i jest upośledzona w zaawansowanej chorobie wątroby. Nie tylko zakażenie HCV powoduje supresję szpiku kostnego. Dodatkowe czynniki to alkohol, przeciążenie żelazem, niektóre leki¹⁶⁷, inne wirusy (HAV, HBV)¹⁶⁸. W marskości wątroby często występuje destrukcja PLT o podłożu immunologicznym z udziałem przeciwciał przeciw płytkowych¹⁶⁹. Bazując na danych z piśmiennictwa, nawet do 30% pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną bez objawów zaawansowanej choroby wątroby ma stwierdzone przeciwciała anti-HCV w surowicy krwi¹⁶⁸. Małopłytkowość jest szczególnie częsta u pacjentów zakażonych HCV. Wirus HCV działa bezpośrednio na supresję szpiku kostnego oraz zwiększa ich destrukcję w różnych mechanizmach o podłożu immunologicznym¹⁷⁰.

Wysoka aktywność ALT, AST i GGTP w grupie pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wydaje się, że może wskazywać na znaczną aktywność procesu chorobowego i nasiloną destrukcję miąższu w zaawansowanej chorobie wątroby w porównaniu z pacjentami z mniejszym stopniem włóknienia-grupa I. Wysoka aktywność ALT była czynnikiem ryzyka szybkiej progresji choroby wątroby¹⁶³. W badaniu Silva i wsp. u 48% pacjentów z zakażeniem HCV obserwowano wzrost aktywności GGTP, który nie był związany z uszkodzeniem dróg żółciowych. Stwierdzono związek między wiekiem >40 lat (P=0,007), podwyższoną aktywnością ALT (P=0,01), stopnia aktywności zapalnej (grading 3-4) (P=0,004) i włóknieniem (staging 3-4) (P<0,001) w badaniu histopatologicznym wątroby, a podwyższonymi poziomami GGTP. Jako wniosek końcowy potwierdzono użyteczność GGTP jako pośredniego markera bardziej zaawansowanej choroby wątroby w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C¹⁷¹. W badaniu koreańskim wykazano, że czynnikami predysponującymi do szybszej progresji choroby wątroby u mężczyzn był wiek, liczba płytek krwi, aktywność AST, ALT, a u kobiet dodatkowo cukrzyca. Aktywność ALT w górnej granicy normy u pacjentów z przewlekłym WZW t. C również wiązała się z progresją choroby wątroby, co sugeruje, że aktualny akceptowany prawidłowy próg aktywności ALT w surowicy krwi powinien zostać obniżony¹⁶⁸.

U 5 osób z grupy drugiej zdiagnozowano raka wątrobowo-komórkowego (HCC, ang. Hepatocellular carcinoma). Podwyższone stężenie alfa fetoproteiny jest także niezależnym czynnikiem wskazującym na zwiększone ryzyko wystąpienia HCC a wartości powyżej 300ng/l, przy obecności zmiany ogniskowej w wątrobie jednoznacznie wskazuje na złośliwy charakter tej zmiany¹⁷². Niższe stężenie albumin, cholesterolu oraz wyższy INR wynikają z głębokich zaburzeń funkcji syntetyzującej wątroby, zwykle występujących w zaawansowanej chorobie wątroby i są jednoznacznie złym czynnikiem prognostycznym co do dalszego przebiegu ALD¹⁷³⁻¹⁷⁶.

Wątroba odgrywa główną rolę w homeostazie żelaza; dlatego u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby regulacja żelaza może być zaburzona. Wyższe stężenie żelaza występuje nie tylko u pacjentów z dziedziczną hemochromatozą, ale także u pacjentów z alkoholową

chorobą wątroby, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby i wirusowym zapaleniem wątroby typu C¹⁷⁷⁻¹⁷⁹. Przeładowanie żelazem jest stosunkowo powszechne w przewlekłym WZW t. C i często związane jest z mutacjami w genach predysponujących do wystąpienia hemochromatozy. Zwiększone stężenie żelaza w wątrobie występuje częściej u zakażonych HCV niż w innych chorobach wątroby, takich jak choroby autoimmunologiczne lub cholestacyjne. W zaawansowanej chorobie wątroby prawdopodobieństwo zwiększonego gromadzenia żelaza w wątrobie może sięgać nawet 8%. 30% pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby ma podwyższone stężenie żelaza w surowicy w sposób nieprawidłowy sugerujące hemochromatozę. Wykazano też, że pacjenci z chorobami wątroby są znacznie bardziej narażeni na przeciążenie żelazem, nawet przy braku hemochromatozy^{177,180,181}.

5.4 SARKOPENIA

W analizowanej całościowo grupie, sarkopenię zgodnie z wytycznymi EWGSOP 2 rozpoznano u 11 pacjentów. Prawie wszystkie przypadki sarkopenii (poza jednym pacjentem z niskim włóknieniem wątroby, który spełnił kryteria rozpoznania sarkopenii i jednocześnie otyłości sarkopenicznej) obserwowano w grupie II, a więc u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Niemniej nie obserwowano istotności statystycznej między grupą z wysokim i niskim włóknieniem a częstością występowania sarkopenii. Brak istotności statystycznej może wynikać z dysproporcji grup z niskim i zaawansowanym włóknieniem. Grupa pacjentów z włóknieniem F3-F4 była ponad 5 krotnie liczniejsza. To implikuje konieczność kolejnego dobrze zaplanowanego badania z liczniejszą grupą pacjentów z niskim włóknieniem.

Częstość występowania sarkopenii w marskości wątroby waha się od 30 do 70%, w zależności od zastosowanych narzędzi diagnostycznych i zaawansowania choroby wątroby¹⁸². W badaniu Tandon i wsp. częstość występowania sarkopenii ocenionej za pomocą TK wzrastała wraz z zaawansowaniem marskości wątroby zgodnie ze skalą Child-Pugh (A = 10%; B = 34%; C = 54%)¹⁸³. Nasze obserwacje częściowo pokrywają się z obserwacjami Tandon i wsp, gdzie wraz ze wzrostem punktacji w skali Child-Pugh, wzrasta częstość wykrywania sarkopenii: CTP A: 9,2%, B: 14,3% C: 100%. W analizowanym materiale własnym wśród pacjentów z sarkopenią przeważającą część stanowiły kobiety (73%), a średnia wieku w tej grupie była wyższa niż u osób bez sarkopenii (62,45 vs. 58,56 lat). Wiadomo, że sarkopenia występuje częściej w populacjach osób starszych, ale spadek masy mięśniowej zaczyna się już od około 40 roku życia. Dlatego niekorzystny wpływ sarkopenii na jakość życia wraz z wszystkimi jej powikłaniami dotyczy dorosłych w średnim i starszym wieku³⁶. W pracy Tandon i wsp. płeć męska, BMI obliczone do suchej masy ciała i marskość wątroby CTP C (ale nie punktacja w skali MELD) były niezależnymi predyktorami sarkopenii. Nasze obserwacje różnią się, ponieważ większość pacjentów z sarkopenią to kobiety, a punktacja w skali MELD była istotnie statystycznie wyższa niż u pacjentów bez sarkopenii. W dużej metaanalizie danych analizowano częstość występowania sarkopenii w

zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych i punktów odcięcia. Stosując różne systemy klasyfikacji i punkty odcięcia, częstość występowania sarkopenii wahała się od 0,2% do 86,5% w przeglądzie opisowym i od 10% do 27% w cytowanej metaanalizie. Częstość występowania sarkopenii i ciężkiej sarkopenii różniła się znacznie w zależności od zastosowanej klasyfikacji i punktów odcięcia. Stosując kryteria EWGSOP2 częściej rozpoznawano sarkopenię u mężczyzn (11% vs. 2%), podczas gdy była ona częściej rozpoznawana u kobiet, kiedy zastosowano kryteria IWGS (17% vs. 12%)¹⁸³. Ta metaanaliza pokazuje, że wskazane są dalsze badania nad ujednoczeniem kryteriów rozpoznawania sarkopenii.

Pacjenci z sarkopenią mieli istotnie statystycznie niższą masę ciała, BMI, obwód bioder, ramienia, MAMC, siłę i masę mięśniową, masę beztłuszczową, zawartość wody w organizmie i wodą zewnątrzkomórkową, kąt fazowy i bardzo ciekawa obserwacja również wzrost. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy, gdzie wykazano, że populacja osób starszych, osoby z niedowagą, kobiety i osoby z innymi chorobami przewlekłymi są bardziej narażone na rozwój sarkopenii i związanych z nią niekorzystnych skutków zdrowotnych^{184–186}. W okresie starzenia się i menopauzy u kobiet obserwuje się postępujący spadek masy i siły mięśniowej. Mięśnie szkieletowe posiadają specyficzne receptory dla estradiolu. Dlatego estradiol bierze udział w regeneracji mięśni przez pobudzanie proliferacji komórek satelitarnych w mięśniach. Należy zauważyć, że okres menopauzy wiąże się nie tylko ze spadkiem poziomu estradiolu, ale także ze zwiększoną otyłością trzewną, zmniejszoną gęstością kości, zmniejszoną masą mięśniową i siłą mięśni. Wszystkie te czynniki znacząco przyczyniają się do rozwoju otyłości sarkopenicznej^{187,188}.

Obwód środkowej części ramienia i jego grubość są dedykowane do oceny masy mięśniowej. MAMC wykazało wysoką specyficzność, ale niską czułość dla wykrywania sarkopenii¹⁸⁹. W niniejszym badaniu tylko jedna osoba spełniła kryterium niskiej masy ciała bazując na ocenie grubości mięśnia ramienia. Wielu autorów zaznacza, że wynik MAMC różni się w zależności od osoby wykonującej i techniki pomiaru, co może wpływać na jego wiarygodność¹⁸⁹. Choć w wielu badaniach naukowych rekomenduje się stosowanie tomografii komputerowej do oceny masy mięśniowej jako metody z wyboru, BIA, jak i MAMC są badaniami tanimi i łatwymi do wykonania przez przeszkolony personel medyczny, w tym dietetyków, mają duży potencjał do wykorzystania w wykrywaniu małej masy mięśniowej w praktyce klinicznej^{189,190}.

Pomimo istotnie statystycznie wyższej wagi i BMI wśród pacjentów bez sarkopenii, średnia wartość BMI w grupie chorych z sarkopenią wyniosła 24,9 kg/m², czyli nieznacznie poniżej kryteriów WHO rozpoznania nadwagi¹⁰⁸. To może uspić czujność lekarzy przy diagnozowaniu tego schorzenia. W analizowanym materiale własnym 7 z 11 chorych z sarkopenią miało jednocześnie zwiększoną masę tłuszczową i BMI >25kg/m². Można u nich było rozpoznać otyłość sarkopeniczną, która wiąże się z gorszymi rokowaniami i przeżywalnością pacjentów⁴². Warto zauważyć, że problem otyłości sarkopenicznej jest niedoszacowany, ponieważ nie ma jednoznacznych kryteriów jej rozpoznania. Pierwsze kryteria rozpoznania otyłości sarkopenicznej ESPEN i EASO opublikowały w lutym 2022 r.

Literatura podaje, że otyłość sarkopeniczną rozpoznaje się przy współistnieniu nadmiaru tkanki tłuszczowej i zmniejszenia masy mięśni szkieletowych ^{114,191,192}. W teście przesiewowym należy stwierdzić podwyższone BMI lub obwód talii według etnicznych punktów odcięcia oraz cechy sarkopenii. Rozpoznawalność otyłości sarkopenicznej mogłoby zwiększyć użycie oceny masy tkanki tłuszczowej zamiast BMI.

Bardzo ciekawym spostrzeżeniem w analizowanym materiale jest podobny odsetek tkanki tłuszczowej wśród pacjentów bez sarkopenii i w grupie z sarkopenią (FM 25,8 kg vs. 26,4 kg). Po osiągnięciu dorosłości u ludzi i większości ssaków dochodzi do stopniowej redukcji wielkości i ilości włókien mięśniowych oraz siły mięśniowej wraz ze starzeniem się. Temu procesowi towarzyszy zastąpienie mięśni tkanką tłuszczową i łączną ^{193,194}, którym nie towarzyszy duża zmiana BMI ⁴⁷. W sarkopenii obserwuje się odkładanie adipocytów lub lipidów we włóknach mięśniowych ^{194,195}. Masa tłuszczowa zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając swoje maksimum ok. 65 roku życia. To właśnie w tym wieku otyłość sarkopeniczna wydaje się występować najczęściej ¹⁹⁶. Te zmiany składu ciała są często trudne do zauważenia na zewnątrz, a ich wykrycie bywa opóźnione, co ułatwia niezauważony postęp chorób związanych ze stylem życia i innych powikłań ⁴⁷.

Opisano również pojęcie sarkopenii związanej z zespołem metabolicznym, gdzie należy zwrócić uwagę nie tylko na masę i siłę mięśni, ale także na masę tkanki tłuszczowej, obwód talii, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię i cukrzycę ¹⁹⁵. Obserwuje się związek między niską siłą mięśniową a wzrostem ryzyka zespołu metabolicznego, cukrzycą typu 2, a w niektórych przypadkach śmiertelności ¹⁹⁷. Zespół metaboliczny w populacji pacjentów z marskością wątroby nie został jeszcze dogłębnie zbadany. Bazując na obserwacji populacji geriatrycznej, pacjenci z otyłością sarkopeniczną wraz z innymi składowymi zespołu metabolicznego są bardziej narażeni na niepożądane zdarzenia zdrowotne w porównaniu z osobami, które mają tylko jedną składową zespołu metabolicznego lub sarkopenię. Związek z upośledzeniem stanu funkcjonalnego był silniejszy w przypadku otyłości z sarkopenią niż w przypadku samej otyłości lub samej sarkopenii ¹⁹⁵. Baumgarther i wsp. stwierdzili, że osoby z otyłością sarkopeniczną miały 2-krotnie większe ryzyko rozwoju niesprawności lub ograniczenia funkcjonowania w codziennych czynnościach życiowych niż osoby z samą otyłością lub sarkopenią ¹⁹⁸. Nadal dużą niewiadomą jest czy w marskości wątroby podobnie jak w populacji geriatrycznej, otyłość sarkopeniczna wraz z zespołem metabolicznym ma większy wpływ niż sama sarkopenia lub otyłość na jakość życia, funkcjonalność i mobilność pacjentów, ryzyko powikłań czy śmiertelność. Jest to nadal niepoznany obszar, który wymaga dobrze zaprojektowanych badań naukowych ^{22,23,50}.

Otyłość może być głównym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności w chorobach metabolicznych i sercowo-naczyniowych oraz stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ¹⁹⁹. Częstość występowania otyłości u dorosłych podwoiła się od 1980 roku i nadal rośnie na całym świecie ⁴⁷. Otyłość może przyspieszyć postęp marskości wątroby, aczkolwiek wyniki nie są spójne, czy wpływa ona na śmiertelność. Ta rozbieżność może wynikać z paradoksu otyłości. Paradoks otyłości to zjawisko, w którym osoby otyłe mają niższą śmiertelność w porównaniu z osobami o prawidłowej wadze, co przyciągnęło uwagę w rozważaniach nad

patologicznym znaczeniem otyłości¹⁹⁹. Otyli pacjenci z marskością wątroby mają większe prawdopodobieństwo zwiększonych rezerw żywieniowych, które mogą odgrywać rolę w przeżywalności w czasie ostrej choroby²⁰⁰. W dużym badaniu kohortowym (32 605 osób z marskością wątroby) Karagozian i wsp. stwierdzili, że śmiertelność była niższa u otyłych osób z marskością wątroby niż u osób bez otyłości (2,7% vs. 3,5%, $p = 0,02$), a w ich analizie wieloczynnikowej otyłość istotnie zmniejszyła ryzyko śmiertelności szpitalnej (współczynnik ryzyka (HR) = 0,73, $p = 0,02$)²⁰⁰. Sarkopenia i otyłość są ze sobą ściśle powiązane. Otyłość sarkopeniczna to wzajemne przenikanie różnych mechanizmów fizjologicznych, w tym zwiększone prozapalnych cytokin, stres oksydacyjny, insulinooporność, zaburzenia hormonalne i spadek aktywności fizycznej¹⁹⁹. Niestety ani w wytycznych AWGS, ani w wytycznych EWGSOP nie ma wzmianki o otyłości sarkopenicznej^{33,201}. Istniejące doniesienia dotyczące marskości wątroby są ograniczone, ale wykazały, że częstość otyłości sarkopenicznej u pacjentów z marskością wątroby wynosi od 2% do 42%¹¹⁴.

W analizowanym materiale własnym u pacjentów z sarkopenią obserwowano istotnie niższą liczbę leukocytów, w tym monocytów i limfocytów, niższą liczbę płytek krwi i czerwonych krwinek, niższy hematokryt, niższe stężenie hemoglobiny, wapnia i albumin, wyższe stężenie bilirubiny, niższą aktywność ALT, a na poziomie istotności $p \leq 0,1$ również niższą aktywność fosfatazy alkalicznej. Punktacja w skali MELD-Na była zdecydowanie wyższa u grupie chorych z sarkopenią w porównaniu z pacjentami bez sarkopenii. Moje obserwacje są zgodne z wynikami pracy Shibamoto i wsp., którzy wykazali związek między niższym stężeniem hemoglobiny, albumin, siły i masy mięśniowej a występowaniem sarkopenii wśród pacjentów z marskością wątroby. Czynniki ryzyka sarkopenii wg Shibamoto i wsp. były wiek ≥ 65 lat, płeć żeńska, klasa C w skali Childa-Pugha oraz stężenie HGB $< 10,9$ g/dl u kobiet i $< 12,4$ g/dl u mężczyzn ($p = 0,012$, $p < <0,011$, $p = 0,031$ $p < <0,011$)¹⁸⁶. Sarkopenia, niska HGS i niska SMI były istotnie związane z przeżywalnością u pacjentów z marskością ($p < 0,01$). Autorzy ci wysnuli wniosek, że stężenie HGB pozwala przewidzieć sarkopenię u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, co wymaga dalszych szczegółowych badań¹⁸⁶.

Obserwacje własne dotyczące liczby płytek krwi i leukocytów u osób z sarkopenią różnią się jednak od badań przeprowadzonych wśród populacji geriatrycznej, gdzie liczba PLT była wyższa wśród osób z ciężką sarkopenią, a liczba WBC nie różniły się u chorych w podeszłym wieku z i bez sarkopenii²⁰². W badaniu Gholizade i wsp. zasugerowano, że liczba płytek krwi była bardziej związana z siłą uścisku dłoni i masą mięśniową²⁰². W badaniu prowadzonym na populacji starszych mężczyzn z Korei wykazano, że wyższa liczba leukocytów i niższe stężenie witaminy D są niezależnie związane z obecnością sarkopenii²⁰³. W kolejnym koreańskim badaniu również zaobserwowano, że wyższa liczba płytek krwi i WBC, ale w zakresie normy laboratoryjnej była niezależnie związana z sarkopenią u koreańskich mężczyzn i kobiet²⁰⁴.

W obserwacjach własnych nie zauważono istotnej statystycznie różnicy w stężeniu witaminy D między osobami z sarkopenią i bez sarkopenii. Niemniej średnie stężenie i mediana witaminy D w całej badanej grupie sugerują, że większość ocenianych przez mnie pacjentów ma suboptymalne stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D]. Aktualne rekomendacje

podają, że niedobór witaminy D występuje przy stężeniu < 20 ng/mL (< 50 nmol/L), stężenie suboptymalne przy: 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L), a pożądane stężenie 25(OH)D wynosi 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L)²⁰⁵⁻²⁰⁷. Według badań epidemiologicznych niedobór witaminy D w populacji europejskiej może obejmować 50–70% społeczeństwa, a w Polsce nawet około 90%^{206,208}. Niedobór witaminy D jest powszechny wśród osób z zaawansowaną chorobą wątroby i może przyczynić się do rozwoju i progresji choroby. Niestety brakuje badań oceniających rolę niedoboru witaminy D w sarkopenii u pacjentów z marskością wątroby^{72,207}.

Jeżeli chodzi o znaczenie oznaczania stężenia albuminy jako biomarkera sarkopenii, wyniki badań są niejednoznaczne. W niektórych badaniach niskie stężenie albumin było związane z niższym HGS i niższą prędkością chodu²⁰⁹ lub obserwowano związek między niskim stężeniem albumin a zwiększonym ryzykiem niepełnosprawności u osób starszych, które mogło odzwierciedlać sarkopenię²¹⁰; co jest zgodne z własnymi obserwacjami, jednak tego związku nie potwierdzono w innych badaniach^{204,209}.

W szeregu prac wykazano, że niższe aktywności ALT częściej występują u pacjentów z sarkopenią niż u chorych bez sarkopenii²¹¹⁻²¹⁵. Wykazano związek między wyższym wskaźnikiem AST/ALT a sarkopenią i ryzykiem niskiej masy mięśniowej²¹¹. Badanie InChianti potwierdziło odwrotną zależność między ALT a całkowitą śmiertelnością i śmiertelnością w chorobach układu sercowo-naczyniowego w populacji osób starszych²¹². W ostatnich badaniach aktywność enzymów wątrobowych została zidentyfikowana jako predyktor chorobowości i śmiertelności niezwiązanej z wątrobą. Możemy tutaj powiedzieć o „paradoksie ALT”. Aktywność enzymów wątrobowych jest rutynowo oceniana w praktyce klinicznej w celu wykrycia patologii wątroby. ALT występuje głównie w wątrobie i katalizuje odwracalną przemianę α -ketokwasów w aminokwasy poprzez przeniesienie grup aminowych, ułatwiając w ten sposób podstawowe przemiany metaboliczne. ALT uwalniane jest do krwi przez uszkodzone hepatocyty, a wyższa aktywność wskazuje na chorobę wątroby. Zatem obserwowana w populacji geriatrycznej odwrotna zależność między aktywnością ALT a śmiertelnością, wydaje się sprzeczna z intuicją. W licznych badaniach wykazano, że niska aktywność ALT była związana z zespołem słabości, niepełnosprawnością, sarkopenią i niskimi stężeniami pirydoksyny u osób w wieku ≥ 60 lat^{212,216-218}.

W analizie materiału własnego obserwowano wzrost punktacji w skali MELD u pacjentów z sarkopenią z porównaniem do pacjentów bez sarkopenii, co potwierdzają również obserwacje innych autorów^{52,113}. Skala MELD i MELD-Na ma niepodważalne korzyści w ocenie pacjentów z marskością wątroby. Od czasu jej wprowadzenia odnotowano zmniejszenie liczby pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia wątroby, skrócenie czasu oczekiwania na przeszczep oraz zgonów na liście oczekujących²¹⁹⁻²²¹. Pomimo niezaprzeczalnych korzyści, skala MELD ma swoje ograniczenia, m.in. nie obejmuje ona oceny stanu odżywienia i funkcjonalnego pacjentów. Ponad połowa pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby, kwalifikowanych do przeszczepu wątroby ma sarkopenię²²² i jest niezależnie związana z wyższym ryzykiem zgonu. Modyfikacja skali MELD z uwzględnieniem sarkopenii (MELD-sarkopenia) wiąże się z poprawą oceny ryzyka

zgonu u pacjentów z marskością wątroby, głównie u osób z niską punktacją w skali MELD^{219,223,224}. Walidacja skali MELD-sarkopenia wymaga badań w większych kohortach pacjentów z marskością wątroby.

Ważnym aspektem u pacjentów z marskością wątroby jest jakość życia. Niepodważalnym faktem jest, że jakość życia jest zdecydowanie gorsza u pacjentów z marskością wątroby i sarkopenią^{22,23,50}. Z powodu otyłości sarkopenicznej diagnoza może być utrudniona i opóźniona. Nie rozpoznając w porę sarkopenii, zmniejszamy szansę na uniknięcie powikłań marskości jak zwiększone ryzyko encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza, wzrost infekcji, czy udany przeszczep wątroby. Wykazano, że u pacjentów z marskością wątroby oczekujących na przeszczep wątroby sarkopenia jest istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności przed- około i poprzyszczepowej oraz powikłań pooperacyjnych^{45,225}. Podobnie wykazano, że sarkopenia zwiększa śmiertelność w ciągu 1 roku po chirurgicznej resekcji raka wątrobowokomórkowego²²⁶ i wpływa na długoterminowe przeżycie u pacjentów z HCC²²⁷.

Opierając się na obserwacjach własnych i danych z piśmiennictwa wiele wyżej analizowanych i diskutowanych badań jak siła uścisku ręcznego, BIA, czy badań biochemicznych, które są co istotne tanie w wykonaniu, wydaje się przydatna w diagnostyce sarkopenii.

5.5 NIEDOŻYWIENIE

Niedożywienie bardzo często obserwowane u pacjentów z marskością wątroby, jest złym czynnikiem prognostycznym i wiąże się wyższym odsetkiem powikłań w trakcie naturalnego przebiegu choroby oraz krótszą przeżywalnością²²⁸. W analizowanym materiale własnym niedożywienie wg kryterium GLIM rozpoznano u 17 osób, w tym u 4 osób z włóknieniem F1/F2 oraz 13 chorych z włóknieniem F3/F4. Nieoczekiwanie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania niedożywienia w obu grupach. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku sarkopenii na niedożywienie w omawianej grupie pacjentów wpływało więcej niż jeden czynnik (HCV), ponieważ cała badana grupa miała liczne choroby towarzyszące.

Pacjenci z niedożywieniem byli istotnie statystycznie starsi (65 vs. 57,9 lat), nie było przewagi żadnej z płci. Chorzy z niedożywieniem mieli istotnie statystycznie niższą masę ciała, BMI, obwód bioder, talii, ramienia, TSF, MAMC, siłę i masę mięśni szkieletowych, masę beztuszczową, tłuszczową, zawartość wody w organizmie i wodą zewnątrzkomórkową oraz kąt fazowy. W tej grupie osób zauważono statystycznie niższą liczbę czerwonych krwinek, niższą wartość hematokrytu, niższe stężenie hemoglobiny, albumin, AFP, niższą aktywność ALT. Punktacja w skali MELD-Na była istotnie statystycznie wyższa u osób z niedożywieniem (11,65 vs. 8,76).

Waga i BMI było zdecydowanie niższe wśród osób z niedożywieniem. Średnia wartość BMI wyniosła 22,42 kg/m². Interesującą obserwacją w grupie pacjentów niedożywionych, w

porównaniu do osób prawidłowo odżywionych jak również do pacjentów z sarkopenią był istotnie niższy wynik masy tkanki tłuszczowej (FM: 19,75 kg vs. 27,54 vs. 25,8 kg).

Wśród pacjentów z niedożywieniem, podobnie jak u pacjentów z sarkopenią może wystąpić paradoks ALT. Niski BMI u osób z niską aktywnością ALT może odzwierciedlać gorszy stan odżywienia²¹². Badanie dużej japońskiej kohorty pokazało, że ekstremalnie niska aktywność ALT (<15 U/L) w populacji osób starszych z chorobami układu sercowo-naczyniowego wiązała się z zwiększonym ryzykiem niedożywienia, sarkopenii i było niezależnie związane z wysokim ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny²²⁹. Obserwacje częściowo pokrywają się z obserwacjami własnymi.

Stężenie albuminy w surowicy, jednego z najpowszechniej występujących białek syntetyzowanych w wątrobie, od dawna jest stosowane jako wskaźnik stanu odżywienia i niedożywienia²³⁰. Ostatnio niektórzy w tym celu rekomendują oznaczenie prealbuminy, ponieważ ma krótszy okres półtrwania (2 dni vs. 21 dni przy albuminie)²³¹, może ona być syntetyzowana w wątrobie aż do zaawansowanej marskości wątroby, a retencja płynów nie ma wpływu na stężenie prealbumin²²⁸. Na stężenie prealbuminy, albuminy i innych białek syntetyzowanych w wątrobie, m.in. transferryny, wpływa wiele innych czynników niż jedynie stan odżywienia. Ich stężenie zmniejsza się w czasie infekcji, stanu zapalnego, urazu czy marskości wątroby^{56,230}, dlatego aktualnie nie są już zalecane do identyfikacji niedożywienia²³².

W materiale własnym stężenie albumin było istotnie niższe u osób z sarkopenią, niedożywieniem oraz niską siłą mięśniową. Chociaż nasze obserwacje pokrywają się z wynikami badań w populacji osób starszych^{204,232}, przyczyna hipoalbuminemii w naszej populacji także może mieć etiologię złożoną.

W dostępnym piśmiennictwie oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego i całkowita liczba limfocytów podawane są za przydatne w ocenie i traktowane jako wykładniki niedożywienia^{232,233}. W analizowanym materiale własnym nie obserwowaliśmy istotnej różnicy w stężeniu cholesterolu i liczbą limfocytów między pacjentami z niedożywieniem i bez niedożywienia.

5.6 NISKA SIŁA I MASA MIĘŚNIOWA

Przyjęta w pracy hipoteza badawcza, że wraz z zaawansowaniem choroby wątroby siła i masa mięśniowa będą proporcjonalnie niższe, co może wpływać na skuteczność leczenia DAA, nie znalazła potwierdzenia w obserwacjach własnych.

SIŁA MIĘŚNIOWA nie różniła się między grupami z wysokim i niskim włóknieniem (30,8 vs. 30,4 kg), aczkolwiek chorzy z dynapenią na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,1$ częściej mieli włóknienie F3/F4.

W całej grupie badanej 18 osób miało dynapenię, 98 osób miało prawidłową siłę mięśniową. Niską siłę mięśniową wykryto u 1 osoby (5,55%) z włóknieniem F1 i u 17 osób (17,35%) z włóknieniem F3/F4.

Za pomocą bioimpedancji elektrycznej u 34 osób stwierdzono **MIOPENIĘ**, 82 osoby miały prawidłową masę mięśni szkieletowych. Masa mięśni szkieletowych była nieznacznie, ale nieistotnie statystycznie wyższa w grupie z wysokim włóknieniem (25,5 vs 23,7 kg). Rzecz interesująca niską masę mięśniową miała prawie połowa chorym z włóknieniem F1/F2 (43,75%) i prawie co trzeci badany (29,67%) z grupie z zaawansowanym włóknieniem.

W wielu pracach wykazano, że na masę i siłę mięśniową wpływa wiele czynników, a jednym z nich może być włóknienie wątroby. Jednak wynik moich obserwacji odbiega od obserwacji innych badaczy^{42,115,128,183,225,234-236}. Niższa masa mięśniowa u pacjentów z mniej zaawansowanym włóknieniem, a więc z mniejszym zaawansowaniem choroby wątroby mogła być wynikiem innych chorób przewlekłych, m.in. choroby nerek, po przeszczepach narządowych, u osób dializowanych, chorób sercowo-naczyniowych czy siedzącego trybu życia. Chorzy z niskim włóknieniem również są w grupie ryzyka miopenii i dynapenii. Wczesne wykrywanie chorych i grup ryzyka rozwoju niskiej masy i siły mięśniowej może prowadzić do szybszego wsparcia żywieniowego, co z kolei może korzystnie wpłynąć na rokowanie pacjentów i zapobiec rozwojowi niedożywienia czy sarkopenii. Wykazano, że HGS jest lepszym predyktorem niekorzystnych zdarzeń klinicznych i zgonu niż pomiar masy mięśniowej w TK czy punktacja w skali MELD, przy czym poprawa siły mięśniowej o zaledwie 1 kg zmniejsza ryzyko zgonu²³⁷.

Pacjenci z niską siłą i masą mięśniową byli starsi, aczkolwiek nie zauważono istotności statystycznej jak wśród osób z niedożywieniem. W korelacji Spearmana zauważono istotnie statystyczną ujemną korelację między wiekiem z siłą i masą mięśniową, co potwierdza zależność, że wraz z wiekiem ryzyko tych schorzeń wzrasta.

Przy istotności $p \leq 0,1$ chorzy z dynapenią mieli niższą wartość wirēmii HCV RNA, ale na szczęście różnica w wysokości wirēmii nie wpłynęła na skuteczność leków DAA.

Nie obserwowano różnicy w rozkładzie tkanki tłuszczowej u osób z niską HGS- wyniki pomiarów TSF, FM, FMI były zbliżone między grupami i nieistotne statystycznie. W korelacji Spearmana również nie wykazano związku HGS z masą tłuszczową.

Wśród osób z niską masą mięśniową zarówno masa tkanki tłuszczowej, wskaźnik tkanki tłuszczowej i grubość fałdu skórno nad tricepsem były zdecydowanie niższe niż u pozostałych osób, aczkolwiek podobnie jak przy HGS, nie wykazano korelacji między SMM a FM.

Widać tutaj analogię do pacjentów z sarkopenią, gdzie nie obserwowano różnic w rozkładzie tkanki tłuszczowej a osób z niedożywieniem, gdzie FM, FMI był istotnie niższy. Można wysnuć hipotezę, że niska masa mięśni szkieletowych i masa tłuszczowa będzie

predysponować do rozwoju niedożywienia, a sama niższa SMM z prawidłowym albo zwiększoną masą tłuszczową bardziej predysponować do rozwoju sarkopenii? Wymaga to kolejnych pogłębionych badań.

W każdej grupie zarówno z niską masą i siłą mięśniową, sarkopenią i niedożywieniem obserwowano istotnie statystycznie niższą aktywność ALT przy wyższym wieku (średnia > 60 roku życia) w porównaniu do reszty grupy, co może potwierdzać opisane wcześniej obserwacje, że niższe aktywności ALT w populacji osób starszych wiąże się gorszym prognozowaniem i zwiększonym ryzykiem zgonu. Podobne obserwacje dotyczą hemoglobiny i kąta fazowego, o którym autorka pisze szerzej w rozdziale 5.8 kąt fazowy. Wykazano istotnie statystycznie wysoką korelację między ALT a HGS, SMM i PhA.

Wśród osób z niskim HGS w ocenianej grupie obserwowano istotnie statystycznie niższe stężenie witaminy D (średnie 20,1 ng/ml, mediana 18 ng/ml), czyli przynajmniej połowa grupy miała niedobór witaminy D. Niedobór witaminy D jest związany z zaburzeniami czynności skurczowej mięśni w populacji ogólnej²³⁸. Uważa się, że 1,25-hydroksywitamina D3 (1,25(OH)2D3), będąca aktywną postacią witaminy D, pełni bezpośrednią rolę w regulowaniu i funkcjonowaniu mięśni szkieletowych uczestnicząc w miogenezie, proliferacji, różnicowaniu, regulacji syntezy białek i metabolizmie mitochondriów^{239,240}. Wyniki te sugerują, że niższe stężenie witaminy D wiązało się z wyższym ryzykiem dynapenii. Nie zauważono takiego związku u pacjentów z niską masą mięśniową, gdzie stężenie 25(OH)D w surowicy krwi było nieznacznie wyższe (26,7 vs. 25,1 ng/dl, p=0,77) niż wśród osób z prawidłową SMM. Niemniej nie potwierdziła się w naszym badaniu korelacja witaminy D ani z masą, ani z siłą mięśniową.

Statystycznie istotne niższe stężenie albumin obserwowano u osób z niedożywieniem, sarkopenią oraz niższą siłą mięśniową. Zarówno osoby z niższą jak i prawidłową masą mięśniową miały zbliżone stężenie albumin. To potwierdza nasze spostrzeżenia, że siła mięśniowa ma dodatnią korelację z albuminami, w przeciwieństwie do masy mięśniowej. Można więc sądzić, że niższe stężenie albumin jest złym czynnikiem prognostycznym u pacjentów zakażonych HCV z przewlekłą chorobą wątroby i to niezależnie od stopnia jej zaawansowania i wiąże się z ryzykiem szybszego rozwoju sarkopenii i niedożywienia.

5.7 SKALA NRS 2002, SGA, RYZYKO NIEDOŻYWIENIA WG BMI

Jako test przesiewowy niedożywienia u każdego pacjenta wykonano skalę SGA i NRS 2002. Praktyczne stosowanie tych skal niewątpliwie usprawnia i ukierunkowuje diagnostykę kliniczną u pacjentów przewlekle zakażonych HCV, zresztą nie tylko. W grupie niskiego i wysokiego włóknienia za pomocą skali SGA prawidłowy stan odżywienia stwierdzono u 78% chorych, ryzyko niedożywienia lub wyniszczenie u 22%. 100% pacjentów z niskim włóknieniem i 97% chorych z wysokim włóknieniem miało <3 pkt w skali NRS 2002, który wskazywał na prawidłowy stan odżywienia lub mało prawdopodobne ryzyko niedożywienia. U osób z niskim włóknieniem 2 osoby (11%) wg kryteriów niskiego BMI było w grupie ryzyka niedożywienia, a wśród osób z włóknieniem F3/F4 takich chorych było 8 (8,1%).

Skala SGA okazała się najczulszym testem przesiewowym, który wykazał istotność statystyczną z występowaniem sarkopenii, niedożywienia, niskiej masy mięśniowej i siły mięśniowej. Wykazano związek między skalą SGA a wysoką punktacją w skali MELD-Na oraz przy $p \leq 0,1$ ze skalą Child- Pugh. Skala NRS 2002 i niskie BMI na poziomie istotności $p \leq 0,05$ wykazało zgodność z występowaniem niedożywienia i niskiej masy mięśniowej.

W naszym badaniu obserwowano istotnie statycznie ujemną korelację między SMM i HGS a skalą NRS 2002 i SGA, co potwierdza ich przydatność w ocenie stopnia niedożywienia, sarkopenii czy niskiej masy mięśniowej.

Test przesiewowy do oceny niedożywienia czy sarkopenii powinien być szybki, łatwy do wykonania oraz powtarzalny. ESPEN rekomenduje skalę NRS 2002, MUST (ang. Malnutrition Universal Screening) lub RFH-NPT (ang. The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool) ⁷⁴. EASL zaleca wykonanie skali SGA lub RFN-NPT w teście przesiewowym sarkopenii ¹⁶.

Skala SGA charakteryzuje się dobrą odtwarzalnością między obserwatorami i jest związana z różnymi klinicznymi i prognostycznymi czynnikami związanymi z przeszczepem wątroby ¹⁶. Według innych obserwacji zgodność skali SGA z innymi metodami oceny stanu odżywienia (całkowita liczba limfocytów, MAMC, MAC, TSF, BMI, HGS) są niskie ($K < 0,26$) ²⁴¹. W innym badaniu obserwowano niski związek między skalą SGA a sarkopenią. Zgodność ta była nieistotna statystycznie u pacjentów z nadwagą/otyłością. Sarkopenia była związana ze śmiertelnością, podczas gdy skala SGA nie ²³⁵.

5.8 KĄT FAZOWY

Kolejnym narzędziem zastosowanym przez mnie dla oceny stopnia niedożywienia, sarkopenii czy masy mięśniowej obliczenie kąta fazowego przez analizator składu ciała.

W celu standaryzacji pomiarów z użyciem BIA, przykładą się dużą wagę do kąta fazowego. Jest on obliczany przez wszystkie analizatory składu ciała. Kąt fazowy jest wskaźnikiem masy komórkowej i niedożywienia ⁸⁸. Wysoki wynik kąta fazowego odzwierciedla ilość komórek w organizmie i prawidłowe funkcjonowanie błony komórkowej, natomiast jego niski wynik jest charakterystyczny zarówno dla zmniejszonego składnika macierzy komórkowej, jak i apoptozy komórki ^{91,92}. Badania prospektywne pokazały, że niski PhA związany jest z niższą przeżywalnością pacjentów ^{89,94}. ESPEN zaleca mierzenie kąta fazowego do oceny ryzyka żywieniowego jako wiarygodny marker prognostyczny ⁷⁴.

Według Hirose i wsp., dla obu płci sarkopenię rozpoznawano przy $\text{PhA} < 4.55^{\circ}$ ²⁴². W badaniu Espirito Santo Silva i wsp. u mężczyzn z marskością niski kąt fazowy korelował z sarkopenią i jej klinicznymi cechami i był dobrym markerem powikłań niedożywienia przy $\leq 5.05^{\circ}$ ²³⁴. W badaniach Margain i wsp. zauważyli, że SMI i PhA są niezależnymi

predyktorami śmiertelności, a najlepsze punkty odcięcia PhA do diagnozowania sarkopenii wynosiły $\leq 5,6^\circ$ u mężczyzn i $\leq 5,4^\circ$ u kobiet ²⁴³. W rekomendacjach ESPEN zaleca się wykonanie BIA z pomiarem kąta fazowego, aczkolwiek nie podaje się jego punktu odcięcia.

W moich obserwacjach kąt fazowy w grupie z niskim włóknieniem wątroby był niższy ($4,5^0$ vs $4,9^0$, $p=0,1$). Czyli możemy założyć, że kąt fazowy nie służy do oceny zaawansowania choroby wątroby. Bardzo ciekawym spostrzeżeniem jest fakt, że zarówno w sarkopenii, niedożywieniu, miopenii i dynapenii PhA był obniżony ($3,8^0, 3,92^0, 4,3^0, 4,2^0$, $p<0,01$) w porównaniu do reszty pacjentów. W ocenianej całościowo grupie, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia zaobserwowałam istotnie statystycznie wysoką dodatnią korelację między kątem fazowym a siłą mięśniową, masą mięśni szkieletowych, BMI, masą ciała, liczbą RBC, HCT, stężeniem HGB, albuminami i aktywnością ALT, ujemną korelację z wiekiem, skalą NRS 2002, SGA i na poziomie istotności statystycznej $p\leq 0,1$ z skalą MELD-Na. Natomiast nie obserwowałam korelacji między kątem fazowym a masą tłuszczową, skalą Child- Pugh, liczbą PLT, stężeniem witaminy D.

Odwrotna zależność między wiekiem a kątem fazowym była obserwowana w różnych badaniach. Spadek wartości PhA korelujący z wiekiem może być wskaźnikiem zmniejszenia masy mięśni szkieletowych i ogólnego stanu zdrowia u osób starszych ^{242,244–246}.

W badaniu Hirose i wsp. oceniono przydatność kąta fazowego do diagnozowania sarkopenii, wyniszczenia i niedożywienia u 412 hospitalizowanych pacjentów z chorobami układu krążenia. Zarówno wskaźnik masy mięśni szkieletowych jak i PhA korelowały z wiekiem, siłą chwytu ręcznego ($p < <0,0101$) u obu płci jak również ze stężeniem hemoglobiny i albumin, aczkolwiek wykazano wyższą korelację dla kąta fazowego ²⁴². W innym badaniu również potwierdzono, że kąt fazowy czy siła uścisku ręki pozwalają na ocenę ryzyka zgonu ⁷⁹.

Powiązanie niskiego kąta fazowego z niedożywieniem, sarkopenią, niższą masą i siłą mięśniową, potwierdza jego użyteczność w przewidywaniu negatywnych następstw klinicznych, dlatego bioimpedancja elektryczna i kąt fazowy powinien być rutynowo wykonywany u pacjentów w Oddziałach szpitalnych, szczególnie u pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób przewlekłych w tym chorób wątroby związanych z HCV. W tym miejscu należy się zastanowić jaki punkt odcięcia kąta fazowego najlepiej będzie nam mówić o zwiększonym ryzyku zgonu i niekorzystnych powikłań zdrowotnych, wymaga to jednak dalszych dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

6. OGRANICZENIA PRACY

Największym ograniczeniem badania był brak możliwości doboru pacjentów, aby liczebność grup z niskim włóknieniem i wysokim włóknieniem była zbliżona. Wiązało się to z faktem olbrzymiej liczby pacjentów oczekujących na bardziej skuteczne i bezpieczne terapie przeciwwirusowe HCV oparte o leki DAA, konieczność priorytyzacji terapii dla pacjentów z najbardziej zaawansowaną chorobą wątroby- w 2017 i 2018 r. ponad 80% pacjentów kwalifikowanych do terapii przeciwwirusowej HCV we Wrocławskim Ośrodku miało włóknienie F3-F4. W kolejnych latach rozpoczęła się epidemia SARS CoV-2, która w ogóle zaburzyła funkcjonowanie programów terapeutycznych leczenia HCV.

Kolejnym ograniczeniem pracy jest wielochorobowość grupy badanej. Przyczyn wtórnej sarkopenii czy niedożywienia jest więcej niż sama zaawansowana choroba wątroby. Z tego powodu nie dało się jednoznacznie ocenić wpływu samej choroby wątroby związanej z HCV na niską masę mięśniową, niedożywienie czy sarkopenię.

7. WNIOSKI

1. W badanej grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, zakażonych HCV, zdecydowana większość (68%), niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, miała nadwagę i nadmierną ilość tkanki tłuszczowej.
2. U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, zaobserwowano podwyższone ryzyko obniżenia siły i masy mięśniowej (sarkopenii), przy czym problem ten częściej występował u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby. Obserwacje te wskazują na celowość oceny siły i masy mięśniowej w tej grupie pacjentów.
3. Sarkopenia, niedożywienie, niska siła i masa mięśniowa nie wpływają na skuteczność terapeutyczną leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA. W badanej grupie chorych wszyscy pacjenci przewlekłe zakażeni HCV niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby z jednocześnie współistniejącą sarkopenią lub niedożywieniem osiągnęli na terapii DAA trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).
4. Niższa efektywność terapii DAA wiązała się przede wszystkim z zaawansowaniem włóknienia wątroby oraz z zastosowaniem suboptymalnych co do skuteczności schematów terapeutycznych u pacjentów przewlekłe zakażonych HCV.
5. Terapia DAA u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV z współistniejącym niedożywieniem, sarkopenią, niską siłą i masą mięśniową nie wiązała się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych prowadzących do jej przedterminowego odstawienia.
6. Bioimpedancja elektryczna i badanie siły uścisku ręcznego wydają się być przydatną, łatwą do wykonania, tanią, powtarzalną i nieinwazyjną techniką do oszacowania masy

mięśni szkieletowych, masy tkanki tłuszczowej, kąta fazowego oraz siły mięśniowej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV.

7. Wykazanie niskiego kąta fazowego obliczonego za pomocą BIA jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym oceny ryzyka niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.
8. Skala SGA okazała się bardziej czułym testem przesiewowym niż skala NRS 2002 w ocenie ryzyka sarkopenii, niedożywienia, niskiej masy mięśniowej i siły mięśniowej w ocenianej grupie chorych z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV.

8. PIŚMIENICTWO

1. Juszczak J, Jaroszewicz J, Walewska-Zielecka B. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C. In: Gajewski P, ed. *Interna Szczeklika 2022*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2022:1223-1228.
2. Stępień M, Rosińska M. Ogniska wirusowego zapalenia wątroby typu C w Polsce w latach 2003-2013. Procedury medyczne najczęstszą drogą przenoszenia zakażeń HCV. *Przegl Epidemiol.* 2015;69(3):585-590.
3. Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawłowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(12):1213-1217. doi:10.1097/MEG.0b013e32834d173c
4. Godzik P, Kołakowska A, Madaliński K, et al. Rozpowszechnienie przeciwciał anty-hcv wśród osób dorosłych w Polsce – wyniki badania przekrojowego w populacji ogólnej. *Przegl Epidemiol.* 2012;191636:575-580.
5. Tomaszewicz K, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2023. *Med Prakt.* 2023;(1(383)):41-42, 45-52.
6. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2019 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Zakazenia XXI wieku.* 2019;2019(2):61-69. doi:10.31350/zakazenia/2019/2/z2019014
7. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland : the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol.* 2016;4:144-148. doi:10.5114/ceh.2016.63871
8. Lorenc B, Sikorska K, Lukas P, Renke M. Nowe możliwości leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C. *Forum Nefrol.* 2018;11(2):127-133.
9. Wrotkowska M, Stalke P, Smiatacz T, Zaucha JM. Powikłania hematologiczne u chorych na wirusowe zapalenie wątroby. *Hematologia.* 2011;2(2):162-171.
10. Majdan M. Krioglobulinemia w chorobach reumatycznych. *Reumatologia.* 2007;45(6):391-396.
11. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Efficacy of HCV treatment in Poland at the

- turn of the interferon era - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol.* 2016;2(4):138-143.
doi:10.5114/CEH.2016.63870
12. Berkan-Kawińska A, Piekarska A, Janczewska E, et al. Real-world effectiveness and safety of direct-acting antivirals in patients with cirrhosis and history of hepatic decompensation: Epi-Ter2 Study. *Liver Int.* 2021;41(8):1789-1801.
doi:10.1111/LIV.14858
 13. Halota W, Flisiak R, Juszczak J, et al. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018 Polskiej Grupy Ekspertów HCV. *Zakażenia XXI wieku.* 2018;1(3):105-113. doi:DOI:10.31350/zakazenia/2018/3/Z2018019
 14. Practice Guidelines Panel C, Pawlotsky J-M, Governing Board representative E, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series q European Association for the Study of the Liver*. *J Hepatol.* 2020;73:1170-1218.
doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
 15. Łucejko M, Flisiak R. Quantitative Measurement of HCV Core Antigen for Management of Interferon-Free Therapy in HCV-Infected Patients. *Antivir Ther.* 2018;23(2):149-156. doi:10.3851/IMP3190
 16. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019;70(1):172-193.
doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024
 17. Rojer AGM, Kruijenga HM, Trappenburg MC, et al. The prevalence of malnutrition according to the new ESPEN definition in four diverse populations. *Clin Nutr.* 2016;35(3):758-762. doi:10.1016/J.CLNU.2015.06.005
 18. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
doi:10.1016/J.CLNU.2016.09.004
 19. Badian M, Dzierżanowski T. Malnutrition in palliative care. *Med Paliatywna/Palliative Med.* 2018;10(1):12-18. doi:10.5114/PM.2018.77201
 20. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. CONSENSUS STATEMENT ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.* 1997;16:43-55.
 21. 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):1257-1266.
doi:10.1093/ajcn/85.5.1257
 22. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a Prognostic Index of Nutritional Status in Concurrent Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):861-870. doi:10.1097/MCG.0b013e318293a825
 23. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-173.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028
 24. 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.
doi:10.1016/j.cld.2011.12.009
 25. Buczyńska I. Diagnostyka sarkopenii w marskości wątroby. In: *Zaawansowane Choroby Wątroby : Patofizjologia, Obraz Kliniczny i Leczenie.* Wrocławskie

- Wydawnictwo Naukowe Atla 2; 2019:s.155-166.
26. Schütte K, Schulz C, Malfertheiner P. Nutrition and Hepatocellular Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2015;2(4):188-194. doi:10.1159/000441822
 27. Pacholek K. *Sarkopenia u Pacjentów Geriatrycznych – Epidemiologia , Związek z Zespołem Słabości i Niedożywieniem Oraz Sprawnością Funkcjonalną*. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; 2020.
 28. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*. 1997;127(5):990S-991S. doi:10.1093/jn/127.5.990S
 29. Janssen I. The Epidemiology of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):355-363. doi:10.1016/j.cger.2011.03.004
 30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/AGEING/AFQ034
 31. Cruz-Jentoft AJ, Morley JE. *Sarcopenia*. Wiley-Blackwell; 2012.
 32. Krzywińska-Siemaszko R. *Wskaźniki Niskiej Masy Mięśniowej w Definiowaniu Sarkopenii*. Poznań: Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; 2014.
 33. Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101. doi:10.1016/J.JAMDA.2013.11.025
 34. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(8):675-677. doi:10.1016/J.JAMDA.2016.06.001
 35. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-514.
 36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi:10.1093/AGEING/AFZ046
 37. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-896. doi:10.1046/J.1532-5415.2002.50216.X
 38. Krzywińska-Siemaszko R, Wieczorowska-Tobis K. Rola żywienia w rozwoju, prewencji i leczeniu sarkopenii. *Geriatrics*. 2013;7:157-164.
 39. Strzelecki A, Ciechanowicz R, Zdrojewski Z, Strzelecki Klinika Chorób Wewnętrznych A, Tkanki Łącznej C. Sarkopenia wieku podeszłego. *Gerontol Pol*. 2011;19(3-4):134-145.
 40. Krzywińska-Siemaszko R, Czepulis N, Wieczorowska-Tobis K. Definiowanie niskiej masy mięśniowej-problemy metodologiczne. *Geriatrics*. 2012;6:219-223.
 41. Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, et al. Comparison of Prognostic Impact between the Child-Pugh Score and Skeletal Muscle Mass for Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2017;9(6). doi:10.3390/nu9060595
 42. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. *Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis*. Vol 11. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021:399. doi:10.3390/life11050399

43. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Nutrients*. 2021;13(2):1-19. doi:10.3390/NU13020540
44. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in Cirrhosis and Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):179-190. doi:10.1016/J.CLID.2013.09.004
45. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0186990
46. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Consensus Statement Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. 2022. doi:10.1159/000521241
47. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):405-412. doi:10.1017/S002966511500169X
48. Dziewiatowska J, Guzek M, Adrych K, Małgorzewicz S. Przyczyny niedożywienia, ocena stanu odżywienia i zalecenia żywieniowe w marskości wątroby. *Forum Zaburzeń Metab*. 2016;7(1):16-23.
49. Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on Cachexia Definitions. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(4):229-230. doi:10.1016/j.jamda.2010.02.004
50. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232-1244. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040
51. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):340-357. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.001
52. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(1):113-121. doi:10.1002/jcsm.12095
53. Garrett-Laster M, Russell R, Jacques P. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1984.
54. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, et al. Nutritional status in patients with hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2012;22(3):139-142.
55. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25(2):285-294. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.018
56. Rejman-Gruszka B, Simon K. Niedożywienie białkowo-kaloryczne w zaawansowanych stadiach przewlekłych chorób wątroby. *Med Rodz*. 2009;12(1):11-14.
57. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in Liver Cirrhosis: The Influence of Protein and Sodium. *Middle East J Dig Dis*. 2013;5(2):65-75.
58. McClain CJ. Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(8):507-510.
59. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;75:S147-S162. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.025
60. Mathew S, Faheem M, Ibrahim SM, et al. Hepatitis C virus and neurological damage. *World J Hepatol*. 2016;8(12):545-556. doi:10.4254/WJH.V8.I12.545
61. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, et al. Hepatitis C Virus-Related Central and Peripheral

- Nervous System Disorders. *Brain Sci* 2021, Vol 11, Page 1569. 2021;11(12):1569. doi:10.3390/BRAINSKI11121569
62. Merli M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts. *J Hepatol*. 2020;73(6):1563-1565. doi:10.1016/j.jhep.2020.07.019
 63. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol*. 2020;12(11):883. doi:10.4254/WJH.V12.I11.883
 64. Ponziani FR, Gasbarrini A. Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):681-691. doi:10.2174/1389203718666170428121647
 65. Grüngreiff K, Anand AC. Branched Amino Acids and Zinc in the Nutrition of Liver Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):480-483. doi:10.1016/j.jceh.2018.04.004
 66. Katayama K, Kawaguchi T, Shiraishi K, et al. The Prevalence and Implication of Zinc Deficiency in Patients With Chronic Liver Disease. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):437-444. doi:10.14740/jocmr3374w
 67. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 15(1):7-16.
 68. Licata A, Zerbo M, Como S, et al. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement? *Nutrients*. 2021;13(11). doi:10.3390/NU13114014
 69. Grossmann M, Hoermann R, Gani L, et al. Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(2):323-328. doi:10.1111/J.1365-2265.2012.04347.X
 70. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7286-7297. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7286
 71. Sevastianos V, Dourakis S. Malnutrition and Sarcopenia in Advanced Liver Disease. *J Nutr Food Sci*. 2016;06(02):1-8. doi:10.4172/2155-9600.1000487
 72. Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(3):1611-1644. doi:10.1002/hep.32049
 73. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr*. 2022;41(10):2364-2405. doi:10.1016/J.CLNU.2022.07.003
 74. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3533-3562. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.001
 75. Hanai T, Nishimura K, Miwa T, et al. Usefulness of nutritional therapy recommended in the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(10):928-937. doi:10.1007/S00535-021-01821-Z
 76. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. [Clinical guidelines on nutrition in end-stage liver disease]. [*Clinical Guidel Nutr end-stage liver Dis*. 2019;27(5):330-342. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.05.003
 77. Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):528.e1-528.e7.

doi:10.1016/J.JAMDA.2013.03.019

78. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-558. doi:10.1093/GERONA/GLU010
79. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019;38(2):485-521.
80. Kawalec-Kajstura E, Rewiuk K, Puto G, Padykuła M, Reczek A. Kompleksowa ocena stanu odżywienia osób starszych – wybrane metody i narzędzia. *Gerontol Pol*. 2019;27:59-65.
81. Sousa FI da S e., Medeiros LT, Braga RAM, Daltro AFCS, Maia CSC. Power of mortality prediction in patients awaiting liver transplantation according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria and Subjective Global Assessment and Royal Free Hospital Global Assessment scores. *Nutrition*. 2023;106. doi:10.1016/J.NUT.2022.111889
82. Zambrano DN, Xiao J, Prado CM, Gonzalez MC. Patient-Generated Subjective Global Assessment and Computed Tomography in the assessment of malnutrition and sarcopenia in patients with cirrhosis: Is there any association? *Clin Nutr*. 2020;39(5):1535-1540. doi:10.1016/J.CLNU.2019.06.018
83. Ribeiro HS, Maurício SF, Antônio da Silva T, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Combined nutritional assessment methods to predict clinical outcomes in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2018;47:21-26. doi:10.1016/J.NUT.2017.09.014
84. Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):10982-10993. doi:10.3748/wjg.v21.i39.10982
85. Prado CMM, Birdsell LA, Baracos VE. Nowa rola tomografii komputerowej w ocenie wyniszczenia nowotworowego. 2010;(2):269-275.
86. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography–Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2277-2292. doi:10.1111/AJT.13732
87. Dzygadlo B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B. *Wykorzystanie Analizy Impedancji Bioelektrycznej w Profilaktyce i Leczeniu Nadwagi i Otyłości*. Vol 93.; 2012.
88. Cichoż-Lach H, Michalak A. A comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6765856. doi:10.1155/2017/6765856
89. Romero-Gómez M, Borreguero S, Ampuero J, Rosell J, Ontanilla-Clavijo G. Usefulness of bioelectrical impedance analysis for monitoring patients with refractory ascites. *Rev Española Enfermedades Dig*. 2018;111(3):223-227. doi:10.17235/reed.2018.5634/2018
90. Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A. Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA). *Via Medica*. 2007;3(4):79-84.
91. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012;31(6):854-861. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.008
92. Lee SY, Lee YJ, Yang J-H, Kim C-M, Choi W-S. The Association between Phase

- Angle of Bioelectrical Impedance Analysis and Survival Time in Advanced Cancer Patients: Preliminary Study. *Korean J Fam Med*. 2014;35(5):251. doi:10.4082/kjfm.2014.35.5.251
93. Achamrah N, Colange G, Delay J, et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200465. doi:10.1371/journal.pone.0200465
 94. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9(1):37. doi:10.1186/1471-2407-9-37
 95. Caccialanza R, Cereda E, Klersy C, Bonardi C. Phase Angle and Handgrip Strength Are Sensitive Early Markers of Energy Intake in Hypophagic, Non-Surgical Patients at Nutritional Risk, with Contraindications to Enteral Nutrition. 2015:1828-1840. doi:10.3390/nu7031828
 96. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN Guideline ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. 2017;36:49-64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004
 97. Belarmino G, Cristina Gonzalez M, Torrinhas RS, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis Prospective Study. *World J Hepatol*. 2017;9(7):401-408. doi:10.4254/wjh.v9.i7.401
 98. Więch P, Sałacińska I, Bazaliński D, Dąbrowski M. Body composition and phase angle as an indicator of nutritional status in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):82. doi:10.1186/s12969-018-0297-y
 99. Ciocîrlan M, Cazan AR, Barbu M, Mănuș M, Diculescu M, Ciocîrlan M. Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8348390. doi:10.1155/2017/8348390
 100. Zasadzka E, Strzesak D, Poterska A, Trzmiel T, Pawlaczyk M. Siła uścisku ręki u osób po 65 roku życia. *Geriatrics*. 2017;11:117-122.
 101. Whiting SJ, Cheng PC, Thorpe L, et al. Hand Grip Strength As A Potential Nutritional Assessment Tool In Long-Term Care Homes. 2016. doi:10.14302/issn.2474-7785.jarh-16-1177
 102. 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. doi:10.1016/J.CLNESP.2016.10.003
 103. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8061-8071. doi:10.3748/WJG.V20.I25.8061
 104. Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013;29(11-12):1279-1285. doi:10.1016/J.NUT.2013.03.017
 105. Mei Z, Grummer-Strawn LM, de Onis M, Yip R. The development of a MUAC-for-height reference, including a comparison to other nutritional status screening indicators. *Bull World Health Organ*. 1997;75(4):333-341.
 106. Singh SK, Kamble BD, Dhaked GK, Korra PN, Subramanian M. Nutritional Status among Patients with Chronic Hepatitis C in the North-Eastern Part of India: A Cross-

- Sectional Study from the Tribal Belt of India. *Mædica*. 2022;17(2):344-349. doi:10.26574/MAEDICA.2022.17.2.344
107. Benítez Brito N, Suárez Llanos JP, Fuentes Ferrer M, et al. Relationship between Mid-Upper Arm Circumference and Body Mass Index in Inpatients. *PLoS One*. 2016;11(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0160480
 108. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Physical status : the use and interpretation of anthropometry : report of a WHO Expert Committee. 1995:452.
 109. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002
 110. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(1):32-40. doi:10.1002/JPEN.1440
 111. Campillo B, Richardet JP, Bores PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(10):1137-1143. doi:10.1016/S0399-8320(06)73491-1
 112. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Merli M. Hepatic Encephalopathy and Sarcopenia: Two Faces of the Same Metabolic Alteration. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(1):125-130. doi:10.1016/J.JCEH.2018.04.007
 113. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7637-7647. doi:10.3748/wjg.v21.i25.7637
 114. Hui Y, Cui B, Wang X, et al. Sarcopenic obesity in liver disease: Handling both sides of the penny. *Portal Hypertens Cirrhosis*. 2022;1(1):42-56. doi:10.1002/POH2.10
 115. Sinclair M. Controversies in Diagnosing Sarcopenia in Cirrhosis—Moving from Research to Clinical Practice. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/NU11102454
 116. Lewandowicz-Umyszkiewicz M, Wieczorowska-Tobis K. Nowe kryteria diagnozowania niedożywienia. *Geriatrics*. 2019;13:101-105.
 117. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/BJS.1800600817
 118. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *J Viral Hepat*. 2018;25(6):661-669. doi:10.1111/JVH.12861
 119. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland - the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol*. 2016;2(4):144-148. doi:10.5114/CEH.2016.63871
 120. Janczewska E, Kolek MF, Lorenc B, et al. Factors influencing the failure of interferon-free therapy for chronic hepatitis C: Data from the Polish EpiTer-2 cohort study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2177. doi:10.3748/WJG.V27.I18.2177
 121. Zarębska-Michaluk D, Flisiak R, Jaroszewicz J, et al. Is Interferon-Based Treatment of Viral Hepatitis C Genotype 3 Infection Still of Value in the Era of Direct-Acting Antivirals? *J Interferon Cytokine Res*. 2018;38(2):93-100. doi:10.1089/JIR.2017.0113
 122. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.

- J Hepatol.* 2017;66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
123. Zarębska-Michaluk D, Jaroszewicz J, Pabjan P, et al. Is an 8-week regimen of glecaprevir/pibrentasvir sufficient for all hepatitis C virus infected patients in the real-world experience? *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1944-1952. doi:10.1111/JGH.15337
 124. Zarębska-Michaluk D, Brzdęk M, Jaroszewicz J, et al. Best therapy for the easiest to treat hepatitis C virus genotype 1b-infected patients. *World J Gastroenterol.* 2022;28(45):6380-6396. doi:10.3748/WJG.V28.I45.6380
 125. Janczewska E, Zarębska-Michaluk D, Berak H, et al. The efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir and ledipasvir/sofosbuvir is comparable in patients who failed interferon-based treatment with first generation protease inhibitors - a multicenter cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1). doi:10.1186/S12879-018-3465-2
 126. Zarębska-Michaluk D, Piekarska A, Jaroszewicz J, et al. Efficacy of 8- versus 12-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C patients eligible for 8-week regimen in a real-world setting. *Arch Med Sci.* 2019;18(6):1460-1466. doi:10.5114/AOMS.2019.86569
 127. Sakamori R, Yamada R, Shinkai K, et al. Improvement of Skeletal Muscle Mass after Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C Virus in Decompensated Liver Cirrhosis. *Intern Med.* 2021;60(5):745-750. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.6029-20
 128. Mihai F, Trifan A, Stanciu C, et al. L3 Skeletal Muscle Index Dynamics in Patients with HCV-Related Compensated Cirrhosis Following Sustained Virological Response after Direct Acting Antiviral Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11). doi:10.3390/MEDICINA57111226
 129. Jaroszewicz J, Pawłowska M, Simon K, et al. Low risk of HBV reactivation in a large European cohort of HCV/HBV coinfecting patients treated with DAA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(10):1045-1054. doi:10.1080/14787210.2020.1782189
 130. Rahimi RS, Rockey DC. End-stage liver disease complications. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(3):257-263. doi:10.1097/MOG.0B013E32835F43B0
 131. Rahimi RS, Rockey DC. Complications and outcomes in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(3):204-209. doi:10.1097/MOG.0B013E3283460C7D
 132. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481-488. doi:10.1053/J.GASTRO.2007.05.024
 133. Liu Y Bin, Chen MK. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 2022;28(41):5910-5930. doi:10.3748/WJG.V28.I41.5910
 134. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and Risk Factors for Hepatic Steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132(2):112-117. doi:10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004
 135. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(3):366-374. doi:10.1080/00365520802555991
 136. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Body mass index and risk of liver cirrhosis in

- middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010;340(mar11 1):c912-c912. doi:10.1136/bmj.c912
137. Rajewski P, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Hypertension and Cardiovascular Diseases: An EpiTer Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022;11(17). doi:10.3390/JCM11175193
 138. Lee KK, Stelzle D, Bing R, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(10):794-804. doi:10.1016/S2468-1253(19)30227-4
 139. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M, Shah A, Bagchi S. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):343-362. doi:10.14218/JCTH.2017.00021
 140. Hsue PY, Waters DD. Time to recognize HIV infection as a major cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2018;138(11):1113-1115. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036211
 141. Shah ASV, Stelzle D, Ken Lee K, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-1112. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033369
 142. Haykal M, Matsumori A, Saleh A, et al. Diagnosis and treatment of HCV heart diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):493-499. doi:10.1080/14779072.2021.1917383
 143. Matsumori A. Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2006;(55):99-120. doi:10.1007/3-540-30822-9_7
 144. Novo G, Macaione F, Giannitrapani L, et al. Subclinical cardiovascular damage in patients with HCV cirrhosis before and after treatment with direct antiviral agents: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):740-749. doi:10.1111/APT.14934
 145. Sterling RK, Bralow SP. Extrahepatic manifestations of hepatitis c virus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(1):53-59. doi:10.1007/s11894-006-0064-y
 146. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-1360. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035
 147. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang Y-T, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64(3):495-503. doi:10.1136/gutjnl-2014-308163
 148. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145-155.e4. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.09.007
 149. Alzahrani N. Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. *Microbiol Immunol*. 2022;66(10):453-459. doi:10.1111/1348-0421.13023
 150. Ciardullo S, Mantovani A, Ciaccio A, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Hepatitis C virus infection and diabetes: A complex bidirectional relationship. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;187. doi:10.1016/J.DIABRES.2022.109870
 151. Angel M, Petrosyan Y, Doyle MA, Cooper C. HCV infection characteristics, treatment

- uptake and outcomes in patient with diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1). doi:10.1186/S12902-022-01198-X
152. Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-question-based reappraisal. *Dig Liver Dis.* 2007;39(8):753-761. doi:10.1016/J.DLD.2007.05.005
 153. Cua IHY, Hui JM, Bandara P, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology.* 2007;46(1):66-73. doi:10.1002/hep.21703
 154. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol.* 2000;32(2):209-217. doi:10.1016/S0168-8278(00)80065-3
 155. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic Hepatitis C and Type II Diabetes Mellitus: A Prospective Cross-Sectional Study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):48-55. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40429.x
 156. Rinaldi L, Perrella A, Guarino M, et al. Incidence and risk factors of early HCC occurrence in HCV patients treated with direct acting antivirals: a prospective multicentre study. *J Transl Med.* 2019;17(1). doi:10.1186/S12967-019-2033-X
 157. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, et al. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(6):871-877. doi:10.1111/J.1478-3231.2009.01993.X
 158. 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):3330-3346. doi:10.3748/WJG.V24.I30.3330
 159. Gupta S, Bansal S. Does a rise in BMI cause an increased risk of diabetes?: Evidence from India. *PLoS One.* 2020;15(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0229716
 160. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J.* 2015;108(1):29-36. doi:10.14423/SMJ.0000000000000214
 161. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. The Relationship between BMI and Onset of Diabetes Mellitus and its Complications. *South Med J.* 2015;108(1):29. doi:10.14423/SMJ.0000000000000214
 162. 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):3330-3346. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3330
 163. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2408-2414. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05995.x
 164. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology.* 2017;65(4):1293-1305. doi:10.1002/hep.28992
 165. Poordad F. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(SUPPL. 1):5-11. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03510.x
 166. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;54(5):894-900. doi:10.1016/J.JHEP.2010.08.018

167. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016;8:39-50. doi:10.2147/HMER.S74612
168. Zeldis JB, Mugishima H, Steinberg HN, Nir E, Gale RP. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest.* 1986;78(2):411-417. doi:10.1172/JCI112591
169. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, Brahm J, Hidalgo P, Mezzano D. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol.* 1995;50(3):173-178. doi:10.1002/ajh.2830500305
170. Bordin G, Ballaré M, Zigrossi P, et al. A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13 Suppl 1:S39-43.
171. SILVA IS, FERRAZ MLC, PEREZ RM, LANZONI VP, FIGUEIREDO VM, SILVA AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(3):314-318. doi:10.1111/j.1440-1746.2003.03256.x
172. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214-2229. doi:10.1111/LIV.14223
173. Tufoni M, Zaccherini G, Caraceni P, Bernardi M. Albumin: Indications in chronic liver disease. *United Eur Gastroenterol J.* 2020;8(5):528-535. doi:10.1177/2050640620910339
174. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, Cylwik B, Gruszewska E, Flisiak R. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. *Clin Exp Med.* 2014;14(4):417-421. doi:10.1007/S10238-013-0262-5/FIGURES/1
175. Zermatten MG, Fraga M, Calderara DB, Aliotta A, Moradpour D, Alberio L. Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis. *JHEP Reports.* 2020;2(4):100-120. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100120
176. Harrison MF. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med.* 2018;19(5):863-871. doi:10.5811/WESTJEM.2018.7.37893
177. Kowdley K. Iron Overload in Patients With Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016;12(11):695-698.
178. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, et al. The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease. *Med Sci Monit.* 2016;22:2144-2151. doi:10.12659/MSM.896494
179. Salomao MA. Pathology of Hepatic Iron Overload. *Clin Liver Dis.* 2021;17(4):232-237. doi:10.1002/CLD.1051
180. Kowdley K V., Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology.* 2005;129(2):494-503. doi:10.1016/J.GASTRO.2005.05.004
181. Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, Raaka SD, Cotler SJ, Kowdley K V. Hepatitis C, iron status, and disease severity: Relationship with HFE mutations. *Gastroenterology.* 2003;124(2):318-326. doi:10.1053/gast.2003.50046
182. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1473-1480.e3.

doi:10.1016/j.cgh.2016.04.040

183. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplant*. 2012;18(10):1209-1216. doi:10.1002/lt.23495
184. Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, Ho FK, Pell JP, Celis-Morales C. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas*. 2020;133:60-67. doi:10.1016/J.MATURITAS.2020.01.004
185. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99. doi:10.1002/JCSM.12783
186. Shibamoto A, Namisaki T, Suzuki J, et al. Hemoglobin levels as a surrogate marker of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. April 2023. doi:10.1111/HEPR.13904
187. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:682012. doi:10.3389/fendo.2021.682012
188. La Colla A, Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A. 17 β -Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt B):166-177. doi:10.1016/j.arr.2015.07.011
189. Gort-Van Dijk D, Weerink LBM, Milovanovic M, et al. Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13(7). doi:10.3390/NU13072350
190. Jones DJ, Lal S, Strauss BJ, Todd C, Pilling M, Burden ST. Measurement of Muscle Mass and Sarcopenia Using Anthropometry, Bioelectrical Impedance, and Computed Tomography in Surgical Patients with Colorectal Malignancy: Comparison of Agreement Between Methods. *Nutr Cancer*. 2020;72(6):1074-1083. doi:10.1080/01635581.2019.1659381
191. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321. doi:10.1159/000521241
192. Meng P, Hu YX, Fan L, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity among men aged 80 years and older in Beijing: Prevalence and its association with functional performance. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(SUPPL.1):29-35. doi:10.1111/GGI.12211
193. Lexell J. Ageing and human muscle: observations from Sweden. *Can J Appl Physiol*. 1993;18(1):2-18. doi:10.1139/H93-002
194. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Spec No(SPEC. ISSUE):11-16. doi:10.1093/GERONA/50A.SPECIAL_ISSUE.11
195. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms Underlying Metabolic Syndrome-Related Sarcopenia and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3). doi:10.3390/IJMS20030647
196. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):339-348. doi:10.1016/J.ARR.2009.06.001
197. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(1):28-40. doi:10.1093/GERONA/GLR010

198. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev.* 1999;107(2):123-136. doi:10.1016/S0047-6374(98)00130-4
199. Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, Iijima H. Sarcopenic Obesity in Liver Cirrhosis: Possible Mechanism and Clinical Impact. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1-13. doi:10.3390/IJMS22041917
200. Karagozian R, Bhardwaj G, Wakefield DB, Baffy G. Obesity paradox in advanced liver disease: obesity is associated with lower mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2016;36(10):1450-1456. doi:10.1111/liv.13137
201. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/AGEING/AFY169
202. Gholizade M, Farhadi A, Marzban M, et al. Association between platelet, white blood cell count, platelet to white blood cell ratio and sarcopenia in community-dwelling older adults: focus on Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr.* 2022;22(1). doi:10.1186/S12877-022-02954-3
203. Kim SH, Kwon HS, Hwang HJ. White blood cell counts, insulin resistance, vitamin D levels and sarcopenia in Korean elderly men. <http://dx.doi.org/101080/0036551320171293286>. 2017;77(3):228-233. doi:10.1080/00365513.2017.1293286
204. Silva-Fhon JR, Rojas-Huayta VM, Aparco-Balboa JP, Céspedes-Panduro B, Partezani-Rodrigues RA. Sarcopenia and blood albumin: A systematic review with meta-analysis. *Biomedica.* 2021;41(3):1-34. doi:10.7705/BIOMEDICA.5765
205. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-327. doi:10.5603/EP.2013.0012
206. Marcinkowska M, Mickiewicz A, Fijałkowski M. Plejotopowe działanie witaminy D. *Chor Serca i Naczyń.* 2019;16(1):45-52. doi:10.5603/chsin.2019.0007
207. Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(10). doi:10.1002/14651858.CD011564.pub3
208. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45. doi:10.1017/S0007114513001840
209. Van Atteveld VA, Van Ancum JM, Reijnierse EM, Trappenburg MC, Meskers CGM, Maier AB. Erythrocyte sedimentation rate and albumin as markers of inflammation are associated with measures of sarcopenia: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2019;19(1). doi:10.1186/S12877-019-1253-5
210. Baumgartner RNR, Koehler KMK, Romero L, Garry PPJ. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(4):552-558. doi:10.1093/ajcn/64.4.552
211. He Y, Ding F, Yin M, et al. High Serum AST/ALT Ratio and Low Serum INS*PA Product Are Risk Factors and Can Diagnose Sarcopenia in Middle-Aged and Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.843610

212. Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Antonelli Incalzi R, Picardi A. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(7):925-930. doi:10.1093/GERONA/GLX126
213. Portal D, Melamed G, Segal G, Itelman E. Sarcopenia as Manifested by L3SMI Is Associated with Increased Long-Term Mortality amongst Internal Medicine Patients-A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(12). doi:10.3390/JCM11123500
214. Yin M, Zhang H, Liu Q, et al. Diagnostic Performance of Clinical Laboratory Indicators With Sarcopenia: Results From the West China Health and Aging Trend Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/FENDO.2021.785045
215. Yin M, Zhang H, Liu Q, et al. Determination of skeletal muscle mass by aspartate aminotransferase / alanine aminotransferase ratio, insulin and FSH in Chinese women with sarcopenia. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):893. doi:10.1186/s12877-022-03491-9
216. Williams KH, Sullivan DR, Nicholson GC, et al. Opposite associations between alanine aminotransferase and γ -glutamyl transferase levels and all-cause mortality in type 2 diabetes: Analysis of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Metabolism*. 2016;65(5):783-793. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.008
217. Ramaty E, Maor E, Peltz-Sinvani N, et al. Low ALT blood levels predict long-term all-cause mortality among adults. A historical prospective cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):919-921. doi:10.1016/j.ejim.2014.10.019
218. Elinav E, Ackerman Z, Maaravi Y, Ben-Dov IZ, Ein-Mor E, Stessman J. Low Alanine Aminotransferase Activity in Older People Is Associated with Greater Long-Term Mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(11):1719-1724. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00921.x
219. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(7). doi:10.1038/CTG.2015.31
220. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*. 2005;5(2):203-204. doi:10.1111/J.1600-6143.2005.00769.X
221. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-96. doi:10.1053/gast.2003.50016
222. Saiman Y, Serper M. Frailty and Sarcopenia in Patients Pre- and Post-Liver Transplant. *Clin Liver Dis*. 2021;25(1):35-51. doi:10.1016/j.cld.2020.08.004
223. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 2018;68(4):707-714. doi:10.1016/J.JHEP.2017.11.030
224. Alsebaey A, Sabry A, Rashed HS, et al. MELD-Sarcopenia is Better than ALBI and MELD Score in Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplantation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(7):2005-2009. doi:10.31557/APJCP.2021.22.7.2005
225. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology*. 2019;70(5):1816-1829.

doi:10.1002/hep.30828

226. Salman MA, Omar HSE, Mikhail HMS, et al. Sarcopenia increases 1-year mortality after surgical resection of hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg.* 2020;90(5):781-785. doi:10.1111/ans.15647
227. Mardian Y, Yano Y, Ratnasari N, et al. "Sarcopenia and intramuscular fat deposition are associated with poor survival in Indonesian patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective study". *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):229. doi:10.1186/s12876-019-1152-4
228. Dağ Z, Köseoğlu H, Kekilli M. The use of prealbumin as a predictor of malnutrition in cirrhotic patients and the effect of nutritional support in patients with low prealbumin levels. *TURKISH J Med Sci.* 2020;44(2):398-404. doi:10.3906/sag-1910-27
229. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, et al. Low alanine aminotransferase levels are independently associated with mortality risk in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2022;12(1):12183. doi:10.1038/s41598-022-16435-5
230. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(2):65-75.
231. Huang L, Li J, Yan JJ, Liu CF, Wu MC, Yan YQ. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(47):7021. doi:10.3748/WJG.V18.I47.7021
232. Zhang Z, Pereira SL, Luo M, Matheson EM. Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(8). doi:10.3390/NU9080829
233. Zabłocka K, Biernat J. Wskaźniki biochemiczne zaburzeń stanu odżywienia w chorobach nowotworowych. *Med Paliatywna/Palliative Med.* 2008;2:20–25.
234. Espirito Santo Silva D do, Waitzberg DL, Passos de Jesus R, de Oliveira LPM, Torrinhas RS, Belarmino G. Phase angle as a marker for sarcopenia in cirrhosis. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;32:56-60. doi:10.1016/J.CLNESP.2019.05.003
235. Moctezuma-Velazquez C, Ebadi M, Bhanji RA, Stirnimann G, Tandon P, Montano-Loza AJ. Limited performance of subjective global assessment compared to computed tomography-determined sarcopenia in predicting adverse clinical outcomes in patients with cirrhosis. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2696-2703. doi:10.1016/J.CLNU.2018.11.024
236. Luengpradidgun L, Chamroonkul N, Sripongpun P, et al. Utility of handgrip strength (HGS) and bioelectrical impedance analysis (BIA) in the diagnosis of sarcopenia in cirrhotic patients. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1). doi:10.1186/S12876-022-02236-7
237. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Northfield Il).* 2020;20(5):489-492. doi:10.7861/CLINMED.2020-0089
238. Aziz EF, Javed F, Pratap B, et al. Malnutrition as assessed by nutritional risk index is associated with worse outcome in patients admitted with acute decompensated heart failure: an ACAP-HF data analysis. *Heart Int.* 2011;6(1):e2. doi:10.4081/hi.2011.e2
239. Srikuea R, Hirunsai M, Charoenphandhu N. Regulation of vitamin D system in skeletal muscle and resident myogenic stem cell during development, maturation, and ageing. *Sci Reports 2020 101.* 2020;10(1):1-17. doi:10.1038/s41598-020-65067-0
240. Montenegro KR, Cruzat V, Carlessi R, Newsholme P. Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutr Res Rev.* 2019;32(2):192-204. doi:10.1017/S0954422419000064

241. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MITD. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25(2):248-254. doi:10.1111/J.1399-0012.2010.01228.X
242. Hirose S, Nakajima T, Nozawa N, et al. Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(8):1-16. doi:10.3390/JCM9082554
243. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1941-1949.e2. doi:10.1016/J.CGH.2020.08.066
244. Matias CN, Nunes CL, Francisco S, et al. Phase angle predicts physical function in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;90:104151. doi:10.1016/j.archger.2020.104151
245. Norman K, Herpich C, Müller-Werdan U. Role of phase angle in older adults with focus on the geriatric syndromes sarcopenia and frailty. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022. doi:10.1007/S11154-022-09772-3
246. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-1453. doi:10.1016/J.CLNU.2004.09.012

WSTĘP: Eliminacja HCV w konsekwencji skutecznej terapii bezinterferonowej jest kluczowym niemniej tylko początkowym elementem leczenia zaawansowanej choroby wątroby. Bardzo łatwo umiemy zdiagnozować powikłania marskości wątroby jak wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków, zespół wątrobowo-nerkowy czy rak wątrobowokomórkowy, ale zapominamy o niedożywieniu czy sarkopenii, które występują częściej niż wodobrzusze czy encefalopatia, bo nawet u 70% pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Sarkopenia i niedożywienie negatywnie wpływają na przeżycie, jakość życia, zwiększają progresję marskości wątroby, zwiększają powikłania i śmiertelność okołoperacyjną, zwiększają śmiertelność pacjentów z HCC, stanowi jedną z głównych przyczyn zgonu chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby. Niestety problem ten wciąż jest marginalizowany.

CELEM GŁÓWNYM PRACY była: 1. ocena stanu odżywienia pacjentów, ryzyka niedożywienia sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej u pacjentów zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu C, kwalifikowanych do leczenia przyczynowego lekami DAA jak również zwrócenie uwagi na problem niedożywienia w tej grupie pacjentów, który w naszym kraju jest ciągle marginalizowany.

CELAMI DODATKOWYMI PRACY BYŁY:

2. Ocena skuteczności leczenia pacjentów zakażonych HCV lekami DAA w zależności od stopnia włóknienia, niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.
3. Ocena bezpieczeństwa leczenia pacjentów zakażonych HCV lekami DAA w zależności od stopnia włóknienia, niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.
4. Ewaluacja skal SGA i NRS 2002 w ocenie ryzyka sarkopenii i niedożywienia u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania choroby wątroby.

MATERIAŁ I METODY: Do badania zakwalifikowano 116 osób w tym 69 mężczyzn i 47 kobiet w wieku od 26 lat do 88. Byli to pacjenci I Oddziału Chorób Zakaźnych (Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii) i II Oddziału Chorób Zakaźnych WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia przeciwwirusowego HCV w programie lekowym NFZ lekami o bezpośrednim działaniu antywirusowym DAA. W grupie pacjentów z niskim włóknieniem wątroby (F1-F2 wg Metavir) było 18 pacjentów, w grupie z wysokim włóknieniem (F3-F4) 98 osób. U każdego pacjenta wykonano skalę SGA, NRS 2002, pomiary antropometryczne- waga, wzrost, BMI, obwód talii, bioder, pomiar fałdu skórniego w nad mięśniu trójgłowym ramienia (TSF), obwód ramienia w połowie długości (MAC), obwód grubości ramienia (MAMC), pomiar siły uścisku ręki (HGS) przy użyciu dynamometru. U wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań wykonano bioimpedancję elektryczną oszacowując m.in. masę mięśni szkieletowych (SMM), masę tkanki tłuszczowej (FM), wskaźnik masy mięśni (MMI), masy beztłuszczowej (FFMI), masy tłuszczowej (FMI) oraz kąt fazowy. Wykonano liczne badania biochemiczne, oszacowano punktację w skali MELD-Na, Childa- Turcotte'a- Pugh'a (CTP). Sarkopenię i niską siłę mięśniową oceniono według kryteriów EWGSOP2, niedożywienie według kryteriów GLIM, przy otyłości sarkopeniczną stosowano zalecenie ESPEN i EASO.

WYNIKI: Trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) osiągnęło 94 osób, w tym wszyscy pacjenci z niskim włóknieniem, 9 osób się nie wyleczyło- wszyscy mieli włóknienie F3/F4, 13 osób nie miało ocenionej wirēmii HCV RNA po zakończonej terapii. Niższą odpowiedź na terapię DAA mieli pacjenci z wysokim włóknieniem i genotypem 3 (SVR=76%), leczeni suboptymalnym schematem SOF+RBV (SVR=70%), ale w tym czasie jedynym dostępnym. Rzadziej też uzyskali SVR pacjenci z zaawansowanym włóknieniem leczeni kombinacją lekową OBV/PTV/r+DSV (87,5%). Przeważały łagodne działania niepożądane terapii DAA. Tylko jedna osoba miała odstawioną terapię z powodu umiarkowanych działań niepożądanych.

W całej badanej grupie 11 osób miało sarkopenię (1-F1, 1-F3, 9-F4), w tym 7 osób z otyłością sarkopeniczną, 17 osób niedożywienie (4-F1/F2, 13 F3/F4), 18 osób dynapenię, czyli niską siłą mięśniową (1-F1, 17 F3/F4), 34 osoby miopenię, czyli ↓ SMM (7-F1/F2, 27-F3/F4).

Kąt fazowy zarówno w sarkopenii, niedożywieniu, miopenii i dynapenii był obniżony ($3,8^0, 3,92^0, 4,3^0, 4,2^0$ $p < 0,01$).

WNIOSKI:

1. W badanej grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, zakażonych HCV, zdecydowana większość (68%), niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, miała nadwagę i nadmierną ilość tkanki tłuszczowej.
2. U pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV, niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby, zaobserwowano podwyższone ryzyko obniżenia siły i masy mięśniowej (sarkopenii), przy czym problem ten częściej występował u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby. Obserwacje te wskazują na celowość oceny siły i masy mięśniowej w tej grupie pacjentów.
3. Sarkopenia, niedożywienie, niska siła i masa mięśniowa nie wpływają na skuteczność terapeutyczną leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA. W badanej grupie chorych wszyscy pacjenci przewlekłe zakażeni HCV niezależnie od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby z jednocześnie współistniejącą sarkopenią lub niedożywieniem osiągnęli na terapii DAA trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR).
4. Niższa efektywność terapii DAA wiązała się przede wszystkim z zaawansowaniem włóknienia wątroby oraz z zastosowaniem suboptymalnych co do skuteczności schematów terapeutycznych u pacjentów przewlekłe zakażonych HCV.
5. Terapia DAA u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV z współistniejącym niedożywieniem, sarkopenią, niską siłą i masą mięśniową nie wiązała się z wystąpieniem zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych prowadzących do jej przedterminowego odstawienia.
6. Bioimpedancja elektryczna i badanie siły uścisku ręcznego wydają się być przydatną, łatwą do wykonania, tanią, powtarzalną i nieinwazyjną techniką do oszacowania masy mięśni szkieletowych, masy tkanki tłuszczowej, kąta fazowego oraz siły mięśniowej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV.
7. Wykazanie niskiego kąta fazowego obliczonego za pomocą BIA jest dobrym wskaźnikiem prognostycznym oceny ryzyka niedożywienia, sarkopenii, niskiej siły i masy mięśniowej.

8. Skala SGA okazała się bardziej czułym testem przesiewowym niż skala NRS 2002 w ocenie ryzyka sarkopenii, niedożywienia, niskiej masy mięśniowej i siły mięśniowej w ocenianej grupie chorych z przewlekłą chorobą wątroby zakażonych HCV.

Summary

INTRODUCTION: Elimination of HCV as a consequence of effective interferon-free therapy is a key nonetheless only initial step in the treatment of advanced liver disease. We know how to diagnose complications of liver cirrhosis like ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding, hepatorenal syndrome or hepatocellular carcinoma easily, but we forget about malnutrition or sarcopenia, which occur more frequently than ascites or encephalopathy, as up to 70% of patients with advanced liver disease. Sarcopenia and malnutrition negatively affect survival, quality of life, increase the progression of cirrhosis, increase complications and perioperative mortality, increase the mortality of patients with HCC, and is one of the leading causes of death in patients on the liver transplant waiting list. Unfortunately, this problem is still marginalized.

THE MAIN AIM OF THE STUDY was: 1. to assess the nutritional status of patients, the risk of malnutrition, sarcopenia, low strength and muscle mass in patients with chronic HCV infection qualified for treatment with direct-acting antivirals DAA as well as to draw attention to the problem of malnutrition in this group of patients, which is still marginalized in our country.

THE ADDITIONAL AIMS OF THE STUDY were:

2. To evaluate the effectiveness of treatment of HCV-infected patients with DAA according to the severity of fibrosis, malnutrition, sarcopenia, low strength and muscle mass.
3. to evaluate the safety of treatment of HCV-infected patients with DAA drugs according to severity of fibrosis, malnutrition, sarcopenia, low strength and muscle mass.
4. Evaluation of SGA and NRS 2002 scales in assessing the risk of sarcopenia and malnutrition in patients with different stages of liver disease.

MATERIAL AND METHODS: A total of 116 patients were enrolled in the study, including 69 males and 47 females, aged 26 to 88. They were patients of the 1st Infectious Diseases Department (Department of Infectious Diseases and Hepatology) and 2nd Infectious Diseases Department of J. Gromkowski Provincial Hospital in Wrocław, who were qualified for HCV antiviral treatment in the NFZ drug program with DAA. There were 18 patients in the group with low liver fibrosis (F1-F2 according to Metavir), and 98 patients in the group with high fibrosis (F3-F4). In each patient, the SGA scale, NRS 2002, anthropometric measurements-weight, height, BMI, waist circumference, hip circumference, triceps skin fold thickness (TSF), mid-arm circumference (MAC), mid-arm muscle circumference (MAMC), hand grip strength (HGS) were performed. In all patients without contraindications, electrical bioimpedance was performed, estimating skeletal muscle mass (SMM), fat mass (FM), muscle mass index (MMI),

fat-free mass (FFMI), fat mass (FMI) and phase angle, among others. Numerous biochemical tests were performed, and MELD-Na, Child-Turcotte-Pugh score (CTP) were estimated. Sarcopenia and low muscle strength were assessed according to EWGSOP2 criteria, malnutrition according to GLIM criteria, with sarcopenic obesity, ESPEN and EASO recommendation was used.

RESULTS: Sustained virological response (SVR) was achieved by 94 patients, including all patients with low fibrosis, 9 patients did not recover-all had F3/F4 fibrosis, 13 patients were lost from the study. Patients with advanced fibrosis and genotype 3 (SVR=76%), treated with a suboptimal SOF+RBV regimen (SVR=70%), but the only one available at that time, had a lower response to DAA therapy. Patients with advanced fibrosis treated with OBV/PTV/r+DSV also reached lower SVR (87.5%). Mild side effects of DAA therapy predominated. Only one person had therapy discontinued due to moderate side effects.

In the total study group, 11 patients had sarcopenia (1-F1, 1-F3, 9-F4), including 7 with sarcopenic obesity, 17 patients had malnutrition (4-F1/F2, 13 F3/F4), 18 patients had dynapenia, or low muscle strength (1-F1, 17 F3/F4), 34 patients had myopenia, or ↓ SMM (7-F1/F2, 27-F3/F4).

The phase angle in both sarcopenia, malnutrition, myopenia and dynapenia was lowered (3,8⁰, 3,92⁰, 4,3⁰, 4,2⁰ p<0,01).

CONCLUSIONS:

1. In the study group of patients with chronic hepatitis C, the majority (68%), regardless of advanced liver fibrosis, were overweight and had excessive fat mass.
2. Patients with chronic hepatitis C, regardless of the severity of liver fibrosis, were observed to have an increased risk of lowered muscle strength and muscle mass (sarcopenia), with that problem being more common in patients with more advanced liver disease. These observations indicate the usefulness of assessing strength and muscle mass in this group of patients with chronic hepatitis C.
3. Sarcopenia, malnutrition, low strength and muscle mass do not affect the therapeutic efficacy of direct-acting antiviral DAA drugs. In the study group of patients, all regardless of advanced liver fibrosis with concomitant sarcopenia or malnutrition achieved sustained virological response (SVR) on DAA therapy.
4. The lower efficacy of DAA therapy was primarily associated with advanced liver fibrosis and the use of suboptimal therapeutic regimens in patients with chronic hepatitis C.
5. DAA therapy in patients with chronic hepatitis C with comorbid malnutrition, sarcopenia, low strength and muscle mass was not associated with an increased risk of severe side effects leading to its early withdrawal.
6. Electrical bioimpedance and handgrip strength appear to be a useful, easy to perform, low-cost, reproducible and non-invasive technique for estimating skeletal muscle mass, fat mass, phase angle and muscle strength in patients with chronic hepatitis C.
7. Low phase angle calculated by BIA is a good prognostic indicator for assessing the risk of malnutrition, sarcopenia, low strength and muscle mass.

8. SGA scale turned out to be a more sensitive screening test than NRS 2002 in assessing the risk of sarcopenia, malnutrition, low muscle mass and muscle strength in the evaluated group of patients with chronic hepatitis C.

10. WYKAZ TABEL, WYKRESÓW, RYCIN

Tabela 1 Liczba zachorowań i zapadalność na wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w latach 2015-2020. Na podstawie http://www.hcv.pzh.gov.pl/ -----	5
Tabela 2 Pozawątrobowe manifestacje HCV- pewne i wysoce prawdopodobne- opracowanie własne ^{1,9,10} .-----	7
Tabela 3 Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA) stosowane w leczeniu przewlekłego WZW typu C, na podstawie https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.3.#74198 -----	9
Tabela 4 Aktualnie rekomendowane leki w leczeniu zakażenia HCV na podstawie rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV z roku 2023, opracowanie własne ⁵ .-----	10
Tabela 5. Najczęstsze zaburzenia mikroelementów i witamin w marskości wątroby ^{67,68} .-----	16
Tabela 6 Wykaz rekomendacji hepatologicznych towarzystw naukowych dotyczących zaleceń żywieniowych w marskości wątroby.-----	20
Tabela 7 Schemat diagnostyczny sarkopenii według EWGSOP 2 ³⁶ -----	21
Tabela 8 Najczęstsze metody stosowane w diagnostyce sarkopenii.-----	21
Tabela 9 Składowe BIA-----	26
Tabela 10 Ocena ryzyka niedożywienia na podstawie BMI u osób z marskością wątroby i wodobrzuszem ¹¹² ----	29
Tabela 11 Zapotrzebowanie kaloryczne, przekład własny na podstawie EASL ¹⁶ -----	31
Tabela 12 Podział grupy badanej według włóknienia wątroby.-----	34
Tabela 13 Kryteria rozpoznania niedożywienia wg GLIM ^{110,111} w opracowaniu własnym-----	36
Tabela 14 Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh'a) niewydolności wątroby w modyfikacji własnej ¹¹⁸	36
Tabela 15 Rozkład włóknienia i płci w grupie badanej-----	38
Tabela 16 Skuteczność leczenia w zależności od włóknienia wątroby.-----	39
Tabela 17 Osiągnięcie SVR w zależności od terapii i genotypu w grupie z niskim i wysokim włóknieniem wątroby.-----	40
Tabela 18 Sarkopenia, niedożywienie, niska siła i masa mięśniowa a skuteczność leczenia.-----	40
Tabela 19 Porównanie występowania chorób współistniejących w grupie z niskim i wysokim włóknieniem.----	41
Tabela 20 Porównanie różnic w grupie z niskim i wysokim włóknieniem.-----	44

Tabela 21 Porównanie częstości występowania niedożywienia, sarkopenii, niskiej masy i siły mięśniowej, zwiększonej tkanki tłuszczowej, punktacji w skali MELD-Na i Child- Pugh w grupie z niskim i wysokim włóknieniem wątroby	45
Tabela 22 Korelacja pomiędzy kątem fazowym a różnymi parametrami	46
Tabela 23 Charakterystyka pacjentów z sarkopenią i bez sarkopenii.	48
Tabela 24 charakterystyka pacjentów z niedożywieniem.	50
Tabela 25 Charakterystyka pacjentów z miopenią i prawidłową masą mięśniową.	52
Tabela 26 Korelacja masy mięśni szkieletowych z wybranymi parametrami.	52
Tabela 27 Charakterystyka pacjentów z niską siłą mięśniową.	54
Tabela 28 Korelacja siły mięśniowej z wybranymi parametrami	55
Tabela 29 Wpływ skali SGA, NRS 2002, niskiego BMI na występowanie sarkopenii, niedożywienia, niskiej siły i masy mięśniowej.....	56
Rycina 1 Progresja zmian w wątrobie po zakażeniu HCV na podstawie https://sciencephotogallery.com/featured/4-stages-of-liver-disease-in-hepatitis-c-kateryna-konscience-photo-library.html w modyfikacji własnej	7
Rycina 2 Przyczyny niedożywienia białkowo- kalorycznego i sarkopenii w marskości wątroby, opracowanie własne.	18
Rycina 3 Screening żywieniowy i ocena ryzyka niedożywienia i sarkopenii u pacjentów z marskością wątroby, opracowanie własne na podstawie wytycznych EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease 2019 ¹⁶	19
Rycina 4 Związek między marskością wątroby, sarkopenią i niedożywieniem, powikłaniami marskości wątroby a przeżywalnością, opracowanie własne.	30
Rycina 5 Rekomendacje żywieniowe AASLD i EASL w celu zapobiegania sarkopenii.	32
Wykres 1 Stosowane leki DAA w terapii przeciwwirusowej HCV w badanej grupie	38

**OCENA RYZYKA ZWIĄZANEGO ZE STANEM ODŻYWIENIA
(NUTRITIONAL RISK SCORE, NRS 2002)**

Pogorszenie stanu odżywienia		Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)	
Brak = 0	Prawidłowy stan odżywienia	Brak = 0	Zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 3 miesięcy lub Spożycie pokarmu 50-75% w ostatnim tygodniu	Lekkie = 1	Np. złamanie uda Choroby przewlekłe (zwłaszcza powikłane) - marskość wątroby, POChP Radioterapia
Średnie = 2	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5-20,5 + zły stan ogólny lub Spożycie pokarmu 25-50% potrzeb w ostatnim tygodniu	Średnie = 2	Rozległe operacje brzuszne Udar mózgu Chorzy w wieku podeszłym – leczenie przewlekłe Pooperacyjna niewydolność nerek Chemioterapia
Ciężkie = 3	Utrata masy ciała > 5 % w ciągu 1 miesiąca lub BMI <18,5 + zły stan ogólny lub Spożycie pokarmu 0-25% potrzeb w ostatnim tygodniu	Ciężkie = 3	Uraz głowy Przeszczep szpiku Chory w oddziale Intensywnej Terapii
Jeżeli wiek chorego przekracza 70 lat + 1 pkt			
Nasilenie:		Nasilenie:	Suma punktów:
Wynik: ≥ 3 – wskazane leczenie żywieniowe < 3 – rozważ postępowanie zachowawcze, powtórz badanie za tydzień.			

Załącznik 1 Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (Nutritional Risk Score NRS 2002)

SUBIEKTYWNA GLOBALNA OCENA STANU ODŻYWIENIA (SGA)

I. Wywiad

1. **Wiek** (lata) **wzrost** (cm) **masa ciała** (kg) **pleć** K M
2. **Zmiana masy ciała** utrata masy w ostatnich 6 miesiącach (kg) (%)
zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach:
 zwiększenie bez zmian zmniejszenie
3. **Zmiany w przyjmowaniu pokarmów**
 bez zmian zmiany: czas trwania (tygodnie)
Rodzaj diety:
 zbliżona do optymalnej dieta oparta na pokarmach stałych
 dieta płynna kompletna
 dieta płynna hipokaloryczna
 głodzenie
4. **Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymuje się ponad 2 tygodnie)**
 bez objawów Nudności Wymioty Biegunka Jadłowstręt
5. **Wydolność fizyczna**
 bez zmian zmiany: czas trwania (tygodnie)
rodzaj: praca w ograniczonym zakresie
 chodzi
 leży
6. **Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:**
wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikające z choroby
 brak mały średni duży

II. Badanie fizykalne

należy określić stopień zaawansowania:

(0 - bez zmian, 1 - lekki, 2 - średni, 3 - ciężki)

- utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniami trójgłowym na klatce piersiowej
- zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)
- obrzęk nad kością krzyżową
- obrzęk kostek
- wodobrzusze

III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):

- prawidłowy stan odżywienia
- podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia
- wyniszczenie
- duże ryzyko niedożywienia

.....
podpis i pieczęć lekarza leczącego

.....
podpis i pieczęć członka zespołu żywienia

Kwestionariusz SARC-F					
	Jak dużą trudność sprawia Panu/Pani:				Ile razy zdarzyło się Panu/Pani upaść w ciągu ubiegłego roku?
	podnoszenie i przenoszenie ciężaru około 5 kg?	przejście przez pokój?	przemieszczanie się z krzesła lub z łóżka?	wejście po 10 schodach?	
0 pkt	żadną trudność				0
1 pkt	pewną trudność				1-3
2 pkt	dużą trudność, wymaga użycia sprzętu pomocniczego/pomocy lub jest to niemożliwe				4+

Załącznik 3 Kwestionariusz SARC-F

12. WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W PRACY

25(OH)D - 25-hydroksywitamina D

AAA- ang. Aromatic Amino Acid, aminokwasy aromatyczne

AASLD – ang. American Association for the Study of Liver Diseases

AFP- Alfa-fetoproteina

ALD- ang. Advanced Liver Disease, zaawansowana choroba wątroby

ALM- ang. Appendicular Lean Mass Index

ALP- Fosfataza alkaliczna

ALT- Aminotransferaza alaninowa

ARFI – Acoustic Radiation Force Impulse

AST- aminotransferaza asparaginianowa

AWGS- Asian Working Group for Sarcopenia

BCAA- ang. Branched-Chain Amino Acids, rozgałęzione aminokwasy

BIA- ang. Bioelectrical Impedance Analysis, impedancja bioelektryczna, SF-BIA (ang. single frequency-BIA), MF-BIA (ang. multiple frequencies-BIA)

BMI- ang. Body Mass Index, indeks masy ciała

CMA- ang. Chinese Medical Association

CTP, ang. Child- Turcotte- Pugh Score, skala Childa- Turcotte'a -Pugh

CSGE- Chinese Society of Gastroenterology

CSH - Chinese Society of Hepatology

CVD- ang. Cardiovascular Disease, choroba sercowo-naczyniowa

DAA- ang. Direct-Acting Antivirals, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym

DCV- Daklataswir

DEXA- ang. Dual-Energy X-ray Absorptiometry - absorpcjometria dwóch wiązek promieni rentgenowskich o różnych energiach

DSV- Dazabuwir

EASL- ang. European Association for the Study of the Liver

EASO- ang. European Association for the Study of Obesity, Europejskie Stowarzyszenie na Rzecz Badań nad Otyłością

EBR Elbaswir

ECW- ang. Extra-Cellular Body Water, woda zewnątrzkomórkowa

EMA- ang. European Medicines Agency

ESLD – ang. End-Stage Liver Disease

ESPEN- ang. The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu

ESPEN SIG, ang. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Groups

EWGSOP ang. The European Working Group on Sarcopenia in Older People, Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii u Osób Starszych

FFM- ang. Fat-Free Body Mass, beztłuszczowa masa ciała

FFMI- ang. Fat Free Mass Index–wskaźnik beztłuszczowej masy

FM-ang. Fat Mass, masa tkanki tłuszczowej

FMI- ang. Fat Mass Index- wskaźnik masy tłuszczowej
FNIH – ang. Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project
GGTP- gamma-glutamylotranspeptydaza
GH- ang. Growth Hormone, hormon wzrostu
GLE- Glekaprewir
GLIM ang. Global Leadership Initiative on Malnutrition
GT – Genotyp
GZR- Grazoprewir
HCC, ang. Hepatocellular Carcinoma- rak wątrobowokomórkowy
HCT- Hematokryt
HCV- ang. Hepatitis C virus- wirus zapalenia wątroby typu C
HCVcAg- antygen rdzeniowy HCV
HGB- Hemoglobina
HGS- ang. Handgrip Strength, siła uścisku ręki
HIV- ang. Human Immunodeficiency Virus, ludzki wirus upośledzenia odporności
IGF-1- ang. Insulin-Like Growth Factor 1, insulinopodobny czynnik wzrostu-1
IL-6- Interleukina 6
INR- ang. International Normalized Ratio, Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
MPC-1, ang. Monocyte Chemoattracting Protein-1
IWGS -International Working Group on Sarcopenia
JSGE/JSH the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology
LDV- Ledipaswir
MAC- ang. Mid-Arm Circumference, obwód środkowej części ramienia
MAFLD, ang. Metabolic Associated Fatty Liver Disease, metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby
MAMC- ang. Mid-Arm Muscle Circumference, grubość mięśnia ramienia
MC- ang. Mixed cryoglobulinemia, krioglobulinemia mieszana
MELD- ang. Model for End-Stage Liver Disease
MPC-1- ang. Monocyte Chemoattracting Protein-1
MR- Rezonans magnetyczny
MUST- ang. Malnutrition Universal Screening
NAFLD- ang. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NIZP- PZH - Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NRS 2002 ang. Nutritional Risk Score, Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia
OBV - Ombitaswir
OUN- Ośrodkowy układ nerwowy
PAI-1 ang. Plasminogen Activator Inhibitor-1
PCR- ang. Polymerase Chain Reaction, reakcja łańcuchowa polimerazy
PegIFN α -Interferon Pegylowany alfa
PEM- ang. Protein Energy Malnutrition, niedożywienie białkowo-kaloryczne
PhA- ang. Phase Angle, kąt fazowy
PIB - Pibrentaswir
PLT- Płytki krwi,

PTV- Parytaprewir
R- Rezystancja
RBC- ang. Red Blood Cells, czerwone krwinki,
RBV- Rybawiryna
REE- ang. Resting Energy Expenditure, spoczynkowego wydatku energetycznego
RFH-NPT- ang. The Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool
SIBO- ang. Small Intestinal Bacterial Overgrowth, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego
SMI- ang. Skeletal Muscle Index - wskaźnik mięśni szkieletowych
SMM- Skeletal Muscle Mass, masa mięśni szkieletowych
SMWT- ang. Six-Minute Walk Testing, test 6 minutowego spaceru
SOF - Sofosbuwir
SPPB- Short Physical Performance Battery
SVR- ang. Sustained Virological Response, trwała odpowiedź wirusologiczną
SWE – ang. Shear wave elastography
TBW- ang. Total Body Water, całkowita zawartość wody w organizmie
TE – ang. Transient Elastography,
TK- Tomografia komputerowa
TNF α - ang. Tumor Necrosis Factor α , czynnik martwicy nowotworów
TSF- ang. Triceps Skinfold Thickness, grubość fałdu skórniego na wysokości mięśnia trójkłowego ramienia
TUG- ang. Timed Get Up and Go Test, Test „Wstań i Idź”
VEL- Welpataswir
VOX- Woksylaprewir
WBC- ang. White Blood Cells, białe krwinki,
WHO- ang. World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
WHR- ang. Waist- Hip Ratio, stosunek talia-biodra
WZW t. C - Wirusowe zapalenie wątroby typu C
Xc- Reaktancja