

# Sarkopenija i kronične bolesti jetre

---

**Božić, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:403425>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Božić**

**Sarkopenija i kronične bolesti jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## KRATICE

<b>AIDS</b>	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
<b>ALM</b>	apendikularna nemasna masa (engl. <i>Appendicular Lean Mass</i> )
<b>AWGS</b>	Azijska radna skupina za sarkopeniju (engl. <i>Asian Working Group for Sarcopenia</i> )
<b>BIA</b>	analiza bioelektrične impedancije (engl. <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i> )
<b>BMI</b>	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i> )
<b>CJ</b>	ciroza jetre
<b>CT</b>	kompjutorizirana tomografija (engl. <i>Computed Tomography</i> )
<b>DXA</b>	dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (engl. <i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i> )
<b>engl.</b>	engleski
<b>EWGSOP</b>	Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba (engl. <i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i> )

<b>FACS</b>	akronim: F-pronaći (engl. <i>Find</i> ), A-procijeniti (engl. <i>Assess</i> ), C-potvrditi (engl. <i>Confirm</i> ), S-težina (engl. <i>Severity</i> )
<b>HCC</b>	hepatocelularni karcinom (lat. <i>Carcinoma hepatocellulare</i> )
<b>ICD-10-CM</b>	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema-deseta revizija-klinička modifikacija (engl. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Tenth Revision-Clinical Modification</i> )
<b>IU</b>	internacionalna jedinica (engl. <i>International Unit</i> )
<b>lat.</b>	latinski
<b>MELD</b>	zbroj za procjenu terminalnog jetrenog zatajenja (engl. <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> )
<b>MR</b>	magnetna rezonancija (engl. <i>Magnetic Resonance</i> )
<b>mTOR</b>	ciljna molekula rapamicina u sisavaca (engl. <i>Mammalian/Mechanistic Target of Rapamycin</i> )

<b>SA</b>	sarkopenija
<b>SARC-F</b>	akronim: S-snaga (engl. <i>Strength</i> ), A-pomoć pri hodanju (engl. <i>Assistance walking</i> ), R-ustajanje sa stolice (engl. <i>Rise from a chair</i> ), C-penjanje stubama (engl. <i>Climb stairs</i> ), F-padovi (engl. <i>Falls</i> )
<b>SPPB</b>	set testova tjelesne sposobnosti (engl. <i>Short Physical Performance Battery</i> )
<b>TUG</b>	test „ustani i idi“ (engl. <i>Timed-Up and Go Test</i> )
<b>ω-3</b>	omega-3 polinezasićene masne kiseline

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

## TABLICA SADRŽAJA

1. UVOD.....	1
2. DEFINICIJA SARKOPENIJE .....	2
3. KATEGORIJE SARKOPENIJE I DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE .....	5
A. PRESARKOPENIJA, SARKOPENIJA I TEŠKA SARKOPENIJA.....	5
B. PRIMARNA I SEKUNDARNA SARKOPENIJA .....	5
C. AKUTNA I KRONIČNA SARKOPENIJA .....	6
D. MALNUTRICIJA.....	6
E. KAHEKSIJA .....	7
F. KRHKOST .....	7
G. SARKOPENIJSKA PRETILOST .....	8
4. DIJAGNOSTIKA.....	9
5. EPIDEMIOLOGIJA.....	12
6. PATOFIZIOLOGIJA .....	13
7. POSLJEDICE.....	15
8. LIJEČENJE .....	16

9. ZAKLJUČAK .....	18
10. ZAHVALE .....	20
11. LITERATURA .....	21
12. ŽIVOTOPIS.....	33



## SAŽETAK

Paula Božić: Sarkopenija i kronične bolesti jetre

Sarkopenija je sindrom progresivnoga i generaliziranoga gubitka skeletne mišićne mase, redukcije mišićne snage i posljedičnoga funkcionalnog poremećaja. Stanje je koje zbog negativnog utjecaja na lokomotorni, ali i na niz drugih organskih sustava, otežava svakodnevni život i narušava zdravlje pojedinca. Sarkopeniju prvi put spominje Rosenberg 1989. godine i do danas je opisano nekoliko definicija i kategorija. Prevalencija primarne sarkopenije u populaciji osoba starijih od 60 godina penje se do 50%. U kronično bolesnih pacijenata ta je brojka još i viša te prevalencija sekundarne sarkopenije u pacijenata s kroničnim bolestima jetre doseže vrijednost od 70%. Bez obzira na etiologiju, visoka prevalencija i neliječena sarkopenija uzrok su povećanja invaliditeta, morbiditeta i mortaliteta. U svrhu ranog otkrivanja sarkopenije razvijaju se i testiraju brojne dijagnostičke metode, od kojih za sad najbolje rezultate pokazuju kompjutorizirana tomografija i magnetna rezonancija. Patofiziologija sarkopenije i kroničnih bolesti jetre je kompleksna, mehanizmi se isprepliću te uzajamno pogoršavaju stanje i otežavaju liječenje. Jedinostveni lijek za sarkopeniju još ne postoji, ali razni farmakološki i nefarmakološki pristupi pokazuju pozitivne rezultate. Cilj je ovoga preglednog rada sažeti poznate spoznaje o sarkopeniji, upozoriti na utjecaj sarkopenije na pacijente s kroničnim bolestima jetre te istaknuti važnost njezina ranog dijagnosticiranja i liječenja.

**Ključne riječi:** dijagnostika, kronične bolesti jetre, nutritivni status, sarkopenija

## SUMMARY

Paula Božić: Sarcopenia and Chronic Liver Diseases

Sarcopenia is a syndrome of progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, reduction in muscle strength and consequential functional impairment. It is a condition which due to negative influence on locomotor and other organ systems complicate everyday life and impairs the health of individuals. Sarcopenia was first mentioned by Rosenberg in 1989 and several definitions and categories have been described to date. The prevalence of primary sarcopenia in the population of persons over 60 years of age is up to 50%. In chronically ill patients, this figure increases even more and the prevalence of secondary sarcopenia in patients with chronic liver diseases reaches 70%. Regardless of etiology, high prevalence and untreated sarcopenia are the cause of increased disability, morbidity and mortality. For the purpose of early detection of sarcopenia, numerous diagnostic methods are developed and tested, of which so far, the best results show computed tomography and magnetic resonance imaging. Pathophysiology of sarcopenia and chronic liver diseases is complex, and mechanisms intertwine, making the both conditions worse and difficult to treat. The unique cure for sarcopenia does not exist for now but various pharmacological and non-pharmacological approaches show positive results. The aim of this review is to summarize known findings on sarcopenia, to warn on the impact of sarcopenia on patients with chronic liver disease, and to highlight the importance of its early diagnosis and treatment.

**Keywords:** chronic liver disease, diagnostic, nutritional status, sarcopenia

## 1. UVOD

Sarkopenija (SA) ili gubitak skeletne mišićne mase i njezine funkcije sindrom je koji se desetljećima opisuje u literaturi, no i danas se ne prepoznaje i ne dijagnosticira dovoljno. Karakteristična je za proces starenja, ali može se javiti i u drugim dobnim skupinama te biti važan čimbenik mnogobrojnih kroničnih stanja i bolesti, uključujući kronične bolesti jetre.

Sve je veći broj dokaza koji govore o SA kao prognostičkom čimbeniku u liječenju teških oblika jetrenih bolesti i hepatocelularnoga karcinoma (lat. *Carcinoma hepatocellulare* - HCC) te u transplantaciji jetre. Sarkopenija je nerijetko pokazatelj nutritivnog statusa pacijenata i prediktor lošije kvalitete života te mogućega neželjenog ili čak smrtnog ishoda liječenja.

Od niza dostupnih dijagnostičkih metoda, u kliničkoj su se praksi kompjutorizirana tomografija (engl. *Computed Tomography* - CT) i magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance* - MR) nametnule kao zlatni standard.

Složeni patofiziološki stanični i molekularni mehanizmi koji se isprepliću u sarkopeniji i bolestima jetre još uvijek nisu dovoljno razjašnjeni i ne postoji ciljani lijek za sarkopeniju.

Prema dostupnim spoznajama jasno je kako samo nutritivna potpora nije dovoljna mjera, stoga primjerena tjelesna aktivnost i dodatna farmakološka potpora moraju biti dio strategije liječenja sarkopenije. Veliki naponi usmjereni su u razvoj novih algoritama za prevenciju, dijagnostiku i liječenje, od kojih neki polako pronalaze svoj put u svakodnevnu primjenu.

Visoka prevalencija, osobni, socijalni, zdravstveni i ekonomski teret neliječene sarkopenije razlozi su zbog kojih SA ne smije biti previđena i zaboravljena u kliničkoj praksi.

Cilj je ovoga preglednog rada prikazati poznate činjenice o sarkopeniji, objasniti utjecaj sarkopenije na tijek i ishod kroničnih bolesti jetre te naglasiti pozitivne i negativne aspekte trenutno dostupnih spoznaja o patofiziološkim procesima, metodama dijagnostike i strategijama liječenja.

## **2. DEFINICIJA SARKOPENIJE**

Sarkopenija je sindrom obilježen progresivnim i generaliziranim smanjenjem skeletne mišićne mase i snage, koji može rezultirati funkcionalnim poremećajima, lošom kvalitetom života te smrću (Cruz-Jentoft i sur, 2010). Najčešće je povezana s procesom starenja, ali može pratiti i razne bolesti i stanja drugih razdoblja života (Cruz-Jentoft i sur, 2019).

Termin *sarcopenia* (grčki *sarx*: meso i *penia*: gubitak) prvi je upotrijebio Irwin Rosenberg 1989. godine opisujući gubitak mišićne mase u starijih osoba (Rosenberg, 1997). To je bio nastavak spoznaja iz 1931. godine, kada je Critchley zamijetio slično, gubitak mišićne mase na ekstremitetima osoba poodmakle životne dobi (Critchley, 1931). Baumgartner i suradnici upotrijebili su parametar za predikciju neželjenih posljedica i lošega zdravstvenog stanja, a to je smanjena mišićna masa definirana kao  $ALM/visina^2$  (engl. *Appendicular Lean Mass*) (Baumgartner i sur, 1999). Dugi niz godina definicija sarkopenije podrazumijevala je upravo samo gubitak mišićne mase dok se konsenzusom ekspertnih skupina iz cijeloga svijeta

pozornost nije usmjerila i na mišićnu funkciju (snaga/izvedba) (Cruz-Jentoft i sur, 2019).

Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba (engl. *European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP*) 2010. godine postavila je osnove danas najrelevantnije i najčešće korištene definicije i dijagnostičkih kriterija sarkopenije (Cruz-Jentoft i sur, 2010). Zaključke Europske radne skupine priznala je i azijska radna skupina za sarkopeniju (engl. *Asian Working Group for Sarcopenia - AWGS*) dodavši izmjene nužne zbog razlika između etničkih skupina, kultura i načina života (Chen i sur, 2014).

Gubitak mišićne mase sastavni je dio fiziološkog procesa starenja, stoga je jedno od glavnih pitanja tijekom desetljeća proučavanja sarkopenije bilo može li se taj entitet uopće proglašiti bolešću ili se radi samo o prirodnoj karakteristici starenja. Revidirane smjernice iz siječnja 2019. godine (EWGSOP2) sugeriraju korištenje definiranih algoritama i *cut-off* točaka za rano identificiranje sarkopenije, te je smanjena mišićna snaga proglašena primarnim kriterijem u dijagnostici sarkopenije i SA se proglašava mišićnom bolesti koja može biti akutna i kronična (Cruz-Jentoft i sur, 2019).

Važan korak u priznavanju sarkopenije kao bolesti bilo je i pridavanje koda ICD-10-CM (M62.84) (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Tenth Revision-Clinical Modification*) 2016. godine radi buđenja svijesti liječnika o ranijem prepoznavanju i dijagnosticiranju sarkopenije te poticanja farmaceutske industrije na razvoj novih lijekova (Anker i sur, 2016). Prema EWGSOP2, SA je vjerojatna kada postoji smanjenje mišićne snage, dijagnoza sarkopenije potvrđena je uz smanjenje kvantitete ili kvalitete mišićja, a SA se smatra

teškom kada je uz smanjenu mišićnu snagu i smanjenje kvantitete/kvalitete mišićja detektirana i smanjena fizička izvedba (Cruz-Jentoft i sur, 2019).

### **3. KATEGORIJE SARKOPENIJE I DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE**

#### **A. PRESARKOPENIJA, SARKOPENIJA I TEŠKA SARKOPENIJA**

Stupnjevanje sarkopenije odražava težinu i ozbiljnost zdravstvenog stanja osobe, a liječnicima pomaže pri odabiru smjera liječenja i postavljanju realnih ciljeva i očekivanja. Smjernice EWGSOP-a sugeriraju podjelu sarkopenije na presarkopeniju, sarkopeniju u užem smislu i tešku sarkopeniju. Presarkopenija podrazumijeva smanjenu mišićnu masu i može se dijagnosticirati tehnikama preciznog mjerenja mišićne mase i usporedbe sa standardnom populacijom. Sarkopenija u užem smislu podrazumijeva smanjenu mišićnu masu, ali i utjecaj na smanjenje snage ili lošiju fizičku izvedbu. Teška sarkopenija znači da su sva tri kriterija sarkopenije zadovoljena istodobno (smanjena mišićna masa, smanjena snaga i lošija fizička izvedba) (Cruz-Jentoft i sur, 2010).

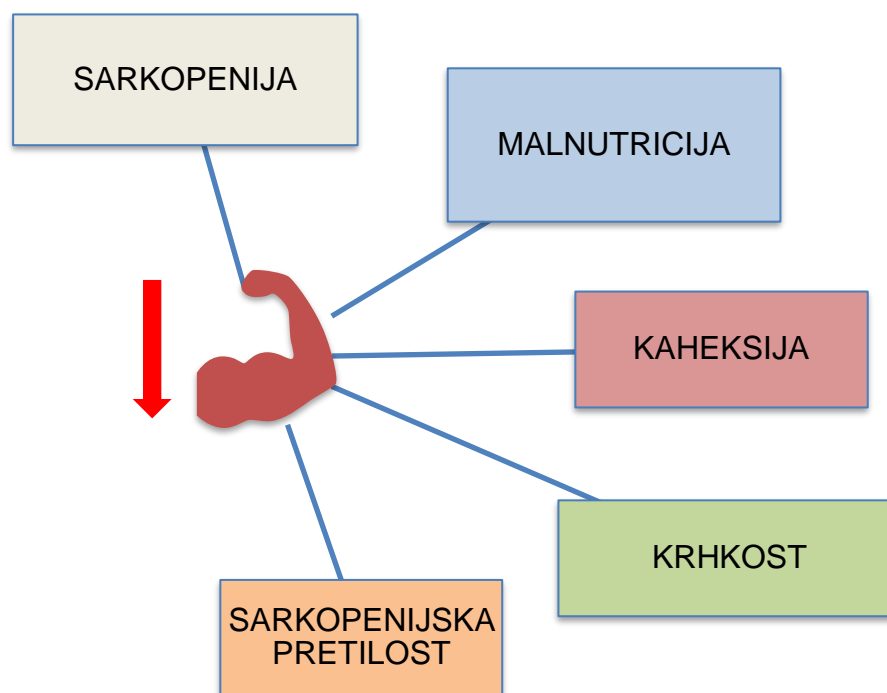
#### **B. PRIMARNA I SEKUNDARNA SARKOPENIJA**

Sarkopenija nije karakteristična samo za stariju populaciju, štoviše može se razviti i u mlađih odraslih osoba. Primarna SA isključivo je vezana uz proces starenja kada su svi drugi uzroci sa sigurnošću isključeni. Sekundarna SA razvija se uz barem jedan ili više jasnih uzroka koji nisu izravno povezani s procesom starenja (Cruz-Jentoft i sur, 2019). Uzrok sekundarne sarkopenije može biti sedentarni način života uvjetovan bolešću (invaliditet ili nepokretnost) ili kao posljedica neadekvatne svakodnevne fizičke aktivnosti (Mijnarends i sur, 2016). Drugi su uzroci zatajivanje organa (jetre, pluća, bubrega, mozga, srca), upalne, maligne i endokrine bolesti, neadekvatan unos nutrijenata i energije hranom, malapsorpcija, gastrointestinalne bolesti ili lijekovi koji uzrokuju anoreksiju (Cruz-Jentoft i sur, 2010). U starijoj

populaciji čest je slučaj multifaktorijalna etiologija sarkopenije, kada nije moguće jasno odrediti granicu između primarne i sekundarne sarkopenije.

### C. AKUTNA I KRONIČNA SARKOPENIJA

Prema EWGSOP2, akutna SA je ona koja traje kraće od šest mjeseci i najčešće je povezana s nekim akutnim stanjem ili ozljedom. Kronična SA traje najmanje šest mjeseci ili dulje i uzrokovana je kroničnim i progresivnim stanjem te povećava stopu mortaliteta (Cruz-Jentoft i sur, 2019).



Slika 1. Diferencijalne dijagnoze sarkopenije

### D. MALNUTRICIJA

Pet je glavnih kriterija za dijagnozu malnutricije, a dijele se na fenotipske (gubitak tjelesne težine, reducirana mišićna masa, smanjen indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index* - BMI)) i etiološke (neadekvatan unos hrane, upalna stanja, bolesti). Za postavljanje dijagnoze malnutricije nužno mora biti prisutan barem jedan fenotipski i jedan etiološki čimbenik (Cederholm i sur, 2019). Glavna sličnost sa sarkopenijom



vidljiva je upravo u gubitku mišićne mase. Ako je uz smanjenu mišićnu masu prisutan i poremećaj mišićne funkcije, tada je vjerojatnije riječ o sarkopeniji, a ako je mišićna funkcija na zadovoljavajućoj razini, tada je izglednije da se radi o malnutriciji (Cruz-Jentoft i Sayer, 2019).

## **E. KAHEKSIJA**

Kaheksija je multifaktorijalni sindrom karakteriziran smanjenjem tjelesne težine, gubitkom masnoga i mišićnoga tkiva te povećanjem katabolizma bjelančevina kao posljedica bolesti (Muscaritoli i sur, 2009). Najčešće se povezuje uz maligne i kronične bolesti, terminalne faze zatajenja organa te oboljele od stečenog sindroma imunodeficijencije (engl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* - AIDS) (Cruz-Jentoft i Sayer, 2019). Kaheksija i SA djelomično se preklapaju u definiciji i kliničkoj manifestaciji zbog gubitka mišićne mase, no razlike su vidljive u složenim patofiziološkim procesima. Čini se kako je uloga upalnih procesa i citokina važnija u razvoju kaheksije nego sarkopenije (Peterson i sur, 2016). Ako se na vrijeme započne s nutritivnim mjerama, razvoj kaheksije može se prevenirati prije dosezanja kritičnog praga, nakon čega stanje postaje nepopravljivo. S druge strane, na sarkopeniju se, osim nutritivnim mjerama, može utjecati i implementacijom fizičke aktivnosti te farmakološkim agensima (Peterson i sur, 2016).

## **F. KRHKOST**

Krhkost je sindrom smanjene snage i izdržljivosti te reduciranih fizioloških funkcija, što zajedno rezultira povećanom opasnosti za razvoj ovisnosti o pomoći drugih i/ili smrti (Morley i sur, 2013). Karakterističan fenotip uključuje gubitak tjelesne težine, umaranje, slabost, usporeno hodanje i otežanu fizičku aktivnost (Fried i sur, 2001). Fenotip, definicija i posljedice krhkosti i sarkopenije su slični, a podudaraju se i u

načinu liječenja. Preporučuje se primjeren unos proteina, nadomjestak vitamina D i fizička aktivnost (Dodds i sur, 2016).

## **G. SARKOPENIJSKA PRETILOST**

Pretilost negativno utječe na kvalitetu života, rizični je faktor za kardiovaskularne bolesti te uzrokuje porast morbiditeta i mortaliteta, zbog čega je golem javnozdravstveni problem diljem svijeta (Wannamethee i sur, 2015). Sarkopenijska pretilost relativno je nov koncept, karakterističan za stariju populaciju, ali može se javiti i pri težim kroničnim bolestima te u mlađih pretilih osoba na redukcijskim dijetama (Woo, 2017). Sa starenjem u tijelu nastaju mnogobrojne promjene, od kojih se posebno ističu dvije: rast udjela masnog tkiva i smanjenje udjela mišićnoga, a da pritom BMI ostaje neznatno promijenjen. SA i pretilost pokazuju analogiju u patofiziološkoj osnovi, poput uvećane upalne aktivnosti i oksidativnog stresa, hormonskog disbalansa te nedostatne fizičke aktivnosti. Visceralno masno tkivo ima suprotan učinak na zdravlje od mišićnoga, zbog čega je nužno promovirati aktivnu starost (Choi, 2016).

#### 4. DIJAGNOSTIKA

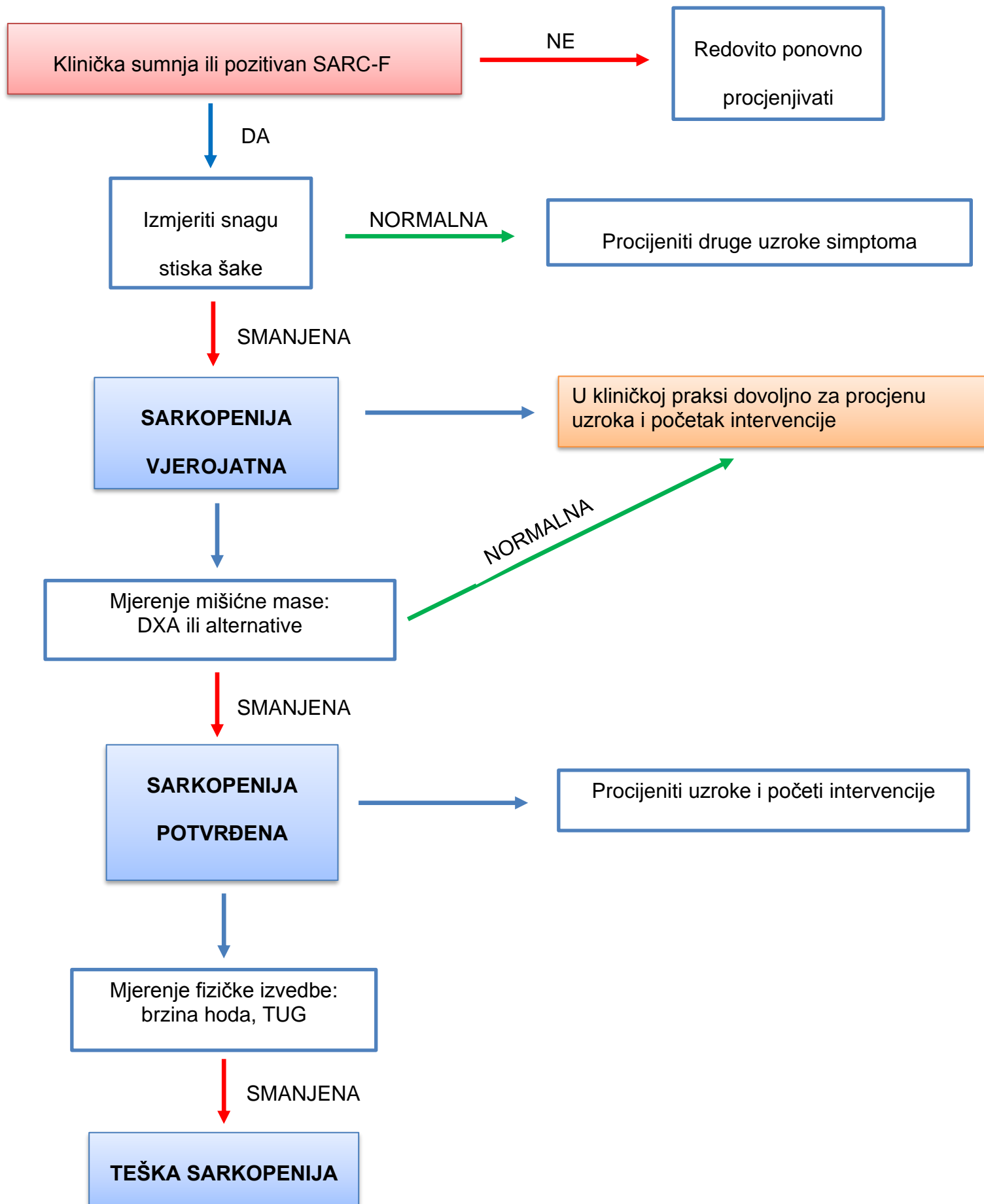
Jedan od vodećih problema u konceptu sarkopenije taj je što se ona ne dijagnosticira na vrijeme ili se uopće ne dijagnosticira. Rano prepoznavanje sarkopenije iznimno je važno jer omogućuje uvođenje terapije koja usporava ili zaustavlja napredovanje stanja prema invalidnosti i neželjenim rizicima za zdravlje pacijenata (Marzetti i sur, 2017).

Neprepoznata i neliječena SA dodatno otežava svakodnevne aktivnosti, narušava kvalitetu života i povećava troškove liječenja (Mijnarends i sur, 2018). Na sarkopeniju se najčešće posumnja kada su relevantni simptomi već prisutni. Neki od njih su osjećaj mišićne slabosti, usporenost, teškoće pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, učestali padovi te subjektivni osjećaj gubitka mišićne mase (Cruz-Jentoft i sur, 2019). Ako oni postoje treba provesti daljnju dijagnostiku (Morley i sur, 2011).

Revidirane smjernice iz 2019. godine (EWGSOP2) predlažu algoritam nazvan FACS (engl. *Find-Assess-Confirm-Severity*) kojim se pronalazi, procjenjuje, potvrđuje i određuje težina sarkopenije. U kliničkoj praksi to znači uporaba upitnika SARC-F (engl. *Strength-Assistance walking-Rise from a chair-Climb stairs-Falls*) za probir pacijenata s vjerojatnom sarkopenijom i procjena mišićne snage mjerenjem jačine stiska šake i uporabe testa ustajanja sa stolice. Za potvrdu kvantitativnih i kvalitativnih promjena mišićnog tkiva predlaže se uporaba dvoenergetske apsorpciometrije X-zraka (engl. *Dual Energy X-ray Absorptiometry - DXA*), mjerenje bioelektrične impedancije (engl. *Bioelectrical Impedance Analysis - BIA*), MR i CT uređaja, a težina i ozbiljnost sarkopenije određuje se procjenom fizičke izvedbe testovima kao što su SPPB (engl. *Short Physical Performance Battery*), TUG (engl. *Timed-Up and Go Test*) i test hodanja na 400 metara.

Od mnogobrojnih testova i alata za dijagnostiku i znanstvena istraživanja sarkopenije odabrat će se najprikladniji s obzirom na osobine pacijenta, tehničku opremljenost, financijske resurse i razloge testiranja (Cruz-Jentoft i sur, 2019). Najbliže zlatnom standardu za procjenu mišićne mase u pacijenata s kroničnim bolestima jetre pretrage su CT i MR. Te metode pružaju izravnu vizualizaciju i mjerenje tkivnih odjeljaka te nisu ovisne o fluktuacijama tekućine koje su karakteristične za pacijente s kroničnim bolestima jetre. Pružaju točnu, objektivnu i reproducibilnu mjeru mišićne mase. Uz to su i praktične jer se CT i MR snimke abdomena rutinski rade kod kroničnih jetrenih bolesnika (Kim i sur, 2015). Najčešće se rade mjerenja mišića psoasa i abdominalne mišićne mase na CT snimkama razine trećega i četvrtoga lumbalnoga kralješka (L3, L4) jer to područje odlično korelira s ukupnom tjelesnom mišićnom masom (Dasarathy i sur, 2016).

Uporaba DXA u dijagnostici sarkopenije osoba s kroničnim bolestima jetre nije preporučljiva jer studija pokazuje da ta metoda podcjenjuje prevalenciju sarkopenije u pacijenata koji pojačano nakupljaju tekućinu u tijelu (Buchard i sur, 2020). Snaga stiska šake iz istog se razloga pokazala kontroverznom u pacijenata s cirozom jetre (CJ) (Dasharty i sur, 2016). Sigurnost i točnost BIA za procjenu sarkopenije u kroničnim bolestima jetre, a pogotovo dekompenziranoj cirozi, nije jasna i potrebne su dodatne studije (Prlich i sur, 2000). Antropometrijska mjerenja kao pokazatelj nutritivnog statusa u starijih osoba nisu adekvatna metoda za procjenu mišićne mase u sarkopeniji (Tosato i sur, 2017).



Slika 2. Prijedlog algoritma za dijagnostiku sarkopenije u kliničkoj praksi, modificirano prema Cruz-Jentoft i Sayer. Sarcopenia. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2636–2646.

## 5. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiološki podatci o sarkopeniji u literaturi se razlikuju, i to među ostalim zbog neadekvatne definicije sarkopenije (Cruz-Jentoft i sur, 2019).

Nakon što je 2010. godine EWGSOP detaljnije definirao sarkopeniju, Mayhew i suradnici pokazali su da je prevalencija sarkopenije znatno niža (12,9%) nego što je bilo procijenjeno prema starijim definicijama sarkopenije prije 2010. godine koje su u obzir uzimale samo mišićnu masu (40,4%) (Mayhew i sur, 2018).

Incidencija sarkopenije raste sa životnom dobi i iznosi 1,6% u muškaraca i žena dobne skupine 40 do 79 godina u Europi (Gielen i sur, 2015). U studiji „Newcastle 85+ Study“, koja je objavljena 2016. godine, prevalencija sarkopenije iznosila je 3,6% u populaciji muškaraca i žena srednje dobi 85 godina ili više te je pronađena poveznica između sarkopenije i niskoga BMI-ja. Kako se radi o starim osobama, zaključak je ove studije da poseban fokus i brigu treba usmjeriti upravo na istraživanje sarkopenije u osoba poodmakle dobi (Dodds i sur, 2017).

Druge studije pokazale su da je SA prisutna u 30–70% osoba s cirozom jetre (Dasarathy i Merli, 2016). Kanadska studija iz 2012. godine, rađena na uzorku pacijenata srednje dobi 53 godine s cirozom jetre koji čekaju transplantaciju, utvrdila je da 41% ispitanika ima sarkopeniju. Također, veća prevalencija sarkopenije bila je kod muškaraca (54%) nego kod žena (21%) (Tandon i sur, 2012). Imai i suradnici na uzorku od 351 pacijenta s HCC-om ustvrdili su sarkopeniju kod njih 33; ta je skupina pacijenata imala manji kapacitet jetrene funkcije, veće tumorske mase i opsežnije metastatske invazije portalne vene, što je rezultiralo nepovoljnijim ishodom liječenja nego u skupini pacijenata bez sarkopenije (318 pacijenata) (Imai i sur, 2017).

## 6. PATOFIZIOLOGIJA

Brojni su, kompleksni i nedovoljno istraženi patofiziološki procesi koji dovode do razvoja sarkopenije u kroničnim bolestima jetre.

Mišićna je masa fiziološki regulirana sintezom i razgradnjom proteina, regenerativnim kapacitetom satelitskih mišićnih stanica i neometanim radom metaboličkih putova (Bunchorntavakul i Reddy, 2020). Svojstveno kroničnim bolestima jetre, povećan je katabolizam i smanjen anabolizam proteina u mišićima. Mehanizmi koji pridonose razvoju sarkopenije jesu promjene u metabolizmu, maldigestija, malapsorpcija te neadekvatan unos nutrijenata prehranom (Kim HY i sur, 2015).

Potencijalni drugi medijatori osovine jetra–mišić koji se još istražuju jesu hiperamonijemija, autofagija mišića, niske razine testosterona, hormona rasta i aminokiselina razgranatog lanca, sistemska upala, endotoksemija, mitohondrijska disfunkcija, deficijencija vitamina D, niske razine folistatina te nedovoljna fizička aktivnost (Tilg i sur, 1992; Kovarik i sur, 2012; Qui i sur, 2013; Rinnov i sur, 2016; Ebadi i sur, 2019; Bunchorntavakul i Reddy, 2020).

Bolje razumijevanje patofizioloških procesa i medijatora sarkopenije u kroničnim bolestima jetre nužno je za razvoj specifičnih strategija liječenja i novih lijekova.



Slika 3. Potencijalni patogenetski mehanizmi sarkopenije u kroničnim bolestima jetre, modificirano prema Bunchorntavakul C i Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2019;00:1–14.



## 7. POSLJEDICE

Sarkopenija kod pacijenata s kroničnim bolestima jetre uzrokuje lošije rezultate liječenja, smanjuje vjerojatnost preživljenja, povećava mogućnost pojave encefalopatije i bakterijskih infekcija te narušava kvalitetu života (Bunchorntavakul i Reddy, 2020). Rezultati sistemskog pregleda literature i metaanalize govore u prilog pogoršanju simptoma i ishoda ciroze jetre kod pacijenata sa sarkopenijom (Kim G i sur, 2017).

Mišići u organizmu sudjeluju u radu kardiovaskularnoga, dišnoga i imunskog sustava te u regulaciji metabolizma glukoze i lipida (Tandon i sur, 2017). Sarkopenija negativno utječe na rad dijafragme i uzrokuje komplikacije respiratornog sustava, posebno u kontekstu operativnih zahvata (Dasarathy, 2012).

Sarkopenični pacijenti koji su prošli transplantaciju jetre dulje vrijeme provode u jedinicama intenzivne njege, veći je ukupan broj dana provedenih u bolnici, dulje su ovisni o mehaničkoj ventilaciji i veće su stope infekcija nego u dobro uhranjenih pacijenata bez sarkopenije (Wang i sur, 2016; Tsien i sur, 2014; Bhanji i sur, 2019).

Kod pacijenata s HCC-om, kao jednim od mogućih scenarija kronične bolesti jetre, SA je prognostički čimbenik smanjenog postotka preživljenja i porasta broja komplikacija i mortaliteta (Fujiwara i sur, 2015).

Kvaliteta života pacijenata s cirozom jetre reducirana je, ali još nije sasvim jasno je li razlog tomu smanjena mišićna masa, kontraktilna funkcija i ukupna pokretljivost ili se radi o drugim negativnim učincima sarkopenije u sklopu kronične bolesti jetre (Shiraki i sur, 2013). Prepoznavanjem sarkopenije kao važnog prediktora mortaliteta u pacijenata s CJ, Montano-Loza i suradnici 2015. godine predlažu modifikaciju sustava bodovanja MELD (engl. *Model of End-Stage Liver Disease*) i uvrštavanje

sarkopenije. Prijedlog je, ako je sarkopenija dijagnosticirana pacijentu s CJ, dodati 10 bodova na postojeći MELD rezultat (Montano-Loza i sur, 2015).

## **8. LIJEČENJE**

Kompleksna patofiziologija sarkopenije i njezine neželjene posljedice na zdravlje i ishode liječenja pacijenata s kroničnim bolestima jetre pokazuju koliko su važni adekvatna farmakološka terapija i drugi upotpunjujući oblici intervencija.

Potencijalne strategije koncentrirane na povećanje mišićne mase i snage jesu kalorijska i proteinska nadoknada, fizička aktivnost, hormonska terapija te terapija specifično usmjerena na mehanizme uzročnika sarkopenije (Dasarathy i Merli, 2016).

Nutritivna potpora i fizička aktivnost dvije su najvažnije intervencije koje je korisno provoditi istodobno ako je to moguće (Cruz-Jentoft i Sayer, 2019).

Smjernice iz 2018. godine fizičku aktivnost preporučuju kao prvi korak u liječenju sarkopenije (Dent i sur, 2019). Vježbe snage mogu povećati mišićnu masu, a vježbe izdržljivosti funkcionalni kapacitet (Dasarathy i Merli, 2016). Jones i suradnici predlažu kombinaciju vježbi snage i izdržljivosti u sarkopeničnih pacijenata s cirozom jetre (Jones i sur, 2012). Postoje razne varijante programa za vježbanje u praksi, no pokazala se potreba za izradom konkretnih smjernica za pacijente sa sarkopenijom (Cruz-Jentoft i Sayer, 2019).

Sarkopenija zahtijeva poseban režim prehrane, koji uključuje adekvatan unos proteina, vitamina D, antioksidansa i aminokiselina razgranatog lanca (Robinson i sur, 2018).

Preporučeni dnevni unos proteina iznosi 1–1,5 g/kg i optimalan dnevni energetska unos ne smije biti manji od 35 kcal/kg kako bi se održala adekvatna ravnoteža dušika i smanjila proteoliza skeletnog mišićja (Merli i sur, 2018). Proteini biljnog podrijetla imaju prednost pred proteinima životinjskog podrijetla jer su bogati aminokiselinama razgranatih lanaca te pokazuju dobrobiti u sprječavanju hepatalne encefalopatije (Gluud i sur, 2013). Oralna suplementacija leucina (7,5 g), izoleucina (3,75g) ili valina (3,75 g) u obliku granula rastopljenih u gaziranom piću može potaknuti sintezu proteina u mišićima putem mTOR (engl. *Mammalian Target of Rapamycin*) signalnog puta (Sinclair i sur, 2016).

Deficijencija vitamina D pridonosi rastu mortaliteta u sklopu CJ te se sugerira suplementacija 600–1000 IU (engl. *International Unit*) vitamina D dnevno (Yang i sur, 2019). Dnevna nadoknada vitamina D također pridonosi rastu snage i smanjenju krhkosti u starijih osoba i time olakšava fizičku aktivnost i vježbanje (Bischoff-Ferrari i sur, 2009).

Povećan oksidativni stres i kompromitiran sustav antioksidansa obilježje je starenja organizma i kroničnih bolesti te se upravo uporaba antioksidansa u liječenju sarkopenije dodatno istražuje (Kappus i sur, 2016).

Studija iz 2015. godine pokazala je dobrobiti  $\omega$ -3 (omega-3) polinezasićenih masnih kiselina iz ribljeg ulja za rast mišićne mase i snage (Smith i sur, 2015).

Terapija anaboličkim hormonima, testosteronom i hormonom rasta, radi poboljšanja nutritivnog statusa i mišićne mase u pacijenata s CJ nije pokazala značajnije dobrobiti. Dijelom je razlog tomu poremećaj molekularnih i metaboličkih putova te neadekvatan signalni odgovor prisutan u sarkopeniji i CJ (Dasarathy i Merli, 2016).

Radi smanjenja koncentracije amonijaka u krvi i prevencije hepatalne encefalopatije koriste se neapsorbirajući disaharidi i antibiotici koji sprječavaju sintezu amonijaka u

intestinalnom sustavu (Lockwood i sur, 2004). Rezultati testiranja terapije za snižavanje amonijaka i povećanja mišićne mase i snage na životinjama pokazali su potencijalnu korist i osnovu za daljnja istraživanja u svrhu liječenja sarkopenije kod ljudi (Kumar i sur, 2017).

## **9. ZAKLJUČAK**

Definicija sarkopenije mijenjala se tijekom desetljeća. Danas se znade da je to generalizirani i progresivni poremećaj skeletnoga mišićnog tkiva koji može rezultirati neželjenim posljedicama na zdravlje, kvalitetu života i ishode liječenja.

Sarkopenija nije svojstvena samo starijoj dobi, nego je i česta pojava u pacijenata s kroničnim bolestima i nije neuobičajeno da se u kliničkoj praksi preklapa s kaheksijom, malnutricijom i krhkosti.

Samo nutritivna potpora nije dovoljna te je u strategiju liječenja potrebno inkorporirati programe adekvatne tjelesne aktivnosti i lijekove usmjerene na specifične mehanizme sarkopenije.

Za sada nema jedinstvenoga farmakološkoga ili drugog rješenja, ali nedavna istraživanja podupiru potencijalnu dobrobit hormonskih nadomjestaka, dugodjelujućih lijekova za smanjivanje razine amonijaka, aminokiselina razgranatog lanca, vitamina D i antioksidansa.

Negativni učinci sarkopenije na pacijente s kroničnim bolestima jetre su brojni te je iznimno važno i dalje raditi na proučavanju i boljem razumijevanje zamršenih staničnih i molekularnih mehanizama. To bi pridonijelo razvoju novih, bržih, jeftinijih i preciznijih metoda prevencije, dijagnostike i liječenja te otkriću potencijalnih

biomarkera. Rano prepoznavanje simptoma i znakova sarkopenije rezultira sporijom progresijom, zaustavljanjem i/ili preokretom njezina tijeka.

## 10. ZAHVALE

Ponajprije najljepše zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Anni Mrzljak na razumijevanju, pomoći i stručnosti pri odabiru teme i pisanju ovoga diplomskog rada.

Također zahvaljujem prof. dr. sc. Mrzljak na svesrdnom i stručnom mentorstvu te iznimnom strpljenju i podršci pri izradi rada „Sarcopenia and Frailty in Chronic Liver Disease“.

Najveća hvala mojim roditeljima, mami Marini i tati Davoru, što su mi uvijek pružali bezuvjetnu potporu i ljubav te svojim odricanjem omogućili ostvarivanje mojih snova i dosadašnjih postignuća. Moj uspjeh je i vaš uspjeh.

Zahvaljujem najdražoj sestri Anji na svim ohrabrujućim razgovorima, medicinskim diskusijama i sestrijskoj ljubavi. Zbog tebe ne odustajem.

Hvala baki Mariji i dedi Janku, koji su mi neumorno pomagali i bodrili me tijekom cijeloga mogega školovanja.

Zahvaljujem mojim prijateljicama Antoniji, Ivani, Ivi P., Ivi S., Martini i Tihani, koje su mi pružale utjehu kad je bilo najteže i s kojima sam slavila kad je bilo najljepše. Hvala vam što ste uvijek imale razumijevanja i bile uz mene.

Hvala Vlatki, koja je proživljavala i moje studentske brige i uvijek vjerovala u mene.

## 11. LITERATURA

1. Alfonso J Cruz-Jentoft, Avan A Sayer. Sarcopenia. *Lancet* 2019;393:2636–46.
2. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512–514.
3. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging*. 2018 Dec;22(8):898–903.
4. Bhanji RA, Takahashi N, Moynagh MR, Narayanan P, Angirekula M, Mara KC, Dierkhising RA, Watt KD. The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Mar;49(6):807–813.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692.
6. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*. 2020 Jan 9;12(1).
7. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;00:1–14.
8. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, Crivelli AN, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llado L, Malone A,

Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, de van der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Velasco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C; GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group, GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Feb;10(1):207–217.

9. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014 Feb;15(2):95–101.
10. Cooper C, Fielding R, Visser M, van Loon LJ, Rolland Y, Orwoll E, Reid K, Boonen S, Dere W, Epstein S, Mitlak B, Tsouderos Y, Sayer AA, Rizzoli R, Reginster JY, Kanis JA. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2013 Sep;93(3):201–210.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M, European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412–423.
12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the



- European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31.
13. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2636–2646.
  14. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1232–1244.
  15. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016 Dec;65(6):1232–1244.
  16. Dasarathy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016 May;32(3):159–165.
  17. Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:225–237.
  18. Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, Kumar A, Thapaliya S, Singh D, Hatzoglou M, Dasarathy S, Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis. *J Hepatol*. 2016;65(5):929–937.
  19. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, Bauer JM, Pahor M, Clark BC, Cesari M, Ruiz J, Sieber CC, Aubertin-Leheudre M, Waters DL, Visvanathan R, Landi F, Villareal DT, Fielding R, Won CW, Theou O, Martin FC, Dong B, Woo J, Flicker L, Ferrucci L, Merchant RA, Cao L, Cederholm T, Ribeiro SML, Rodríguez-Mañas L, Anker SD, Lundy J, Gutiérrez Robledo LM, Bautmans I, Aprahamian I, Schols JMGA, Izquierdo M, Vellas B. International Clinical Practice Guidelines for

Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–1161.

20. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, Woo J, Aprahamian I, Sanford A, Lundy J, Landi F, Beilby J, Martin FC, Bauer JM, Ferrucci L, Merchant RA, Dong B, Arai H, Hoogendijk EO, Won CW, Abbatecola A, Cederholm T, Strandberg T, Gutiérrez Robledo LM, Flicker L, Bhasin S, Aubertin-Leheudre M, Bischoff-Ferrari HA, Guralnik JM, Muscedere J, Pahor M, Ruiz J, Negm AM, Reginster JY, Waters DL, Vellas B. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771–787.
21. Dodds RM, Granic A, Davies K, Kirkwood TB, Jagger C, Sayer AA. Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Apr;8(2):229–237.
22. Dodds RM, Roberts HC, Cooper C, Sayer AA. The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015 Oct–Dec;18(4):461–466.
23. Ebadi M, Bhanj RA, Mazurak VC, Montano Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019;54:845–859.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172–193.
25. Evelien Gielen, Terence W. O'Neill, Stephen R. Pye, Judith E. Adams, Frederick C. Wu, Michaël R. Laurent, Frank Claessens, Kate A. Ward, Steven Boonen, Roger Bouillon, Dirk Vanderschueren, Sabine Verschueren, Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly

- European men. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015;6:242–252.
26. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146–156.
27. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Apr;31(2):218–242.
28. Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, Intramuscular Fat Deposition, and Visceral Adiposity Independently Predict the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):131–140.
29. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Aagaard NK, Risum N, Vilstrup H. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with metaanalyses of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2013 Aug;143(8):1263–1268.
30. Hsu CS, Kao JH. Sarcopenia and chronic liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;12(12):1229–1244.
31. Imai K, Takai K, Watanabe S, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Sarcopenia Impairs Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Role of Liver Functional Reserve and Tumor-Related Factors in Loss of Skeletal Muscle Volume. *Nutrients.* 2017 Sep 22;9(10).

32. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, Obuchi SP, Ishikawa-Takata K, Hirano H, Kawai H, Tsuji T, Iijima K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Feb;14 Suppl 1:93–101.
33. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2012 Feb;18(2):146–151.
34. Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 21;21(39):10982–93.
35. Kappus MR, Mendoza MS, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease: Can It Be Altered by Diet and Exercise? *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Aug;18(8):43.
36. 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 Oct 24;12(10):e0186990.
37. Kim HY, Jang JW. Sarcopenia in the prognosis of cirrhosis: Going beyond the MELD score. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7637–47.
38. Kovarik M, Muthny T, Sispera L, Holecek M. The dose-dependent effects of endotoxin on protein metabolism in two types of rat skeletal muscle. *J Physiol Biochem*. 2012;68(3):385–95.
39. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R, Deutz NEP, Dasarathy S. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017 Jun;65(6):2045–2058.
40. Kyung Mook Choi. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* 2016;31:1054–1060.

41. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusuf K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):266–273.
42. Lockwood AH. Blood Ammonia Levels and Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec;19(3–4):345–349.
43. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyère O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin Epidemiol*. 2017 Dec 29;10:71–82.
44. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Mar;7(1):28–36.
45. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, Collamati A, D'Angelo E, Pahor M, Bernabei R, Landi F; SPRINTT Consortium. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):11–17.
46. Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, Parise G, McNicholas PD, de Souza RJ, Thabane L, Raina P. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):48–56.

47. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, Ridola L, Attili AF, Venditti M. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):979–85.
48. Mijnaerends DM, Koster A, Schols JM, Meijers JM, Halfens RJ, Gudnason V, Eiriksdottir G, Siggeirsdottir K, Sigurdsson S, Jónsson PV, Meirelles O, Harris T. Physical activity and incidence of sarcopenia: the population-based AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing*. 2016 Sep;45(5):614–20.
49. Mijnaerends DM, Luiking YC, Halfens RJG, Evers SMAA, Lenaerts ELA, Verlaan S, Wallace M, Schols JMGA, Meijers JMM. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(7):766–773.
50. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, Beaumont C, Esfandiari N, Myers RP. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jul 16;6:e102.
51. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8061–71.
52. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD; Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 Jul;12(6):403–409.

53. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154–9.
54. Peterson SJ, Braunschweig CA. Prevalence of Sarcopenia and Associated Outcomes in the Clinical Setting. *Nutr Clin Pract.* 2016 Feb;31(1):40–8.
55. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract.* 2017 Feb;32(1):30–39.
56. Pinotti E, Montuori M, Borrelli V, Giuffrè M, Angrisani L. Sarcopenia: What a Surgeon Should Know. *Obes Surg.* 2020 Mar 2
57. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, Plauth M. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 2000 Dec;32(6):1208–1215.
58. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, Narayanan A, Eghtesad B, Mozdziak PE, McDonald C, Stark GR, Welle S, Naga Prasad SV, Dasarathy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(45):18162–18167.
59. Richard Dodds, Avan Aihie Sayer, Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clinical Medicine* 2016;16(5):455–458
60. Rinnov AR, Plomgaard P, Pedersen BK, Gluud LL. Impaired Follistatin Secretion in Cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3395–400.

61. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423–429.
62. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, Shaw SC, Kanis JA, Bautmans I, Bischoff-Ferrari H, Bruyère O, Cesari M, Dawson-Hughes B, Fielding RA, Kaufman JM, Landi F, Malafarina V, Rolland Y, van Loon LJ, Vellas B, Visser M, Cooper C; ESCEO working group. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clin Nutr*. 2018 Aug;37(4):1121–1132.
63. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011 Aug;27(3):337–339.
64. Shiraki M, Nishiguchi S, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, Moriwaki H. Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011. *Hepatol Res*. 2013 Feb;43(2):106–112.
65. Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Klein S, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jul;102(1):115–122.
66. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, Esfandiari N, Baracos V, Montano-Loza AJ, Myers RP. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*. 2012 Oct;18(10):1209–1216.



67. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):1044–1057.
68. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103(1):264–274.
69. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, Landi F, Calvani R. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):19–27.
70. Traub J, Bergheim I, Eibisberger M, Stadlbauer V. Sarcopenia and Liver Cirrhosis—Comparison of the European Working Group on Sarcopenia Criteria 2010 and 2019. *Nutrients*. 2020 Feb 20;12(2).
71. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, Fung J, McCullough AJ, Dasarathy S. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;29(6):1250–1257.
72. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, Lai JC. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation*. 2016 Aug;100(8):1692–1698.
73. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015 Nov;74(4):405–412.
74. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017 Aug;33(3):305–314.

75. Yang F, Ren H, Gao Y, Zhu Y, Huang W. The value of severe vitamin D deficiency in predicting the mortality risk of patients with liver cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Nov;43(6):722–729.

## 12. ŽIVOTOPIS

Zovem se Paula Božić. Rođena sam 31. siječnja 1993. godine u Zagrebu.

Osnovnu školu "Ljubo Babić" i Osnovnu glazbenu školu završila sam u Jastrebarskom 2007. godine. Srednjoškolsko obrazovanje stječem u II. gimnaziji u Zagrebu, gdje nastavljam i glazbenu edukaciju na Glazbenom učilištu Elly Bašić. Maturiravši 2011. godine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem u akademskoj godini 2011./2012.

Tijekom studija bila sam aktivna u studentskoj udruzi CroMSIC, sudjelovala sam u organizaciji World AIDS Day 2011., Aids Run 2014., u programu „Student-Mentor“, i u manifestaciji „Dan otvorenih vrata“ Medicinskog fakulteta. Volontirala sam u akcijama projekta „Bolnica za medvjediće“ u organizaciji studenata Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Pod mentorstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak 2019. godine aktivno sam sudjelovala na kongresu studenata i mladih liječnika ZIMS u Zagrebu radom „Sarcopenia and Frailty in Chronic Liver Disease“. Sudjelovala sam i na ZIMS-u 2012. godine. Tijekom godina studija redovito sam pratila „CROSS-CROatian Student Summit“ u Zagrebu.

Od 2019. godine volontiram u „Liniji za rijetke bolesti“ Hrvatskog saveza za rijetke bolesti.

Aktivno se služim engleskim (B2) i njemačkim (B1) jezikom.