



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών υγείας και αγωγής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

**Τίτλος: Συγχρονική μελέτη αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης
ασθενών με κίρρωση ήπατος.**

Πτυχιακή εργασία

Μαρία Ραφαηλία Θεοδώρου
AM213080

Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών υγείας και αγωγής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καράτζη Καλλιόπη Ζαφειρένια

Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Εγώ, η Μαρία Ραφαηλία Θεοδώρου δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.Φυσιολογική δομή και λειτουργία ήπατος	
1.1.Ανατομία.....	8
1.2.Ιστολογία.....	10
2.Κίρρωση	
2.1.Επιδημιολογία.....	13
2.2.Παθογένεια της νόσου.....	14
2.3.Αίτια.....	14
2.4.Διαγνωστική προσέγγιση.....	14
2.5.Κλινικές εκδηλώσεις.....	17
2.6.Αντιμετώπιση και θεραπεία.....	19
3.Δυσθρεπτικά Σύνδρομα	
3.1.Δυσθρεψία.....	20
3.2.Σαρκοπενία.....	24
4.Δυσθρεπτικά Σύνδρομα και Κίρρωση	
4.1.Επιδημιολογία δυσθρεπτικών συνδρόμων.....	26
4.2.Αιτιολογικοί παράγοντες δυσθρεψίας.....	27
4.3.Αιτιολογικοί παράγοντες σαρκοπενίας.....	32
4.4.Δυσθρεπτικά σύνδρομα και εξέλιξη της νόσου.....	35
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.Σκοπός.....	38
2.Μεθοδολογία.....	39
3.Αποτελέσματα.....	51
4.Συζήτηση	57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	60

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης ασθενών με κίρρωση ήπατος, εφαρμόζοντας μια ενδεδειγμένη διατροφική αξιολόγηση.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν 59 ασθενείς με κίρρωση ήπατος ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού και καταγραφή κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών. Εκτιμήθηκαν ανθρωπομετρικές παράμετροι που περιελάμβαναν βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσου βραχίονα (MAC), δερματοπτυχή τρικεφάλου (TSF), περιφέρεια και επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα (MAMC και MAMA). Επίσης πραγματοποιήθηκε μέθοδος της απορροφησιμετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, χειροδυναμομέτρηση και το εργαλείο Short Physical Performance Battery για την εκτίμηση του επιπέδου σωματικής απόδοσης. Για την εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης πραγματοποιήθηκαν τρεις συνεντεύξεις ανάκλησης 24ώρου. Για τη στατιστική ανάλυση το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες, η μια αφορούσε τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και η άλλη τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς των δύο ομάδων αντιρροπούμενης και μη κίρρωσης δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τα κοινωνικο-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά (όλα τα $p > 0,05$). Στο σύνολο του δείγματος το 18,6% αναγνωρίστηκε ως λιποβαρές σύμφωνα με τις τιμές αναφοράς του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) για τους κίρρωτικούς, ενώ 13,6%, 22% και το 20,3% του δείγματος είχε τιμές κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο σύμφωνα με τις μετρήσεις TSF, MAMC και MAMA αντίστοιχα. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανέφεραν χαμηλότερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη ($p=0,003$) και ενέργεια ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους ($p=0,026$) έναντι των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση. Εφαρμόζοντας τα διαγνωστικά κριτήρια της ESPEN για δυσθρεψία και σαρκοπενία στο σύνολο του δείγματος ανιχνεύθηκαν 3 (5,1%) και 10 (16,9%) άτομα αντίστοιχα. Ακόμα, φάνηκε να υπάρχει μικρότερη μυϊκή δύναμη και λειτουργική ικανότητα στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη έναντι των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση ($p=0,040$ και $p=0,027$, αντίστοιχα). Τέλος, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με την συχνότητα της δυσθρεψίας και της σαρκοπενίας.

Συμπεράσματα: Στο παρόν δείγμα κίρρωτικών ασθενών καταγράφηκε μεγάλη διακύμανση στον επιπολασμό προβλημάτων που σχετίζονται με τη θρέψη, ανάλογα με το κριτήριο που

εφαρμόστηκε. Χρειάζεται προσοχή κατά τη διατροφική αξιολόγηση αυτής της ομάδας ασθενών διότι η έλλειψη ειδικών διαγνωστικών εργαλείων μπορεί να οδηγεί στην υποδιάγνωση των προβλημάτων αυτών, με αρνητικές συνέπειες για την έκβαση των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: [κίρρωση, δυσθρεψία, σαρκοπενία, αξιολόγηση θρέψης]

ABSTRACT

Objective: The assessment of the nutritional status of patients with cirrhosis, by applying a detailed nutritional assessment.

Methodology: Fifty-nine patients with liver cirrhosis, regardless of its aetiology, participated in the study. A medical history and socio-demographic characteristics were recorded for the whole sample. Anthropometric parameters including weight, height, middle arm circumference (MAC), triceps skinfold (TSF), mid arm muscle circumference and area (MAMC and MAMA) were assessed. Also a dual energy X-ray absorption method, handgrip strength (HGS) and the Short Physical Performance Battery tool (SPPB) for assessing patients' performance status, were applied. Three 24-hour recall interviews were conducted to assess nutritional intake. For statistical analysis, the sample was divided into two groups, one of patients with compensated and the other of patients with decompensated cirrhosis.

Results: The patients of the two groups of decompensated and non-cirrhosis did not differ significantly in their socio-demographic and anthropometric characteristics (all $p > 0.05$). In the sample, 18,6% were malnourished according to body mass index (BMI) cut-offs published for cirrhotic patients, 13,6%, 22% and 20,3% according to TSF, MAMC and MAMA $< 5^{\text{th}}$ percentile, respectively. In terms of dietary intake, statistically significant differences were found between the two subgroups in total energy intake ($p = 0.003$) and energy per kilogram of dry body weight ($p = 0.026$), with patients with decompensated cirrhosis reporting lower intake. Applying the ESPEN criteria, 3 (5.1%) subjects were detected with malnutrition and 10 (16.9%) with sarcopaenia. Furthermore, patients with compensated cirrhosis had higher handgrip strength and physical performance compared to patients with non compensated cirrhosis ($p=0,040$, $p=0,027$). Finally, the results of the study did not show a statistically significant difference between the two groups regarding the frequency of malnutrition and sarcopenia.

Conclusions: A great variance in the prevalence of nutritional disorders was recorded based on the different diagnostic criteria implemented in the current study. Detailed nutritional assessment of this patient group is essential, because the lack of specific diagnostic tools may lead to under-diagnosis of nutrition related problems, which may adversely affect patients' outcomes.

Keywords: [cirrhosis, malnutrition, sarcopenia, nutritional assessment]

1.Φυσιολογική δομή και λειτουργία ήπατος.

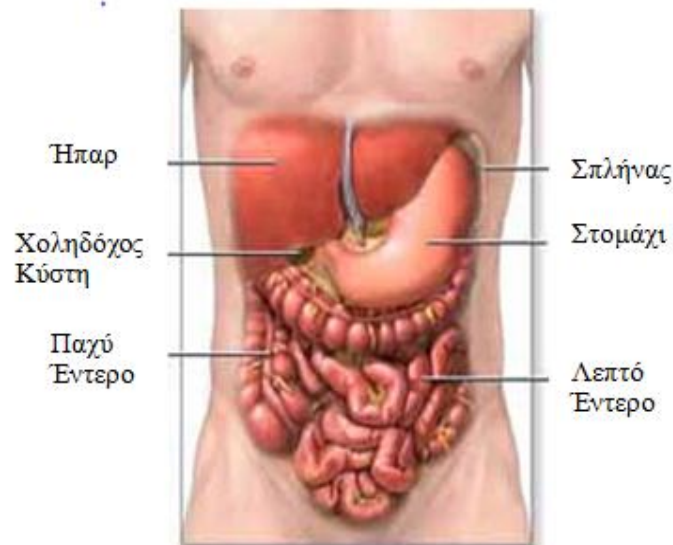
Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο ενδοκοιλιακό όργανο και ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρώπινου σώματος. Η σύστασή του είναι μαλακή και εύπλαστη και ζυγίζει στους άνδρες συνήθως περίπου 1,4 με 1,8 κιλά, ενώ στις γυναίκες 1,2 με 1,6 κιλά. Το έργο του είναι ιδιαίτερα σημαντικό και επηρεάζει κάθε ιστό του σώματος. Συμμετέχει σε όλα σχεδόν τα στάδια του ενδιάμεσου μεταβολισμού και σε πολλές άλλες βιοχημικές διεργασίες και γι' αυτό άλλωστε, χαρακτηρίζεται ως το χημικό εργοστάσιο του οργανισμού [2]

1.1. Ανατομία

Η θέση του ήπατος είναι στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς, κάτω από το διάφραγμα και το μεγαλύτερο μέρος του προστατεύεται από τον θωρακικό κλωβό (**Εικόνα 1.1**). Γενικά, σταθερά παραμένουν, το σχήμα και το μέγεθός του ενώ σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να μεταβληθούν. Συγκεκριμένα το σχήμα του είναι κωνικό και διακρίνεται σ' έναν μεγάλο δεξιό λοβό και σ' έναν μικρότερο αριστερό λοβό, οι οποίοι χωρίζονται μεταξύ τους με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο. Ο δεξιός λοβός διαμορφώνει τη βάση του, ενώ ο αριστερός διαμορφώνει την κορυφή του ήπατος. Το μέγεθος του ήπατος εξαρτάται από τη σωματική διάπλαση ενώ κατά μέσο όρο δεν ξεπερνάει τα 13cm. Το ήπαρ επενδύεται με περιτόναιο που μαζί με τον δρεπανοειδή σύνδεσμο, συγκρατούν το ήπαρ σταθερό στη θέση του, κάτω από το διάφραγμα. Επίσης το περιτόναιο σχηματίζει το έλασσον επίπλουν, το οποίο περιβάλλει την πυλαία φλέβα, την ηπατική αρτηρία και τους εξωηπατικούς χοληφόρους πόρους. Στους εξωηπατικούς χοληφόρους πόρους ανήκουν ο δεξιός και αριστερός πόρος, οι οποίοι καταλήγουν στη χοληδόχο κύστη [2].

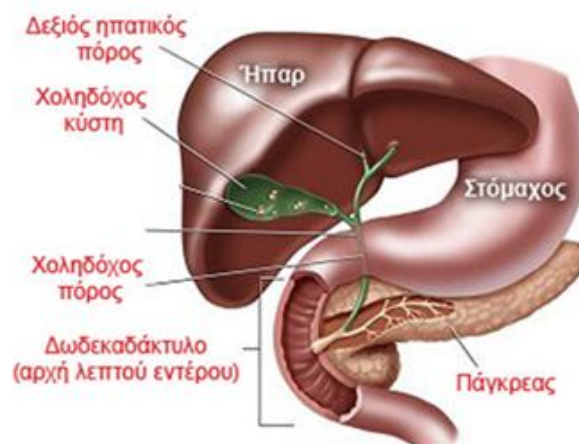
Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι το ήπαρ ανήκει στους εξωκρινείς αδένες χάρις την ιδιότητά του να παράγει 500-1500 ml χολής καθημερινά. Η χολή είναι ένα υδατικό διάλυμα οργανικών και ανόργανων συστατικών. Συγκεκριμένα, τα συστατικά της είναι νερό, χολικά άλατα, φωσφολιπίδια, όξινα ανθρακικά ιόντα, χοληστερόλη, χολοχρωστικές ουσίες και άλλα ιχνοστοιχεία. Αφού παραχθεί λοιπόν η χολή από το ήπαρ, μεταφέρεται μέσω των εξωηπατικών χοληφόρων στη χοληδόχο κύστη όπου συγκεντρώνεται και αποθηκεύεται. Με το ανάλογο ερέθισμα η χοληδόχος κύστη συσπάται προκαλώντας τη ροή της χολής στον κοινό

χοληδόχο πόρο, που μαζί με τον παγκρεατικό πόρο συμβάλουν στο δωδεκαδάκτυλο που αποτελεί τμήμα του λεπτού εντέρου (Εικόνα 1.2).



Εικόνα 1. 1 Η θέση του ήπατος στο ανθρώπινο σώμα

Η παραγωγή της χολής είναι από τις κυριότερες ηπατικές λειτουργίες γιατί έτσι εκκρίνονται η χοληστερόλη, τα φωσφολιπίδια, η χολερυθρίνη, τα χολικά άλατα και οι ηλεκτρολύτες. Επιπρόσθετα συμβάλλει στην απορρόφηση των λιπιδίων που προσλαμβάνονται από τη τροφή. Ακόμα, η χολή μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, μεταφέρει ανοσοσφαιρίνη A (*IgA*) στον εντερικό βλεννογόνο, ενώ παράλληλα απεκκρίνει τα μεταβολικά προϊόντα των φαρμάκων και των βαρέων μετάλλων που υφίστανται κατεργασία από τα ηπατοκύτταρα [3].



Εικόνα 1. 2 Εντεροηπατικός κύκλος της χολής [2]

Όσο αναφορά την αιμάτωση του ήπατος παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι το ήπαρ είναι ένα από τα όργανα που έχουν το πιο πυκνό δίκτυο αγγείων στη δομή τους και θεωρείται ως δεξαμενή αίματος, περιέχοντας περίπου το 15% του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Το 70% περίπου του αίματος που λαμβάνει προέρχεται από την πυλαία φλέβα, η οποία συλλέγει φλεβικό αίμα πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά από το έντερο, τον στόμαχο, το πάγκρεας και τον σπλήνα. Πέρα όμως από αυτό, για να πραγματοποιηθούν οι μεταβολικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στα ηπατοκύτταρα πρέπει το ήπαρ να προμηθευτεί και με αίμα πλούσιο σε οξυγόνο. Έτσι λοιπόν, το υπόλοιπο 30% της αιμάτωσης του ήπατος προέρχεται από την ηπατική αρτηρία. Καθώς εισέρχονται στο ήπαρ αυτά τα δύο μεγάλα αγγεία διακλαδίζονται όλο και περισσότερο, για να δημιουργήσουν ένα δίκτυο πολύ λεπτών αγγείων. Το δίκτυο των αγγείων μέσα στο όργανο καταλήγει στα τελικά ηπατικά φλεβίδια. Κατόπιν τα τελικά ηπατικά φλεβίδια ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν την κύρια ηπατική φλέβα που παροχετεύει το αίμα του ήπατος στον δεξιό κόλπο της καρδιάς. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πυλαία φλέβα και οι κλάδοι της θεωρούνται σύστημα χαμηλής πίεσης που κυμαίνεται μεταξύ 3-10 mmHg. Ωστόσο φυσιολογικές και παροδικές μεταβολές της πίεσης της πυλαίας πιθανών να παρουσιαστούν, σε καμία όμως περίπτωση, δεν πρέπει να συγχέονται με την πυλαία υπέρταση. Η πυλαία υπέρταση χαρακτηρίζεται από μόνιμη αύξηση της πίεσης πάνω από 12 mmHg και οφείλεται σε ηπατική νόσο. Αποτέλεσμα της πιο πάνω κατάστασης είναι η δημιουργία αναστομών ή παράπλευρων δικτύων μεταξύ της πυλαίας και της συστηματικής φλεβικής κυκλοφορίας [2].

1.2. Ιστολογία

Η δομική και λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λοβίο. Στο κέντρο του ηπατικού λοβίου υπάρχει ένα κεντρικό φλεβίδιο που συλλέγει το κοιλιοκοιλιακό αίμα που είναι η ανάμειξη του αίματος που προέρχεται από τους κλάδους της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας. Στην περιφέρεια του εξαγωνικού ηπατικού λοβίου εντοπίζονται τα πυλαία διαστήματα. [2].

Το ηπατοκύτταρο είναι το λειτουργικό ενδοκρινές και εξωκρινές κύτταρο του ήπατος, έχει σχετικά μεγάλο χρόνο ζωής (περίπου 5 μήνες) και σημαντική αναγεννητική ικανότητα [3]. Το ηπατοκύτταρο διαθέτει ένα λείο ενδοπλασματικό δίκτυο που είναι αρκετά ανεπτυγμένο

και παίζει κυρίαρχο ρόλο σε μηχανισμούς αποτοξίνωσης, σύνθεσης λιπιδίων καθώς επίσης σε μηχανισμούς σύνθεσης γλυκογόνου, ώστε να διατηρηθούν σταθερές οι συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα. Τα ένζυμα που υπάρχουν στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο συμμετέχουν στη :

1. σύνθεση χοληστερόλης και χολικών αλάτων,
2. σύζευξη γλυκουρονικού οξέος με χολερυθρίνη, στεροειδή και φάρμακα,
3. γλυκογονόλυση,
4. εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια,
5. αφαίρεση ιωδίου από τις θυροειδικές ορμόνες τριιωδοθυρονίνη (T3) και θυροξίνη (T4),
6. αποτοξίνωση των λιποδιαλυτών φαρμάκων.

Ανάλογη σημασία έχει και το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων που εμπλέκεται στη σύνθεση πρωτεϊνών του πλάσματος όπως είναι η λευκωματίνη, των παραγόντων πήξης (ινωδογόνο και προθρομβίνη) καθώς και πρωτεϊνών που λειτουργούν ως φορείς ορμονών και αυξητικών παραγόντων στην κυκλοφορία του αίματος. Η λευκωματίνη συμβάλλει στη διατήρηση της ογκωτικής πίεσης του πλάσματος [3].

Η συσκευή Golgi συμβάλλει στη γλυκοζυλίωση των εκκριτικών πρωτεϊνών ενώ τα λυσοσώματα συμβάλουν στην αποδόμηση των γερασμένων γλυκοπρωτεϊνών του πλάσματος και στην αποθήκευση σιδήρου [3]. Στα ηπατοκύτταρα αφθονούν τα υπεροξεισωμάτια, μεμβρανικά οργανίδια πλούσια σε οξειδάσες οι οποίες παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου. Καθώς το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι τοξικός μεταβολίτης, το ένζυμο καταλάση το αποδομεί σε οξυγόνο και νερό. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πιο πάνω αντίδραση πραγματοποιείται μόνο στα ηπατοκύτταρα και στους νεφρούς [3].

Μια ακόμη σημαντική λειτουργία των ηπατοκυττάρων είναι ότι μεταβολίζουν την αιθανόλη μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την οδό της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH), τελικά προϊόντα της οποίας είναι η ακεταλδεΐδη και το άλας οξικού οξέος, ενώ ο δεύτερος αφορά την οδό του μικροσωματικού συστήματος οξείδωσης της αιθανόλης (MEOS), όπου τελικά προϊόντα είναι η ακεταλδεΐδη και περίσσεια ελεύθερων ριζών οξυγόνου [3]. Εκτός από τα ηπατοκύτταρα, στο ήπαρ υπάρχουν κι άλλα κύτταρα όπως είναι τα περικολποειδικά κύτταρα που βρίσκονται στο χώρο του Disse. Οι λειτουργίες των συγκεκριμένων κυττάρων είναι σημαντικές και αφορούν :

1. την αποθήκευση και απελευθέρωση των ρετινοειδών,
2. την παραγωγή και την ανακύκλωση των συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας,
3. τη ρύθμιση της αιματικής ροής στα κολποειδή,
4. τον πολλαπλασιασμό τους έπειτα από την ενεργοποίηση που δέχονται από τα κύτταρα Kupffer.

Τα περικολποειδικά κύτταρα, σε παθολογικές καταστάσεις, μπορούν να παράξουν κολλαγόνο και να περιορίσουν το κολποειδικό αυλό οδηγώντας έτσι σε πυλαία υπέρταση [3].

Τέλος στο ήπαρ μεταβολίζεται η χολερυθρίνη. Η χολερυθρίνη αποτελεί το προϊόν αποικοδόμησης της αίμης. Η χολερυθρίνη στο μεγαλύτερο ποσοστό της προέρχεται από την καταστροφική δράση των μακροφάγων επί των γερασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα μακροφάγα μετατρέπουν την αίμη σε χολοπρασίνη, η οποία μετατρέπεται σε ασύζευκτη χολερυθρίνη. Η τελευταία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Εκεί σχηματίζει ένα σύμπλεγμα με τη λευκωματίνη. Όταν το σύμπλεγμα χολερυθρίνης λευκωματίνης πλησιάζει τα ηπατικά κολποειδή, η λευκωματίνη αποσυνδέεται και η χολερυθρίνη εισέρχεται στο ηπατοκύτταρο. Η χολερυθρίνη προσδένεται στη λιγαντίνη στο κυτταρόπλασμα του ηπατοκυττάρου και μεταφέρεται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, το οποίο απελευθερώνει ελεύθερη χολερυθρίνη. Η ελεύθερη χολερυθρίνη συζεύγνυται με γλυκουρονικό οξύ. Το γλυκουρονίδιο της χολερυθρίνης απελευθερώνεται στον χοληφόρο σωληνίσκο και μεταφέρεται στο λεπτό έντερο. Το γλυκουρονίδιο διαχωρίζεται από τη χολερυθρίνη στο λεπτό έντερο όπου η χολερυθρίνη μετατρέπεται από τα εντερικά βακτήρια σε ουροχολινογόνο, το οποίο και απεκκρίνεται. Η ουροχολίνη απεκκρίνεται στα ούρα [2].

Εν κατακλείδι, ο ρόλος του ήπατος είναι ζωτικής σημασίας για την εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού. Αρχικά, παράγει και εκκρίνει χολή, συμμετέχει στην αποδόμηση και απέκκριση ουσιών που δυνητικά είναι τοξικές για τον οργανισμό (φάρμακα, τοξίνες, χολερυθρίνη). Συμβάλει στη σύνθεση ορμονών, λιπιδίων, χοληστερόλης, πρωτεϊνών του πλάσματος και παραγόντων πήξης του αίματος. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των υδατανθράκων καθώς συμβάλει στις διαδικασίες γλυκογονογένεσης και γλυκογονόλυσης. Τέλος, αποθηκεύει σημαντικά θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και συμβάλει στην άμυνα του οργανισμού.

2. Κίρρωση

Η κίρρωση ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αναγεννητικών όζων οι οποίοι περιβάλλονται από ινώδη διαφράγματα. Η κίρρωση του ήπατος θεωρείται το τελικό στάδιο εξέλιξης της ηπατικής ίνωσης. Η ηπατική ίνωση αποτελεί την ενεργητική διαδικασία απάντησης σε διάφορους βλαπτικούς παράγοντες (ιογενείς, φάρμακα, αλκοόλ, μεταβολικά νοσήματα, συγγενείς ανωμαλίες, αυτοανοσία) οι οποίοι προκαλούν την ηπατική νόσο. Η διαδικασία απάντησης αφορά τη δημιουργία και την εναπόθεση συνδετικού ιστού ως μέτρο επούλωσης του τραυματισμένου ιστού. Η συνεχιζόμενη χρόνια ηπατική βλάβη και η επακόλουθη εξέλιξη της ίνωσης, διαταράσσουν προοδευτικά την αρχιτεκτονική του ηπατικού παρεγχύματος με αποτέλεσμα την κίρρωση και την ηπατική ανεπάρκεια [4].

Η κίρρωση παλιά θεωρείτο ως μη αντιρροπούμενη νόσος, πλέον όμως όταν ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός η κίρρωση θεωρείται ως μια αναστρέψιμη κατάσταση και χαρακτηρίζεται ως αντιρροπούμενη [2].

2.1. Επιδημιολογία

Σε πρόσφατη δημοσίευσή του ο παγκόσμιος οργανισμός γαστρεντερολογίας αναφέρει ότι ο επιπολασμός της κίρρωσης παγκοσμίως, κυμαίνεται από 4,5-9,5 % στον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της κίρρωσης πιθανόν να υποεκτιμάται δεδομένου ότι σχεδόν το ένα τρίτο των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί. Κατά το έτος 2001, εκτιμήθηκε ότι 771.000 άνθρωποι έχασαν την ζωή τους εξαιτίας της κίρρωσης. Την ίδια χρονιά η κίρρωση αποτελούσε την 14^η και 10^η αιτία θανάτου στον κόσμο και στις ανεπτυγμένες χώρες αντίστοιχα. Οι θάνατοι λόγω κίρρωσης αναμένεται να αυξηθούν μέχρι το 2020 ενώ η κίρρωση θα αποτελεί τη 12^η αιτία θανάτου [5]. Στα ευρωπαϊκά σύνορα εκτιμάται ότι η ετήσια επίπτωση ανέρχεται στα 15,3-132,6 περιστατικά ανά 100.000 άτομα [6].

2.2. Παθογένεια της νόσου

Η πυλαία υπέρταση και η δυσλειτουργία των ηπατοκυττάρων οφείλονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Στην κίρρωση, η απόφραξη της πυλαίας αιματικής ροής οδηγεί

στην ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Η απόφραξη αυτή οφείλεται κατά ένα μέρος στην πίεση των ηπατικών φλεβιδίων από τους αναγεννητικούς όζους. Παράλληλα, η μείωση του εύρους των κολποειδών εξαιτίας της εναπόθεσης κολλαγόνου στο χώρο του Disse και στο ηπατικό παρέγχυμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ενδοηπατικών αντιστάσεων και κατ'επέκταση την αύξηση της πίεσης της πυλαίας αιματικής ροής. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η παράπλευρη πυλαία κυκλοφορία που δημιουργείται προκαλεί αύξηση της πίεσης της πυλαίας κυκλοφορίας [2].

2.3. Αίτια

Η κίρρωση είναι το τελικό στάδιο πολλών παθήσεων του ήπατος, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε χρόνια ηπατίτιδα. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και η ιογενής ηπατίτιδα C είναι οι κυριότερες αιτίες της κίρρωσης στις ανεπτυγμένες χώρες ενώ η ιογενής ηπατίτιδα B αποτελεί την κυριότερη αιτία στην Ασία και την Αφρική [7]. Επιπλέον, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), η αυτοάνοση ηπατίτιδα και οι παθήσεις των χοληφόρων, όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολοαγγειίτιδα και η ατρησία των χοληφόρων είναι κάποιες ακόμα καταστάσεις που οδηγούν σε κίρρωση. Επιπρόσθετα αίτια αποτελούν: η καρδιακή ανεπάρκεια ή η απόφραξη των ηπατικών φλεβών, η παρατεταμένη έκθεση σε φάρμακα και τοξίνες και κάποιες γενετικές παθήσεις (ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, αιμοχρωμάτωση, νόσος του Wilson και νοσήματα εναπόθεσης γλυκογόνου ή λιπιδίων). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η κίρρωση μπορεί να οφείλεται σε περισσότερες από μία αιτίες. Ο προσδιορισμός των αιτιών είναι πολύ σημαντικός ώστε να ακολουθηθεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα και να προληφθούν τυχόν επιπλοκές. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι στο 20% των περιπτώσεων τα αίτια της κίρρωσης είναι απροσδιόριστα [2].

2.4. Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διαδικασία διάγνωσης περιλαμβάνει τη λήψη ενός πλήρους ιστορικού από τον ασθενή, την ενδελεχή αντικειμενική εξέταση όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2.1** [4], ιστολογικές

εξετάσεις, εργαστηριακά δεδομένα και απεικονιστικές εξετάσεις προκειμένου να τεθεί η διάγνωση και η πιθανότερη αιτία της κίρρωσης.

Η μικροσκοπική εξέταση της βιοψίας του ήπατος είναι βασική για τη διάγνωση. Επίσης, χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της νόσου, για τον καθορισμό της πρόγνωσης και της θεραπευτικής αγωγής. Πλέον, για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης υπάρχουν κι άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις στον ορό και στο ήπαρ. Ωστόσο, η ευαισθησία και η ειδικότητα των ορολογικών δεικτών για τον εντοπισμό εκτενούς ίνωσης δεν είναι αποδεκτές. Η μέτρηση της δυσκαμψίας του ήπατος με ελαστογραφία και η συσχέτισή της με την ίνωση έχει τεκμηριωθεί σε κάποια περιστατικά. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι η ελαστογραφία αποτελεί μια αρκετά καλή, γρήγορη και ανώδυνη μέθοδο εκτίμησης της ηπατικής νόσου, ωστόσο στην κλινική πράξη δεν έχει ακόμη αντικαταστήσει την βιοψία του ήπατος [8].

Η γενική εξέταση αίματος μπορεί να φανερώσει λευκοπενία, θρομβοπενία ή αναιμία. Η λευκοπενία και η θρομβοπενία προκαλούνται από τον υπερσπληνισμό ενώ η αναιμία από τη χρόνια απώλεια αίματος και την ανεπάρκεια βιταμινών. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης που παρατηρείται λόγω της έλλειψης βιταμίνης Κ ή της διαταραχής της σύνθεσης παραγόντων πήξης [8].

Αναφορικά με τις εργαστηριακές εξετάσεις διερευνώνται οι μεταβολές των συγκεντρώσεων των ηπατικών ενζύμων και άλλων ουσιών που παράγονται από το ήπαρ. Συχνά οι εργαστηριακές εξετάσεις θα αναδείξουν αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης και χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης. Ενώ τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων [ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αλανινικής αμινο-τρανσφεράσης (ALT), αλκαλικής φωσφατάσης και γ-γλουταμινικής αμινο-τρανσφεράσης (GGT)] μεταβάλλονται ανάλογα με την αιτία που προκαλεί την κίρρωση. Αρκετές ακόμη εργαστηριακές εξετάσεις είναι απαραίτητες ώστε να διαγνωστεί η αιτία όπως είναι οι ορολογικές δοκιμασίες για τις Ηπατίτιδες Β και C, δοκιμασίες σιδήρου και χαλκού, εκτίμηση των επιπέδων α1 αντιθρυψίνης, αυτοαντισωμάτων ορού καθώς επίσης και ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων ανοσοσφαιρινών [8].

Τέλος, διαγνωστικές πληροφορίες παρέχουν ακόμα οι ακτινολογικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα με ή χωρίς Doppler, αξονική τομογραφία) [8].

Πίνακας 2.1. Κλινική εικόνα κίρρωτικών ασθενών[4]	
	Περιγραφή
Ίκτερος	Κίτρινη χρώση του δέρματος, του κερατοειδή χιτώνα και των βλεννογόνων
Αραχνοειδή αγγειώματα	Κεντρικό αρτηρίδιο που περιβάλλεται από πολλά μικρότερα αγγεία
Οζώδες ήπαρ	Μη φυσιολογική σκληρή επιφάνεια κατά την ψηλάφηση
Σπληνομεγαλία	Αυξημένο μέγεθος κατά την ψηλάφηση ή τον υπέρηχο
Ασκίτης	Συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα >1,5L
<u>Επίφλεβο</u> δίκην κεφαλής μέδουσας	Διαστολή του περιομφάλιου φλεβικού δικτύου
Σύνδρομο Cruveilhier-Brumgarten	Επιγάστριο αγγειακό φύσημα
Παλαμιαίο Ερύθημα	Εξέρυθρο χρώμα στο θέναρ και το οπισθέναρ
Λευκονυχία	Οριζόντιες ή εγγύς λευκές λωρίδες στην επιφάνεια του νυχιού
Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια	Οδυνηρή οστεοαρθροπάθεια των μακρών οστών
Σύσπαση Dupuytren	Ινώδης εκφύλιση της παλαμιαίας περιτονίας
Γυναικομαστία, τριχόπτωση	Καλοήθης πολλαπλασιασμός του μαστού των ανδρών
Υπογοναδισμός	Κυρίως στην αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση και στην αιμοχρωμάτωση
Πτερυγοειδής Τρόμος (Asterixis)	Ασύγχρονα σπασμωδικά χτυπήματα του χεριού

2.5. Κλινικές Εκδηλώσεις:

Το ήπαρ όπως έχει ήδη αναφερθεί στην πρώτη ενότητα επιτελεί πολυάριθμες και διαφορετικές λειτουργίες και εξασφαλίζει τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, του πεπτικού, των νεφρών, του εγκεφάλου και του καρδιαγγειακού συστήματος. Αυτός είναι ο λόγος που μια σοβαρή ηπατική ασθένεια όπως η κίρρωση μπορεί να έχει ποικίλα συμπτώματα. Το ήπαρ που νοσεί μπορεί δυνητικά να επηρεάσει όλα τα μεγάλα συστήματα και όργανα του σώματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης είναι επακόλουθες της πυλαίας

υπέρτασης και της δυσλειτουργίας των ηπατοκυττάρων εκ των οποίων οι πιο σημαντικές αναλύονται πιο κάτω.

Ασκίτης: είναι η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τη συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο ασκίτης μπορεί να είναι ήπιος, μέτριος ή βαρύς ανάλογα με την ποσότητα του περιτοναϊκού υγρού. Αρνητικές συνέπειες του ασκίτη είναι ο πυρετός, το κοιλιακό άλγος και η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης. Η παθοφυσιολογία του ασκίτη σε κίρρωτικούς ασθενείς βασίζεται σε τρεις διαταραχές. Η πρώτη αφορά την παρακώλυση της ροής του αίματος και της λέμφου μέσω του κίρρωτικού ήπατος. Η παρεμπόδιση στη ροή του αίματος όπως έχει ήδη αναφερθεί προκαλεί πυλαία υπέρταση και κατ' επέκταση εξαγγείωση του υγρού από το συμφορημένο σπλαχνικό φλεβικό δίκτυο, ενώ η παρεμπόδιση της λεμφικής κυκλοφορίας προκαλεί την διαφυγή λέμφου προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η δεύτερη αφορά τη μειωμένη συνθετική ικανότητα του ήπατος που οδηγεί σε υποαλβουμιναιμία. Η υποαλβουμιναιμία επιφέρει μειωμένη κολλοειδωσμητική πίεση του πλάσματος με αποτέλεσμα το νερό να διαφεύγει από τα αγγεία και να δημιουργείται έτσι οίδημα. Η τρίτη και τελευταία διαταραχή που οδηγεί στην εμφάνιση ασκίτη είναι η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η προκαλούμενη διαστολή των σπλαχνικών αγγείων και αυξημένη προσφορά αίματος στο σύστημα της πυλαίας φλέβας από συμπαθητικομιμητικά ερεθίσματα επιφέρουν την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Αντίθετα στους νεφρούς, παρατηρείται μειωμένη ροή αίματος με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Έτσι οι νεφροί κατακρατούν νάτριο και νερό, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται ολιγουρία και αυξημένη παραγωγή ασκίτικού υγρού εξαιτίας της υπερπλήρωσης των αγγείων. Η υπερβολική κατακράτηση νερού μπορεί να προκαλέσει ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια, που καλείται ηπατονεφρικό σύνδρομο [2].

Ηπατονεφρικό σύνδρομο: χαρακτηρίζεται από λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια χωρίς ιστολογικές αλλοιώσεις του νεφρικού παρεγχύματος. Η παθοφυσιολογία του ηπατονεφρικού συνδρόμου πιθανών να οφείλεται στην υποάρδευση των νεφρών λόγω έντονης σύσπασης των αγγείων του νεφρικού φλοιού. Το ήπαρ αδυνατεί να παράξει τις τοπικές αγγειοδιασταλτικές ουσίες που είναι ικανές να αντιμετωπίσουν την δράση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων με επακόλουθο την ανάπτυξη του ηπατονεφρικού συνδρόμου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνητότητα του ηπατονεφρικού συνδρόμου φθάνει το 95% [2].

Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα: χαρακτηρίζεται από την επιμόλυνση του ασκитικού υγρού με βακτήρια απουσία υποκείμενης ενδοκοιλιακής λοίμωξης. Η τυπική κλινική εικόνα περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, πυρετό και ευαισθησία στην κοιλιακή χώρα, ωστόσο οι ασθενείς συχνά είναι ασυμπτωματικοί. Οι παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας είναι η ρήξη μικρών κλάδων της πυλαίας φλέβας και η παρουσία πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων, όπου το αίμα του πυλαίου συστήματος παρακάμπτει το ήπαρ και τους φυσιολογικούς μηχανισμούς απομάκρυνσης των βακτηρίων. Ένας ακόμα παράγοντας είναι η αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος που προκαλεί τη μετανάστευση της βακτηριακής μικροχλωρίδας στο ασκитικό υγρό [2].

Κιρσοί του Οισοφάγου: παθολογικά διατεταμένες φλέβες που απαντώνται στον οισοφάγο. Παθοφυσιολογικά η πιο πάνω κατάσταση εξηγείται από την ανάπτυξη ενός εκτεταμένου δικτύου παράπλευρης κυκλοφορίας που αποσκοπεί στη μεταφορά του αίματος της πυλαίας φλέβας στη συστηματική κυκλοφορία. Οι κιρσοί αυξάνονται σε μέγεθος και αναπτύσσονται σε αριθμό ενώ μπορεί να αιμορραγήσουν. Οι πιθανοί μηχανισμοί της κιρσορραγίας είναι δύο. Ο πρώτος αφορά την υπόθεση ότι εξωτερικοί παράγοντες προκαλούν βλάβη στο τοίχωμα του κιρσού, ενώ ο δεύτερος αφορά την αυξημένη υδροστατική πίεση του κιρσού που οδηγεί στην αύξηση του μεγέθους και στη λέπτυνση του τοιχώματος και σε επακόλουθη αιμορραγία. Η αιμορραγία των κιρσών του οισοφάγου είναι η πιο δυσοίωνη επιπλοκή της κίρρωσης. Μια επιπλοκή της κιρσορραγίας είναι η αιματέμεση που μπορεί να προκαλέσει βαριά υπόταση και ολιγαμική καταπληξία. Η τελευταία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος. Επιπρόσθετες επιπλοκές είναι η μέλαινα κένωση, το ηπατονεφρικό σύνδρομο και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια [2].

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια: αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό αναστρέψιμων νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων. Η παθογένεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας αποδίδεται στην αδυναμία του ήπατος να μεταβολίσει ενδογενείς και εξωγενείς τοξίνες ή άλλες νευρότροπες ουσίες με αποτέλεσμα την πρόκληση εγκεφαλικών παρενεργειών που εν τέλει οδηγούν στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια [2]. Κυρίως οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση αμμωνίας στη συστηματική κυκλοφορία εξαιτίας της αδυναμίας του ήπατος να τη μεταβολίσει σε ουρία προκειμένου να απεκκριθεί από τους νεφρούς. Η ηπατική

εγκεφαλοπάθεια χωρίζεται σε τέσσερα στάδια ανάλογα με το επίπεδο συνείδησης και τα νευρολογικά ευρήματα [2]:

- Στάδιο 1: ήπια σύγχυση και διαταραχή του συντονισμού των κινήσεων.
- Στάδιο 2: παρατηρείται σταθερά αστηριξία και ο ασθενής εμφανίζει προφανείς διαταραχές της προσωπικότητας του.
- Στάδιο 3: ο ασθενής είναι ληθαργικός και αποπροσανατολισμένος κατά την αφύπνιση.
- Στάδιο 4: ο ασθενής βρίσκεται σε κωματώδη κατάσταση.

2.6. Αντιμετώπιση και Θεραπεία

Οι γενικές γραμμές αντιμετώπισης της κίρρωσης είναι οι ακόλουθες [8]:

- Αποφυγή του αιτιολογικού παράγοντα π.χ. αλκοόλ, φαρμάκων.
- Θεραπεία της ειδικής υποκείμενης αιτίας όπως για παράδειγμα αντιαρτηριακή αγωγή για τις ιογενείς ηπατίτιδες.
- Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση NAFLD.
- Αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών της νόσου όπως για παράδειγμα ασκίτη, λοίμωξη, αιμορραγία γαστρεντερικού, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ηπατονεφρικού συνδρόμου, καθώς και αναχαίτιση της εξέλιξής τους.
- Μεταμόσχευση ήπατος για τη μη αντιρροπούμενη κίρρωση εάν ο ασθενής είναι καλός υποψήφιος που κρίνεται συνήθως είτε από τον δείκτη Child-Pugh είτε από τον δείκτη MELD που εκτιμούν την έκβαση των κίρρωτικών ασθενών [9-10].

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη ριζική θεραπεία της κίρρωσης ήπατος. Πλέον χάρις στις βελτιωμένες χειρουργικές τεχνικές και τα καλύτερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχει αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία για την τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια με μακροπρόθεσμη επιβίωση που φτάνει το 90% και εξαιρετική ποιότητα ζωής. Σε μικρό ποσοστό των περιπτώσεων η ηπατική μεταμόσχευση αποτυγχάνει με αποτέλεσμα οι ασθενείς να υποβάλλονται σε δεύτερη μεταμόσχευση. Οι λόγοι αποτυχίας της μεταμόσχευσης είναι οι λειτουργικές επιπλοκές, επιπλοκές που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση (π.χ. ρήξη χειρουργικών αναστομώνσεων, μετεγχειρητικές στενώσεις των χοληφόρων πόρων, αγγειακή

θρόμβωση), η απόρριψη του μοσχεύματος, η υποτροπή της ηπατικής νόσου και η παρουσία λοιμώξεων που σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή [8].

3. Δυσθρεπτικά Σύνδρομα

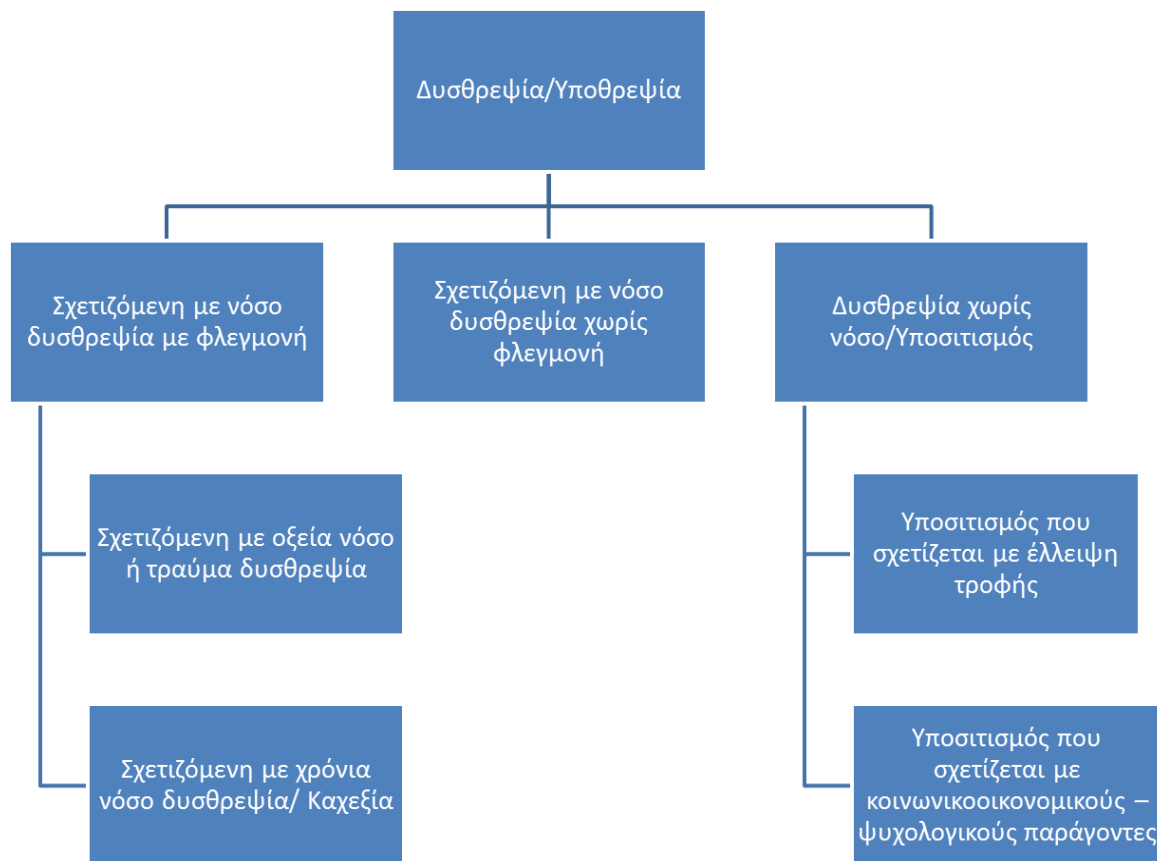
Η δυσθρεψία (malnutrition) θεωρείται ως η διατροφική κατάσταση που προκαλείται όταν η ενέργεια, οι πρωτεΐνες και άλλα θρεπτικά συστατικά είναι ανεπαρκή ή υπεραρκετά και οδηγεί σε διαταραχές της σύστασης και λειτουργίας του σώματος καθώς επίσης σε κάποια κλινική έκβαση [9]. Παρ'όλο λοιπόν που η δυσθρεψία περιλαμβάνει την υποθρεψία (under nutrition) και την υπερθρεψία (over nutrition) στη βιβλιογραφία και στην καθημέρα κλινική πράξη είναι συνυφασμένη με την πρώτη κατάσταση [10]. Έτσι λοιπόν, η δυσθρεψία/υποθρεψία (malnutrition/undernutrition) πλέον, ορίζεται ως η κατάσταση που οφείλεται στην ελλιπή πρόσληψη ή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και οδηγεί στην αλλαγή της σύστασης σώματος (μείωση της άλιπης μάζας σώματος) και της κυτταρικής μάζας, το οποίο επιφέρει μείωση της φυσικής και διανοητικής λειτουργίας καθώς επίσης επηρεάζει αρνητικά την κλινική πρόγνωση [1]. Η υπερθρεψία περιλαμβάνει το υπέρβαρο και τη παχυσαρκία που ορίζονται ως καταστάσεις μη φυσιολογικής ή υπερβολικής συσσώρευσης λίπους που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία του ατόμου [1]. Στα δυσθρεπτικά σύνδρομα ανήκει επίσης η σαρκοπενία που καθορίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια της μάζας των σκελετικών μυών, της μυϊκής δύναμης και λειτουργικότητας (απόδοσης) με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων [1].

3.1. Δυσθρεψία/Υποθρεψία

Στην ομπρέλα της δυσθρεψίας υπάγονται, η σχετιζόμενη με νόσο δυσθρεψία (Disease-related malnutrition, DRM) και ο υποσιτισμός (Non-DRM). Η DRM σχετίζεται με τη συνοδή παρουσία μιας ασθένειας και ανάλογα με την ύπαρξη φλεγμονής διακρίνεται σε DRM με φλεγμονή και DRM χωρίς φλεγμονή [1]. Ο υποσιτισμός είναι η μορφή δυσθρεψίας που

οφείλεται στην έλλειψη τροφής. Η παραπάνω αιτιολογική διάκριση των δυσθρεπτικών συνδρόμων παρουσιάζεται παραστατικά και στο **Σχήμα 3.1**.

Αρχικά, η διάκριση της DRM που γίνεται ανάλογα με την παρουσία φλεγμονής ή όχι, είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς η φλεγμονή αυτή καθ'αυτή επηρεάζει την κατάσταση θρέψης του ατόμου. Χαρακτηριστικά, οδηγεί σε αύξηση του βασικού μεταβολισμού ηρεμίας και σε απέκκριση αζώτου με συνέπεια την αύξηση των αναγκών σε ενέργεια και πρωτεΐνες αντίστοιχα [11]. Παράλληλα, προκαλεί ανορεξία, μειωμένη πρόσληψη τροφής, απώλεια βάρους καθώς επίσης μυϊκό καταβολισμό [1]. Τον μυϊκό καταβολισμό επιταχύνουν η σωματική αδράνεια και η κατάκλιση στο κρεβάτι. Οι παράγοντες που πυροδοτούν τη φλεγμονή διαφοροποιούνται ανάλογα με την υποκείμενη νόσο [1] ενώ η προχωρημένη ηλικία αυτή καθ'αυτή επιτείνει τη φλεγμονώδη απόκριση [12]. Λαμβάνοντας υπόψη το βαθμό της φλεγμονής παράλληλα με τη χρονιότητα της υποκείμενης νόσου η DRM με φλεγμονή διαχωρίζεται σε καχεξία και σε οξεία νόσο ή τραύμα DRM με φλεγμονή [1].



Σχήμα 3.1. Ορισμοί Δυσθρεψίας ανάλογα με την αιτιολογία της. Η δυσθρεψία επί παρουσίας νόσου διακρίνεται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το αν συνυπάρχει φλεγμονή, ενώ επί απουσίας νόσου αναγνωρίζεται ως υποσιτισμός που οφείλεται είτε σε έλλειψη τροφής είτε σε κοινωνικοοικονομικούς/ψυχολογικούς παράγοντες. Η σχετιζόμενη με νόσο δυσθρεψία με φλεγμονή χωρίζεται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το εάν η νόσος είναι χρόνια ή οξεία [1].

Ως καχεξία περιγράφεται το περίπλοκο μεταβολικό σύνδρομο που σχετίζεται με υποκείμενη νόσο και χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς απώλεια λίπους [1, 13]. Συγκεκριμένα, χρόνια νοσήματα όπως ο καρκίνος, η καρδιακή ανεπάρκεια κ.α. προκαλούν διάφορες καταστάσεις που σχετίζονται με ανορεξία, φλεγμονή, ινσουλινοαντίσταση, υπογοναδισμό και αναιμία, οι οποίες έχουν ως συνέπεια την απώλεια μυϊκής μάζας ή/και λιπώδους μάζας που τελικά οδηγούν στην απώλεια βάρους, στην αδυναμία και την κόπωση (μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και φυσική δραστηριότητα) (Σχήμα 3.2) [13]. Χαρακτηριστικό ατόμων με καχεξία είναι η απώλεια βάρους [1]



Σχήμα 3.2 Σχηματική αναπαράσταση του ορισμού της καχεξίας. Η καχεξία είναι το αποτέλεσμα της προσαρμογής του οργανισμού σε μια υποκείμενη νόσο που έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την απώλεια βάρους που πιθανών να συνοδεύεται από αδυναμία και κόπωση [13].

Τα πιο πάνω σε συνδυασμό με βιοχημικούς δείκτες που αποδεικνύουν την παρουσία φλεγμονής, (αυξημένη συγκέντρωση CRP στον ορό ή/και μειωμένες συγκεντρώσεις αλβουμίνης) συνθέτουν τα χαρακτηριστικά της καχεξίας [1]. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι η φλεγμονή στην καχεξία είναι ήπιας μορφής (συγκεντρώσεις CRP σπάνια >40 mg/L) ωστόσο επί εξάρσεων των νοσημάτων παρατηρείται επιδείνωση της φλεγμονώδους απόκρισης (CRP >5 mg/L έχει προταθεί ως το κατώτερο όριο που ορίζει τη φλεγμονή) [1].

Όπως προαναφέρθηκε, η δεύτερη κατηγορία DRM με φλεγμονή σχετίζεται με οξεία νόσο ή τραύμα. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας με καταστάσεις όπως μείζονες λοιμώξεις, εγκαύματα και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς εμφανίζουν έντονο μεταβολικό στρες και βαριά φλεγμονώδη απάντηση [1].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι στην καχεξία η απώλεια της μυϊκής μάζας και λειτουργικότητας γίνεται προοδευτικά μαζί με την εξέλιξη της νόσου και δεν ανταποκρίνεται στη διατροφική υποστήριξη [14]. Ενώ στη σχετιζόμενη με οξεία νόσο ή τραύμα δυσθρεψία, η μείωση της άλιπτης μάζας σώματος γίνεται απότομα κάτι που μπορεί να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη διατροφική παρέμβαση ενώ μπορεί να υποχωρήσει πλήρως με την ίαση της νόσου [1, 11].

Όσον αφορά τη, μη καχεκτική δυσθρεψία, αυτή οφείλεται σε επιπλοκές της υποκείμενης νόσου και όχι σε φλεγμονώδη απόκριση. Μια επιπλοκή θα μπορούσε να ήταν η δυσφαγία που προκαλείται είτε από την απόφραξη του ανώτερου πεπτικού, είτε από νευρολογικές διαταραχές (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσο του Πάρκινσον κ.ο.κ.) είτε από γνωσιακές δυσλειτουργίες και οδηγεί σε μειωμένη διαιτητική πρόσληψη αυξάνοντας τις πιθανότητες μη καχεκτικής δυσθρεψίας [1]. Επιπρόσθετα, ψυχιατρικές παθήσεις όπως η ψυχογενής ανορεξία και η κατάθλιψη ή η δυσαπορρόφηση λόγω εντερικών διαταραχών, όπως στο σύνδρομο του βραχέος εντέρου πιθανών να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της μη καχεκτικής δυσθρεψίας [1]. Ανεξάρτητος παράγοντας που συμβάλει στη πιο πάνω κατάσταση θεωρείται η γήρανση καθώς σχετίζεται με ανορεξία [15]. Επισημαίνεται ότι στην αρχική φάση των ασθενειών που έχουν προαναφερθεί μπορεί να εμπλέκεται η φλεγμονή, εντούτοις δεν έχει κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της δυσθρεψίας [1].

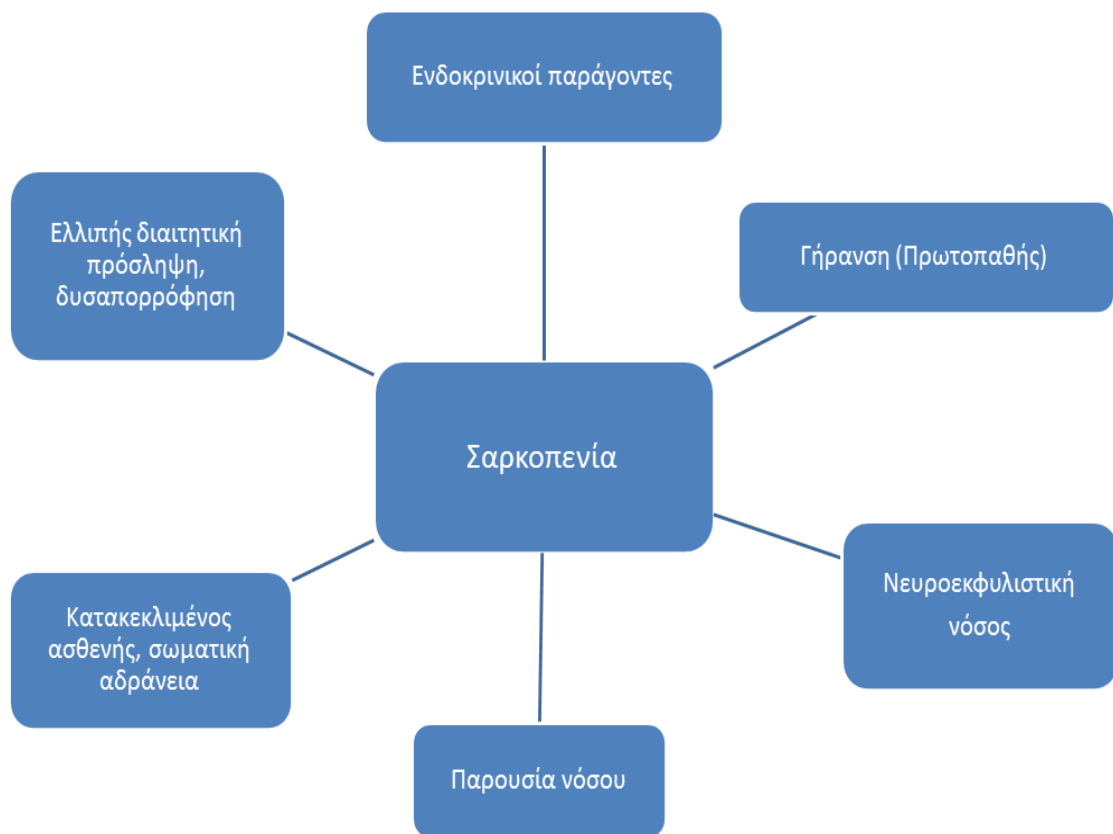
Στη δυσθρεψία εκτός από τη σχετιζόμενη με νόσο δυσθρεψία υπάγεται επίσης ο υποσιτισμός, που δεν σχετίζεται με την παρουσία νόσου. Ο υποσιτισμός οφείλεται σε έλλειψη τροφής, η οποία μπορεί να προκαλείται είτε από λιμό είτε από κοινωνικοοικονομικούς/ψυχολογικούς παράγοντες. Ο λιμός αφορά τη στέρηση τροφής λόγω ένδειας, φαινόμενο που παρατηρείται κυρίως σε φτωχές και αναπτυσσόμενες χώρες. Ενώ οι κοινωνικοοικονομικοί/ψυχολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη φτώχεια, τις κοινωνικές ανισότητες, την κακή φροντίδα, το πένθος, την κακή οδοντοφυΐα, την αυτό-παραμέληση, τη φυλάκιση και την απεργία πείνας [1].

Για την διάγνωση της Δυσθρεψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα κριτήρια που έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν τόσο από την ESPEN όσο και από την ASPEN [10, 16].

3.2. Σαρκοπενία

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή ως σαρκοπενία ορίζεται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια της μάζας των σκελετικών μυών, της μυϊκής δύναμης και λειτουργικότητας (απόδοσης) με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων [1]. Η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στη σύσταση σώματος και συχνά δεν χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους. Όταν η γήρανση είναι η αιτία της ακούσια απώλειας μυϊκής μάζας τότε πρόκειται για την πρωτοπαθή σαρκοπενία, κατάσταση που αναγνωρίζεται ως γηριατρικό σύνδρομο και συχνά συνυπάρχει με οστεοπόρωση, σύνδρομο ευπάθειας (frailty) και ανορεξία, καταστάσεις συχνές στους ηλικιωμένους [17-18]. Πέρα από τη γήρανση αυτή καθ' αυτή, διαταραχές των ενδοκρινικών παραγόντων (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, ινσουλινοαντίσταση, αυξημένη συγκέντρωση μυοστατινών), η υποκλινική φλεγμονή επί παρουσίας νόσου, οι διατροφικές ελλείψεις (π.χ. πρωτεϊνικός υποσιτισμός), η σωματική αδράνεια, καθώς επίσης η νευροεκφύλιση είναι κάποιοι ακόμα μηχανισμοί που οδηγούν στην δευτεροπαθή σαρκοπενία (**Σχήμα 3.3**) [1, 17]. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η σαρκοπενία πιθανών να ελλοχεύει σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα, κατάσταση που ονομάζεται σαρκοπενική παχυσαρκία. Η σαρκοπενική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από τη ταυτόχρονη παρουσία σαρκοπενίας και παχυσαρκίας που μπορεί για παράδειγμα να υπάρχει σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση οργάνων [1].

Για τη διάγνωση της σαρκοπενίας, το European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) έχει δημοσιεύσει διαγνωστικά κριτήρια για ηλικιωμένους [17, 19] καθώς επίσης ερευνητικές ομάδες της ESPEN έχουν εκδόσει κοινή σύσταση για διάγνωση του συνδρόμου [19-20].



Σχήμα 3. 3 Οι μηχανισμοί που οδηγούν στη σαρκοπενία. Ενδοκρινικοί παράγοντες (κατεχολαμίνες, ινσουλινοαντίσταση), γήρανση (φυλετικές ορμόνες, κυτταρικός θάνατος), νευροεκφυλιστική νόσος, συνοδή παρουσία νόσου, σωματική αδράνεια, μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, δυσαπορρόφηση.

4. Δυσθρεπτικά σύνδρομα στην κίρρωση.

Η κατάσταση θρέψης αναγνωρίζεται ως προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο [21-23]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ήπαρ είναι σημαντικό για τη ρύθμιση του μεταβολισμού, συμβάλλει στην αποθήκευση και την σύνθεση των διάφορων θρεπτικών συστατικών. Ως εκ τούτου, καθώς η ηπατική λειτουργία μειώνεται η σοβαρότητα της κακής κατάστασης θρέψης αυξάνεται [24]. Στην βιβλιογραφία οι πιο συχνές διαταραχές που αναφέρονται στους κίρρωτικούς ασθενείς και αφορούν την κατάσταση θρέψης τους είναι η σχετιζόμενη με νόσο δυσθρεψία με φλεγμονή, η σαρκοπενία και η σαρκοπενική παχυσαρκία. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην παθογένεια της δυσθρεψίας και

της σαρκοπενίας δεν είναι πλήρως κατανοητοί, ωστόσο η διερεύνηση των αιτιών είναι σημαντική ώστε να ακολουθηθεί μια στοχευμένη παρέμβαση. Η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών είναι σαφώς ζωτικής σημασίας καθώς μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα των ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο.

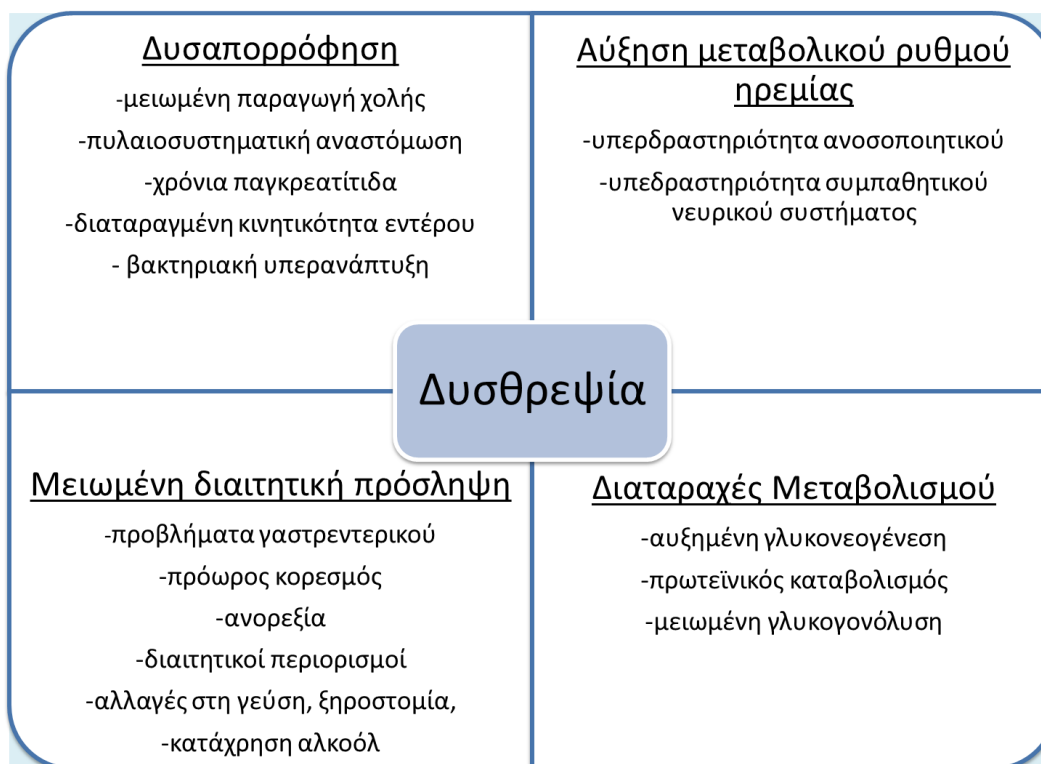
4.1. Επιδημιολογικά δεδομένα για τα δυσθρεπτικά σύνδρομα στην κίρρωση.

Η δυσθρεψία είναι μια από τις πιο σημαντικές επιπλοκές που εμφανίζουν οι ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, ανεξάρτητα από την αιτιολογία που προκαλεί την ηπατική νόσο. Ο επιπολασμός της στους κίρρωτικούς ασθενείς, εκτιμάται μεταξύ του 50% και 90% [25]. Το εύρος αυτό αποδίδεται εν μέρει στη διαφορά μεταξύ των ορισμών που υπάρχουν για τη δυσθρεψία στην κίρρωση, στην έλλειψη καθολικών κριτηρίων για τη διάγνυσή της, αλλά και στη μειωμένη ακρίβεια των διάφορων διαγνωστικών μεθόδων, οι οποίες επηρεάζονται από τις υπάρχουσες επιπλοκές της νόσου, όπως οι διαταραχές της ισορροπίας των υγρών [26]. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι η σαρκοπενία εμφανίζεται στο 40-70% των κίρρωτικών ασθενών [27-30]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της σαρκοπενίας στην κίρρωση είναι ο πιο υψηλός σε σύγκριση με τα υπόλοιπα γαστρεντερικά νοσήματα, για παράδειγμα στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ο επιπολασμός της σαρκοπενίας φθάνει μέχρι το 21% [31]. Σε μια πρόσφατη μελέτη που εκτιμήθηκε η συχνότητα προ-σαρκοπενίας (ως προ-σαρκοπενία ορίστηκε η μυϊκή ατροφία που εκτιμήθηκε με την αξονική τομογραφία του ψοϊτή μυ) σε κίρρωτικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 24,4% των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh A, το 37,7% των κίρρωτικών με Child Pugh B και το 37,1% των ασθενών Child Pugh C είχαν προ-σαρκοπενία [32]. Η σαρκοπενική παχυσαρκία είναι επίσης αρκετά συχνή στους κίρρωτικούς ασθενείς καθώς εκτιμάται ότι το 30% των συγκεκριμένων ασθενών είναι παχύσαρκοι. Ένα μέρος της παχυσαρκίας στην κίρρωση οφείλεται στο ότι η μη αλκοολική διήθηση του ήπατος, κατάσταση που προοδευτικά οδηγεί στην κίρρωση, συχνά συνδυάζεται με τη παχυσαρκία [33-34].

4.2. Αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης δυσθρεψίας στην κίρρωση.

Η δυσθρεψία είναι πιο έντονη και σοβαρή καθώς η ηπατική νόσος επιδεινώνεται. Οι κυριότεροι παράγοντες που συνεισφέρουν στην εμφάνιση της δυσθρεψίας είναι η

δυσασπορρόφηση, η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και οι διάφορες μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται εξαιτίας της ηπατικής νόσου όπως φαίνεται στην **Σχήμα 4.1**.



Εικόνα 4. 1 Αιτιολογικοί παράγοντες δυσθρεψίας στην κίρρωση

Αρχικά, στους κίρρωτικούς ασθενείς παρατηρούνται διαταραχές στις διαδικασίες πέψης και απορρόφησης. Συγκεκριμένα, στην κίρρωση η ικανότητα του ήπατος να σχηματίζει χολικά οξέα και να παράγει χολή μειώνεται και ως εκ τούτου δυσχεραίνεται η πέψη των λιπιδίων και η απορρόφησή τους μέσω της λεμφικού οδού. Εντούτοις, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς αναπτύσσουν μια εναλλακτική οδό απορρόφησης των λιπιδίων που πραγματοποιείται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας [33-34]. Η προσαρμογή αυτή, προκαλεί παθοφυσιολογικές επιπλοκές όπως είναι η υπερβολική εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, που οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της ηπατικής λειτουργίας, καθώς επίσης και σε περιορισμένη διαθεσιμότητα των λιπών για τις υπόλοιπες οργανικές λειτουργίες. Παράλληλα με τη δυσασπορρόφηση των λιπών, μειώνεται η απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών A,D,E και K. Οι ελλείψεις Βιταμίνης D και A είναι ιδιαίτερα συχνές καθώς υπολογίστηκε ότι πάνω από το 90% των κίρρωτικών ασθενών έχει χαμηλά επίπεδα Βιταμίνης D [35]. Επίσης συχνά οι

κίρρωτικοί ασθενείς πάσχουν από χρόνια παγκρεατίτιδα με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν ιδιαίτερα σημαντικά προβλήματα πέψης και απορρόφησης καθώς το πάγκρεας παράγει τα κυριότερα πεπτικά ένζυμα. Χαρακτηριστικά σε μια μελέτη βρέθηκε ότι το 18% των κίρρωτικών ασθενών είχε επίσης χρόνια παγκρεατίτιδα [36]. Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι ιδιαίτερα συχνή στην κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Επιπλέον, εξαιτίας της πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης που προκαλείται ως επιπλοκή της κίρρωσης, τα θρεπτικά συστατικά παρακάμπτουν το ήπαρ με αποτέλεσμα να μη μεταβολίζονται και να αξιοποιούνται σωστά από τον οργανισμό [37-38]. Τέλος όσο αναφορά τη δυσαπορρόφηση και την αξιοποίηση των θρεπτικών συστατικών, συνεχώς αυξάνονται τα δεδομένα που αναδεικνύουν την επιβαρυντική δράση της διαταραγμένης κινητικότητας του εντέρου, της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου και της διαταραγμένης εντερικής μικροχλωρίδας [39].

Ένας ακόμα παράγοντας που συμβάλλει στην δυσθρεψία είναι η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη. Χαρακτηριστικά, οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν διάφορα γαστρεντερικά προβλήματα και με τον φόβο έξαρσης των συμπτωμάτων μειώνουν τη πρόσληψη τροφής. Πιο συγκεκριμένα αντιμετωπίζουν προβλήματα όπως κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος, ερυγές, δυσκοιλιότητα, διάρροιες, ναυτία και έμετο [40-41]. Τα τρία τελευταία είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικά καθώς συμβάλουν παράλληλα στην αύξηση των απωλειών. Συν τοις άλλοις, οι ασθενείς με ασκίτη βιώνουν συχνά πρόωρο κορεσμό εξαιτίας των μηχανικών δυνάμεων που ασκεί το ασκίτικό υγρό στον στομάχο με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η διατροφική τους πρόσληψη [42]. Επιπρόσθετα, επιβαρυντικός παράγοντας είναι η απώλεια όρεξης που σχετίζεται με την υπάρχουσα φλεγμονή και τα διάφορα μόρια-μεσολαβητές που σχετίζονται με την όρεξη [43-44]. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με κίρρωση φάνηκε ότι έχουν αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών στο αίμα [45]. Μια από αυτές, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) πιθανόν να επηρεάζει την όρεξη και τον μεταβολισμό, δρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, διαταράσσοντας την έκκριση και την λειτουργία των νευροδιαβιβαστών [46]. Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με κίρρωση είχαν διπλάσια συγκέντρωση λεπτίνης σε σχέση με τους υγιείς [47]. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και έχει ανορεξιογόνο δράση. Εκτός από το την λεπτίνη, μια άλλη ορμόνη, η γκρελίνη που εκκρίνεται από το στομάχι και διεγείρει την όρεξη, φάνηκε ότι στους ασθενείς με κίρρωση κατά τη νηστεία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα. Ωστόσο, από μελέτες που έχουν γίνει σε κίρρωτικούς

φάνηκε ότι αυξημένα επίπεδα γκρελίνης σχετίζονται με ανορεξία [44, 48]. Επιπροσθέτως, οι συστάσεις διαιτητικών περιορισμών και οι αλλαγές στη γεύση που πιθανόν να αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με κίρρωση, ενισχύουν την μείωση της διαιτητικής πρόσληψης. Μερικά παραδείγματα διαιτητικού περιορισμού που μειώνουν κατά πολύ τις τροφικές επιλογές των ασθενών, είναι η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου (αλάτι) για τη διαχείριση του ασκίτη, η προεγχειρητική νηστεία και η μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών για την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Αναφορικά με τις γευστικές μεταβολές που βιώνουν οι ασθενείς συνήθως αποδίδονται στις ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα, η έλλειψη ψευδαργύρου αποδίδεται στη μειωμένη πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σ' αυτό το στοιχείο, στις αυξημένες απώλειες από την γαστρεντερική οδό, καθώς επίσης στη χρήση διουρητικών. Αποτέλεσμα είναι οι ασθενείς να αντιμετωπίζουν προβλήματα ανορεξίας και αλλαγών τόσο στη γεύση όσο και στην όσφρηση[49-50]. Επίσης οι ασθενείς που έχουν έλλειψη ψευδαργύρου συχνά παραπονιούνται για ξηροστομία και μεταλλική γεύση. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα με την έλλειψη του εν λόγω μετάλλου, ακόμα και αν έχουν επαρκή διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, πιθανόν να εμφανίσουν τέτοιου είδους διαταραχές δεδομένου ότι ο ψευδάργυρος συμμετέχει σε πολλές διαδικασίες του πρωτεϊνικού μεταβολισμού. Επίσης η κατάχρηση αλκοόλ επιδεινώνει την ανορεξία, κάτι που έχει ιδιαίτερη σημασία στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών καθώς σύμφωνα με την Αμερικανική Ηπατολογική Εταιρεία το 10-20% των χρόνιων χρηστών αλκοόλης εμφανίζουν τελικά κίρρωση ήπατος. Χαρακτηριστικά, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε αναδεικνύει τις διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες των αλκοολικών ασθενών, καθώς εκτιμήθηκε ότι πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο το 53% των αλκοολικών ασθενών αναφέρουν ανορεξία, το 40% ακανόνιστη διαιτητική πρόσληψη και το 36% την κατανάλωση ενός μόνο γεύματος[49]. Τέλος οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας φαίνεται ότι καταφεύγουν σε τροφές που είναι φτωχότερες σε θρεπτικά συστατικά [35, 51].

Εκτός από τη προβληματική πέψη απορρόφηση και τη χαμηλή διαιτητική πρόσληψη οι κίρρωτικοί ασθενείς συχνά χαρακτηρίζονται και από υπερμεταβολική δραστηριότητα. Κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν φυσιολογική ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (Resting Energy Expenditure – REE), ωστόσο σε ένα ποσοστό 15-30% του συνόλου των κίρρωτικών η REE εκτιμάται υψηλότερη από τις προβλεπόμενες τιμές [22, 47]. Η αύξηση της

REE ορίζεται ως η κατά 20% αύξηση της ενέργειας που απαιτείται για την εκτέλεση των απαραίτητων για τη ζωή λειτουργιών [52-53]. Οι αιτίες του που οδηγούν στην υπερμεταβολική δραστηριότητα δεν είναι ακόμα ξεκάθαρες. Μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 268 ασθενείς δεν ανάδειξε κάποια συσχέτιση του υπερμεταβολισμού με το φύλο, την αιτιολογία και τη σοβαρότητα της ασθένειας, τη πρωτεϊνική απίσχναση, τη παρουσία ασκίτη ή όγκων [43]. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντιπαράθεση με τα ευρήματα παλιότερων μελετών που ανέφεραν ότι η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται στους ασθενείς με ασκίτη και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [54-55]. Η αύξηση λοιπόν της ενεργειακής δαπάνης στους κίρρωτικούς ασθενείς μάλλον προκαλείται από κάποια λοίμωξη ή την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Όσον αφορά το τελευταίο, αποδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση κατεχολαμινών στο πλάσμα [56]. Η συμπαθητική υπερδραστηριότητα μπορεί να προκαλέσει συστηματικές αποκρίσεις όπως είναι η ταχυκαρδία, η αυξημένη καρδιακή παροχή και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [57] που όλα μαζί αυξάνουν περαιτέρω την ενεργειακή κατανάλωση. Η αύξηση της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών αποδίδεται στην γαστρεντερική βακτηριακή αλλόθεση, στην παρουσία φλεγμονής εξαιτίας της ηπατικής νόσου και την κεντρική νευρική απορρύθμιση της κυκλοφορίας [37]. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι, παρά την υπερμεταβολική δραστηριότητα η μειωμένη φυσική δραστηριότητα των ασθενών, πιθανών να μην μεταβάλλει τελικά τις συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις [58].

Πέρα από τα πιο πάνω, η δυσθρεψία στους κίρρωτικούς ασθενείς, μπορεί να προκύψει και από τις διαταραχές που προκαλούνται στα διάφορα μεταβολικά μονοπάτια εξαιτίας της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκονεογένεσης και πρωτεϊνικού καταβολισμού και μειωμένα επίπεδα γλυκογονόλυσης σε σχέση με τους υγιείς [59-60]. Η απορύθμιση του μεταβολισμού και η εξάντληση των αποθεμάτων των πρωτεϊνών και των λιπιδίων αναφέρεται περίπου στο 50% των κίρρωτικών ασθενών [61-62]. Ο αυξημένος ρυθμός γλυκονεογένεσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Αρχικά στην κίρρωση η ικανότητα των ηπατοκυττάρων να αποθηκεύουν, να συνθέτουν και να καταβολίζουν το γλυκογόνο μειώνεται. Έτσι η παραγωγή γλυκόζης προέρχεται από τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές πηγές ενέργειας. Μετά από μια ολονύκτια νηστεία ο καταβολικός ρυθμός των λιπιδίων και των πρωτεϊνών στους κίρρωτικούς

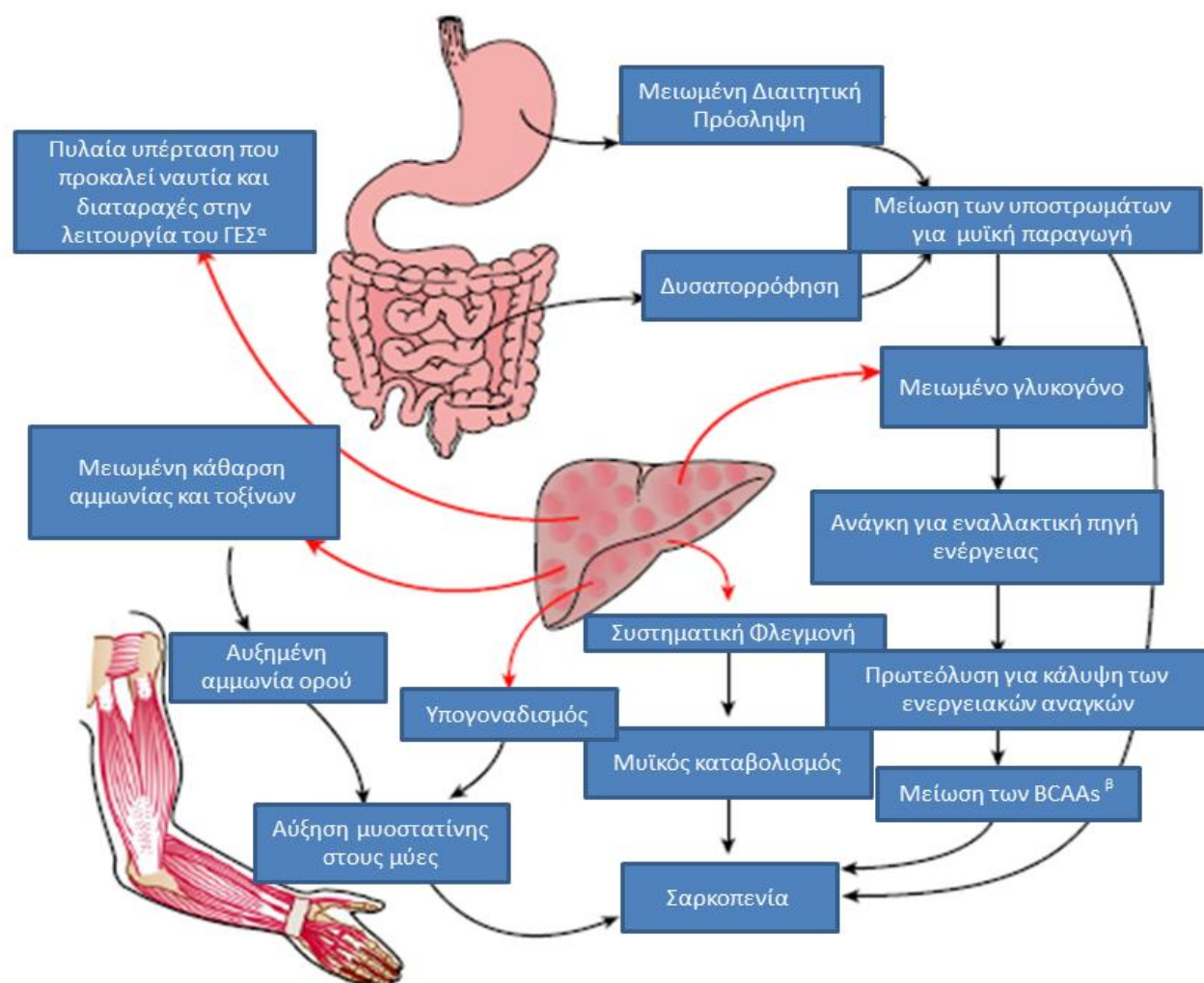
ασθενείς είναι παρόμοιος με αυτό των υγιών μετά από νηστεία 2-3 ημερών [63]. Επιπρόσθετα, η κίρρωση συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση. Υπολογίζεται ότι οι κίρρωτικοί έχουν 3 φορές υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα σε σχέση με τους υγιείς [42]. Η ινσουλινοαντίσταση μειώνει την περιφερική χρήση γλυκόζης με συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή γλυκόζης και ανεπαρκή αναπλήρωση ηπατικού γλυκογόνου [64]. Η συγκέντρωση της γλυκαγόνης στο αίμα αυξάνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η γλυκονεογένεση. Επιπρόσθετα, η παρουσία λοίμωξης μπορεί να αυξήσει τους ρυθμούς του πρωτεϊνικού καταβολισμού. Η παραγωγή των διαφόρων κυτταροκινών και των μεσολαβητών της λοίμωξης ενεργοποιούν την πρωτεόλυση και οδηγούν στην οξείδωση των διακλαδισμένης αλυσού οξέων. Έτσι λοιπόν εάν η διαιτητική πρόσληψη είναι ανεπαρκής, τότε οι μυϊκές πρωτεΐνες χρησιμοποιούνται ως υποστρώματα παραγωγής ενέργειας με την επερχόμενη καταστροφή των μυϊκών κυττάρων [35].

4.3. Αιτιολογικοί παράγοντες σαρκοπενίας στην κίρρωση.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην σαρκοπενία της κίρρωσης (**Σχήμα 4.2.**), ωστόσο ο ακριβής ρόλος τους δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Το σίγουρο είναι ότι η σαρκοπενία είναι μια κατάσταση που προκαλείται από την ανισορροπία μεταξύ του μυϊκού σχηματισμού και του μυϊκού καταβολισμού. Τα μεταβολικά μονοπάτια που οδηγούν στη συγκεκριμένη κατάσταση διαφέρουν ανάμεσα στους ασθενείς. Εάν κατανοήσουμε τους ακριβείς μηχανισμούς, τότε θα μπορέσουν να αναπτυχθούν στρατηγικές πρόληψης, αλλά και θεραπείας της μυϊκής απώλειας στους ασθενείς με κίρρωση.

Η πρώτη συνιστώσα που συμβάλει στην εμφάνιση της σαρκοπενίας είναι η αναστολή της μυϊκής ανάπτυξης που πιθανών να προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα μυοστατίνης στους μύες. Η μυοστατίνη είναι ο κυριότερος αρνητικός ρυθμιστής της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των δορυφορικών κυττάρων (πρόδρομα κύτταρα των μυϊκών ινών). Τα αυξημένα λοιπόν επίπεδα μυοστατίνης φάνηκε να είναι μια από τις κινητήριες δυνάμεις που οδηγούν στη σαρκοπενία της γήρανσης, ωστόσο ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός [40]. Σε ζωικά πρότυπα με σαρκοπενία λόγω γήρανσης φάνηκε ότι η αναστολή της

μυοστατίνης αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και λειτουργικότητα κάτι που ενισχύει τον αιτιολογικό της ρόλο [41].



Σχήμα 4. 2 Αιτιολογικοί παράγοντες σαρκωπενίας στην κίρρωση. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την αυξημένη μυϊκή πρωτεϊνόλυση που προκαλείται από τη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, τη δυσασπορρόφηση και την μειωμένη συγκέντρωση γλυκογόνου. Ο δεύτερος οφείλεται στο μυϊκό καταβολισμό που οφείλεται σε φλεγμονή και ο τρίτος μηχανισμός στην αυξημένη συγκέντρωση μυοστατίνης που προκαλείται από την αυξημένη αμμωνία ορού και υπογοναδισμό. α: Γαστρεντερικό σύστημα, β: Branched chain amino acids [65].

Παράλληλα σε άλλη μελέτη, η βιοψία ήπατος έδειξε σημαντικά αυξημένη έκφραση μυοστατίνης στους κίρρωτικούς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [66]. Ο λόγος που οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων μυοστατίνης δεν είναι ακόμα σίγουρος. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι τα αυξημένα επίπεδα αμμωνίας που υπάρχουν εξαιτίας της αδυναμίας του ήπατος να μεταβολίσει τις τοξίνες και υπολογίζεται ότι αυξάνουν την έκφραση της μυοστατίνης. Σε

μοντέλο κίρρωτικού ποντικού, η αμμωνία φάνηκε να διεγείρει την έκφραση της μυοστατίνης μέσω της ενεργοποίησης του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κάπα Β [67]. Παράλληλα, τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης έχει φανεί ότι σχετίζονται με την αύξηση των επιπέδων μυοστατίνης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η τεστοστερόνη αναστέλλει την παραγωγή τεστοστερόνης [68]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η τεστοστερόνη έχει διττή σημασία στους μύες καθώς αυξάνει επίσης τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα IGF-1, την ενεργοποίηση των mTOR (πρωτεΐνη μυϊκής ανάπτυξης) και την μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση [69]. Μέχρι και 90% των ανδρών με κίρρωση έχουν εκτιμηθεί σε μελέτες με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης εξαιτίας της ελαττωματικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση- γονάδες [70-71]. Τέλος, πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώνει ότι τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης συνδέονται με την εμφάνιση σαρκοπενίας και την ολική θνησιμότητα [30].

Η δεύτερη συνιστώσα της αιτιολογίας της σαρκοπενίας είναι ο αυξημένος μυϊκός καταβολισμός. Το ένα μεταβολικό μονοπάτι που φαίνεται να οδηγεί στη μείωση της μυϊκής μάζας είναι η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού που συνυπάρχει με νόσο [13]. Η κίρρωση είναι μια προ-φλεγμονώδης κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα TNF-α και φλεγμονωδών παραγόντων όπως IL-6 και IL-1 [72]. Στην κίρρωση έχει φανεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων μυϊκού TNF-α και μυϊκής ουβικιτίνης (πρωτεΐνης που συμμετέχει στο μηχανισμό αποικοδόμησης ενδοκυττάρων πρωτεϊνών) κάτι που αποδεικνύει την πιθανή σχέση της φλεγμονής στην κίρρωση και την εμφάνιση σαρκοπενίας [73]. Το δεύτερο μεταβολικό μονοπάτι που φαίνεται να συμβάλει στην παθογένεια της σαρκοπενίας, είναι η αυξημένη μυϊκή πρωτεόλυση που οφείλεται στη μη φυσιολογική αξιοποίηση των πρωτεϊνών ως πηγή ενέργειας. Η μειωμένη διαιτητική πρόσληψη, η δυσασπορρόφηση καθώς επίσης και τα μειωμένα ηπατικά αποθέματα γλυκογόνου, που συχνά παρουσιάζονται στην κίρρωση, έχουν ως αποτέλεσμα τη χρήση των πρωτεϊνικών αποθεμάτων για τη παραγωγή γλυκόζης (γλυκονεογένεση) [65]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι εξαιτίας της προτίμησης των μυών να χρησιμοποιούν τα διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα για την παραγωγή ενέργειας, η συγκέντρωσή τους στη συστηματική κυκλοφορία μειώνεται [35, 74].

4.4. Δυσθρεπτικά σύνδρομα και εξέλιξη της νόσου.

Αδιαμφισβήτητο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με κίρρωση έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κάποια διαταραχή στην κατάσταση θρέψης τους σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σε καμία περίπτωση, η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση τόσο της δυσθρεψία όσο και της σαρκοπενίας στην κίρρωση, δεν πρέπει να υποτιμάται, καθώς προκαλούν αρνητικές συνέπειες τόσο στην εξέλιξη της νόσου όσο και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η δυσθρεψία έχει φανεί ότι αυξάνει τα ποσοστά νοσοκομειακής θνησιμότητας [75]. Γενικά, η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου συνδέεται με την σοβαρότητα της δυσθρεψίας και την επιδείνωση της κλινικής έκβασης [76]. Χαρακτηριστικά η δυσθρεψία στους κίρρωτικούς ασθενείς έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών όπως είναι ο ασκίτης, το ηπατονεφρικό σύνδρομο [76-77], καθώς επίσης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών [78-79]. Ακόμη και σε πρώιμα στάδια της νόσου, η διαταραγμένη διατροφική κατάσταση συνδέεται με κακή κλινική έκβαση. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με Child Pugh A έχουν υψηλότερο ετήσιο ρυθμό μείζονων επιπλοκών (π.χ. ανθεκτικό ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία κιστών ή ηπατονεφρικό σύνδρομο) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν δυσθρεψία [80]. Επιπρόσθετα, η κατάσταση θρέψης στους ασθενείς με κίρρωση διαταράσσει ένα μεγάλο εύρος φυσιολογικών λειτουργιών. Για παράδειγμα η μυϊκή δύναμη του γονάτου και του αγκώνα, καθώς και η δύναμη λαβής παρατηρήθηκε να είναι μειωμένη στους κίρρωτικούς ασθενείς. Παράλληλα, φάνηκε ότι η δυσθρεψία στην κίρρωση σχετίζεται με διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα που αποδεικνύεται από την αυξημένη συχνότητα λοίμωξης και σήψης [81-83].

Η δυσθρεψία εκτός από τα πιο πάνω επηρεάζει την λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εξαιτίας του μυϊκού καταβολισμού που υπάρχει στη δυσθρεψία, η συγκέντρωση εξωηπατικής αμμωνίας αυξάνεται με αποτέλεσμα να συνδράμει εν μέρει στην παθογένεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE) [84-85]. Υπενθυμίζεται ότι η HE είναι μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της κίρρωσης που μπορεί να οδηγήσει σε κώμα. [86] Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με κίρρωση που έχουν παράλληλα εξαντλημένη μυϊκή μάζα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ότι η βελτίωση της διατροφικής τους κατάστασης είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος μείωσης του επιπολασμού της γνωσιακής έκπτωσης των συγκεκριμένων ασθενών [85]. Η κίρρωση επίσης φάνηκε να

συνδέεται με την έλλειψη θειαμίνης (Βιταμίνη Β1) κατάσταση που οδηγεί στην εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας Wernicke.

Πέρα από τα πιο πάνω, εξίσου σημαντικό είναι το ότι η δυσθρεψία στους κίρρωτικούς ασθενείς πιθανόν να επιβαρύνει την κατάσταση του ασθενούς έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος, που θεωρείται η μοναδική θεραπεία της κίρρωσης. Η αρνητική επίδραση της δυσθρεψίας στη μεταμόσχευση ήπατος έχει αναφερθεί σε πολλές αναδρομικές μελέτες, καθώς ακόμα έχει αναφερθεί η προγνωστική αξία της μειωμένης κυτταρικής μάζας για την έκβαση της μεταμόσχευσης [87]. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένες μελέτες καταλήγουν στο ότι η δυσθρεψία στους ασθενείς με μεταμόσχευση οδήγησε σε αυξημένες απώλειες αίματος κατά τη διάρκεια της εγχείρησης, σε αύξηση της παραμονής των ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας, σε αύξηση της θνησιμότητας, καθώς επίσης και σε αύξηση του συνολικού κόστους του νοσοκομείου [88-90]. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι οι παρατηρήσεις αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες [91-93]. Η δυσθρεψία φάνηκε ότι ευνοεί την ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης μετά το χειρουργείο και πολυοργανικής ανεπάρκειας [94]. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά τη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο η διατροφική θεραπεία έδειξε να βελτιώνει και να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης των ιογενών λοιμώξεων με μια μικρή μείωση της παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και την επακόλουθη μείωση του κόστους [95-96].

Αδιάγνωστα νευρικά ελλείμματα που προϋπάρχουν της μεταμόσχευσης και σχετίζονται με τη δυσθρεψία φάνηκε ότι συνδράμουν στην εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών μετά την μεταμόσχευση ήπατος[97-99]. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών κυμαίνεται μεταξύ του 25-75% [97, 100-105].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι επίσης συχνή η σαρκοπενία. Διάφορες διαχρονικές και συγχρονικές μελέτες χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεθόδους για τον ποσοτικό προσδιορισμό της μυϊκής μάζας, έχουν αναφέρει ότι ο μέσος όρος επιβίωσης είναι χαμηλότερος σε ασθενείς που έχουν κίρρωση με σαρκοπενία από εκείνους που δεν έχουν σαρκοπενία. Η σαρκοπενία προκαλεί τις ίδιες επιπλοκές με τη δυσθρεψία μόνο που θεωρείται επίσης, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (συχνή επιπλοκή της φυσικής εξέλιξης της κίρρωσης) [106]. Επιπρόσθετα, η ποιότητα ζωής είναι χαμηλότερη σε κίρρωτικούς με σαρκοπενία, αλλά δεν

είναι σαφές κατά πόσον αυτό οφείλεται στην απώλεια της μυϊκής μάζας ή στην εξασθενημένη συσταλτική λειτουργία των μυών και την περιορισμένη κινητικότητα ή στον αυξημένο κίνδυνο που επιφέρουν οι άλλες επιπλοκές. Αυτό εξακολουθεί να είναι ένα πεδίο που χρειάζεται καλά σχεδιασμένες μελέτες [40, 107-108]. Τέλος, η σαρκοπενική παχυσαρκία, δυσχεραίνει ακόμα πιο πολύ την κατάσταση των ασθενών, καθώς η παχυσαρκία αυξάνει τις πιθανότητες επιπλοκών όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα μειώνοντας τις θεραπευτικές επιλογές.

Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός

Η κίρρωση ήπατος είναι μια κατάσταση που έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών στην κατάσταση θρέψης των ασθενών. Τα δυσθρεπτικά σύνδρομα όπως η δυσθρεψία και η σαρκοπενία, προκαλούν αρνητικές συνέπειες τόσο στην εξέλιξη της νόσου όσο και στην επιβίωση των ασθενών. Έτσι λοιπόν, η λεπτομερής διατροφική αξιολόγηση των κίρρωτικών ασθενών με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση, αντιμετώπιση αλλά και την πρόληψη των διάφορων μορφών δυσθρεψίας κρίνεται απαραίτητη. Ωστόσο, τροχοπέδη αποτελεί η έλλειψη έγκυρων εργαλείων αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η εκτίμηση του επιπολασμού της δυσθρεψίας και η συσχέτισή της, με κλινικές παραμέτρους. Συνεπώς, στην παρούσα πτυχιακή εργασία επιδιώκεται:

- η εφαρμογή μιας λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης προκειμένου να αναγνωριστούν οι διαφορετικοί φαινότυποι των δυσθρεπτικών συνδρόμων (υποθρεψία, σαρκοπενία,) σε κίρρωτικούς ασθενείς,
- σύγκριση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη κίρρωση,
- η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών και ενέργειας τόσο στο σύνολο του δείγματος αλλά και ανάλογα με το στάδιο της κίρρωσης (αντιρροπούμενη έναντι μη-αντιρροπούμενης).

2.Μεθοδολογία

2.1.Δείγμα μελέτης

Το δείγμα της παρούσας εργασίας είναι μέρος μιας επιδημιολογικής μελέτης η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη κατόπιν έγκρισής της από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου (Αρ.Συνεδρ.: 50/22-2-2016) και της Επιστημονικής Επιτροπής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» (Αρ.Πρωτ.:62/08-02/2016, Αρ.Γεν.Πρωτ.: 1797/08-02-2016). Το δείγμα της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτελούν 59 εθελοντές εκ των οποίων οι 33 ήταν άνδρες.

Αναλυτικά τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν:

1. ηλικία άνω των 18 ετών,
2. ασθενείς με κίρρωση ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η διάγνωση της οποίας βασίστηκε στη βιοψία ήπατος ή στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών μεθόδων,
3. ασθενείς με αλκοολική κίρρωση εφόσον είχαν διακόψει το αλκοόλ για τουλάχιστον 1 μήνα (συνεκτίμηση λεπτομερούς ιστορικού, πληροφοριών από το συγγενικό περιβάλλον, βιοχημικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας).

Αντίστοιχα, τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν ασθενείς :

1. σε περίοδο εγκυμοσύνης ή γαλουχίας,
2. με διαγνωσμένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή άλλης μορφής κακοήθους νεοπλασίες,
3. σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια τελικού σταδίου,
4. με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας,
5. με διαγνωσμένη παγκρεατική ή νεφρική ανεπάρκεια
6. με εντερική σίτιση.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς και τις διαδικασίες της μελέτης και ερωτήθηκαν για την πιθανή συμμετοχή τους σ' αυτή. Οι ασθενείς που συναίνεσαν δήλωσαν εγγράφως την εθελοντική τους συμμετοχή σε σχετικό συμφωνητικό (**Παράρτημα 1**) και κλήθηκαν να έλθουν σε επικοινωνία με τον υπεύθυνο διαιτολόγο της ερευνητικής ομάδας

προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διατροφική τους αξιολόγηση στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

2.2. Μέθοδοι

Η πρώτη αξιολόγηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε από τους ηπατολόγους των συνεργαζόμενων νοσοκομείων, η οποία περιελάμβανε την καταγραφή πλήρους ιατρικού ιστορικού για τον κάθε ασθενή αναφορικά με τη νόσο, τις επιπλοκές της κίρρωσης, τη συνοσηρότητα και τη φαρμακευτική αγωγή. Εν συνεχεία, στο Εργαστήριο Κλινικής Διαιτολογίας & Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου προκειμένου να αξιολογηθεί η κατάσταση θρέψης των ασθενών, από εξειδικευμένο Διαιτολόγο πραγματοποιήθηκαν τα ακόλουθα:

- ανθρωπομετρία,
- ανάλυση σύστασης σώματος,
- χειροδυναμομέτρηση,
- αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς και
- αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

2.3. Ατομικά και δημογραφικά στοιχεία

Αρχικά, κατεγράφησαν ατομικά και δημογραφικά στοιχεία των εθελοντών, όπως το φύλο, η ηλικία, η επαγγελματική απασχόληση και η οικογενειακή κατάσταση, σύμφωνα με τις δηλώσεις των ασθενών. Αναφορικά με την επαγγελματική απασχόληση οι εθελοντές χαρακτηρίστηκαν ως ιδιωτικοί ή δημόσιοι υπάλληλοι, ελεύθεροι επαγγελματίες, άνεργοι και συνταξιούχοι, ενώ όσο αναφορά την οικογενειακή τους κατάσταση χαρακτηρίστηκαν ως άγαμοι, έγγαμοι, χήροι ή διαζευγμένοι.

2.4.Σύντομα ιατρικό ιστορικό

Από τον ιατρικό φάκελο που του κάθε ασθενή συλλέχθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν την αιτιολογία της κίρρωσης, την παρουσία άλλων νοσημάτων, τη φαρμακευτική αγωγή ή/και συμπληρώματα διατροφής που πιθανών να λάμβαναν οι ασθενείς. Επιπλέον

καταγράφηκε η παρουσία και η βαρύτητα κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, όπως οίδημα, ασκίτης, κίρσοι οισοφάγου ή στομάχου και εγκεφαλοπάθεια. Όσοι ασθενείς είχαν κάποια από τις προαναφερθείσες κλινικές εικόνες χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ενώ οι υπόλοιποι με αντιρροπούμενη κίρρωση. Επί παρουσίας ασκίτη, οι ιατροί με βάση τον υπέρηχο, την κλινική εξέταση ή την παρακέντηση εκτιμούσαν τη ποσότητα του ασκιτικού υγρού και του οιδήματος. Επίσης, σημειώθηκαν δεδομένα για τυχόν παρατηρούμενη απώλεια μυϊκής ή λιπώδους μάζας, καθώς ακόμα για πιθανό αίσθημα κόπωσης ή μειωμένης λειτουργικότητας.

2.5.Ανθρωπομετρία

Αρχικά οι εθελοντές ρωτήθηκαν για τυχόν εκούσια ή ακούσια απώλεια βάρους κατά τους τελευταίους 6 μήνες. Ακολούθως οι διαιτολόγοι για την εκτίμηση του ξηρού βάρους, εάν ο ασκίτης χαρακτηρίστηκε ως ήπιος, μέτριος ή σοβαρός θεωρούσαν ότι το ασκιτικό υγρό ζύγιζε λιγότερο από 2,2kg, μεταξύ 2,2 με 6kg ή περισσότερο από 14kg αντίστοιχα [109]. Επιπρόσθετα σε περίπτωση περιφερικού οιδήματος αφαιρέθηκαν 1 kg, 5 kg ή 10 kg εφόσον είχε χαρακτηριστεί ως ήπιο, μέτριο ή σοβαρό, αντίστοιχα [109]. Το σωματικό βάρος των ασθενών μετρήθηκε σε κιλά (kg) με αναλογικό (μηχανικό) ζυγό Seca 711, ακρίβειας ενός δεκαδικού. Κατά τη μέτρηση του βάρους, ο ζυγός ήταν τοποθετημένος σε μια σταθερή και επίπεδη επιφάνεια. Οι ασθενείς κλήθηκαν να αφαιρέσουν τα παπούτσια τους, τα βαριά ενδύματα και αντικείμενα και να σταθούν ακίνητοι στο κέντρο της πλατφόρμας του ζυγού, χωρίς να στηρίζονται από κάπου [110]. Για τους ασθενείς με ασκίτη το ξηρό βάρος εκτιμήθηκε ως η διαφορά του σωματικού βάρους από το ασκιτικό υγρό.

Το ύψος των ασθενών μετρήθηκε σε όρθια στάση σε εκατοστά (cm) με ακρίβεια ενός δεκαδικού (0,1cm) με τη χρήση αναστημόμετρου τύπου Seca 220 που διαθέτει σταθερή κολώνα/κανόνα ύψους και κινητό κεφαλάρι. Κατά τη διαδικασία της μέτρησης, οι ασθενείς δεν φορούσαν παπούτσια, ήταν με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα με τις παλάμες να «βλέπουν» προς τους μηρούς. Παράλληλα, το κεφάλι, οι γλουτοί, η ωμοπλάτη και οι φτέρνες των εθελοντών εφάπτονταν στο αναστημόμετρο. Τα γόνατα ήταν τεντωμένα, ενώ το κεφάλι τοποθετήθηκε έτσι ώστε η οριζόντια γραμμή από τον ακουστικό πόρο έως το

κατώτερο όριο της εσοχής του ματιού να ήταν παράλληλη με το έδαφος (Frankfort plane) και κάθετη με την κολώνα του αναστημόμετρου. Οι εθελοντές κοιτούσαν ευθεία μπροστά [111].

Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν τα δύο παραπάνω στοιχεία (βάρος, ύψος) για την εκτίμηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) με βάση την εξίσωση Quetelet $[\Delta\text{ΜΣ (kg/m}^2\text{)} = \text{βάρος (kg)} / \text{ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}]$ [112]. Ο ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization-WHO). Αναλυτικά, με τα κριτήρια του WHO οι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως λιποβαρείς με $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$, ως φυσιολογικού βάρους με $\Delta\text{ΜΣ}$ μεταξύ ≥ 18.5 και $\leq 24.9 \text{ kg/m}^2$, ως υπέρβαροι με $\Delta\text{ΜΣ}$ μεταξύ ≥ 25 και $< 30 \text{ kg/m}^2$ ενώ ως παχύσαρκοι χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ [113].

Ακολούθως μετρήθηκε η περιφέρεια μέσου βραχίονα (Middle Arm Circumference, MAC) αφού πρώτα εκτιμήθηκε το μήκος του βραχίονα του εθελοντή και εντοπίστηκε η μέση του σημείου. Για να πραγματοποιηθεί η μέτρηση, ο εθελοντής ήταν όρθιος αφήνοντας το δεξί του χέρι χαλαρό δίπλα στο σώμα και με τη παλάμη στραμμένη προς το μηρό. Ο ερευνητής, κοιτώντας τον εθελοντή ήταν στην δεξιά του πλευρά και ήταν βέβαιος ότι ο μυς δεν ήταν σε διάταση. Ακολούθως τοποθετούσε τη μεζούρα περιμετρικά του άνω μέρους του χεριού στο σημείο που είχε εντοπίσει και σημείωσε το μέσο του βραχίονα. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με μια μη εκτατή ταινία και καταγράφηκε στο κοντινότερο 0,1 cm [111]. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τις τιμές αναφοράς του Frisancho, με την αναγνώριση της δυσθρεψίας να τίθεται σε τιμές $\leq 5^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου [114]. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε η μέτρηση της δερματικής πτυχής του τρικεφάλου (Triceps Skinfold, TSF) στο ύψος της μέσης απόστασης βραχίονα (όπως αυτή εκτιμήθηκε για τον υπολογισμό του MAC), πάνω από τον τρικέφαλο μυ στο κοντινότερο χιλιοστό [111]. Η μέτρηση επαναλαμβανόταν για 3 φορές με χρονική διαφορά ενός λεπτού. Η τελική μέτρηση υπολογιζόταν από το μέσο όρο των τριών μετρήσεων. Η τιμή αυτή συγκρινόταν με τις τιμές αναφοράς του Frisancho, με τιμές $\leq 5^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου να αντιστοιχούν σε χαμηλή λιπώδη μάζα [114].

Χρησιμοποιώντας τις πιο πάνω μετρήσεις, εκτιμήθηκε ακόμα, η περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (MAMC) με την εξίσωση $\text{MAMC} = \text{MAC} - (3.1415 * \text{TSF})$ [115] και η επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα (MAMA) με την εξίσωση $\text{MAMA} = (\text{MAC} - \pi * \text{TSF})^2 / 4\pi$, με τη χαμηλή μυϊκή μάζα να αναγνωρίζεται σε τιμές ≤ 5 εκατοστημόριο των αντίστοιχων τιμών αναφοράς [114, 116].

2.6.Ανάλυση σύστασης σώματος

Η ανάλυση σύστασης σώματος πραγματοποιήθηκε με τη τεχνική της απορροφησιομετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας, χρησιμοποιώντας τη συσκευή DXA (Lunar DPX-MD, Madison, WI, USA με την έκδοση 4.6. στο λογισμικό ανάλυσης). Βασική αρχή της μεθόδου αποτελεί η διαφορετική εξασθένηση της έντασης των δύο χρησιμοποιούμενων ακτινών Χ, οι οποίες έχουν διαφορετική ενέργεια όταν αυτές περνούν μέσα από τους διαφορετικούς ιστούς του σώματος. Η μέτρηση DXA προσφέρει δεδομένα για την ανάλυση της σύστασης σώματος του εθελοντή αναφορικά με τη μυϊκή, λιπώδη και οστική μάζα στο σύνολο του σώματος όσο και τμηματικά. Από τα αποτελέσματα της μέτρησης υπολογίστηκαν:

- η άλιπη μάζα σώματος (Fat Free Mass Index) [FFMI (kg/m^2)= συνολικό σωματικό βάρος (kg) – λιπώδης μάζα σώματος (kg) / ύψος² (m^2)]
- ο δείκτης σκελετικής μάζας σώματος (Appendicular Skeletal Muscle Index) [ASMI (kg/m^2)= άθροισμα μυϊκής μάζας άνω και κάτω άκρων (kg) / ύψος² (m^2)]

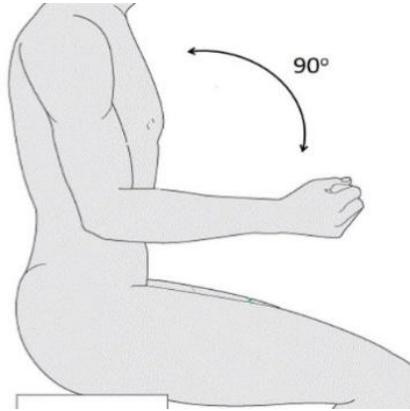
Ως κατωφλικές τιμές του δείκτη FFMI εφαρμόστηκαν αυτές που προτάθηκαν από την ESPEN στη δημοσίευση των διαγνωστικών κριτηρίων της δυσθρεψίας, δηλαδή η χαμηλή άλιπη μάζα σώματος να τίθεται $<15\text{kg}/\text{m}^2$ για τις γυναίκες και $<17\text{kg}/\text{m}^2$ για τους άντρες [1]. Οι κατωφλικές τιμές του δείκτη ASMI είναι $7,26\text{ kg}/\text{m}^2$ για τους άντρες και $5,45\text{ kg}/\text{m}^2$ για τις γυναίκες, με τις χαμηλές τιμές να υποδεικνύουν χαμηλή σκελετική μάζα σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια σαρκοπενίας της ESPEN [19].

2.7.Χειροδυναμομέτρηση

Η χειροδυναμομέτρηση, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση χειροδυναμόμετρου Jamar και αποσκοπούσε στην εκτίμηση της μυϊκής δύναμης των ασθενών. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είχε ως εξής [117]:

- Ο εθελοντής καθόταν σε σταθερή καρέκλα, με την πλάτη στην υποστήριξη ενώ τα πόδια πατούσαν καλά στο πάτωμα. Η ίδια καρέκλα χρησιμοποιήθηκε για όλες τις μετρήσεις.

- Οι ώμοι του εθελοντή ήταν κλειστοί και ο αγκώνας του χεριού στο οποίο επρόκειτο να γίνει η μέτρηση σε γωνία 90° . Ο καρπός του χεριού ήταν σε ουδέτερη θέση και ο αντίχειρας είχε κατεύθυνση προς τα επάνω, όπως στην **(Εικόνα 2.4)**



Εικόνα 2. 1 Σωστή τοποθέτηση χεριού για τη χειροδυναμομέτρηση

- Ο ερευνητής επεξήγησε την διαδικασία και επέδειξε στον εθελοντή τον σωστό τρόπο χρήσης του δυναμόμετρου.
- Ο εθελοντής αρχικά τοποθετούσε το χέρι του στο χειροδυναμόμετρο έτσι ώστε να βρίσκεται ο αντίχειράς του στη μια πλευρά της λαβής και τα τέσσερα άλλα δάχτυλα από την άλλη, σύμφωνα με την **(Εικόνα 2.5)**



Εικόνα 2. 2 Θέση λαβής χειροδυναμόμετρου

- Η βάση του χειροδυναμόμετρου στηριζόταν είτε στο μηρό του συμμετέχοντα είτε στην παλάμη του ερευνητή, έτσι ώστε ο αγκώνας να είναι σε έκταση 90° .
- Ο ερευνητής ενθάρρυνε το συμμετέχοντα να πιέσει το χειροδυναμόμετρο όσο περισσότερο και όσο πιο δυνατά μπορούσε και ακολούθως διάβαζε τη μέτρηση σε

κιά όπως αναγραφόταν στην εξωτερική διαβάθμιση του καντράν και κατέγραφε την ένδειξη με στρογγυλοποίηση ανά 1 κιλό.

- Η μέτρηση πραγματοποιείτο και στα δυο χέρια εναλλάξ με 3 επαναλήψεις για το κάθε χέρι.

Αφού πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις στη στατιστική ανάλυση λήφθηκε υπόψη μόνο η μέτρηση με την υψηλότερη τιμή. Οι τιμές που καταδεικνύουν χαμηλή μυϊκή δύναμη, καθορίζονται ανάλογα με το φύλο σε <30 kg για τους άντρες και <20 kg για τις γυναίκες, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια σαρκοπενίας της ESGWOP [17], που υποστηρίχθηκαν και από την ESPEN [19].

2.8.Αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης ασθενούς

Η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς εκτιμήθηκε με το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB) [118] το οποίο αποτελείται από 3 δοκιμασίες ενώ το σκορ κυμαίνεται από 0-12 βαθμούς.

Η 1^η δοκιμασία αφορούσε το χρόνο συμπλήρωσης 5 προσπαθειών καθίσματος χωρίς τη βοήθεια των χεριών. Ο εθελοντής είχε τα χέρια του σταυρωμένα στο στήθος του. Ο ερευνητής ξεκινούσε τη χρονομέτρηση όταν ο εθελοντής λύγιζε τα πόδια του και ήταν έτοιμος να κάτσει (**Εικόνα 2.6**). Μετρούσε δυνατά τις φορές που καθόταν ο εθελοντής μέχρι να συμπληρώσει τις 5 προσπάθειες. Η χρονομέτρηση σταματούσε όταν ο εθελοντής ήταν καθισμένος έχοντας συμπληρώσει το 5^ο κάθισμα. Σε περίπτωση που ο εθελοντής χρησιμοποίησε τα χέρια του κατά την διεξαγωγή της δοκιμασίας ή είχε περάσει 1 λεπτό και δεν είχε ολοκληρώσει τη δοκιμασία, ο ερευνητής σταματούσε επίσης τη χρονομέτρηση. Αν ο εθελοντής δεν μπορούσε να πραγματοποιήσει τις 5 προσπάθειες ή αν ανησυχούσε για την ασφάλεια του, η διαδικασία σταματούσε. Στο τέλος καταγραφόταν ο χρόνος διεξαγωγής της δοκιμασίας, καθώς και η παρουσία ανισορροπίας.

Η βαθμολογία σε αυτή τη δοκιμασία καθορίστηκε ως εξής:

0 = ανίκανος να πραγματοποιήσει τη δοκιμασία

1 = >16.7sec

2 = 16.6 -13.7 sec

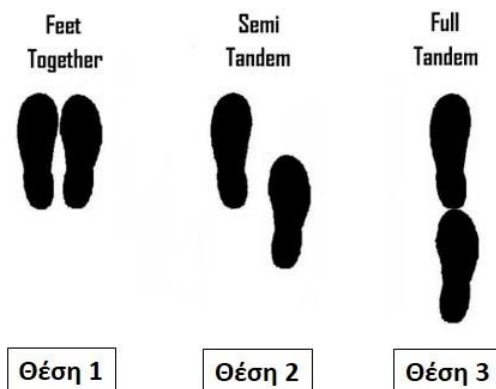
3 = 13.6 – 11.2 sec

4 = <11.1 sec



Εικόνα 2. 3 Πρώτη δοκιμασία του εργαλείου SPPB

Η 2^η δοκιμασία αφορούσε τον έλεγχο ισορροπίας. Η διαδικασία ξεκινούσε με τη θέση 2, σύμφωνα με την **Εικόνα 2.7**. Αν ο εθελοντής δεν μπορούσε να πραγματοποιήσει τη δοκιμασία, εφάρμοζε τη θέση 1. Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας περνούσε στη θέση 3. Σε περίπτωση που ο εθελοντής είχε μετακινήσει τα πόδια του ή χρειάστηκε να πιαστεί από τον εξεταστή για να ισορροπήσει ή είχαν περάσει 10sec τότε η όλη διαδικασία τερματιζόταν.



Εικόνα 2. 4 Θέσεις ισορροπίας για τη 2η δοκιμασία του εργαλείου SPPB

Ο εθελοντής για τη θέση 2 ήταν όρθιος με τη φτέρνα του ενός ποδιού τοποθετημένη δίπλα στο μεγάλο δάκτυλο του άλλου, για τη θέση 1 είχε τα πόδια του το ένα δίπλα στο άλλο ενώ για τη θέση 3 είχε τη φτέρνα του ενός ποδιού τοποθετημένη ακριβώς μπροστά από το άλλο πόδι. Ο ερευνητής μπορούσε να σταθεί δίπλα στον εθελοντή και να τον κρατά έως ότου ο εθελοντής αποκτήσει ισορροπία. Ο χρόνος ξεκινούσε μόλις ο εθελοντής άφηνε τα χέρια του και αποκτούσε ισορροπία. Ο εθελοντής έπρεπε να παραμείνει στη θέση αυτή μέχρις ότου ο ερευνητής πει να σταματήσει, συμπληρώνοντας 10sec.

Η βαθμολογία για τη κάθε θέση ξεχωριστά είχε ως εξής:

Βαθμολογία Θέσης 2

Σε θέση ισορροπίας για 10sec	2
Σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec	1
Δεν πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία	0

Βαθμολογία Θέσης 1

Σε θέση ισορροπίας για 10sec	2
Σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec	1
Δεν πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία	0

Βαθμολογία Θέσης 3

Σε θέση ισορροπίας για 10sec	2
Σε θέση ισορροπίας για λιγότερο από 10sec	1
Δεν πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία	0

Η συνολική βαθμολογία της 2ης διαδικασίας υπολογίστηκε ως εξής:

0 = Θέση 1 για 0-9sec ή μη πραγματοποίηση της δοκιμασίας
1 = Θέση 1 για 10sec και <10sec Θέση 2
2 = Θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 0-2sec
3 = θέση 2 για 10sec και θέση 3 για 3-9sec
4 = θέση 3 για 10sec

Η 3^η δοκιμασία αφορούσε την ταχύτητα βάδισης. Σε περίπτωση που ο εθελοντής χρησιμοποιούσε μπαστούνι στη καθημερινότητα του, τότε μπορούσε να το χρησιμοποιήσει κατά την διεξαγωγή της δοκιμασίας. Για τη δοκιμασία αυτή, ο εθελοντής έπρεπε να

περπατήσει για 2.44m χωρίς να σταματήσει ενώ δίπλα του περπατούσε ο ερευνητής. Η χρονομέτρηση ξεκινούσε με την έναρξη του εθελοντή.

Η βαθμολογία της 3^{ης} δοκιμασίας είχε ως εξής:

0 = μη πραγματοποίηση της δοκιμασίας
1 = $\geq 5,7\text{sec}$
2 = 4,1 – 5,6sec
3 = 3,2 – 4sec
4 = $\leq 3.1\text{ sec}$

Όπως αναφέρθηκε αρχικά, η συνολική βαθμολογία ήταν από 0 μέχρι 12 βαθμούς. Εάν η συγκεντρωτική βαθμολογία ήταν ≥ 10 βαθμούς τότε η λειτουργικότητα χαρακτηριζόταν ως καλή, εάν ήταν 7-9 βαθμούς χαρακτηριζόταν ως μέτρια ενώ εάν ήταν ≤ 6 βαθμούς η λειτουργικότητα χαρακτηριζόταν ως μειωμένη [17, 118]

2.9.Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια) έγινε με τη μέθοδο των αλληπάλληλων ανακλήσεων 24ώρου από έμπειρο διαιτολόγο (**Παράρτημα 2**). Η πρώτη ανάκληση πραγματοποιήθηκε την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη ενώ οι άλλες δυο πραγματοποιήθηκαν τηλεφωνικά. Μια εκ των τριών ανακλήσεων αφορούσε μια μέρα Σαββατοκύριακου. Η συνέντευξη ανάκλησης 24ώρου βασίστηκε στη μέθοδο «five-step multiple pass» [119] του USDA. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά ο ερευνητής ζητούσε από τον εθελοντή να αναφέρει όλα τα τρόφιμα που είχε καταναλώσει την προηγούμενη ημέρα (μεσάνυχτα έως μεσάνυχτα) και τα κατέγραφε σε μια λίστα. Ο ερευνητής ανέφερε διάφορα συνήθη τρόφιμα που μπορεί ο εθελοντής να έχει ξεχάσει να αναφέρει, όπως ποτά, ψωμί, τυρί, συνοδευτικά, σαλάτα. Επίσης, καταγραφόταν η ώρα του κάθε γευματικού επεισοδίου. Στη συνέχεια, ο ερευνητής ρωτούσε και κατέγραφε λεπτομέρειες για: τις ποσότητες των τροφίμων, τον τρόπο παρασκευής, την εμπορική ονομασία τυποποιημένων τροφίμων, αν τα τρόφιμα ήταν φρέσκα, κατεψυγμένα ή κονσερβοποιημένα, αν μετρήθηκαν με ή χωρίς κόκκαλα, αν καταναλώθηκε ή όχι το δέρμα (π.χ. σε πουλερικά) και εάν καταναλώθηκε όλη η ποσότητα που σερβιρίστηκε. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων χρησιμοποιήθηκαν ένα εγχειρίδιο με φωτογραφίες προζυγισμένων τροφίμων και φαγητών, συνήθη μαγειρικά

σκεύη και κοινώς γνωστά αντικείμενα (σπιρτόκουτα κλπ). Ο ερευνητής επαναλάμβανε ολόκληρη την ανάκληση, με σκοπό ο εθελοντής να έχει τη δυνατότητα να ανακαλέσει οτιδήποτε ενδεχομένως είχε ξεχάσει. Στο τέλος, τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν με τη χρήση του λογισμικού Nutritionist Pro, έκδοση 2.2. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα αποτελεί μια βάση δεδομένων της διατροφικής ανάλυσης πληθώρας τροφίμων. Κύρια πηγή πληροφοριών για τη θρεπτική αξία των τροφίμων αποτελεί η βάση του USDA. Καθώς τα τρόφιμα που περιλαμβάνονται στο πρόγραμμά αφορούν την αγορά των Η.Π.Α., χρειάστηκε πολλές φορές να γίνει προσομοίωση των τροφίμων που δήλωσαν οι εθελοντές, με γνώμονα πάντα την περιεκτικότητά τους σε θρεπτικά συστατικά. Αναλυτικά, εκτιμήθηκαν η μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (ο μέσος όρος των τριών ανακλήσεων) που εκφράστηκε σε θερμίδες (kcal) και ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους (kcal/kg). Επίσης, η μέση ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών εκφράστηκε ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους (g/kg) και ως το ποσοστό της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης (%).

2.10. Αξιολόγηση δυσθρεψίας και σαρκοπενίας

Εφόσον το άτομο είχε αναγνωριστεί με αυξημένο διατροφικό κίνδυνο, χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια που δημοσιεύτηκαν από την ESPEN, για τη διάγνωση της δυσθρεψίας [16]. Αναλυτικά τα διαγνωστικά κριτήρια είναι:

- $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- είτε σε περίπτωση που υπάρχει ακούσια απώλεια βάρους $> 10\%$ του αρχικού σωματικού βάρους ανεξαρτήτως χρονικού διαστήματος ή $> 5\%$ τους τελευταίους 3 μήνες πριν την αξιολόγηση, σε συνδυασμό με τουλάχιστον μια από τις παρακάτω παραμέτρους:
 - $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ για άτομα ηλικίας < 70 ετών ή $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ για άτομα ≥ 70 ετών, ή
 - Fat Free Mass Index (FFMI) < 15 και $< 17 \text{ kg/m}^2$ για γυναίκες και άντρες αντίστοιχα.

Για την εκτίμηση του λιποβαρούς χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές αναφορές που δημοσιεύτηκαν συγκεκριμένα για τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Ως κριτήριο αξιολόγησης

χρησιμοποιήθηκε ο ΔΜΣ που υπολογίσθηκε με το σωματικό βάρος των ασθενών είτε αυτοί είχαν ασκίτη είτε όχι [120]. Συγκεκριμένα οι κατωφλικές τιμές τέθηκαν ως εξής:

- ΔΜΣ 22kg/m^2 , χωρίς ασκίτη
- ΔΜΣ 23kg/m^2 , με ήπιο ασκίτη
- ΔΜΣ 25kg/m^2 , με ασκίτη υπό τάση.

Επιπλέον, για τον εντοπισμό της σαρκοπενίας χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα διαγνωστικά κριτήρια που δημοσιεύτηκαν από την ESPEN [16]. Έτσι λοιπόν, οι προϋποθέσεις για τη διάγνωση της σαρκοπενίας είναι:

- a. Χαμηλή μυϊκή μάζα, με εκτίμηση:
 - i. Χαμηλού ASMI με τη μέθοδο DXA, που ορίζεται ως $<7,26\text{kg/m}^2$ για άντρες και $<5,45\text{kg/m}^2$ για γυναίκες, ή
 - ii. Χαμηλού SMI με βάση δεδομένα αξονικής τομογραφίας, που ορίζεται ως $<55\text{ cm}^2/\text{m}^2$ για άντρες, $<39\text{ cm}^2/\text{m}^2$ για γυναίκες
- b. Χαμηλή χειροδυναμομέτρηση, με βάση τα ίδια κατώφλια που προτείνει και ο EWGSOP ή/και
- c. Χαμηλή λειτουργικότητα, αξιολογούμενη με βάση το SPPB σκορ κάτω από 9

2.11.Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 23.0 για το Windows 7. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες για τις ποιοτικές μεταβλητές, και ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις ποσοτικές μεταβλητές, όταν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή σύμφωνα με το Shapiro-Wilk test, ή ως διάμεσοι και τεταρτημόρια όταν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος χ^2 χρησιμοποιήθηκε σε περίπτωση ποιοτικών μεταβλητών για τη σύγκριση συχνοτήτων μεταξύ υπο-ομάδων. Ο έλεγχος independent samples t-test (Student's t-test) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος

Mann-Whitney U-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Τέλος, για τη σύγκριση των μη κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r_{sp}).

3.Αποτελέσματα

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν όσοι ασθενείς είχαν ενταχθεί στη μελέτη μέχρι τον Μάρτιο του 2017. Οι αναλύσεις εκφράστηκαν στο σύνολο του δείγματος που αποτελείτο από 59 άτομα καθώς και στις δυο ομάδες που χωρίστηκε, ανάλογα με το αν οι εθελοντές είχαν αντιρροπούμενη ή μη κίρρωση. Στην ομάδα της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης εντάχθηκαν οι 33 εθελοντές που είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μια από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, δηλαδή οίδημα, ασκίτη, κίρρους οισοφάγου ή στομάχου ή/ και εγκεφαλοπάθεια.

Στον **Πίνακα 3.1** παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνόλου του δείγματος και των δύο ομάδων στις οποίες χωρίστηκε. Το δείγμα αποτελούταν από 33 άνδρες και 26 γυναίκες, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 60,5 έτη ενώ η συχνότερη αιτία κίρρωσης φάνηκε να ήταν ο ιός της Ηπατίτιδας C (HCV). Παράλληλα, με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης οι ασθενείς των δύο ομάδων αντιρροπούμενης και μη κίρρωσης, 26 και 33 άτομα αντίστοιχα, δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο, την ηλικία, την αιτιολογία της κίρρωσης, την επαγγελματική απασχόληση και την οικογενειακή τους κατάσταση (όλα τα $p>0,05$).

Στον **Πίνακα 3.2** φαίνονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος που εκτιμήθηκαν κατά τη διάρκεια της διατροφικής αξιολόγησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σύμφωνα με το ΔΜΣ, ότι μόλις το 5,1% και το 18,6% του δείγματος ήταν λιποβαρές σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές που τέθηκαν για το γενικό πληθυσμό και τους κίρρωτικούς ασθενείς αντίστοιχα. Παράλληλα, αναφορικά με τη δερματοπτυχή τρικεφάλου (TSF), υπολογίστηκε ότι το 13,6% του δείγματος είχε τιμές κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο και άρα χαμηλά αποθέματα λιπώδους μάζας. Όσον αφορά τους δείκτες μυϊκών αποθεμάτων, περιφέρειας μυός μέσου βραχίονα (MAMC) και επιφάνειας μυός μέσου βραχίονα (MAMA), έδειξαν ότι το 22% και το 20,3% του δείγματος είχε χαμηλά μυϊκά αποθέματα καθώς είχαν

τιμή $<5^{\circ}$ εκατοστημόριο. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη κίρρωση (όλα τα $p>0,05$).

Στον **Πίνακα 3.3** παρουσιάζεται η ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών όπως εκτιμήθηκε από τις ανακλήσεις 24ώρου. Μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη κίρρωση στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε στην συνολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη ($p=0,003$), στην ενέργεια ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους ($p=0,026$), και στη συνολική πρόσληψη λίπους (g) ($p=0,009$). Ενώ, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με την πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών και των λιπιδίων που εκφράστηκαν ως ποσοστό της ΣΕΠ (όλα τα $p>0,05$). Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σύνολο του δείγματος υπολογίστηκε ότι η μέση συνολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη ήταν 1459 kcal (1237-1910), η μέση ενέργεια ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους 20,6 kcal/kg (15,2-27,2) και η πρωτεΐνη ανά κιλό ξηρό σωματικού βάρους 0,89 (0,66-1,24).

Στον **Πίνακα 3.4** παρουσιάζεται ο επιπολασμός της δυσθρεψίας με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της ESPEN. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια μόλις το 5% του δείγματος είχε δυσθρεψία. Οι στατιστικές αναλύσεις δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της αντιρροπούμενης και μη κίρρωσης όσον αναφορά τη συχνότητα της δυσθρεψίας, την πρόσφατη ακούσια απώλεια βάρους και τον δείκτη άλμπουμης μάζας σώματος (όλα τα $p>0,05$).

Αντίστοιχα, στον **Πίνακα 3.5** παρουσιάζεται ο επιπολασμός της σαρκοπενίας με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια της ESPEN. Σύμφωνα με αυτά το 16.9% του δείγματος είχε σαρκοπενία, ωστόσο κανένας σαρκοπενικός ασθενής δεν ήταν παχύσαρκος. Μεταξύ των δύο ομάδων αντιρροπούμενης και μη κίρρωσης μετά την στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τη χειροδυναμομέτρηση και τη λειτουργική ικανότητα (τα $p<0,05$) ενώ δεν φάνηκε στη συχνότητα της σαρκοπενίας και τον δείκτη σκελετικής μάζας άκρων (τα $p>0,05$).

Πίνακας 3. 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος (n=59)

	Σύνολο δείγματος (n=59, 100%)	Αντιρροπούμενη (n=26, 44,1%)	Μη Αντιρροπούμενη (n=33, 55,9%)	P value*
Φύλο, N (%)				
Άνδρες	33 (55,9)	15 (57,7)	18 (54,5)	0,809
Γυναίκες	26 (44,1)	11 (42,3)	15 (45,5)	
Ηλικία, έτη (μέσος ± τυπική απόκλιση)	60,5±11	58±11,93	62,4± 9,97	0,135
Αιτιολογία κίρρωσης, N (%)				
Αλκοολική	7 (11,9)	1 (3,8)	6 (18,2)	0,090
HCV	36 (61,0)	19 (73,1)	17 (51,5)	
HBV	8 (13,6)	5 (19,2)	3 (9,1)	
NASH	7 (11,9)	1 (3,8)	6 (18,2)	
Κρυψιγενής	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)	
Απασχόληση, N (%)				
Ιδιωτικός Υπάλληλος	7 (11,9)	4 (15,4)	3 (9,1)	0,201
Δημόσιος υπάλληλος	3 (5,1)	3 (11,5)	0 (0)	
Ελεύθερος επαγγελματίας	7 (11,9)	4 (15,4)	3 (9,1)	
Άνεργος	17 (28,8)	6 (23,1)	11 (33,3)	
Συνταξιούχος	25 (42,4)	9 (34,6)	16 (48,5)	
Οικογενειακή κατάσταση, N (%)				
Άγαμος	11 (18,6)	6 (23,1)	5 (15,2)	0,740
Έγγαμος	36 (61,0)	15 (57,7)	21 (63,6)	
Χήρος/Διαζευγμένος	12 (20,3)	5 (19,2)	7 (11,9)	
*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως προέκυψε από τη δοκιμασία Χ ² για τις ποιοτικές μεταβλητές και t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές				
HCV: Hepatitis C Virus (Ιός Ηπατίτιδας C)				
HBV: Hepatitis B Virus (Ιός Ηπατίτιδας B)				
NASH: Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα				

Πίνακας 3.2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος (n=59)

	Σύνολο δείγματος (n=59,100%)	Αντιρροπούμενη (n=26, 44,1%)	Μη Αντιρροπούμενη (n=33, 55,9%)	P value*
Δείκτης Μάζας Σώματος (με παρών βάρος, kg/m ²) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	28 ±6,25	26,6±5,11	29,2±6,9	0,098
Δείκτης Μάζας Σώματος (με παρών βάρος, kg/m ²) N (%) Λιποβαρείς (<22 χωρίς ασκίτη, <23 με ήπιο ασκίτη, <25 ασκίτη υπό τάση)	11(18,6)	5(19,2)	6(18,2)	0,918
Δείκτης Μάζας Σώματος (με ξηρό βάρος, kg/m ²) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	27,6±6,3	26,4±5,0	28,5±7,0	0,339
Κατηγορία Δείκτη Μάζας Σώματος (kg/m ²) N (%) Λιποβαρείς (<18,5) Φυσιολογικού βάρους (18,5-24,9) Υπέρβαροι (25-29,9) Παχύσαρκοι (>30)	3(5,1) 20(33,9) 18(30,5) 18(30,5)	2(7,7) 7(26,9) 12(46,2) 5(19,2)	1(3) 13(39,4) 6(18,2) 13(39,4)	0,073
Δερματοπτυχή τρικεφάλου (mm) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	23,2±11,5	22,8±10,6	23,6±12,6	0,788
Δερματοπτυχή τρικεφάλου N (%) Εξαντλημένα αποθέματα λίπους (<5° εκατοστημόριο)	8(13,6)	2(7,7)	6(18,2)	0,243
Περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (cm) (διάμεσος με 1°-3° τεταρτημόριο)	23,5 (19,8- 26,2)	23,6(20,9-26,7)	23,5(19,1-26)	0,314
Περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα N (%) Εξαντλημένα μυϊκά αποθέματα (<5° εκατοστημόριο)	13(22)	5(19,2)	8(24,2)	0,645
Επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα (cm ²) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	44(31,1-54,6)	44,4(34,8-56,9)	44(29,2-53,9)	0,306
Επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα N (%) Εξαντλημένα μυϊκά αποθέματα (<5° εκατοστημόριο)	12(20,3)	5(19,2)	7(21,2)	0,851

*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως προέκυψε από τη δοκιμασία Χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές, t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή και Mann-Whitney test για το έλεγχο συσχέτισης μεταξύ των ομάδων για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή

Πίνακας 3.3. Ανάλυση διατροφικής πρόσληψης του δείγματος (n=59)

	Σύνολο δείγματος (n=59,100%)	Αντιρροπούμενη (n=26, 44,1%)	Μη Αντιρροπούμενη (33, 55,9%)	P value*
Συνολική ημερήσια Ενεργειακή Πρόσληψη, ΣΕΠ (kcal) (διάμεσος με 1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο)	1459 (1237-1910)	1716 (1379-2017)	1264 (1048-1730)	0,003
Ενέργεια ανά kg ξηρού βάρους (kcal/ kg) (διάμεσος με 1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο)	20,6 (15,2-27,2)	22,6 (17,8-28,7)	18,9 (12,5-25,5)	0,026
Υδατάνθρακες (% της ΣΕΠ) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	45,7±9,7	45,9± 9,8	45,5±9,7	0,901
Πρωτεΐνες (% της ΣΕΠ) (διάμεσος με 1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο)	16,8 (13,8-20,1)	15,8 (13,5-19,5)	18,1 (14,1-20,5)	0,401
Πρωτεΐνη ανά κιλό ξηρού ΣΒ (g/kg) (διάμεσος με 1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο)	0,89 (0,66-1,24)	0,96 (0,75-1,27)	0,83 (0,56-1,24)	0,096
Λιπίδια, (% της ΣΕΠ) (μέσος ± τυπική απόκλιση)	36,7±8,1	36,5±7,7	36,9±8,4	0,860
*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως προέκυψε από τη δοκιμασία t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή και Mann-Whitney test για μεταβλητές με μη κανονική κατανομή				

Πίνακας 3.4. Αναγνώριση δυσθρεψίας με βάση τα κριτήρια της ESPEN στο σύνολο του δείγματος (n=59)

	Σύνολο δείγματος (n=59,100%)	Αντιρροπούμενη (n=26, 44,1%)	Μη Αντιρροπούμενη (n=33, 55,9%)	P value*
Πρόσφατη ακούσια απώλεια βάρους[‡] N (%)				
Ναι	18(30,5)	6(23,1)	12(36,4)	0,271
Δείκτης Άλιπης Μάζας Σώματος (kg/m²) N (%)				
Χαμηλός (<15 για γυναίκες, <17 για άντρες)	9(15,3)	5(19,2)	4(12,1)	0,451
Διαγνωστικά κριτήρια ESPEN, N (%)				
Δυσθρεψία	3(5,1)	2(7,7)	1(3)	0,418
*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία Χ ²				
[‡] Τους τελευταίους 6 μήνες				

Πίνακας 3.5. Αναγνώριση σαρκοπενίας με βάση τα κριτήρια της ESPEN στο σύνολο του δείγματος (n=59)

	Σύνολο δείγματος (n=59,100%)	Αντιρροπούμενη (n=26, 44,1%)	Μη Αντιρροπούμενη (n=33, 55,9%)	P value*
Δείκτης Σκελετικής Μάζας Άκρων (ASMI) N (%)				
Χαμηλός (γυναίκες <5,45 kg/m ² , άντρες <7,26 kg/m ²)	11(18,6)	4(15,4)	7(21,2)	0,568
Χειροδυναμομέτρηση(kg) N (%)				
Χαμηλή μυϊκή δύναμη (γυναίκες <20, άντρες <30)	27(45,8)	8(30,8)	19(57,6)	0,040
Λειτουργική ικανότητα N (%)				
Χαμηλή (SPPB≤9)	30(50,8)	9(34,6)	21(63,6)	0,027
Διαγνωστικά κριτήρια ESPEN N (%)				
Σαρκοπενία	10(16,9)	4(15,4)	6(18,2)	0,776
*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία Χ ²				

Στον **Πίνακα 3.6.** παρουσιάζεται η διαιτητική πρόσληψη ενέργειας και πρωτεΐνης ανά κιλό ξηρού σωματικού βάρους ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών όπως αυτοί κατατάχθηκαν με τους διάφορους δείκτες θρέψης. Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι λιποβαρείς ασθενείς και οι δυσθρεπτικοί ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογικό βάρος και καλή κατάσταση θρέψης αντίστοιχα. Τα πιο πάνω ευρήματα παρ'όλο που δεν ήταν αναμενόμενα, πιθανών να εξηγούνται από το γεγονός ότι οι ασθενείς που ήταν εξασθενημένοι και είχαν χαμηλό βάρος έλαβαν οδηγίες από τους ιατρούς για ενίσχυση της διαιτητικής τους πρόσληψης καθώς επίσης μπορεί να δέχτηκαν πιο εντατική φροντίδα από το οικογενειακό τους περιβάλλον.

Πίνακας 3.6. Διαιτητική Πρόσληψη ανάλογα με τους διάφορους δείκτες θρέψης

	Ενέργεια (kcal/kg ξηρού βάρους)	P value*	Πρωτεΐνη (g/kg ξηρού βάρους)	P value*
MAMA <5° εκατοστημόριο >5° εκατοστημόριο	20,8 (18-27,2) 20,6 (14,9-27,2)	0,910	0,965(0,824-1,2) 0,879(0,631-1,3)	0,585
MAMC <5° εκατοστημόριο >5° εκατοστημόριο	20,2 (18,1-27,1) 21,3 (13,9-27,5)	0,756	0,876 (0,745-1,1) 0,893 (0,63-1,3)	0,777
Δείκτης Μάζας Σώματος (με παρών βάρος, kg/m ²) Λιποβαρείς (<22 χωρίς ασκίτη, <23 με ήπιο ασκίτη, <25 ασκίτη υπό τάση) Μη λιποβαρείς	27,3 (26,9-31,3) 18,3 (13,8-23,2)	0,000	1,24 (1,2-1,4) 0,812 (0,628-1)	0,002
Δείκτης Μάζας Σώματος (με ξηρό βάρος, kg/m ²) Λιποβαρείς (<18,5) Μη λιποβαρείς	29,3 (27,3-29,3) 20 (14,9-26,7)	0,035	1,23 (1,08-1,23) 0,878 (0,656-1,2)	0,122
Δυσθρεψία (Κριτήρια ESPEN) ΝΑΙ ΟΧΙ	29,3 (26,9-29,3) 20,19 (14,9-26,9)	0,048	1,2 (1,1-1,2) 0,878 (0,656-1,3)	0,247
Σαρκοπενία (Κριτήρια ESPEN) ΝΑΙ ΟΧΙ	24,5 (17,27-27,7) 20,06 (14,4-26,7)	0,455	0,887(0,819-1,2) 0,89(0,64-1,2)	0,544
*:Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία Mann-Whitney				

4. Συζήτηση

Πληθώρα μελετών στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνει τις επιπτώσεις της δυσθρεψίας και της σαρκοπενίας, στις κλινικές εκβάσεις της νόσου και στην επιβίωση των ασθενών με κίρρωση ήπατος. Μελετώντας τη βιβλιογραφία διαπιστώνει κανείς το κενό που υπάρχει στον ακριβή υπολογισμό του επιπολασμού των δυσθρεπτικών συνδρόμων στον κίρρωτικό πληθυσμό, εξαιτίας της έλλειψης καθορισμένων διαγνωστικών κριτηρίων στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Συνεπώς, στη παρούσα μελέτη εφαρμόστηκε μια λεπτομερής διατροφική αξιολόγηση σε ασθενείς με κίρρωση, με σκοπό την εκτίμηση δεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης.

Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ και ανάλογα με τις κατωφλικές τιμές που εφαρμόστηκαν παρατηρήθηκε ότι εφαρμόζοντας τις κατωφλικές τιμές που προτείνονται για το γενικό πληθυσμό μόλις το 5,1% των ασθενών ήταν λιποβαρείς, σε αντίθεση με το 18,6% που χαρακτηρίστηκε από την εφαρμογή των κατωφλικών τιμών που δημοσιεύτηκαν για τους κίρρωτικούς ασθενείς. Η υποεκτίμηση των λιποβαρών ασθενών με την κλασική κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ (ανεξάρτητα εάν για τον υπολογισμό χρησιμοποιείται το παρόν ή το ξηρό βάρος) επιβεβαιώνεται από τις περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αντίστοιχα δείγματα κίρρωτικών ασθενών [121-123]. Ενώ παράλληλα άλλη μελέτη (n=43) επιβεβαιώνει την αξιοπιστία της δεύτερης κατηγοριοποίησης, με το 18,6% του δείγματος να κρίνεται λιποβαρές [124]. Η αυξημένη ευαισθησία της δεύτερης κατηγοριοποίησης ήταν αναμενόμενη καθώς υπολογίζει τη παρουσία και τη σοβαρότητα του ασκίτη.

Παράλληλα, σύμφωνα με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες MAMC και MAMA, εκτιμήθηκε ότι το 22% και το 20,3% του δείγματος, αντίστοιχα, είχε τιμές κάτω από το 5ο εκατοστημόριο των φυσιολογικών τιμών. Οι χαμηλές τιμές των συγκεκριμένων δεικτών αναδεικνύουν ενδεχομένως διατροφικές ελλείψεις και την εξάντληση των μυϊκών αποθεμάτων που στο κίρρωτικό πληθυσμό έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη ποιότητα ζωής [108], εμφάνιση επιπλοκών της νόσου [125] και με θνησιμότητα [25, 126]. Πολλές ακόμη είναι οι μελέτες που εκτίμησαν τους παραπάνω ανθρωπομετρικούς δείκτες για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών με κίρρωση, επιβεβαιώνοντας έτσι την αξία της εφαρμογής τους. Χαρακτηριστικά σε μια μελέτη, εκτιμήθηκε ότι το 25% του δείγματος (n=44) είχε χαμηλές τιμές MAMC (<5ο εκατο.), ποσοστό παρόμοιο με αυτό της δικιάς μας εργασίας [127]. Ωστόσο

σε μια δεύτερη μελέτη (n=58), πάλι εκτιμώντας τον ίδιο δείκτη, υπολογίστηκε ότι το 56% του δείγματος είχε χαμηλή μυϊκή μάζα (<50 εκατ) [128]. Το μεγαλύτερο ποσοστό που παρατηρήθηκε στην τελευταία εργασία, πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι το 41% του δείγματος είχε σοβαρής μορφής κίρρωση (Child Pugh C), καθώς η τιμή του δείκτη MAMC φαίνεται πως μειώνεται στατιστικά σημαντικά, όσο αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου με τα κριτήρια Child Pugh. Ταυτόχρονα, ελάχιστες μελέτες βρέθηκαν να υπολογίζουν το δείκτη MAMA στους κίρρωτικούς ασθενείς. Ενδεικτικά, αναφέρεται σε δύο μελέτες ότι το 38,4% του δείγματος (n=159) και το 79,1% (n=52) ανιχνεύθηκε με χαμηλά επίπεδα MAMA (<5° εκατ.) [123-124]. Οι δύο μελέτες αναδεικνύουν επίσης την αρνητική σχέση του δείκτη με τα κριτήρια Child Pugh και τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ παράλληλα η πρώτη μελέτη είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η μυϊκή μάζα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με ασκίτη. Το τελευταίο ίσως εξηγεί τα υψηλότερα ποσοστά ασθενών με χαμηλή μυϊκή μάζα που παρατηρήθηκαν στις δύο μελέτες σε σχέση με αυτό της παρούσας εργασίας, καθώς το κοινό χαρακτηριστικό τους ήταν ότι το 75,5% και το 65,1% των ασθενών, αντίστοιχα είχε ασκίτη. Όπως αποδεικνύεται από τα πιο πάνω τα αποθέματα μυϊκής μάζας στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα χαμηλά, κάτι που όπως επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία οφείλεται στον συνδυασμό ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης, διαταραχών στην πέψη και στην απορρόφηση και στο διαταραγμένο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών [129].

Χάρης την πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης, που έγκειται στην εφαρμογή των διαγνωστικών κριτηρίων της ESPEN για τη δυσθρεψία και τη σαρκοπενία, ήταν δύσκολο να βρεθούν παρόμοιες μελέτες, για να συγκριθούν τα αποτελέσματα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το 5,1% και το 16,9% του δείγματος, αναγνωρίστηκε με δυσθρεψία και σαρκοπενία, αντίστοιχα. Μελετώντας τη βιβλιογραφία, στις περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με κίρρωση, ο επιπολασμός της σαρκοπενίας υπολογίστηκε με την εφαρμογή της αξονικής τομογραφίας που θεωρείται η Gold standard μέθοδος εκτίμησης της μυϊκής μάζας. Ενδεικτικά αναφέρετε ότι σε τρεις μελέτες (n=142, n=248, n=292) που εφάρμοσαν τη συγκεκριμένη μέθοδο, υπολογίστηκε ότι ο επιπολασμός της σαρκοπενίας στο σύνολο του δείγματος ήταν 41%, 45% και 43%, αντίστοιχα [130-132]. Παρά την αξιοπιστία της συγκεκριμένης μεθόδου αξίζει να αναφερθεί ότι δεν έχουν καθιερωθεί μέχρι στιγμής ειδικές κατωφλικές τιμές για τους κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, εξαιτίας της υψηλής

ακτινοβολίας που εκπέμπει στους ασθενείς καθώς επίσης το υψηλό κόστος που έχει, την καθιστούν δύσκολα εφαρμόσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι εναλλακτικά μπορούν να εκτιμηθούν η μυϊκή μάζα και η λειτουργική ικανότητα των ασθενών χωρίς παρά ταύτα να προτείνονται συγκεκριμένα εργαλεία και κατωφλικές τιμές για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών [133-134]. Συνεπώς, αναδεικνύεται η αξία των διαγνωστικών κριτηρίων της ESPEN καθώς λαμβάνουν υπόψη τόσο τη μυϊκή μάζα όσο και τη λειτουργικότητα των ασθενών. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς είχαν χαμηλή λειτουργική ικανότητα καθώς το 45,8% και το 50,8% του δείγματος είχε χαμηλή μυϊκή δύναμη και φυσική απόδοση όπως αυτές εκτιμήθηκαν με τη χειροδυναμομέτρηση και το εργαλείο SPPB, αντίστοιχα. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η χειροδυναμομέτρηση είναι μια καλή μέθοδος αξιολόγησης της κατάσταση θρέψης καθώς παρατηρήθηκε να ανιχνεύει ακόμα και το 100% των ασθενών με δυσθρεψία, ενώ σε μερικές μελέτες αναφέρεται ότι εντόπισε τον διατροφικό κίνδυνο προτού οι ασθενείς φθάσουν σε προχωρημένο στάδιο δυσθρεψίας. Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης με χειροδυναμομέτρηση σε ασθενείς με κίρρωση, πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη καθώς ενδεχομένως να εμπίπτει σε θετικό σφάλμα. Τέλος, διερευνήθηκαν μελέτες που εκτίμησαν τη φυσική απόδοση ασθενών με κίρρωση, ωστόσο βρέθηκε μόνο μία μελέτη, κατά την οποία το 31% του δείγματος ($n=294$) είχε χαμηλή φυσική απόδοση όπως εκτιμήθηκε με το εργαλείο SPPB [135]. Όπως απορρέει από τα πιο πάνω, αν και ο επιπολασμός της σαρκοπενίας δεν φάνηκε ιδιαίτερα αυξημένος, ωστόσο μεγάλο ποσοστό του δείγματος είχε χαμηλή μυϊκή δύναμη και λειτουργική ικανότητα. Βιολογικά αποδίδεται στην αναστολή της μυϊκής ανάπτυξης εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων μυοστατίνης που προκαλούνται από την έλλειψη ανδρογόνων [40]. Δεύτερος παράγοντας που συμβάλει στην σαρκοπενία της κίρρωσης είναι ο αυξημένος μυϊκός καταβολισμός, εξαιτίας της φλεγμονώδους απόκρισης, της δυσαπορρόφησης και της μειωμένης διαιτητικής πρόσληψη [13, 65].

Τέλος, αναφορικά με τη διαιτητική πρόσληψη η μέση ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη που καταγράφηκε στο σύνολο του δείγματος (20,6 Kcal/Kg και 0.9 γρ./ Kg σωματικού βάρους, αντίστοιχα) ήταν πολύ χαμηλότερες από τις προτεινόμενες για αυτήν την ομάδα ασθενών που ανέρχονται στις 25 - 35 kcal/kg (η χαμηλότερη σύσταση 20 – 25 kcal/kg για ασθενείς με ΔΜΣ > 40) και στα 1,0-1,5 g πρωτεΐνης/kg [136]. Η χαμηλή διαιτητική

πρόσληψη των ασθενών, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, πιθανώς να οφείλεται στην ανορεξία, τα γαστρεντερικά προβλήματα, τη φαρμακευτική αγωγή και τη δυσγευσία που συχνά αντιμετωπίζουν οι κιρρωτικοί ασθενείς [40, 43-44, 49]. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση έναντι εκείνων με μη αντιρροπούμενη, εύρημα που μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στον πρόωρο κορεσμό που βιώνουν οι ασθενείς με ασκίτη, στους συχνά αδικαιολόγητους αυστηρούς διαιτητικούς περιορισμούς που υπόκεινται οι ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια [42]. ή ακόμη και στο γεγονός ότι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι σε πιο βαριά κατάσταση, με περισσότερες νοσηλείες και πιο βαριά κλινική εικόνα που ενδεχομένως επηρεάζει δυσμενώς και τη διαιτητική πρόσληψη. Τέλος, παραδόξως, από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι λιποβαρείς ασθενείς καθώς επίσης οι ασθενείς με δυσθρεψία είχαν μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με τους ασθενείς φυσιολογικού βάρους και καλής κατάστασης θρέψης αντίστοιχα. Οι ασθενείς με προβλήματα θρέψης ενδεχομένως να είχαν λάβει κάποιες διατροφικές οδηγίες από τους ιατρούς τους ή να δέχονται μεγαλύτερη πίεση από το οικογενειακό τους περιβάλλον προκειμένου να αυξήσουν τη διαιτητική τους πρόσληψη γεγονός που οδήγησε στην καταγραφή των συγκεκριμένων ευρημάτων.

Βασικό πλεονεκτήματα της μελέτης είναι ότι εφαρμόστηκε μια λεπτομερής διατροφική αξιολόγηση προκειμένου να συλλεχθούν δεδομένα για διάφορους δείκτες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών. Επιπλέον, προκειμένου να μειωθούν τα σφάλματα κατά τις διαδικασίες ανθρωπομετρίας (μέτρηση βάρους-ύψους, δερματοπτυχές κ.ο.κ.), οι εκτιμήσεις πραγματοποιήθηκαν από εξειδικευμένο διαιτολόγο. Επιπρόσθετα, προτιμήθηκε οι πληροφορίες που αφορούσαν το ιατρικό ιστορικό να ληφθούν από τον υπεύθυνο ιατρό του ασθενούς παρά από τον ίδιο τον ασθενή. Οι μετρήσεις TSF και MAC επηρεάζονται ελάχιστα από μεταβολές στα υγρά του σώματος, που παρουσιάζονται συχνά στον κιρρωτικό πληθυσμό. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι βασικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί. Αρχικά, η μέθοδος DXA που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση σύστασης σώματος, σε περιπτώσεις κατακράτησης ύδατος, οι μετρήσεις επηρεάζονται αρκετά. Ακόμα, σφάλμα υπερεκτίμησης πιθανώς να υπήρξε κατά τον υπολογισμό του ξηρού βάρους καθώς ήταν δύσκολο να εκτιμηθεί η ακριβής ποσότητα του ασκίτικού υγρού και του περιφερικού οιδήματος. Επίσης, κατά την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης πιθανώς να

υπήρξε υποκαταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης εξαιτίας του σφάλματος ανάκλησης, ενώ και οι πνευματικές διαταραχές που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια ίσως να ενίσχυσαν το σφάλμα ανάκλησης σε κάποιους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και να δυσκόλεψαν την πραγματοποίηση της χειροδυναμομέτρησης.

Εν κατακλείδι, καθώς η συχνότητα των δυσθρεπτικών συνδρόμων στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα αυξημένη δεν θα πρέπει να υποτιμάται η διατροφική τους αξιολόγηση. Παρατηρήθηκε ακόμα, ότι ανάλογα με το εργαλείο εκτίμησης της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, ο επιπολασμός της δυσθρεψίας διέφερε αρκετά. Συνεπώς, αναδεικνύεται η ανάγκη θέσπισης διαγνωστικών κριτηρίων με κατάλληλες κατωφλικές τιμές για την ανίχνευση δυσθρεψίας και σαρκοπενίας στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση πρέπει να γίνεται έγκαιρα καθώς έχει αποδειχθεί ότι από το προ-κλινικό κιάλας στάδιο της νόσου οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραγμένη κατάσταση θρέψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cederholm, T., et al., *ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition*. Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 49-64.
2. Χ.Μουτσόπουλος, ed. *Παθοφυσιολογία* ed. I.Damjanov. 2009, Επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.: Αθήνα. 405-455.
3. Γοργούλης, Β., ed. *Ιστολογία με στοιχεία κυτταρικής βιολογίας, Εισαγωγή στην Ιστοπαθολογία*. 3rd ed., ed. L.Abraham. 2013, Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ: Λευκωσία. 622-631.
4. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-61.
5. Maiwall, K.S.e.R., *Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies*. World Gastroenterology Organisation.
6. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data*. J Hepatol, 2013. **58**(3): p. 593-608.
7. Schuppan, D. and N.H. Afdhal, *Liver cirrhosis*. Lancet, 2008. **371**(9615): p. 838-51.
8. ΦΡΑΝΚ, Ν., ed. *ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ*. 2015, ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
9. Elia, M., *Guidelines for the Detection and Management of Malnutrition. A report by the Malnutrition Advisory Group, a standing committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*. Malnutrition Advisory Group, 2000.
10. White, J.V., et al., *Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012. **36**(3): p. 275-83.
11. Jensen, G.L., et al., *Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee*. Clin Nutr, 2010. **29**(2): p. 151-3.
12. Franceschi, C., et al., *Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **908**: p. 244-54.
13. Evans, W.J., et al., *Cachexia: a new definition*. Clin Nutr, 2008. **27**(6): p. 793-9.
14. Blum, D., et al., *Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **80**(1): p. 114-44.
15. Roy, M., P. Gaudreau, and H. Payette, *A scoping review of anorexia of aging correlates and their relevance to population health interventions*. Appetite, 2016. **105**: p. 688-99.
16. Cederholm, T., et al., *Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement*. Clin Nutr, 2015. **34**(3): p. 335-40.
17. Cruz-Jentoft, A.J., 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): p. 412-23.
18. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. **13**(1): p. 1-7.
19. Biolo, G., T. Cederholm, and M. Muscaritoli, *Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia*. Clin Nutr, 2014. **33**(5): p. 737-48.
20. Freeman, R.B., Jr., et al., *The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy*. Liver Transpl, 2002. **8**(9): p. 851-8.

21. Levine, J.A. and M.Y. Morgan, *Weighed dietary intakes in patients with chronic liver disease*. Nutrition, 1996. **12**(6): p. 430-5.
22. Tsiaousi, E.T., et al., *Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(4): p. 527-33.
23. Hirsch, S., et al., *Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses*. J Am Coll Nutr, 1999. **18**(5): p. 434-41.
24. Tai, M.L., et al., *Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis*. Nutr J, 2010. **9**: p. 27.
25. Montano-Loza, A.J., *Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(25): p. 8061-71.
26. Figueiredo, F.A., R. De Mello Perez, and M. Kondo, *Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. **20**(2): p. 209-16.
27. Scaglione, S., et al., *The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study*. J Clin Gastroenterol, 2015. **49**(8): p. 690-6.
28. Montano-Loza, A.J., *Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation*. Liver Transpl, 2014. **20**(11): p. 1424.
29. Hanai, T., et al., *Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis*. Nutrition, 2015. **31**(1): p. 193-9.
30. Sinclair, M., et al., *Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications*. J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(2): p. 244-51.
31. Bryant, R.V., et al., *Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(9): p. 895-906.
32. Hiraoka, A., et al., *Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation*. J Gastroenterol, 2015. **50**(12): p. 1206-13.
33. Badley, B.W., et al., *Diminished micellar phase lipid in patients with chronic nonalcoholic liver disease and steatorrhea*. Gastroenterology, 1970. **58**(6): p. 781-9.
34. Cabre, E., et al., *Absorption and transport of dietary long-chain fatty acids in cirrhosis: a stable-isotope-tracing study*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(3): p. 692-701.
35. Muller, M.J., et al., *Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state*. Hepatology, 1992. **15**(5): p. 782-94.
36. Pace, A., et al., *Pancreas and liver injury are associated in individuals with increased alcohol consumption*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(11): p. 1241-6.
37. Ruiz-del-Arbol, L., et al., *Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis*. Hepatology, 2003. **38**(5): p. 1210-8.
38. Dudrick, S.J. and S.M. Kavic, *Hepatobiliary nutrition: history and future*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002. **9**(4): p. 459-68.
39. Quigley, E.M., C. Stanton, and E.F. Murphy, *The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications*. J Hepatol, 2013. **58**(5): p. 1020-7.
40. White, T.A. and N.K. LeBrasseur, *Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review*. Gerontology, 2014. **60**(4): p. 289-93.
41. Siriett, V., et al., *Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia*. Mol Ther, 2007. **15**(8): p. 1463-70.

42. Kalaitzakis, E., et al., *Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: correlations with energy intake and resting energy expenditure*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(3): p. 808-15.
43. Peng, S., et al., *Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(5): p. 1257-66.
44. Marchesini, G., et al., *Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(5): p. 2136-41.
45. Johnson, T.M., et al., *Nutrition assessment and management in advanced liver disease*. Nutr Clin Pract, 2013. **28**(1): p. 15-29.
46. de la Vega, M.J., et al., *High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*. Alcohol, 2001. **25**(2): p. 59-67.
47. Bergheim, I., et al., *Nutritional deficiencies in German middle-class male alcohol consumers: relation to dietary intake and severity of liver disease*. Eur J Clin Nutr, 2003. **57**(3): p. 431-8.
48. Takahashi, H., et al., *Fasting plasma ghrelin levels reflect malnutrition state in patients with liver cirrhosis*. Hepatol Res, 2006. **34**(2): p. 117-23.
49. Kugelman, M., *Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients*. J Am Coll Nutr, 2000. **19**(1): p. 13-5.
50. Hoeper, M.M., M.J. Krowka, and C.P. Strassburg, *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome*. Lancet, 2004. **363**(9419): p. 1461-8.
51. Phillips, J.R., et al., *Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(9): p. 2745-50.
52. Madden, A.M., W. Bradbury, and M.Y. Morgan, *Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences*. Hepatology, 1997. **26**(1): p. 40-8.
53. Romiti, A., et al., *Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis*. Ital J Gastroenterol, 1990. **22**(3): p. 118-23.
54. Dolz, C., et al., *Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis*. Gastroenterology, 1991. **100**(3): p. 738-44.
55. Chen, W.J. and Y.C. Chung, *Energy expenditure in patients with hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1994. **73**(3): p. 590-5.
56. Braillon, A., et al., *Plasma catecholamine concentrations are a reliable index of sympathetic vascular tone in patients with cirrhosis*. Hepatology, 1992. **15**(1): p. 58-62.
57. Braillon, A., et al., *Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis*. Gut, 1986. **27**(10): p. 1204-9.
58. Riggio, O., et al., *Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis*. Clin Nutr, 2003. **22**(6): p. 553-9.
59. Cardenas, A., *Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(2): p. 460-7.
60. Kalaitzakis, E., et al., *Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life*. Scand J Gastroenterol, 2006. **41**(12): p. 1464-72.
61. Nishikawa, H. and Y. Osaki, *Non-B, non-C hepatocellular carcinoma (Review)*. Int J Oncol, 2013. **43**(5): p. 1333-42.

62. Kalaitzakis, E., et al., *Gastrointestinal symptoms in patients with cirrhosis: a longitudinal study before and after liver transplantation*. Scand J Gastroenterol, 2013. **48**(11): p. 1308-16.
63. Owen, O.E., et al., *Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis*. J Clin Invest, 1981. **68**(1): p. 240-52.
64. Merli, M., et al., *Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation*. Hepatology, 1999. **30**(3): p. 649-54.
65. Sinclair, M., et al., *Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions*. Aliment Pharmacol Ther, 2016. **43**(7): p. 765-77.
66. Tsien, C., et al., *Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis*. Hepatology, 2015. **61**(6): p. 2018-29.
67. Das, A., et al., *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(5): p. 531-5.
68. Kovacheva, E.L., et al., *Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways*. Endocrinology, 2010. **151**(2): p. 628-38.
69. Ibebunjo, C., et al., *Voluntary running, skeletal muscle gene expression, and signaling inversely regulated by orchidectomy and testosterone replacement*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. **300**(2): p. E327-40.
70. Handelsman, D.J., et al., *Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **43**(3): p. 331-7.
71. Grossmann, M., et al., *Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease*. Clin Endocrinol (Oxf), 2012. **77**(2): p. 323-8.
72. Tilg, H., et al., *Serum levels of cytokines in chronic liver diseases*. Gastroenterology, 1992. **103**(1): p. 264-74.
73. Lin, S.Y., et al., *Activation of ubiquitin-proteasome pathway is involved in skeletal muscle wasting in a rat model with biliary cirrhosis: potential role of TNF-alpha*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**(3): p. E493-501.
74. Aqel, B.A., et al., *Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(11): p. 1095-100.
75. Sam, J. and G.C. Nguyen, *Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension*. Liver Int, 2009. **29**(9): p. 1396-402.
76. Mendenhall, C., et al., *Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies*. Alcohol Clin Exp Res, 1995. **19**(3): p. 635-41.
77. Huisman, E.J., et al., *Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(11): p. 982-9.
78. Merli, M., et al., *Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery*. Nutrition, 2002. **18**(11-12): p. 978-86.
79. Millwala, F., G.C. Nguyen, and P.J. Thuluvath, *Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(30): p. 4056-63.
80. Alvares-da-Silva, M.R. and T. Reverbel da Silveira, *Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing*

- malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients.* Nutrition, 2005. **21**(2): p. 113-7.
81. Roongpisuthipong, C., et al., *Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis.* Nutrition, 2001. **17**(9): p. 761-5.
 82. O'Keefe, S.J., et al., *Malnutrition and immuno-incompetence in patients with liver disease.* Lancet, 1980. **2**(8195 pt 1): p. 615-7.
 83. Caly, W.R., et al., *Different degrees of malnutrition and immunological alterations according to the aetiology of cirrhosis: a prospective and sequential study.* Nutr J, 2003. **2**: p. 10.
 84. Ferenci, P., *Hepatic encephalopathy.* Gastroenterol Rep (Oxf), 2017. **5**(2): p. 138-147.
 85. Merli, M., et al., *Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study.* Metab Brain Dis, 2013. **28**(2): p. 281-4.
 86. Thompson, J.S., et al., *Adequate diet prevents hepatic coma in dogs with Eck fistulas.* Surg Gynecol Obstet, 1986. **162**(2): p. 126-30.
 87. Selberg, O., et al., *Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients.* Hepatology, 1997. **25**(3): p. 652-7.
 88. Harrison, J., J. McKiernan, and J.M. Neuberger, *A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation.* Transpl Int, 1997. **10**(5): p. 369-74.
 89. Pikul, J., et al., *Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients.* Transplantation, 1994. **57**(3): p. 469-72.
 90. Stephenson, G.R., et al., *Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation.* Transplantation, 2001. **72**(4): p. 666-70.
 91. de Luis, D.A., et al., *Nutritional assessment: predictive variables at hospital admission related with length of stay.* Ann Nutr Metab, 2006. **50**(4): p. 394-8.
 92. Figueiredo, F.A., et al., *Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease.* Liver Transpl, 2000. **6**(5): p. 575-81.
 93. Shahid, M., et al., *Nutritional markers in liver allograft recipients.* Transplantation, 2005. **79**(3): p. 359-62.
 94. Miki, C., et al., *Energy storage and cytokine response in patients undergoing liver transplantation.* Cytokine, 1999. **11**(3): p. 244-8.
 95. Hasse, J.M., et al., *Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995. **19**(6): p. 437-43.
 96. Reilly, J., et al., *Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1990. **14**(4): p. 386-91.
 97. Adams, D.H., et al., *Neurological complications following liver transplantation.* Lancet, 1987. **1**(8539): p. 949-51.
 98. Stein, D.P., et al., *Neurological complications following liver transplantation.* Ann Neurol, 1992. **31**(6): p. 644-9.
 99. Stracciari, A. and M. Guarino, *Neuropsychiatric complications of liver transplantation.* Metab Brain Dis, 2001. **16**(1-2): p. 3-11.
 100. de Brabander, C., et al., *Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogenic bone marrow transplantation from alternative donors.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(1): p. 36-40.

101. de Groen, P.C., et al., *Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol*. N Engl J Med, 1987. **317**(14): p. 861-6.
102. Pujol, A., et al., *Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation*. Neurology, 1994. **44**(7): p. 1226-30.
103. Saner, F., et al., *Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation*. J Neurol, 2006. **253**(5): p. 612-7.
104. Saner, F.H., et al., *Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor?* J Neurol, 2010. **257**(2): p. 253-8.
105. Vogt, D.P., et al., *Neurologic complications of liver transplantation*. Transplantation, 1988. **45**(6): p. 1057-61.
106. Meza-Junco, J., et al., *Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. J Clin Gastroenterol, 2013. **47**(10): p. 861-70.
107. Periyalwar, P. and S. Dasarathy, *Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses*. Clin Liver Dis, 2012. **16**(1): p. 95-131.
108. Shiraki, M., et al., *Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011*. Hepatol Res, 2013. **43**(2): p. 106-12.
109. Morgan, T.R., T. Moritz, and C. Mendenhall, *Nutritional therapy for alcoholic hepatitis. VA Cooperative 275 Study Group*. Gastroenterology, 1992. **103**(1): p. 357-9.
110. Tolonen, H., et al, *Recommendations for the Health Examination Surveys in Europe, Helsinki: National Public Health Institute of Finland*. Report No.: B21/2008, 2008.
111. Survey, N.N.H.a.N.E., *Anthropometry procedures manual*. 2004(3): p. 21-23.
112. Garrow, J.S.a.J.W., *Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness*. Int J Obes, 1985. **9**(2): p. 147-53.
113. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. **916**: p. i-viii, 1-149, backcover.
114. Frisancho, A.R., *New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(11): p. 2540-5.
115. Jones, J.M., *Reliability of nutritional screening and assessment tools*. Nutrition, 2004. **20**(3): p. 307-11.
116. Bishop, C.W., P.E. Bowen, and S.J. Ritchey, *Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(11): p. 2530-9.
117. Roberts, H.C., et al., *A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach*. Age Ageing, 2011. **40**(4): p. 423-9.
118. Guralnik, J.M., et al., *A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission*. J Gerontol, 1994. **49**(2): p. M85-94.
119. O'Neil, C.E., et al., *The role of breakfast in health: definition and criteria for a quality breakfast*. J Acad Nutr Diet, 2014. **114**(12 Suppl): p. S8-S26.
120. Campillo, B., J.P. Richardet, and P.N. Bories, *Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis*. Gastroenterol Clin Biol, 2006. **30**(10): p. 1137-43.
121. Fernandes, S.A., et al., *Nutritional assessment in patients with cirrhosis*. Arq Gastroenterol, 2012. **49**(1): p. 19-27.
122. Braganca, A.C. and M.R. Alvares-da-Silva, *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver*

- transplantation: the utility of oral glucose tolerance test.* Arq Gastroenterol, 2010. **47**(1): p. 22-7.
123. Ferreira, L.G., et al., *Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation.* Clin Transplant, 2011. **25**(2): p. 248-54.
 124. Vulcano, D.S., M.A. Carvalhaes, and A. Bakonyi Neto, *Evaluation of nutritional indicators and body composition in patients with advanced liver disease enrolled for liver transplantation.* Acta Cir Bras, 2013. **28**(10): p. 733-9.
 125. Maharshi, S., B.C. Sharma, and S. Srivastava, *Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality.* J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30**(10): p. 1507-13.
 126. Alberino, F., et al., *Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis.* Nutrition, 2001. **17**(6): p. 445-50.
 127. Houissa, F., et al., *Evaluation of nutritional status in patients with liver cirrhosis.* Tunis Med, 2010. **88**(2): p. 76-9.
 128. de Paula, T.P., A. Ramalho, and V.B. Braulio, *The effectiveness of relative dose response to retinol intake as an evaluation of vitamin A status of cirrhotic patients.* J Hum Nutr Diet, 2010. **23**(6): p. 583-9.
 129. Bemeur, C., P. Desjardins, and R.F. Butterworth, *Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure.* J Nutr Metab, 2010. **2010**: p. 489823.
 130. Tandon, P., et al., *Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value.* Liver Transpl, 2012. **18**(10): p. 1209-16.
 131. Montano-Loza, A.J., et al., *Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation.* Liver Transpl, 2014. **20**(6): p. 640-8.
 132. Montano-Loza, A.J., et al., *Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016. **7**(2): p. 126-35.
 133. Montano-Loza, A.J., et al., *Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(2): p. 166-73, 173 e1.
 134. Giusto, M., et al., *Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015. **27**(3): p. 328-34.
 135. Lai, J.C., et al., *Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates.* Am J Transplant, 2014. **14**(8): p. 1870-9.
 136. Amodio, P., et al., *The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus.* Hepatology, 2013. **58**(1): p. 325-36.



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ: 210-9549110-17, FAX: 210-9577050

ΚΩΔΙΚΟΣ

ΕΝΤΥΠΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Εγώ, ο/η

- Δηλώνω τη συγκατάθεσή μου για τη συμμετοχή μου στην ερευνητική μελέτη με τίτλο: «Μελέτη εκτίμησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με κίρρωση ήπατος» με επιστημονική υπεύθυνη την κα Μερóπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.
- Έχω ενημερωθεί επαρκώς για το σκοπό και τη φύση της μελέτης
- Κατανώ ότι πριν από τη συμμετοχή μου στην έρευνα θα ενημερωθώ επαρκώς για το σκοπό και τη διαδικασία της μελέτης, στο πλαίσιο της οποίας παράλληλα με τις προβλεπόμενες εξετάσεις μου στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» (υπεύθυνος ιατρός κλινικού προγράμματος: Δρ. Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης) θα μου ζητηθεί να συμπληρώσω ερωτηματολόγια σχετικά με τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά μου, τις διατροφικές μου συνήθειες, τη φυσική μου δραστηριότητα, κ.ά.
- Γνωρίζω όλες οι διαδικασίες θα γίνουν από εξειδικευμένο προσωπικό και δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος για την υγεία μου από τη συμμετοχή μου στη μελέτη.
- Έχω ενημερωθεί πλήρως για τις διαδικασίες που περιλαμβάνονται στη μελέτη και γνωρίζω πως, εάν το επιθυμώ, μπορώ να λάβω περισσότερες πληροφορίες για τις παραμέτρους που θα αξιολογηθούν και τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν.
- Κατανώ πως οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τα αποτελέσματα των μετρήσεων που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, θα παραμείνουν απόρρητα και θα χρησιμοποιηθούν από τους ερευνητές ανώνυμα για τους ερευνητικούς σκοπούς.
- Διατηρώ το δικαίωμα να διακόψω ανά πάσα στιγμή τη συμμετοχή μου στη μελέτη.

Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Ημερομηνία: / / 201.....

Ο εθελοντής

Ο ερευνητής

Παράρτημα 2. Φόρμα ανάκλησης 24ώρου

Όνοματεπώνυμο:

Ημερομηνία:

Κωδικός:

Ποια ημέρα της εβδομάδας καταγράφεται:

Δευτέρα: ☐ Τρίτη: ☐ Τετάρτη: ☐ Πέμπτη: ☐ Παρασκευή: ☐ Σάββατο: ☐ Κυριακή: ☐

Ήταν η ημέρα τυπική; ΝΑΙ ΟΧΙ

1^η ανάκληση: 2^η ανάκληση: 3^η ανάκληση:

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ώρου

ΩΡΑ	ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ

