

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Vnitřní nemoci

Sarkopenie jako prediktivní faktor pro přežívání po transjugulární intrahepatální portosystémové spojení (TIPS)

Sarcopenia as a Predictive Factor for Survival after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt insertion (TIPS)

MUDr. Štěpán Šembera

Školitel: prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

Hradec Králové, 2020

Doktorand:

MUDr. Štěpán Šembera

Pracoviště: II. interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Katedra interních oborů, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Typ doktorského studia: kombinované

Studijní program: vnitřní nemoci

Téma disertační práce: Sarkopenie jako prediktivní faktor pro přežívání po transjugulární intrahepatální portosystémové spojení (TIPS).

Školitel: prof.MUDr. Petr Hůlek, CSc.
II. interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Katedra interních oborů, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Zahájení práce: září 2012

Ukončení práce: červen 2020

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2020

Jméno, příjmení a podpis autora

Štěpán Šembera

Poděkování

Děkuji zde profesoru Petru Hůlkovi za to, že je mým školitelem po celou dobu a v každém směru mého postgraduálního vzdělání.

Děkuji kolegům z Radiologické kliniky FNHK za spolupráci při péči o nemocné podstupující TIPS a za pomoc na této disertační práci.

Děkuji kolegům z II. Interní gastroenterologické kliniky FNHK za veškerou podporu a spolupráci na tomto výzkumu.

Děkuji magistru Ondřeji Slavičkovi, Ph.D. za pomoc se statistickým zpracováním dat.

Štěpán Šembera

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:	7
SOUHRN	9
SUMMARY	11
1 ÚVOD	13
1.1 PROGNÓZA A PROGNOSTICKÉ MODELY V MEDICÍNĚ	13
1.2 PROGNOSTICKÉ MODELY V HEPATOLOGII	17
1.2.1 Child-Pugh skóre	17
1.2.2 MELD skóre.....	20
1.2.3 Další skórovací systémy v hepatologii.....	22
1.3 TIPS (TRANSJUGULÁRNÍ INTRAHEPATICKÁ PORTOSYSTÉMOVÁ ZKRATKA).....	24
1.3.1 Úvod.....	24
1.3.2 Technika zavedení TIPS.....	24
1.3.3 Indikace TIPS.....	25
1.3.4 Kontraindikace TIPS.....	26
1.3.5 Přežívání nemocných po TIPS	27
1.3.6 Dalšími faktory ovlivňující přežívání nemocných po TIPS	29
1.4 VÝŽIVA A JATERNÍ CIRHÓZA	31
1.4.1 Výživa obecně	31
1.4.2 Příčiny malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou	31
1.4.3 Definice malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou	32
1.4.4 Vývoj sarkopenie.....	33
1.4.5 Měření stavu nutrice u nemocných s jaterní cirhózou	34
2 CÍL PRÁCE	36
3 METODIKA	37
4 VÝSLEDKY	41
5 DISKUZE	89
5.1 SOUHRN VÝSLEDKŮ.....	89
5.2 POROVNÁNÍ VÝSLEDKŮ S JINÝMI STUDIEMI	92
5.3 VZTAH MEZI PŘEŽÍVÁNÍM NEMOCNÝCH PO TIPS A SARKOPENÍ	95
5.4 LIMITACE PRÁCE	96
5.5 PŘÍNOS VÝSLEDKŮ	97
6 ZÁVĚR	99
REFERENCE	100

Seznam použitých zkratk:

APRI	Index poměru AST a počtu trombocytů z anglického AST to Platelet Ratio Index
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alanin aminotransferáza
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Americká společnost parenterální a enterální výživy
AST	Aspartát aminotransferáza
AUC	Plocha pod křivkou z anglického Area Under the Curve
BMI	Index tělesné hmotnosti z anglického Body Mass Index,
CPS	Child - Pugh skóre
DEXA	Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie z anglického Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ELF	Rozšířené skóre jaterní fibrózy z anglického Enhanced Liver Fibrosis score
ESPEN	The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Evropská společnost pro klinickou výživu a metabolismus
FFMI	Index beztukové tělesné hmotnosti z anglického Fat Free Mass Index
FIB-4	Index fibrózy 4 z anglického Fibrosis-4 index
GGT	Gama-glutamyl transferáza
HCC	Hepatocelulární karcinom z anglického Hepatocellular Carcinoma
HCV	Virus hepatitidy C z anglického Hepatitis C Virus
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr z anglického International Normalized Ratio
IQR	Mezikvartilový rozdíl z anglického Interquartil Range
JIP	Jednotka intenzivní péče
\log_e	Logaritmus o přirozeném základu
mDF	Modifikovaná diskriminanční funkce
MELD	Model pro konečné stadium chronického jaterního onemocnění z anglického Model for Endstage Liver Disease
NAFLD	Nealkoholová tuková choroba jater z anglického NonAlcoholic Faty Liver Disease

PMI	Index bederního svalu z anglického Psoas Muscle Index
PRK	Indikace k TIPS prevence recidivy krvácení
RA	Indikace k TIPS léčba refrakterního ascitu
RFH-NPT	Nutriční klasifikační nástroj nemocnice Royal Free z anglického The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool
RNA	Ribonukleová kyselina z anglického Ribonucleic Acid
ROC	Operační charakteristika přijímače z anglického Receiver Operating Characteristic
SD	Směrodatná odchylka z anglického Standard Deviation
SMI	Index kosterního svalstva z anglického Skeletal Muscle Index
TIPS	Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka
TNF- α	Tumor nekrotizující faktor alfa
UNOS	United Network of Organ Sharing, Organizace UNOS (Společná síť pro sdílení orgánů)
URG	Indikace k TIPS léčba akutního krvácení
UZ	Ultrazvuk

Souhrn

Úvod: Predikce v medicíně, která nejčastěji představuje odhad vývoje daného onemocnění, je jedním ze základních nástrojů lékaře. V oboru hepatologie je prognóza nemocného s jaterní cirhózou zvlášť důležitá. Tak jako v jiných případech pomáhá lépe se rozhodnout o správné léčbě nemocného. Navíc však, pokud je indikována jaterní transplantace, pomáhá zařadit nemocného správně na čekací listinu dle naléhavosti onemocnění. Hodnocení přežívání nemocných po transjugulární intrahepatální portosystémové spojení (TIPS) pomocí MELD skóre (Model for Endstage Liver Disease) dalo hepatologii univerzální a doposud nejspolehlivější nástroj pro hodnocení pokročilosti chronického jaterního onemocnění a to nejenom ve vztahu k TIPS. V současné dekádě je široce diskutován význam sarkopenie pro nemocné s jaterní cirhózou.

Cílem této práce je zhodnotit vliv sarkopenie na přežívání nemocných po TIPS.

Metodika: jedná se o retrospektivní analýzu přežívání všech nemocných s jaterní cirhózou, kteří podstoupili TIPS v jedné instituci během let 2006 – 2019. Sarkopenie byla určena pomocí objemu definované části musculus psoas.

Výsledky: v práci bylo hodnoceno 207 nemocných, 139 mužů a 68 žen s průměrným věkem 58 let. TIPS byl indikován k léčbě ascitu v 110 případech, k prevenci recidivy variceálního krvácení v 46 případech a k léčbě akutního variceálního krvácení v 39 případech. Průměrné MELD skóre bylo v době zavedení TIPS 15,2 bodů. Průměrný objem m. psoas ve sledovaném rozsahu byl 91 cm³, 69 cm³ u žen a 102 cm³ u mužů. Objem m. psoas lépe koreluje s tělesnou hmotností a povrchem těla než s tělesnou výškou, a dále lépe u mužů, než u žen. Objem m. psoas dělený tělesným povrchem po logaritmické transformaci je dle Coxovy regresní analýzy statisticky významný prognostický faktor přežívání nemocných po zavedení TIPS. Přežívání ve 3. a 12. měsíci po zavedení TIPS je dle log-rank testu signifikantně horší u nemocných se sarkopenií určenou dle 25. percentilu objemu m. psoas. Sarkopenie je významným faktorem pro přežívání zejména u nemocných indikovaných k TIPS k léčbě akutního variceálního krvácení.

Diskuze a závěr: objem m. psoas koreluje lépe s tělesným povrchem než s tělesnou výškou. Objem m. psoas je prediktivním faktorem přežívání nemocných podstupujících TIPS. Sarkopenie vycházející z hodnoty objemu m. psoas pod 25. percentilem ve sledované skupině

je faktorem, který je asociován s horším přežíváním po zavedení TIPS, zejména u nemocných indikovaných k TIPS k léčbě akutního variceálního krvácení.

Summary

Introduction: Prediction in medicine most often represents an estimate of the outcome of a particular disease and is one of the basic tools of a physician. In the field of hepatology, the prognosis of a patient with liver cirrhosis is extraordinarily important. As in other cases, it helps to make a better decision about the right patient management. In cases where liver transplantation is indicated, it helps to place the patient correctly on the waiting list according to the urgency of the disease. Assessing the survival of patients after the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using the MELD score (Model for End stage Liver Disease) has given to hepatology the universal and most reliable tool to assess the progression of chronic liver disease, not limited TIPS circumstances. The importance of sarcopenia for patients with liver cirrhosis has been widely discussed in the current decade. This work aims to evaluate the effect of sarcopenia on the survival of patients after TIPS.

Methodology: This is a retrospective analysis of the survival of all patients with liver cirrhosis who underwent TIPS in one institution during the years 2006 - 2019. Sarcopenia was determined using the volume of a defined part of the psoas muscle.

Results: 207 patients, 139 men and 68 women with an average age of 58 years were evaluated. Indications for TIPS included; treatment of ascites in 110 cases, prevention of variceal bleeding recurrence in 46 cases and the treatment of acute variceal bleeding in 39 cases. The average MELD score was 15.2 points at the time of the TIPS. The mean volume of the psoas muscle in the observed range was 91 cm³, 69 cm³ in women and 102 cm³ in men. The volume of psoas muscle correlates better with body weight and body surface than with body height, and also better in women than in men. According to Cox regression analysis, the volume of psoas muscle divided by body surface area after logarithmic transformation is a statistically significant prognostic factor for the survival of patients after the introduction of TIPS. Three and 12-month survival after the TIPS is significantly worse according to the log-rank test in patients with sarcopenia determined according to the 25th percentile of psoas muscle volume. Sarcopenia is an important factor for survival, especially in patients indicated for TIPS for the treatment of acute variceal bleeding.

Discussion and conclusion: The volume of psoas muscle correlates better with body surface area than with body height. The volume of the psoas muscle is a predictive factor for the

survival of patients undergoing TIPS. Sarcopenia based on psoas muscle volume value below the 25th percentile in the study group is a factor associated with worse survival after TIPS, especially in patients, indicated to TIPS for the treatment of acute variceal bleeding.

1 Úvod

1.1 Prognóza a prognostické modely v medicíně

Prognóza je, s nadsázkou řečeno, předpověď budoucnosti. Odborněji řekneme, že se jedná o odhad pravděpodobnosti určitého výsledku. Předpovídání budoucnosti může být pouhým hádáním, avšak odhadnout pravděpodobnost budoucího výsledku za pomoci znalosti fungování daného děje a parametrů, které mají na výsledek vliv, je, z hlediska vědeckého, stanovování prognózy. Matematik toto označí za počítání pravděpodobnosti. Ony parametry, které mají vliv na výsledek, označujeme za prognostické faktory. Mohou jimi být výsledky laboratorních měření, stadia onemocnění, komorbidity, věk, pohlaví atd. Kombinací více prognostických faktorů pomocí systému, který přiřazuje jednotlivým faktorům různou důležitost, říkáme prognostický model.

Prognóza je nedílnou součástí medicíny. Užíváme jí každý den: při sdělování odhadovaného dožití v případě těžkého onemocnění, při rozhodování mezi konzervativním a chirurgickým postupem, při zařazování na čekací listinu transplantace orgánů, při určování maximálního rozsahu péče atd. Určit prognózu je v některých případech jednoduché, odhadujeme-li například přežívání jinak zdravého jedince s lehkou akutní pankreatitidou nebo naopak nemocného s generalizovaným adenokarcinomem pankreatu. V těchto případech je prognóza všeobecnou medicínskou znalostí. Naopak odhadnout délku přežití nemocného s jaterní cirhózou bez bližší znalosti jeho stavu, například výsledků laboratorních měření a podrobnostech o případných komplikacích jaterní cirhózy, je úkon nelehký. Predikci však neomezujeme pouze na pravděpodobnost přežití určitého onemocnění při dané léčbě, predikovat lze takřka vše. Můžeme odhadovat efektivitu screeningového programu, diagnostických testů, predikci užijí organizátoři zdravotní péče při posuzování nákladů na péči při chodu ambulance, oddělení, nemocnice, kliniky atd. Zdravotníci nejsou jediní, kteří využijí prognózu, i pacienti mohou dle prognózy své nemoci dělat důležitá rozhodnutí, například plánovat dlouhodobou budoucnost [1–4].

Skutečností, že předpovídání budoucnosti je v medicíně opravdu živé téma, odpovídá i počet odkazů, které nám vyhledá server PubMed při zadání výrazů „Prediction model” nebo „Prognostic model”. V roce 2017 to dohromady bylo 9399 studií, kdežto před 10 lety 2882,

což představuje více jak 3násobný nárůst. Celkový počet studií na PubMedu setrvale roste, nicméně procentuální zastoupení těchto studií mezi všemi stouplo, a to o 1,75násobek mezi lety 2006 a 2016.

Tvorba modelu a validace:

Jednoduchou ukázkou tvorby prediktivního modelu je APRI skóre (aspartate aminotransferase to platelet count ratio index, index poměru aspartát aminotransferázy ku počtu trombocytů). Jeho cílem je vyhledat ve skupině nemocných s chronickou virovou hepatitidou C pacienty s významnou jaterní fibrotizací nebo s jaterní cirhózou, a naopak nemocné bez významné jaterní fibrózy. K tomu jsou použity snadno dostupná laboratorní vyšetření a cílem je snížit počet dispenzárních biopsií. Autoři studie u definovaného souboru nemocných získali sledovaná data, tedy výsledek biopsie jater hodnotící fibrózu pomocí Ischakova skóre, věk, pohlaví, etnikum, historii pití alkoholu, způsobu získání viru hepatitidy C, věk v době nákazy, dobu trvání onemocnění, genotyp viru, titr HCV-RNA v krvi, počet bílých krvinek, počet trombocytů, INR, bilirubin, albumin, ALT, AST, ALP, poměr AST/ALT, která jednotlivě porovnávala vůči Ischakovu skóre univariantní analýzou a vyhledávaly ty z proměnných, které s mírou fibrózy souvisejí, jedná se o získání viru při injekční aplikaci drog, počet bílých krvinek, počet trombocytů, INR, ALT, AST, ALP, poměr AST/ALT. Tyto proměnné následně podrobili analýze, při které se projeví vzájemná závislost jednotlivých proměnných a určí se pouze ty, které souvisí s mírou fibrózy přímo, jedná se o takzvanou multivariantní analýzu. Při té se zjistilo, že pouze počet trombocytů, AST a ALP jsou nezávislými prediktory množství vaziva v játrech. Následně autoři testovali vzájemné kombinace těchto faktorů a sledovali míru shody se změřeným Ischakovským stupněm fibrózy, přičemž zjistili, že mezi kombinacemi jako nejjednodušší, a přitom obdobně dobře korelující s fibrózou je kombinace počtu trombocytů a AST. Dalším krokem byla interní validace, to znamená, že autoři nově získanou znalost o provázanosti mezi aktivitou AST a počtem trombocytů na jedné straně a stupněm fibrózy jater na straně druhé použili na soubor jiných nemocných se stejnými vlastnostmi a sledovali, jestli bude AST a trombocytémi předvídat míru fibrózy stejně jako v původní skupině. Interní validace potvrdila platnost vztahu. Jelikož aktivita AST korelovala s Ischakovým skóre pozitivně, tedy vyšší AST byla častěji u vyššího stupně fibrózy a naopak počet trombocytů koreloval s Ischakovým skóre negativně, rozhodli se autoři potencovat efekt prediktivních faktorů jejich vzájemným logickým dělením (AST/počet trombocytů), který nazvaly APRI. Pro zpřístupnění daného modelu běžné klinické praxe je nutné stanovit prahové hodnoty, takzvané

cut-off hodnoty podle anglického cut-off points, které nám říkají při které hodnotě APRI se s největší pravděpodobností jedná o nemocného bez významné fibrózy nebo naopak s významnou fibrózou. Stanovení jedné prahové hodnoty není výhodné, protože nemocní, kteří by se této hodnotě blížili, by měli výsledek APRI vůči skutečnosti často falešně negativní nebo falešně pozitivní. Proto jsou stanoveny hodnoty dvě – nižší ($APRI < 0,5$), která u nemocného vylučuje významnou fibrózu, a vyšší ($APRI > 1,5$), kde je naopak významná fibróza pravděpodobná. Hodnoty mezi 0,5 a 1,5 jsou v šedé zóně a u nich nám APRI skóre nepomůže určit pravděpodobnost přítomnosti vazivovatění jater. Ke stanovení těchto prahových cut-off hodnot nám slouží ROC analýza (z anglického Receiver Operating Characteristic). Tato metoda hodnotí výkonnost daného testu, v tomto případě APRI, oproti zlatému standardu, tedy histologii, pomocí stanovení počtu falešně pozitivních a negativních a správně pozitivních a negativních výsledků, kdy se nakonec určí senzitivita a specificita pro dané mezní hodnoty (cut-off points). V této analýze se nejprve sestrojí ROC křivka vyjadřující senzitivitu a specificitu pro všechny možné výsledky a stanoví se plocha pod křivkou (AUC, area under the curve), která vypovídá o diagnostické síle daného testu, v tomto případě je 0,89. Velmi přesné testy mají AUC okolo 0,95. Právě pro nižší AUC vzniká více falešných výsledků, stanoví-li se pouze jedna mezní hodnota dělící soubor na 2 části, v tomto případě na nemocné s a bez fibrózy. U tohoto testu s menší plochou pod křivkou AUC ROC, lze nepřesnost odstranit stanovením dvou mezních hodnot, které mají malé množství falešných prognóz, cenou za to je část nemocných v šedé zóně mezi mezními hodnotami, kteří prognózu nezískají [5, 6].

Predikce dalšího vývoje je důležitá, avšak ne bezchybná. Základní nevýhodou prognóz je, že jsou tvořeny na základě chování skupiny jedinců o velikosti desítek až tisíců, které nazýváme statistický soubor, a výsledek dané prognózy je průměrem chování celého souboru. I když užijeme model, kde kombinujeme více prediktivních faktorů, tak prognóza bude „pouze“ kombinací těchto průměrů. Při aplikaci prognostického pravidla či prognostického modelu na jedince, tedy našeho nemocného, kterého léčíme, nebo kterého informujeme o předpokládaném průběhu onemocnění, můžeme narazit na fakt, že chování jeho nemoci není průměrné, a v prognóze se tak můžeme více či méně odchylovat od následné reality, a to pozitivně i negativně. Mluvíme o nejistotě. Vysvětlit nemocnému, že náš odhad jeho budoucnosti vzniká na základě předchozího chování statistického souboru, který se s jeho průběhem nemusí shodovat, bývá obtížné a má daleko do představy o individualizované medicíně. Nicméně nic přesnějšího nabídnout neumíme. V reálné praxi je statistická

nepřesnost doplňována nevhodným užitím dané predikce. Můžeme například užít prognostický model u nemocných, jež mají komorbiditu, která byla při tvorbě modelu vyloučena a nelze říci, jestli a jak ovlivňuje výsledek predikce [7].

1.2 Prognostické modely v hepatologii

1.2.1 Child-Pugh skóre

Dnes známé a z tohoto pohledu první prognostické skóre užívané v hepatologii je označováno jako Child-Pugh skóre (CPS) nebo také klasifikace. Je obecně uváděno, že autory klasifikace jsou Charles G. Child a Jeremiah G. Turcotte z univerzity v Michiganu, kteří jej publikovali v knižní podobě v roce 1964, a dalším autorem je R.N.H.Pugh z Londýna, který klasifikaci v roce 1973 upravil do dnešní podoby. Nicméně dostupné informace o vzniku klasifikace jsou překvapivé. Již v roce 1961 publikovali G.E. Wantz a M.A. Payne v *New England Journal of Medicine* práci s názvem „Experience with portacaval shunt for portal hypertension“, kde u nemocných s chronickým jaterním onemocněním hodnotili takzvanou jaterní rezervu (hepatic reserve). Na základě 5 kritérií (přítomnost jaterního kómatu, ascitu, bilirubinémie, albuminémie a míry svalové chudosti (muscle wasting)) nemocné dělili do 3 skupin.

Skupina A byli nemocní s dobrou jaterní rezervou, měli sérový bilirubin pod $34 \mu\text{mol/l}$, albumin nad 35 g/l , neměli nikdy kóma, ascites a neměli větší než malé ztráty svalstva.

Skupina B měla středně těžkou jaterní nemoc, někdy měli přítomný ikterus, avšak hladina bilirubinu byla pod $51 \mu\text{mol/l}$, neměli horší než středně těžkou ztrátu svalstva, sérový albumin byl mezi 30 a 35 g/l , krom vzácných výjimek nemocní nebyli nikdy v kómatu a pokud měli ascites, byl pouze přechodný nebo snadno kontrolovatelný.

Nemocní ve skupině C měli pokročilé jaterní onemocnění, byli snadno rozpoznatelní. Píše se, že ikterus byl přítomen často, albumin byl nízký, často pod 30 g/l , svaly měly zcela zřejmě vychudlé a častokrát byli v kómatu. Ascites byl běžně přítomen a obtížně léčitelný.

Toto rozdělení nemocných kopíruje zařazené dle dnešní Child-Pugh klasifikace do skupin A, B a C. Autoři textu sledovali perioperační mortalitu nemocných podstupujících operaci s tvorbou portosystémového zkratu. Text studie neuvádí, na jakém základě byly vybrány jednotlivé komponenty a jejich hranice, není přítomna žádná statistická analýza ani způsob, jak určit míru svalové chudosti. Autoři si uvědomovali, že dělení do těchto skupin není zcela přesné a má své limity, například u nemocných s primární biliární cirhózou (dnešní primární biliární cholangitidou) a vysokým bilirubinem [8]. Wantz a Payne byli někdejší kolegové Childa.

Child a Turcotte toto dělení nemocných kompletně převzali, jejich přínos spočíval ve sledování dlouhodobého přežívání nemocných po operaci s dekompresí portální hypertenze, a to od 3 do 10 let po operaci, čímž položili základ k obecnému určení prognózy u nemocných s jaterní cirhózou [9].

Až R.N.H. Pugh a kolektiv upravili původní dělení Wantze a Payneho, které zviditelnil Child, do dnešní podoby. Vynechal hodnocení svalové chudosti, přidal hodnocení protrombinového času (prodloužené o 1-4s, 4-10s a více jak 10s), zpřesnil hodnocení jaterní encefalopatie, užil dělení dle Treye, Burnse a Saunderse z 1966 [10], mírně upravil hodnoty albuminu (nad 35, 28-35 a pod 28 g/l), zavedl výjimku pro hladinu bilirubinu u nemocných s primární biliární cirhózou (17-68, 68-171 >171 $\mu\text{mol/l}$) a hlavně přiřadil jednotlivým veličinám body od 1 do 3 dle závažnosti. Výsledné skóre získané sečtením jednotlivých bodů rozdělil do skupin A, B a C tak, jak jej známe dnes (A 5,6; B 7-9; C 10-15) [11]. I Pugh byl chirurg a hodnotil přežívání nemocných po operaci, nicméně prosazoval myšlenku, že transekcce jícnu při krvácení z varixů je operace jednodušší a méně invazivní a tedy i bezpečnější pro nemocné. Ani Pugh neopírá své dělení o statistickou analýzu, pouze se odkazuje na Childovo dělení [12].

Dodnes proběhla řada pokusů upravit CPS přidáním jiné proměnné či úpravou hraničních hodnot jednotlivých parametrů. CPS bylo užito ve velkém množství studií hodnotících jaterní funkce, Forman a Lucey v roce 2001 napočítali 1700 studií [13]. V roce 1997 bylo organizací United Network of Organ Sharing (UNOS) CPS uznáno za parametr, který stratifikuje nemocné na čekací listině k transplantaci jater a to tak, že nemocní s CPS 7 bodů a více jsou vhodní k transplantaci, nemocní se 7 až 9 body jsou zařazeni na čekací listinu s prioritou 3, nemocní s 10 a více body mají prioritou 2. Toto využití v transplantologii podmínilo změnu jednoho parametru v CPS a sice záměnu protrombinového času za INR (international normalized ratio, mezinárodní normalizovaný poměr) [14].

V 80. a 90 letech byla naléhavost jaterní transplantace v Americe stratifikována dle úrovně péče, kterou nemocný vyžadoval. Nejvyšší prioritu měli nemocní hospitalizovaní na jednotce intenzivní péče, dále nemocní na standardním oddělení a nejnižší prioritu měli ambulantní nemocní. Tento systém umožňoval ovlivňování čekací listiny skrz ponechávání nemocných například na jednotce intenzivní péče, aniž by to jejich stav vyžadoval. Z tohoto důvodu začalo být pro stratifikaci užíváno Child-Pughovo skóre. Nicméně i CPS lze ovlivňovat, a to zejména ascites a encefalopatii skrze různě intenzivní užití diuretik,

paracenz a laktulózy. Proto bylo hledáno nové, objektivnější skóre, kterým se nakonec stalo MELD skóre (Model for Endstage Liver Disease) [15].

1.2.2 MELD skóre

V roce 2000 skupina autorů z Mayo kliniky publikovala článek hodnotící přežívání nemocných s jaterní cirhózou po TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémové spojce). Do této studie byli zařazeni nemocní indikovaní k léčbě refrakterního ascitu a nemocní indikovaní pro prevenci recidivy krvácení. Vyloučeni byli nemocní s hepatocelulárním karcinomem, významnou kardiovaskulární komorbiditou, nemocí ledvin, aktivní infekcí, emergentním TIPS a kardiopulmonální nestabilitou. 25 % nemocných TIPS podstupovalo pro refrakterní ascites a 75 % pro recidivující krvácení. Model popisující pravděpodobnost přežívání byl tvořen pomocí statistické metody Cox proportional-hazards regression, Coxovy regresní analýzy. Autoři v textu studie svůj postup popsali takto: v prvním kroku porovnávali výsledky přežívání nemocných po TIPS s proměnnými, které by mohly mít vliv na přežívání, zjišťovali tedy asociaci mezi výsledky laboratorních měření a dalšími proměnnými zjištěnými před TIPS s dobou přežití. K zmírnění vlivu extrémně odlehlých hodnot provedli logaritmickou transformaci kvantitativních dat (přirozený logaritmus). V prvním kroku byla porovnáována pouze jedna proměnná, tato analýza se označuje jako univariantní (jedneproměnná). V této části analýzy se jako prediktivní, tedy mající statisticky významnou asociaci s přežíváním, ukázaly následující hodnoty: příčina cirhózy, TIPS prováděný pro refrakterní ascites, ascites, jaterní encefalopatie, Child-Pugh skóre i klasifikace, logaritmicky upravené hodnoty albuminu, bilirubinu, kreatininu a INR. Bez asociace s přežíváním se ukázal být portosystémový gradient před i po TIPSu, míra redukce gradientu, přítomnost hepatopetálního toku krve v portální žíle na ultrazvuku (UZ), věk a zdravotnické zařízení. V druhém kroku byl porovnán vliv všech vybraných proměnných na přežívání nemocných naráz, přičemž příspěvky jednotlivých proměnných byly navzájem srovnávány, mohlo se tedy projevit, že jedna proměnná je závislá na druhé, není tedy nezávislá, čímž se význam její asociace s přežíváním snižoval (postupná regrese se zpětným vyřazováním kovariátů, tj. backwards elimination variable selection method). Této analýze se říká multivariantní (víceproměnná). V této analýze se jako samostatné prediktivní faktory ukázaly být \log_e kreatininu, \log_e bilirubinu, \log_e INR a příčina jaterní cirhózy. V modelu je možné pomocí regresních koeficientů spočítat riziko libovolného hypotetického pacienta na základě těchto hodnot a toto riziko pak určuje jeho pravděpodobné přežívání v nabídnutém čase (1, 7, 30, 90, 183, 365 nebo 730 dní). V roce 2000 autoři v textu nabídli i nomogram, do kterého lze zanést jednotlivé hodnoty (kreatinin, bilirubin, INR, etiologie) a po jejich propojení odečíst

pravděpodobnost přežití 3 měsíce po TIPS. Model byl následně validován na externí populaci z Nizozemí [16].

Model hodnotící přežívání nemocných po TIPS byl všeobecně přijat a v dalších studiích se ukázalo, že také poměrně dobře predikuje 3měsíční přežívání mezi nemocnými s konečným stadiem jaterní cirhózy na čekací listině k transplantaci jater [17]. Wiesnerova studie ukázala, že předpověď přežívání mezi nemocnými na čekací listině je úspěšnější při použití MELD skóre oproti CPS [18]. Proto při trvajícím shodě na upřednostňování závažněji nemocných pacientů před méně nemocnými na čekací listině k transplantaci jater bylo MELD skóre určeno jako hlavní skóre určující alokaci orgánů. Na základě požadavků UNOSu byly provedeny úpravy původního modelu: byla stanovena maximální hladina kreatininu na 4mg/dL (354 μ mol/l), bylo stanoveno maximální skóre 40 bodů, nejnižší hodnoty, které lze zadat, byly stanoveny na 1 a to proto, aby skóre nenabývalo negativních hodnot a dále byla vyřazena etiologie jaterního onemocnění, protože se ukázalo, že nepredikuje přežívání na čekací listině [15].

Hodnocení úspěšnosti prognostického modelu přežívání se provádí pomocí c statistiky. Jedná se o statistiku konkordance, je známá také jako metoda analýzy plochy pod ROC křivkou - Receiver Operating Characteristic, kdy plocha pod křivkou, hodnota od 0,5 do 1, vyjadřuje míru správnosti předpovědi, tedy pravděpodobnost, že mezi dvěma libovolně vybranými nemocnými je správně určeno, kdo přežije déle. MELD skóre v původní práci dosáhlo hodnoty c statistiky 0,87, kdežto CPS hodnoty 0,84. Podstatným bodem je objektivita MELD skóre, jehož výsledek nelze ovlivňovat úpravou medikace, vliv nemají diuretika ani laktulóza. Důležitým výsledkem, možná tím nejdůležitějším, je ovšem pokles smrtlosti na čekací listině k transplantaci jater. Ta v prvním roce po zavedení MELD skóre k alokaci orgánů klesla o 12 % [18]. V pozdějších letech tento pokles postoupil až na 34 % (2046 úmrtí na čekací listině v roce 2001 oproti 1364 v roce 2005), k této výrazné změně však také přispěl nárůst počtu orgánů (z 4671 v roce 2001 na 5160 v roce 2005 – tedy +10,5 %) [19].

Přínos MELD skóre se zkoumal i v případě dalších jaterních onemocnění jako je alkoholová steatohepatitida. Ta je specifickou jednotkou charakterizovanou rychlou progresí hyperbilirubinémie u nemocných s významným abúzem alkoholu a má závažnou prognózu. Ve studiích bylo opakovaně prokázáno, že efektivní léčbou tohoto onemocnění je podávání kortikoidů nebo pentoxyfilinu. Glukokortikoidy potlačují zánětlivou reakci proti alkoholem postiženým hepatocytům, nicméně jejich imunopresivita u nemocných s poruchou imunity

danou jaterním onemocněním často způsobuje život ohrožující infekce. Hodnocení tíže postižení při alkoholové steatohepatitidě a rozhodnutí, zda zahájit rizikovou léčbu kortikoidy, dlouhodobě určoval index diskriminační funkce též známý jako Madderyho skóre [20]. Vypočítává se z protrombinového času nemocného a hladiny bilirubinu. Skóre vzniklo v roce 1978 [21] a bylo upraveno v roce 1989 do současné podoby, kdy je označováno mDF, což znamená modifikovaná diskriminační funkce [22]. Proběhly studie porovnávající přesnost predikce 30 a 90denní mortality nemocných s alkoholovou steatohepatitidou a ukázaly, že MELD skóre a mDF jsou srovnatelné. Při stanovení mezní hodnoty na 21 bodů MELD skóre, je 90denní smrtnost předpovězena s 75% senzitivitou i specificitou [23].

1.2.3 Další skórovací systémy v hepatologii

Child-Pugh skóre a MELD skóre jsou pravděpodobně dnes nejdůležitějšími skóre v hepatologii, nicméně jich používáme mnohem více:

Akutní jaterní selhání je závažný stav často vyžadující transplantaci jater.

V rozhodnutí o tom, kdo z nemocných zvládne jaterní poškození reparovat při podpůrné terapii sám a kdo ne, pomáhají prognostická Kings Colledge kritéria, založená na hodnocení pH, protrombinového času, encefalopatie, etiologie jaterního poškození, doby mezi rozvojem ikteru a encefalopatie, věku a bilirubinu [24], a dále Clichy kritéria hodnotící encefalopatii a aktivitu faktoru V v séru [25]. Obě výše zmíněná kritéria mají vysokou specificitu, ale nízkou senzitivitu. King`s Colledge kritéria pro paracetamolem podmíněné selhání mají specificitu 0,92 a senzitivitu 0,69, respektive pro neparacetamolové 0,68 a 0,82. Je tedy větší množství nemocných, kteří kritéria nesplní, přesto na akutní jaterní selhání zemrou [26, 27].

Míra zvažování jater odráží tíži postižení při chronickém jaterním postižení. Tradičně se množství vaziva určuje pomocí histologického vyšetření jaterní tkáně, kdy se množství vaziva označovalo za staging onemocnění, grading onemocnění je dán mírou zánětlivé celulární infiltrace. Dnes při snaze vyhnout se invazivnímu vyšetření, tedy jaterní biopsii, byla vyvinuta řada prognostických skóre předpovídajících množství vaziva v jaterním parenchymu. Při tvorbě těchto skóre je porovnávána nová metoda odhadu množství vaziva v játrech s jaterní biopsií. Vznikla celá skupina takzvaných serologických ukazatelů, kam řadíme skóre, která hodnotí laboratorní eventuálně antropometrické údaje [28]. Patří sem ELF skóre, které hodnotí kyselinu hyaluronovou, terminální amono propeptid kolagenu III a tkáňový inhibitor metaloproteinázy 1 [29], FIB-4 skóre, které je validováno pro nemocné s chronickou hepatitidou C, užívá k výpočtu věk, sérovou aktivitu aspartát-transaminázy-

AST, alanin-transaminázy-ALT a počet destiček [30], FibroTest, který je validovaný pro nemocné s chronickou hepatitidou C, užívá k výpočtu věk, pohlaví, sérové koncentrace α -2-makroglobulinu, haptoglobinu, apolipoproteinu A1, aktivitu gamaglutamil transpeptidázy-GGT, sérovou koncentraci celkového bilirubin, ALT [31], APRI skóre, které je validováno pro nemocné s chronickou hepatitidou C, užívá k výpočtu AST a počet krevních destiček [5]. Přes značnou rozdílnost kalkulovaných parametrů mají tyto testy obdobnou schopnost predikovat množství vaziva [28]. Druhou skupinu tvoří metody, které měří jaterní tuhost pomocí ultrazvukového přístroje, který je schopný sledovat rychlost šíření mechanického vlnění v jaterním parenchymu, a tak odhadovat tuhost jater, potažmo množství vaziva.

Výše je uvedena pouze část prognostických nástrojů užívaných v hepatologii. Predikce je v hepatologii důležitým nástrojem v klasifikaci nemocí a odhadu jejich dalšího vývoje a poskytují tak cenné informace pro rozhodování o další léčbě.

1.3 TIPS (Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka)

1.3.1 Úvod

Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka (TIPS od Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) je vasograficky vytvořená spojka mezi žilami portálního řečiště a žilami jaterními, která vede ke snížení tlaku krve v portálním řečišti. TIPS je indikován k léčbě některých komplikací portální hypertenze, konkrétně obtížně léčitelný ascites, krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů, buď akutně v případě pokračujícího krvácení přes užití standardní léčby, nebo jako prevence dalšího krvácení při selhání standardních preventivních opatření. TIPS je kontraindikován u nemocných s velmi pokročilou jaterní cirhózou s Child-Pugh skóre 13 a více bodů, u nemocných se závažnou kardiální komorbiditou a u nemocných s významnou jaterní encefalopatií. Nejčastější komplikací TIPS je rozvoj jaterní encefalopatie, dále jsou nečetně zaznamenány technické komplikace při zavedení zkratu [32, 33].

1.3.2 Technika zavedení TIPS

TIPS je radiologická endovaskulární metoda, při které lékař nemocnému v analgosedaci či v celkové anestezii zavede přes vnitřní jugulární žílu stent, který propojuje větve portální žíly s jednou z jaterních žil. Před výkonem je nutné zmapovat anatomii portálního řečiště zobrazujícím vyšetřením. Pomocí angiografie výpočetní tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR) zjišťujeme průchodnost portální žíly a jejích větví a určujeme jakou část kmene a větví portální žíly kryje jaterní parenchym. V případě nemožnosti provést angiografii pro renální insuficienci je možné kombinovat CT bez podání kontrastní látky a ultrazvuk břicha s Dopplerovským mapováním. Při samotném výkonu se po kanylaci vnitřní jugulární žíly klasickou Seldingerovskou technikou zavádí vodič a katetr přes horní dutou žílu, pravou síň srdeční a dolní dutou žílu do jaterních žil. Následuje nepřímá portografie, tedy aplikace jodové kontrastní látky nebo oxidu uhličitého do parenchymu jater, což vede retrogradně k přestupu této kontrastní látky do portální žíly a k jejímu zobrazení. Nepřímá portografie zobrazuje vzájemné postavení jaterní žíly a větve portální žíly a určuje tak směr punkce jaterního parenchymu. Punkce se provádí dlouhou jehlou zahnutou do tvaru písmene J. Při punkci portální žíly může dojít k poškození žlučovodů, jaterního pouzdra a jaterní arterie. Po získání přístupu do portální žíly se provádí přímá portografie. Katetrem

v portálním řečišti je možné provést embolizaci portokaválních zkratek, které tvoří jícnové, žaludeční či jiné varixy. Měří se tlak v portální žíle a porovnává se s tlakem v jaterní žíle či pravé srdeční síni, takzvaný portosystémový gradient. Následuje dilatace kanálu v jaterním parenchymu balónem. Následuje vložení stentu, dnes nejčastěji potaženého polytetrafluoroethylenem, tedy stentgraftu a dilatace na potřebný průměr [33].

Hlavním efektem TIPSu je rychlé snížení portosystémového gradientu. Užíváme jej tedy při řešení komplikací portální hypertenze.

1.3.3 Indikace TIPS

TIPS je indikován při variceálním krvácení, které se nedaří zastavit standardní medikamentózní a endoskopickou léčbou, tedy dochází opakovaně ke krvácení v období 5 dní od začátku léčby [34].

Dále je doporučováno zvážit TIPS u nemocných krvácejících z varixů s vysokým rizikem selhání standardní medikamentózní a endoskopické léčby, to jsou takoví nemocní, kteří mají Child-Pugh C nebo nemocní s Child-Pugh B a aktivním krvácením při první endoskopii. Časné zavedení TIPS u těchto nemocných, to jest do 72 hodin od přijetí, zlepšuje jejich přežívání. Tato indikace je v literatuře označována jako „časný TIPS“ – „Early TIPS“ [34].

TIPS je indikován u nemocných, kteří opakovaně krvácejí z jícnových varixů, přestože byla u nich prováděna správná sekundární prevence krvácení, tedy užívali neselektivní betablokátor a varixy byly endoskopicky eradikovány, tato indikace TIPS je preventivní a tedy elektivní. TIPS je indikován u nemocných, kteří krváceli z žaludečních varixů, jedná se také o elektivní preventivní zákrok [34].

TIPS je indikován u nemocných s refrakterním ascitem. U těchto nemocných TIPS snižuje potřebu velkoobjemových paracentéz. Dlouho nebylo jasné, zda má TIPS u nemocných s refrakterním ascitem vliv na mortalitu. S přibývajícím počtem studií a jejich meta-analýz se ukazuje více a více, že TIPS u těchto nemocných zlepšuje přežívání. Refrakterní ascites je často spojen s hepatorenálním syndromem 2. typu, zavedení TIPS v tomto případě zlepšuje ledvinné funkce a je v tomto případě indikován. Jedna randomizovaná studie hodnotila efekt TIPS u nemocných s ascitem ještě před dosažením stadia refrakterního ascitu, zavádí proto pojem rekurentní ascites, to je takový ascites, který si v intervalu 3 týdnů vyžádá 2 a více velkoobjemových paracentéz při správné diuretické terapii a restrikci příjmu sodíku. Dle této studie zavedení potahovaného stentu u selektované

populace zlepšuje přežívání těchto nemocných, což bylo hodnoceno přežíváním nezávislém na transplantaci, takzvaný transplant free survival [35, 36].

Mezi méně časté indikace TIPS patří: léčba fluidothoraxu při portální hypertenzi, krvácení z portální gastropatie, krvácení z ektopických varixů, léčba Budd-Chiariho syndromu bez dostatečné odpovědi na antikoagulační léčbu. Nejasné je, zda má TIPS být indikován u nemocných se syndromem okludovaných sinusoid (dříve venookluzivní nemoc), hepatorenálním syndromem 1. typu. TIPS nemá být indikován u nemocných krvácejících z gastrických antrálních cévních ektázií (GAVE, gastric antral vascular ectasia), u nemocných s hepatopulmonálním syndromem [32].

Indikace k TIPS a jeho provedení shrnují konsenzuální doporučení. V České republice část problematiky pokrývá doporučení České hepatologické společnosti (Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP, Gastroent Hepatol 2017) [37]. Mezinárodní doporučení jsou vydávána Evropskou asociací studia jater (EASL) [36], Americkou asociací pro studium jaterních onemocnění (AASLD) [32], výše uvedené společnosti částečně vycházejí z mezinárodního doporučení z Bavena (Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop) [34], které tvoří doporučení k léčbě krvácení při portální hypertenzi.

1.3.4 Kontraindikace TIPS

TIPS je kontraindikován u nemocných, kteří nesplňují indikační kritéria, tedy například v primární prevenci variceálního krvácení nebo k léčbě gastrických antrálních cévních ektázií (GAVE). Mezi absolutní kontraindikace patří městnavé srdeční selhání, protože vytvoření TIPS zvýší zátěž srdce, zejména u nemocných s ascitem, a vede k dekompenzaci srdečního selhání, dále mnohočetné jaterní cysty pro riziko technických komplikací při punkci, nekontrolovaná systémová infekce či sepse pro riziko zhoršení celkového stavu a riziko kontaminace potahovaného drénu bakteriální kolonií, dilatace žlučových cest bez dekompresní léčby pro riziko punkce žlučovodu a vzniku biliovenózní píštěle a závažná plicní hypertenze pro riziko srdečního selhání. Mezi relativní kontraindikace patří situace, kdy je zavedení TIPS technicky náročné a nese s sebou tak riziko pro nemocného, jedná se o centrálně uložený hepatocelulární karcinom, obstrukce všech jaterních žil a trombóza portální žily. Mezi další relativní kontraindikace patří závažná koagulopatie

(INR >5) a trombocytopenie (<20 000 trombocytů/ml). Nakonec i středně těžká plicní hypertenze, protože není zcela jasné, zda zhoršuje prognózu nemocných [32].

Komplikace vzniklé při zavádění TIPS mohou být: poškození jaterního pouzdra, poškození kmene nebo větve jaterní arterie, poškození žlučovodu. Tyto komplikace mohou být doprovázeny krvácením do dutiny břišní, krvácením do žlučových cest nebo biliovenózní píštělí. Dále v důsledku těchto komplikací mohou vznikat arteriovenózní zkratky. Závažnou komplikací je lacerace portální žíly při dilataci kanálu v parenchymu jater balónkem, přičemž místo, kde vstupuje vodící drát, potažmo dilatační balón, do větve portální žíly není kryto jaterním parenchymem, což je následováno závažným krvácením do dutiny břišní, komplikace je řešena překrytím lacerace stentgraftem, v době, kdy nebyly stentgrafty, byla tato komplikace fatální. Mezi další komplikace patří embolizace lepidla, které je užíváno k okluzi varixů, do hlavních částí portálního řečiště nebo do plic. Dalšími komplikacemi jsou punkce krkavice či pneumotorax při kanylaci jugulární žíly, disekce portální žíly, trombóza TIPS již během výkonu, dislokace stentu proximálním směrem s obstrukcí jaterní žíly, poranění jugulární žíly, subkapsulární hematoma jater, ruptura jaterního pouzdra při CO₂ portografii, částečná paréza bránice po výkonu, lacerace jaterní žíly. K úmrtí v důsledku komplikace dochází v 1,7 % případů [33, 38].

1.3.5 Přežívání nemocných po TIPS

Hodnocením přežívání nemocných po TIPS se zabývala řada studií. Nejvýznamnější je komentována v předchozí kapitole (viz 1.2.2 Prognostické modely v hepatologii, MELD skóre) a jedná se o práci, při které bylo vytvořeno MELD skóre. Dle analýzy bylo v této studii zjištěno, že nezávislémi prediktory přežívání po TIPS jsou sérový kreatinin, INR, sérový bilirubin a etiologie jaterní cirhózy. Nicméně vzhledem k zařazujícím a vyřazujícím kritériím studie nepopisuje realitu beze zbytku. Do studie byli zařazeni nemocní ve dvou nejčastějších indikacích, tedy nemocní s refrakterním ascitem a nemocní indikovaní pro prevenci recidivy krvácení z jícnových varixů. Nebyli tedy zařazeni nemocní s endoskopicky nestavitelným krvácením, dále byli vyřazeni nemocní s hepatocelulárním karcinomem a další [16]. Dále byla nalezena řada faktorů, která také přežívání nemocných po TIPS ovlivňují a jsou na výše zmíněných nezávislé. Nejvýznamnější je natrémie [39].

Pro konkrétní představu o přežívání nemocných po TIPS je uveden 1000 hlavý soubor nemocných, kteří podstoupili TIPS v jedné instituci, a sice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové mezi lety 1992 a 2014, následuje rozsáhlá citace z práce autora disertace. TIPS byl

proveden 927 pacientům s cirhózou a 52 nemocným s Budd-Chiari syndromem. V pěti případech se nepodařilo TIPS zavést. U dvou nemocných byl TIPS proveden k léčbě kavernomu porty a u čtrnácti nemocných pro jiné potíže (trombózy v portálním řečišti např. při chronické pankreatitidě nebo při poruchách krvetvorby). Soubor se skládal z 651 mužů a 349 žen, Budd-Chiari syndrom mělo 16 mužů a 36 žen. Věkový průměr pacientů s cirhózou byl 54,9 let a medián 55,6 let. Stáří nemocných s Budd-Chiari syndromem byl v průměru nižší – 37,1 let a medián 36,3 let. Nejmladšímu nemocnému v celém souboru byly čtyři roky a nejstaršímu 83 let.

Jaterní cirhózu etylické etiologie mělo 60,9 % nemocných, cirhózu na podkladě chronických virových hepatitid B a C 8,4 % nemocných, u 12,9 % nemocných nebyla etiologie cirhózy známa a cirhóza na základě autoimunitní hepatitidy byla u 3,1 % pacientů. Zbýlých 14,7 % představovalo buď smíšené diagnózy (např. chronická hepatitida B nebo C a abúzus alkoholu), nebo méně četné diagnózy (PBC, PSC, atd.). Nemocných s cirhózou ve stadiu A dle Child-Pugh skóre (5 a 6 bodů) bylo 22,3 %, B (6–9 bodů) 43,9 % a C (10–15 bodů) 24,3 %.

K výkonu byli nemocní s cirhózou indikováni ve 21,1 % pro jinými způsoby nezastavitelné krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů, ve 40 % případů pro prevenci recidivy krvácení z jícnových nebo žaludečních varixů (zkratka PRK), v 31 % pro refrakterní nebo intraktabilní ascites (zkratka RA) a v 2,8 % pro fluidothorax (zkratka FT). Ve zbylých 5 % se jednalo o méně častou indikaci (např. ektopické varixy nebo portální gastropatie). Nemocní indikováni k urgentnímu TIPS měli průměrné Ch-P 9 bodů, nemocní s indikací PRK 7 bodů a nemocní indikováni pro RA 9 bodů.

Medián přežívání byl u všech nemocných s jaterní cirhózou 32,4 měsíců, u nemocných s jaterní cirhózou a Child-Pugh A 63,8 měsíců, Child-Pugh B 29,8 měsíců a Child-Pugh C 14,3 měsíce, u nemocných indikovaných k urgentnímu TIPS 29,6 měsíců, PRK 46,2 měsíců, RA 15,8 měsíců, FT 49,6 měsíců. Šesti měsíční, 1leté a 5leté přežívání bylo u všech nemocných s jaterní cirhózou 88,4 %, 75,3 % a 66,6 %, u nemocných s Child-Pugh A 98 %, 93 a 83,5 %, u nemocných s Child-Pugh B 91,8 %, 75,9 % a 66 % a u nemocných s Child-Pugh C 76,7 %, 59,8 % a 52,1 %; u nemocných indikovaných k urgentnímu TIPS 80,3 % 67,7 % a 64,1 %, PRK 94,6 %, 85,5 % a 76,1 %, RA 86,2 %, 66,7 % a 54,4 % [38].

1.3.6 Dalšími faktory ovlivňující přežívání nemocných po TIPS

1.3.6.1 Věk

Při zvažování indikace k TIPS je věk důležitým faktorem, a to i přes to, že v původní práci Malinchoce z roku 2000 [16], ze které vzešlo MELD skóre, nebyl věk prediktivním faktorem přežívání nemocných po TIPS, a to i při univariantské analýze. Z toho vyplývá, že věk sám o sobě není silným prediktorem přežívání a vliv jaterní funkce je větší. Nicméně ve výše zmíněné studii Šembery a kolektivu je patrné [38], že mladší nemocní přežívají déle než starší. K obdobnému závěru dochází i studie Jen-Jung Pana a kolektivu z roku 2008 [40], kteří svoji retrospektivní analýzu nemocných podstupujících TIPS uzavírají tak, že nemocní po 70. roce života měli statisticky významně horší přežívání než nemocní mladší, a to i při užití multivariantské analýze a porovnání s MELD skóre. Tím, že autoři neužili věk jako kontinuální proměnnou a neprokázali jeho vliv na přežívání po TIPS a namísto toho zvolili kategorickou proměnnou, tedy skupinu mladších 70 let vs. skupinu starších 70 let, přičemž zvolili vyšší věkovou hranici, kdy lze předpokládat další komorbidity a nižší celkovou funkční rezervu nemocných, tak nepřímě potvrzují výsledky Malinchoce [16]. Faktem ovšem zůstává, že starší nemocní přežívají po TIPS hůře a při zvažování indikace u jednotlivých nemocných je tedy i věk faktorem, který je vhodné brát v potaz.

1.3.6.2 Typ užitého stentu

V technice TIPS bylo v historii používáno více druhů stentů. Užívané stenty lze rozdělit na potažené a nepotažené. Mezi potaženými se nejlépe etabloval stent pokrytý ePTFE (polytetrafluoroethylene). U nepotažených stentů dochází signifikantně častěji ke stenózám TIPS kanálu, a to zejména reakcí na žluč, která se dostávala v oblasti kanálu TIPSu do kontaktu s krví [41]. Ke stenózám u nepotažených stentů docházelo v 50 % případů během prvního roku oproti 10 % u potažených stentů. Předpokládá se, že časté stenózy působí zvýšenou frekvencí komplikací portální hypertenze a dále zvyšují množství revízi TISP kanálu, kdy se jedná o endovaskulární zákrok s nutností hospitalizace, což má vliv na mortalitu. Bureau a kolektiv v roce 2004 publikovali randomizovanou kontrolovanou studii porovnávající potahované a nepotahované stenty, kdy prokázali lepší průchodnost potaženého stentu, tendenci k výskytu menšího počtu encefalopatií u nemocných s potaženým stentem, nicméně na vzorku 80 nemocných během 1letého sledování neprokázali rozdíl v přežívání [42]. Metaanalýza Yanga a kolektivu z roku 2010 analyzuje 4 studie, ve kterých hodnotí přežívání nemocných v závislosti na použitém typu stentu, uzavírá studii tak, že poměr rizik

(HR, hazard ratio) je pro potažený stent 0,28, tedy že potahovaný stent zlepšuje přežívání [43]. Tento faktor přežívání po TIPS je respektován v metodologii současných studií, kdy se používají výhradně potahované stenty [35].

1.3.6.3 Kardiovaskulární systém

Jaterní cirhóza a portální hypertenze klade na kardiovaskulární systém zvýšené nároky zejména skrze retenci tekutin a hyperdynamickou cirkulaci. Studie prokazují postižení diastolickou a systolickou dysfunkcí téměř u 50 % nemocných s jaterní cirhózou [44]. Otázkou je, jestli zavedení TIPS zejména u nemocných s ascitem nezvyšuje nároky na srdce a nedochází k objemovému přetížení a jestli takovéto zhoršení ovlivňuje přežívání a pokud ano, jestli toto lze predikovat před zavedením TIPS. Jansen a kolektiv prokazují zhoršené přežívání nemocných s nedostatečnou adaptací kardiovaskulárního systému na zavedení TIPS [45]. Studie Ascha M. a kolektivu uvádí, že vzestup tlaku krve v pravé síni po zavedení TIPS je zvláště výrazný u nemocných s horší jaterní funkcí, vyšší mírou portální hypertenze, emergentním zavedením TIPSu a anamnézou splenektomie a dále, že tito nemocní mají vyšší mortalitu [46]. Nicméně ani tlak v pravé síni po zavedení TIPS ani míra jeho vzestupu po zavedení není nezávislým prediktorem 3měsíčního ani dlouhodobého přežívání, jimiž jsou věk, anamnéza splenektomie, MELD skóre a Child-Turcotte Pugh klasifikace. Armstrong a kolektiv ve studii z roku 2019 uvádí, že 50 % nemocných podstupujících TIPS ve sledované kohortě 117 nemocných má abnormální nález na echokardiografii a 33 % má 1. až 3. stupeň diastolické dysfunkce. Nicméně v univariantní analýze nebyl žádný ze sledovaných echokardiografických parametrů prediktorem přežívání [47]. Ve studiích se tedy nepodařilo prokázat, že kardiální dysfunkce zjištěná před TIPS je nezávislý faktor ovlivňující přežívání, nezávislý na jaterní funkci a MELD skóre. Směrodatnou tedy zůstává pouze kontraindikace TIPS u nemocných s plicní hypertenzí a městnavým srdečním selháváním.

Přes všechny výše popsané poznatky o TIPS je stále nevyjasněnou otázkou, který nemocný nebude z TIPS prosperovat. Dlouhodobě se ukazuje, že do 1 měsíce od zavedení TIPS zemře 10 % nemocných, konkrétně ve výše popsaném souboru 11,6 % [38]. Do této skupiny spadají nemocní léčení pro akutní krvácení, pro které je TIPS záchrannou terapií ve velmi těžkém stavu, kde je 1měsíční letalita téměř 20 %, avšak sem patří i nemocní přicházející na TIPS elektivně k prevenci recidivy krvácení, kde je 1měsíční letalita 5 % [38].

1.4 Výživa a jaterní cirhóza

1.4.1 Výživa obecně

Výživa ovlivňuje přežívání všech jedinců, v současné době v místních poměrech má největší dopad nadbytek stravy vedoucí k obezitě a všem nemocem s ní spojených včetně nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD, nonAlcoholic Fatty Liver Disease) [48]. Podvýživa je v současnosti v našich podmínkách způsobena jinými nemocemi, nikoliv prostým nedostatkem potravy. Jaterní cirhóza jakožto onemocnění postihující přímo trávicí soustavu mezi tato onemocnění patří [49]. Malnutrice je detekovatelná až u 20 % nemocných s kompenzovanou jaterní cirhózou a až u 50 % nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou. V případě jaterní cirhózy související s nadužíváním alkoholu se často přidává i nevhodná skladba živin [50].

1.4.2 Příčiny malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou

Příčiny podvýživy u nemocných s jaterní cirhózou rozdělujeme na: i) vlivy vedoucí ke sníženému příjmu výživy, ii) vlivy působící malabsorpci, iii) vlivy působící na metabolismus a iv) vlivy působící ztráty proteinů.

Za snížením příjmu kalorií a mikronutrientů stojí častý výskyt nauzey a pocitu časté sytosti způsobené ascitem, obdobné obtíže může způsobit i změna střevní mikrobioty. Ztrátu chuti k jídlu působí kumulace signálních molekul jako je prozánětlivý cytokin TNF- α , protein s funkcí adaptace na hladovění leptin nebo abúzus alkoholu. Změnu vnímání chutí působí nedostatek zinku. Požadavky na změnu dietních návyků, jako je omezený přísun soli, dříve často doporučovaná restrikce proteinů ve snaze předcházet jaterní encefalopatii, hladovění před lékařskými vyšetřeními a zákroky jsou dalšími původci omezení příjmu stravy.

Za malabsorpci stojí deficit žlučových kyselin, který přináší jak jejich snížená produkce játry, tak obcházení jater porto systémovými zkraty, bakteriální přerůstání v tenkém střevě, přidružené choroby, zejména chronická pankreatitida u alkoholem podmíněné jaterní cirhózy.

Metabolické změny jsou podmíněné hypermetabolickým stavem, studie totiž ukazují, že klidový energetický výdej dosahuje 120 % normy až u poloviny nemocných s jaterní cirhózou, což se vysvětluje hyperdynamickou cirkulací eventuálně ascitem, dále zvýšením aktivity sympatického nervového systému a bakteriální translokací. Mezi metabolické změny

řadíme také změnu zdroje sérové glukózy, kdy při nízké kapacitě jater pro glykogen jsou omezeny možnosti glykogenolýzy. Zdroj glukózy je tak více zajišťován glukoneogenezí s významným zastoupením aminokyselin z kosterních svalů jako substrátu.

Portální enteropatie způsobená portální hypertenzí je asociovaná zejména s krevní ztrátou, tedy deplecí železa a proteinů [50].

1.4.3 Definice malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou

Definice malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou není snadná. Obecná definice malnutrice u dospělých je dána doporučením ESPEN (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism) [51], ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) a Academy of Nutrition and Dietetics [52] a tak malnutrice může být dnes diagnostikována při a) poklesu indexu tělesné hmotnosti (body mass index BMI) pod 18,5 kg/m², nebo b) kombinace poklesu hmotnosti a BMI, nebo c) snížení indexu tělesné hmotnosti bez tuku vztažené k pohlaví (fat free mass index, FFMI), nebo d) splněním alespoň 2 z 6 definovaných parametrů: nízký energetický příjem, pokles hmotnosti, ztráta svalové hmoty, ztráta podkožního tuku, retence tekutin, pokles svalové síly. Hmotnost a její změny u nemocných s jaterní cirhózou jsou značně ovlivněny mírou retence tekutin a úspěšností diuretické terapie.

Stavy nutrice u nemocných s jaterní cirhózou jsou popsány doporučením EASLu (Evropská asociace pro studium jater) z roku 2018 [49], kde jsou mimo jiné definovány malnutrice, úbytek svalů, sarkopenie a křehkost. Malnutrice je definována jako porucha související s výživou pramenící z nedostatečného příjmu živin, která vede ke změně skladbě těla, tedy zmenšení beztukové části těla a změně masy tělních buněk, vedoucí ke zhoršení fyzických a psychických schopností a zhoršující prognózu onemocnění. Úbytek svalů (Muscle wasting) je aktivní postupná ztráta svalové hmoty vlivem působícího onemocnění, v konečném důsledku vede ke svalové atrofii. Většina zánětlivých onemocnění, malnutrice a zvýšený katabolizmus vede k úbytku svalů. Sarkopenie je povšechný úbytek svalové hmoty a pokles její funkce. V případě, kdy je způsobena stárnutím, mluvíme o primární sarkopenii. O sekundární sarkopenii jde v situaci, kdy ke změnám dochází v důsledku akutního nebo chronického onemocnění, kam spadá i chronické jaterní onemocnění. Křehkost (Fragility) je definována jako ztráta funkčních, kognitivních a fyzických rezerv vedoucích ke stavu zranitelnosti. Křehkost může být považována za typ poruchy odvislé od nutrice.

Anil Anand v přehledovém textu o nutriční nemocných s jaterní cirhózou popisuje následující typy malnutrice takto: sarkopenie je pokles množství svalové hmoty, svalové síly a funkce; adipopenie je ztráta podkožního tuku; kachexie je kombinace ztráty svalové hmoty a podkožního tuku; sarkopenická obezita je sarkopenie u nemocného s obezitou, typická pro nemocné s nealkoholovou steatohepatitidou [50].

1.4.4 Vývoj sarkopenie

Sarkopenie je u nemocných s jaterní cirhózou zvlášť uváděný parametr výživy, jev, který se vyskytuje nápadně více než ostatní a který, zdá se, má vliv na vývoj celého onemocnění a jeho prognózu. Tvzení, že sarkopenie je podmíněná jaterní cirhózou, nikoliv pouze doprovodným jevem vyvolaným nedostatečným kalorickým příjmem a inaktivitou, podporuje teorie osy játra-svaly. Játra svaly ovlivňují zejména skrze hyperamonémii, pokles testosteronu, růstový hormon a vzestup endotoxémie.

Amoniak v těle vzniká zejména metabolismem aminokyselin, dále purinů a pyrimidinů, primárních aminů a také při metabolismu hemu. Různě velký podíl na produkci amoniaku mají střevní bakterie, které rozkládají ureu ureázou. Amoniak je toxický minimálně pro nervový systém, je energeticky náročně transformován na ureu, která je netoxická a dobře ve vodě rozpustná. Ureosyntetický cyklus, jak se tomuto procesu říká, probíhá výhradně v játrech. Při hepatocelulární insuficienci a obcházení jater viscerální krví při portální hypertenzi dochází ke stavu hyperamonémie. Hyperamonémie je kompenzována přestupem amoniaku do svalů, v některých pracích se v analogii mluví o pufrčním efektu svalů na amoniak. Je nově prokázáno, že jaterní encefalopatie se častěji vyskytuje u nemocných se sarkopenií, tedy těch, kteří nemají dostatečnou kapacitu amoniak do svalů skrývat.

Vysoká hladina amoniaku ve svalech indukuje syntézu myostatínu, který je signální molekula z TGF β superrodiny (transforming growth factor), který je inhibítoem proteosyntézy ve svalech a induktorem autofagie, možný vliv na stimulaci funkce ubiquitin-proteasomového systému byl naopak vyloučen. Testosteron a růstový hormon inhibují funkci myostatínu, jejich hladiny jsou při jaterní cirhóze sníženy.

Vysoká hladina amoniaku ve svalech dále ovlivňuje aktivitu glutamát dehydrogenázy, enzymu, který při nízkých koncentracích amoniaku tvoří α ketoglutarát, komponentu citrátového cyklu, má tedy anaplerotickou aktivitu. Při vysokých koncentracích amoniaku se směr chodu reakce obrací a glutamát dehydrogenáza využívá α ketoglutarát k navázání amoniaku za vzniku glutamátu, tato reakce, která odčerpává meziprodukty citrátového cyklu,

je označována za kataplerotickou a vede ke zpomalení produkce energie mitochondriemi, což má mimo jiné vliv na produkci kyslíkových radikálů, zpomalení proteosyntézy a celkovou funkci buňky.

Glukóza je základní energetický substrát v těle a některé tkáně, zejména centrální nervová soustava, využívají pouze ji. Ve zdraví je hlavním zdrojem glukózy glykogenolýza z glykogenu v játrech. Při jaterní cirhóze je tento zdroj omezen, proto je více preferována dodávka glukózy glukoneogenezí z aminokyseliny, jejich největší zásoba je v kosterní svalovině. Zvýšená aktivita zánětu, která je u jaterní cirhózy dána portální hypertenzí, translokací bakterií z trávicího traktu, zvýšenou endotoxémií a vyšší hladinou TNF α , vede také k preferenci proteolýzy jako zdroje pro glukoneogenezu oproti betaoxydaci mastných kyselin (Kwashiorkor typ malnutrice) [50, 53].

1.4.5 Měření stavu nutrice u nemocných s jaterní cirhózou

Vzhledem k časté retenci tekutin u nemocných s jaterní cirhózou, kterou nelze jednoduše a při tom dostatečně přesně kvantifikovat, je měření stavu nutrice skrz hmotnost omezené. Doporučení EASL uvádí jako vhodný nástroj ke screeningu malnutrice u nemocných s jaterní cirhózou využívat The Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool (RFH-NPT) [54]. Toto skóre hodnotí stav nutrice na základě přítomnosti alkoholové steatohepatitidy, enterální výživy sondou, přítomnosti otoků či ascitu, BMI, nechtěné ztráty hmotnosti v posledních 3-6 měsících, přítomnosti onemocnění znemožňujícího jíst více jak 5 dní, vlivu otoků či ascitu na možnost jíst, poklesu objemu přijaté stravy. Výsledky korelují s klinickým zhoršením stavu a tíží onemocnění. V případě pozitivního nálezu je vhodné další hodnocení výživy specialistou, při negativním nálezu je vhodné v čase screeningový test opakovat. Druhým doporučovaným nástrojem je The liver disease undernutrition screening tool [55], který hodnotí kalorický příjem, ztrátu hmotnosti, množství podkožního tuku, ztrátu svalové hmoty, retenci tekutin a zhoršení funkčního stavu.

Hodnocení sarkopenie se nejčastěji provádí pomocí výpočetní tomografie, na definovaném řezu se měří rozměry definovaného svalu či svalové skupiny. Nejčastěji se jedná o oblast bederní páteře, zejména úroveň 3. bederního obratle a měří se buď plocha průřezu musculus psoas nebo všech kosterních svalů, tedy i paraspinálních a svalů stěny břišní. Řada studií na toto téma vznikla na základě hodnocení CT nálezů vzniklých z jiné indikace, často při předtransplantačním vyšetření. Za dnes preferovanou hodnotu lze považovat skeletal muscle index (SMI), který představuje plochu průřezu všemi svaly na transverzálním řezu

oblastí L3, který je vztažen ke kvadrátu tělesné výšky (cm^2/m^2) [49]. Některé studie hodnotily m. psoas dle jeho předozadních a bočních rozměrů, některé studie určovaly úroveň průřezu k hodnocení svalů dle polohy pupku nemocného [56]. Oblast beder je vybrána proto, že tyto svaly jsou minimálně ovlivněny inaktivitou, metabolickými změnami však ano. Výběr m. psoas je obhajován tak, že tento sval je minimálně ovlivněn kumulací tekutin, není prostoupen tukem a větším množstvím pojivové tkáně, tedy plocha jeho průřezem odpovídá svalové hmotě, měření této plochy není náročné na softwarové vybavení. Objem svalové hmoty je vedle tělesné konstituce a aktivity také ovlivněn pohlavím, věkem a etnikem. Dnes nejsou jednoznačně stanoveny normální hodnoty. Doporučení EASLu odkazuje na studii Carey a kol., která stanovila vhodné prahové hodnoty pro sarkopenii na $\text{SMI} < 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pro muže a $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pro ženy [49, 57]. Tyto hodnoty byly ve studii navrženy tak, aby ve skupině čekatelů na transplantaci našly největší rozdíl v přežívání, tedy prosperita nemocných dané skupiny bez ohledu na skladbu kohorty a např. její pokročilosti onemocnění jater či výskytu hepatocelulárního karcinomu určila, kterou míru velikosti svalové hmoty budeme považovat za dostatečnou a nedostatečnou. Studie čítala 396 nemocných, 277 mužů, 119 žen, HCC mělo 155 nemocných, etnicky převažovala nehispánská bílá rasa, sarkopenií trpělo 50 % mužů a 39 % žen. Jiné studie definovaly sarkopenii také jako nejnižší tercil, méně jak 5. percentil zdravé populace nebo hodnoty SMI stanovené pro onkologické nemocné. Hodnoty SMI lze získat i z magnetické rezonance. Vedle měření svalové hmoty v určitém řezu trupem jsou také popisovány metody založené na celotělovém měření absorpce rentgenového záření (DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry, dvouenergievá rentgenová absorpciometrie), které jsou schopny určit vedle density minerálů v kostech také tukovou masu a beztukovou tělní masu [58]. Nicméně beztuková tělní masa (fat free mass) neodpovídá dobře svalové hmotě, protože je ovlivněna retencí tekutin. Bioelektrické impedanční analýzy složení těla jsou také silně ovlivněny mírou hydratace a retence tekutin. Sarkopenie dle literatury ovlivňuje přežívání nemocných na čekací listině transplantace jater a nemocné po transplantaci jater [49, 50].

2 Cíl práce

Prognóza nemocných s jaterní cirhózou je významný klinický údaj, který se v současné době hodnotí zejména pomocí MELD skóre, jež originálně vzniklo jako model přežívání nemocných po TIPS (Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka). Současné studie prokazují, že velikost svalové tkáně je faktorem predikujícím prognózu nemocných s jaterní cirhózou.

Primárním cílem této práce je určit, zda je velikost svalové tkáně prediktorem přežívání nemocných po TIPS. Stanovená nulová hypotéza je: velikost svalové hmoty není prediktivním faktorem přežívání nemocných podstupujících zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky.

Sekundární cíle práce jsou:

- popsat vztah velikosti svalové hmoty a pokročilosti jaterního onemocnění
- popsat vztah velikosti svalové hmoty a velikosti postavy u nemocných s jaterní cirhózou
- stanovit přežívání nemocných bez a se sarkopenií
- stanovit přežívání nemocných rozdělených dle indikace k TIPS

3 Metodika

Nulová hypotéza bude vyvracena retrospektivní analýzou přežívání nemocných po TIPS pomocí Coxovy proporcionální regresní analýzy.

Zařazeni byli všichni nemocní, kteří mezi 4. říjnem 2006 a 30. říjnem 2018 podstoupili zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky (TIPS) ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Vyřazeni byli nemocí, kteří neměli jaterní cirhózu, nemocní, kteří neměli dostupné obrazy břicha a pánve z vyšetření výpočetní tomografií (CT) před zavedením TIPS, nemocní, u kterých nebyly ve zdravotní dokumentaci dostupné informace o tělesné výšce.

Soubor nemocných byl charakterizován základními antropometrickými a laboratorními parametry. Nemocní byli indikováni k výkonu v těchto případech: léčba refrakterního ascitu, léčba fluidothoraxu, prevence recidivy krvácení, léčba akutního, endoskopicky a farmakoterapeuticky nestavitelného krvácení, léčba krvácení z portální gastropatie.

Metodika měření velikosti svalové hmoty byla stanovena na základě dat dostupných v literatuře v době přípravy práce, softwarových možnostech stanovení velikosti svalové hmoty ve Fakultní nemocnici Hradec Králové a konzultace s prof. MUDr. Janem Žižkou, Ph.D. Sledovaným svalem byl stanoven musculus psoas (zkráceně m. psoas) skládající se z m. psoas mayor a m. psoas minor. Metodika jeho měření: na transverzálních CT řezech byla stanovována plocha průřezu sledovaným svalem v úrovni kraniálního okraje pánve, tedy na řezu se zobrazenými vrcholy crista iliaca na obou stranách a dále ve 4 řezech umístěných kraniálním směrem v rozestupu 1 cm. V případě, kdy řezy CT byly prováděny o síle 3 mm, se vzájemné vzdálenosti proměřovaných rovin mírně lišily, byly však měřeny ty, které jsou nejbližší jednocentimetrovým rozestupům. U každého nemocného tak bylo zaznamenán 5 ploch průřezů svalem pro každou stranu. Pomocí těchto hodnot jsme stanovovali přibližný objem části sledovaného svalu v cm^3 . Metodika měření je znázorněna na obrázku 1. V případě, že oba vrcholy crista iliaca nebyly zobrazeny na jednom řezu, což nastává v případě, kdy nemocný leží na stole nesymetricky, bylo postupováno takto: a) v případě, že vrcholy crista iliaca se nacházely na sousedních řezech, bylo hodnocení započato od řezu, kde byly poprvé zobrazeny crista iliaca na obou stranách; b) v případě, že vrcholy crista iliaca se nenacházely na sousedních řezech, bylo hodnocení započato od řezu,

kteřý byl uprostřed v pořadí řezů od prvního zobrazení crista iliaca na jedné straně a prvního zobrazení crista iliaca na obou stranách v jednom řezu, viz obrázek 2.

Velikost svalové hmoty je závislá na antropometrických parametrech osoby, velikost svalu byla tedy vztahována k výšce, hmotnosti a k tělesnému povrchu nemocného, který byl vypočítáván z hmotnosti a výšky dle DuBoisových metody [59]. Dále byla velikost svalu vztažena po vzoru literatury k druhé mocnině výšky v metrech (po vzoru „skeletal muscle index“) [49]. Normalita rozdělení dat byla testována Shapiro-Wilkovým testem. Při nenormálním rozdělení hodnot velikosti m. psoas byly tyto hodnoty logaritmičsky transformovány pomocí přirozeného logaritmu k předejití zanešení chyb z odlehých hodnot a k dosažení normálního rozložení. Takto změřené a upravené velikosti svalové hmoty byly použity jako faktor do Coxovy proporcionální regresní analýzy.

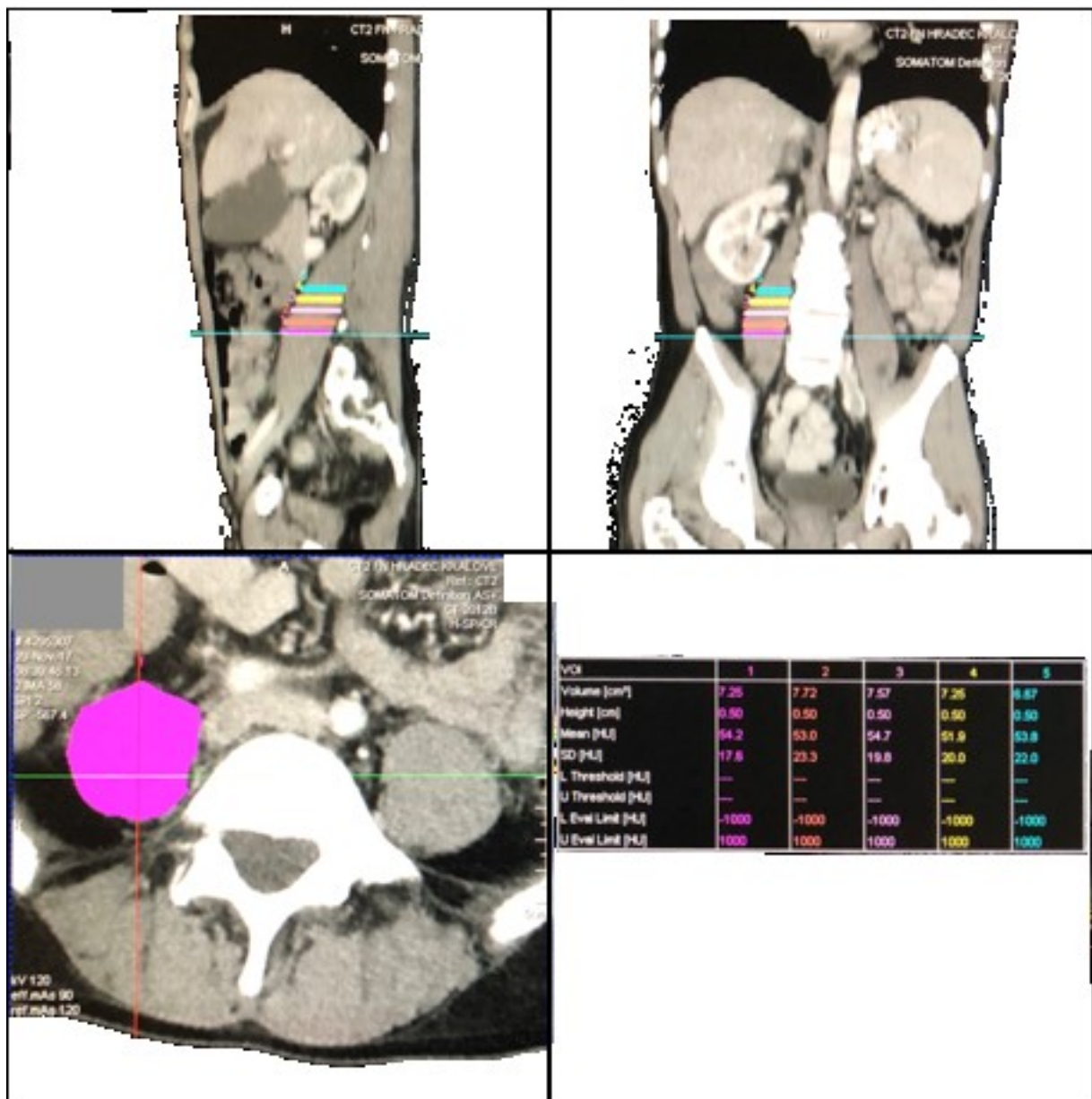
V Coxově regresní analýze přežívání byla závislá proměnná přežívání, přičemž sledovaný parametr bylo úmrtí. Kovariáty v analýze byly velikost svalové hmoty vztažena na nejvhodnější tělesnou míru, celková bilirubinémie, kreatininémie a INR (internacional normalized ratio), hodnoty byly vyjádřeny přirozeným logaritmem. Údaj o době přežívání byl získán ze zdravotnické dokumentace ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. U nemocných, kteří byli ztraceni ze sledování, se pověřená zdravotní sestra nebo autor pokoušeli kontaktovat samotného nemocného nebo zdravotnické zařízení, které nemocného k TIPS referovalo za účelem zjistit, kdy byl naposledy nemocný naživu či kdy zemřel. Přežívání nemocných bylo cenzorováno zprava, a to v případě, že nemocní byli ztraceni ze sledování, kdy bylo zaznamenáno poslední datum, kdy bylo o nemocném známo, že je na živu, a když nemocný podstoupil transplantaci jater, kdy bylo zaznamenáno datum, kdy byl nemocný transplantován. Censorace zleva nebyla prováděna.

Vlastnost sarkopenie byla nemocným přiřčena pokud celkový objemu m. psoas vztažený na tělesný povrch byl pod 10., 25., 33. nebo 50. percentilem souboru, dále při povrchu průřezu m. psoas v 3. úrovni pod 15,61 cm² u mužů a 14,64 cm² u žen dle studie Golse a kolektivu [60] a dále u nemocných podstupujících TIPS pro refrakterní ascites při nejmenším kvartilu plochy průřezu m. psoas ve 4 úrovni vztažené na kvadrát výšky v metrech (L3-PMI) dle studie Benmassaoud a kolektivu [61].

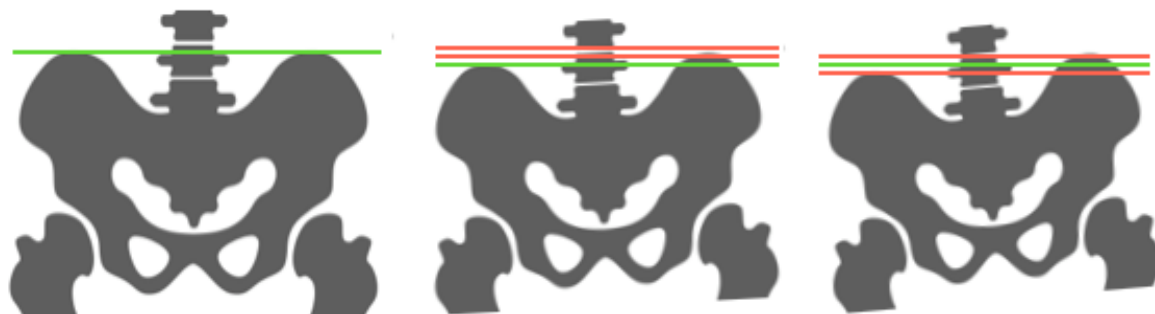
Statistické výpočty byly prováděny v statistickém programu „R“. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Střední hodnoty byly vyjádřeny průměrem a směrodatnou odchylkou u dat normálního rozdělení, mediánem a interkvartilovým rozdílem u dat bez normálního rozdělení eventuálně všemi hodnotami jak u dat z normálního, tak

i nenormálního rozdělení a to proto, aby bylo možné výsledky srovnávat s dostupnými studiemi, které střední hodnoty z nenormálního rozdělení vyjadřují průměrem a směrodatnou odchylkou.

Obrázek 1. Metodika měření objemu m. psoas. Levé dolní pole obsahuje transverzální řez CT, na kterém je měřen povrch průřezu m. psoas (označen na pravostranném m. psoas růžově). Na pravém a levém horním poli jsou patrný všechny proměřované roviny pravostranného m. psoas. Měřené řezy jsou o síle 0,5 cm. V tabulce v pravém dolním poli lze odečíst povrch zobrazeného průřezu m. psoas označeného růžovou barvou 14,5 cm² (2x7,25).



Obrázek 2. Volba 1. řezu (označena zeleně) pro měření m. psoas. Vlevo situace, kdy je pánev symetricky, uprostřed situace a), vpravo situace b) dle textu.



4 Výsledky

V období od 4. října 2006 do 30. října 2018 podstoupilo zavedení transjugulární intrahepatické portosystémové spojky ve Fakultní nemocnici Hradec Králové 448 nemocných, 285 mužů a 163 žen. Ze studie bylo vyřazeno 241 nemocných: 54 nemocných nemělo jaterní cirhózu (jednalo se o nemocné s Budd-Chiariho syndromem, prehepatální portální hypertenzi a jiné), 154 nemocných nemělo dostupnou vhodnou obrazovou dokumentaci z výpočetní tomografie (jednalo se o zcela chybějící dokumentaci, nevyšetřenou oblast pánve, vyšetření s větším časovým odstupem od TIPS), 33 nemocných nemělo uvedenu v dostupné zdravotní dokumentaci výšku, viz obrázek 3.

Sledovaný soubor nemocných tak měl 207 osob, 139 (67,1 %) mužů, 68 (32,9 %) žen, průměrný věk 58 let, medián 59 let. Medián sledování nemocných byl 12,8 měsíců, průměr $30,6 \pm 81,1$ měsíců.

Nemocní byli k zavedení TIPS indikováni k léčbě refrakterního ascitu ve 110 případech (53,1 %), k prevenci recidivy variceálního krvácení ve 46 případech (22,2 %), k léčbě akutního jinými prostředky nestavitelného krvácení v 39 případech (18,8 %), k léčbě fluidothoraxu v 8 případech (3,9 %), k léčbě portální gastropatie ve 3 případech (1,4 %), a v ostatních případech 1 nemocný (0,5 %). Průměrná hodnota MELD skóre všech nemocných byla 15,2. Průměrné hodnoty pro jednotlivé indikace byly 15,9 pro refrakterní ascites, 12,8 pro prevence recidivy krvácení a 16,1 pro akutní TIPS. Statisticky významné rozdíly byly mezi MELD pro RA vs. PRK s $p < 0,001$, PRK vs. urg s $p = 0,007$, nelišily se RA a urg s $p = 0,9$. Pokročilost jaterního onemocnění dle Child-Pugh klasifikace a MELD včetně dělení do skupin dle indikace je v tabulce 1. Průměrné sérové koncentrace sodíku byly 133 mmol/l, kreatininu 103 μ mol/l, bilirubinu 40 μ mol/l, albuminu 29,4 g/l, hodnota INR 1,6, průměrná výška 171cm, hmotnost 81,1 kg a BMI 27,3. Nejčastěji byla zastoupena alkoholová jaterní cirhóza, a to v 69 % případů. Laboratorní nálezy, antropometrické údaje a etiologie jaterního onemocnění jsou detailně zaznamenány v tabulce 2.

Průměrné plochy průřezu m. psoas v 1. úrovni byly 21 cm², u žen 15 cm² a u mužů 23 cm². V pátém řezu průměrná plocha průřezu m. psoas klesla na 15 cm² u všech nemocných, 12 cm² u žen a 17 cm² u mužů. Naměřené hodnoty ploch průřezu m. psoas jsou uvedeny v tabulce 3, a to zvlášť pro každou úroveň řezu pro všechny nemocné a dále zvlášť pro ženy a pro muže. Průměrná plocha průřezu m. psoas ze všech řezů byla 18 cm², 14 cm² u žen a 20 cm² u mužů. Celkový průměrný objem m. psoas ve stanovovaném rozsahu byl 91cm³, 69 cm³

u žen a 102 cm³ u mužů. Souhrnné průměrné hodnoty plochy průřezu jednotlivými úrovněmi a dále celkový objem m. psoas, jsou uvedeny v tabulce 4, dále zde jsou tyto hodnoty vztaženy na kvadrát výšky a plochu těla, zvláště pro všechny nemocné, ženy a muže. Korelace mezi objemem m. psoas a výškou měla korelační koeficient 0,34 pro všechny nemocné, u mužů a žen zvláště nebyla korelace statisticky významná. Korelace mezi objemem m. psoas a hmotností nemocného byla 0,5 pro všechny nemocné, 0,62 u žen a 0,29 u mužů. Korelace mezi objemem m. psoas a tělesným povrchem byla 0,52 pro všechny nemocné, 0,57 u žen a 0,27 u mužů. Korelační koeficienty se statisticky lišily mezi korelacemi objemu m. psoas a výškou a hmotností ($p=0.006$), výškou a tělesným povrchem ($p<0.001$), hmotností žen a hmotností mužů ($p=0.005$), tělesným povrchem žen a tělesným povrchem mužů ($p=0.01$). Naopak se nelišily korelace objemu m. psoas a hmotnosti a tělesného povrchu ($p=0.23$). Albuminémie, bilirubinémie, kreatininémie, INR a věk s objemem m. psoas nemělo statisticky významnou korelaci. MELD skóre korelovalo s objemem m. psoas níže, s korelačním koeficientem -0,15. Tabulka 5 uvádí korelační koeficienty a hodnoty statistické významnosti lineární korelace mezi celkovým objemem m. psoas a výškou, kvadrátem výšky v metrech, hmotností a povrchem těla zvláště pro všechny nemocné, ženy a muže a dále korelaci mezi celkovým objemem m. psoas a věkem, albuminémií, bilirubinémií, kreatininémií, hodnotou INR a MELD skóre. Dané korelace jsou graficky znázorněny na obrázku 4 až 21. Při rozdělení nemocných na skupinu bez ascitu a s ascitem nebyla korelace mezi výškou a objemem m. psoas statisticky významná. Korelace hmotnosti s objemem m. psoas u nemocných s ascitem i bez ascitu byla statisticky významná, a to i při rozdělení dle pohlaví, korelační koeficienty se pohybují od 0,36 do 0,65, jsou vyšší u žen. Obdobné výsledky platí i pro korelaci tělesného povrchu s objemem m. psoas ve zmíněných skupinách. Statistické rozdíly mezi korelačními koeficienty mezi nemocnými s a bez ascitu nejsou při malém množství pacientů patrné. Tabulka 6 uvádí korelace mezi objemem m. psoas a výškou, hmotností a tělesným povrchem u nemocných bez ascitu a s ascitem, a to zvláště pro ženy, muže a všechny nemocné.

Histogram rozdělení zastoupení jednotlivých objemů m. psoas vztažených na povrch těla je na obrázku 22. Shapiro-Wilkův test normality těchto hodnot vylučuje normální rozdělení hodnot ($p=0.00029$). Byla provedena logaritmická transformace těchto hodnot pomocí přirozeného logaritmu. Histogram rozdělení zastoupení jednotlivých objemů m. psoas vztažených na plochu těla po logaritmické transformaci je na obrázku 23. Shapiro-Wilkův test normality těchto hodnot nevylučuje normální rozdělení hodnot ($p=0.71$).

Porovnání objemu m. psoas (logaritmičsky transformovaný objem svalu vztažený na plochu těla) mezi jednotlivými indikačními skupinami TIPS pomocí nepárového t-testu ukázalo, že nemocní indikovaní k zavedení TIPS pro refrakterní ascites měli objem svalu menší než nemocní indikovaní pro léčbu akutního krvácení i než nemocní indikovaní v prevenci recidivy krvácení. Velikost svalu se nelišila mezi indikačními skupinami nemocných s akutním krvácením a k prevenci recidivy krvácení (PRK), tabulka 7, krabicový graf na obrázku 24.

Univariální hodnocení Coxovou regresní analýzou prokázalo vliv těchto logaritmičsky transformovaných dat na přežívání nemocných po TIPS: kreatininémie, bilirubinémie, INR, MELD, celkový objem m. psoas vztažený na povrch těla. Multivariální hodnocení bylo prováděno s logaritmičsky transformovanými hodnotami kreatininémie, bilirubinémie, INR a celkový objem m. psoas vztažený na povrch těla. Multivariální analýza prokázala vliv všech faktorů na přežívání nemocných po TIPS. Tabulka 8 ukazuje regresní koeficienty, poměry rizik a úroveň statistické významnosti p.

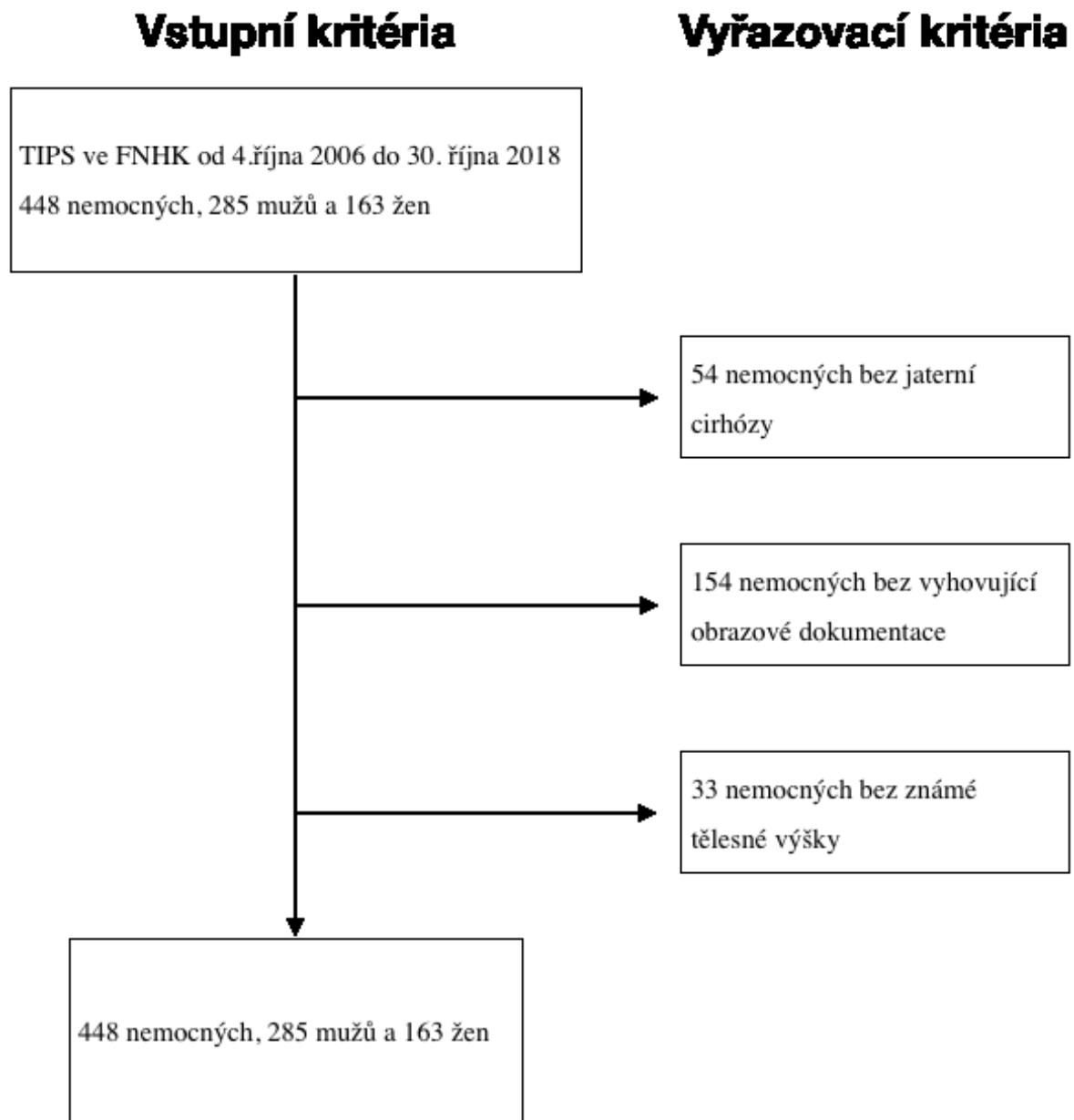
Hodnoty objemu m. psoas definující sarkopenii dle 10., 25., 33. a 50. percentilu jsou uvedeny v tabulce 9. Přežívání nemocných zobrazené pomocí Kaplan-Meierovy křivky s porovnáním skupin s a bez sarkopenie dle 10. 25. a 50. percentilu ukazují grafy na obrázcích 25 až 27 spolu s výsledky log-rank testu. Statisticky se liší skupina se sarkopenií od skupiny bez sarkopenie dle 33. a 50. percentilu, v případě dělení dle 10. a 25 je patrná pouze tendence ke statistickému rozdílu. Kaplan-Meierovy křivky přežívání s porovnáním skupin s a bez sarkopenie samostatně pro indikace prevence recidivy krvácení (PRK), refrakterní ascites (RA) a urgentní TIPS (urg) ukazuje obrázek 28 až 30. Statisticky se liší skupina se sarkopenií od skupiny bez sarkopenie při indikaci urgentního TIPS, v ostatních případech nebyly rozdíly pozorovány. Pro sarkopenii definovanou dle 25. percentilu je vyjádřeno přežívání nemocných ve 3., 6., 12. a 60 měsíci po TIPS na obrázku 31 až 34. Přežívání se liší v 3. a 12. měsíci, v 6. měsíci je patrná silná tendence k statistickému rozdílu.

Tabulka 10 ukazuje střední hodnoty MELD skóre nemocných s a bez sarkopenie dle 10., 25., 33. a 50. percentilu a jejich vzájemné porovnání jednostranným dvouvýběrovým Wilcoxonovým testem (je MELD skóre nemocných se sarkopenií vyšší než nemocných bez sarkopenie?). Je patrné, že průměrná hodnota MELD se lišila mezi skupinami s a bez sarkopenie stanovené dle 33. a 50. percentilu (16,7 vs. 14,4, $p=0,007$ a 14,2 vs. 16,2, $p=0,008$), což koresponduje s rozdílným přežíváním, viz obrázek č. 27 pro 50. percentil.

Počet nemocných se sarkopenií stanovenou dle prahových hodnot dle studie Golse a kolektivu [60], jejich MELD skóre a zastoupení žen a mužů ukazuje tabulka 11. Průměrná hodnota MELD skóre mezi skupinami byla rozdílná (14,8 vs. 16, $p=0,008$), zastoupení žen a mužů ve skupinách s a bez sarkopenie není proporcionální. Graf přežívání je na obrázku 35, přežívání nemocných po TIPS se dle log-rank testu neliší ($p=0,39$).

Porovnání přežívání nemocných indikovaných k TIPS pro refrakterní ascites s a bez sarkopenie určené dle L3-PMI dle studie Benmassaoud a kolektivu [61] log-rank testem nevykazuje rozdíly ($p=0,68$), křivka přežívání je na obrázku 36.

Obrázek 3. Diagram zařazení nemocných do studie.



Tabulka 1. Porovnání Child-Pugh skóre, MELD skóre a věku u všech nemocných podstupujících zavedení TIPS, dále porovnání jednotlivých hlavních indikačních skupin. (IQR - interkvartilový rozdíl, MELD - Model for Endstage Liver Disease, TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka)

	Všichni nemocní	Refrakterní ascites	Prevence recidivy krvácení	Akutní TIPS
Child-Pugh A / B / C (%)	14 / 60 / 26	2 / 63 / 35	36 / 56 / 9	24 / 50 / 24
MELD průměr ± sd medián IQR	15,2 ± 5,31 13,7 6,43	15,9 ± 5,47 13,5 5,61	12,8 ± 5,53 14,7 7,24	16,1 ± 4,88 14,1 6,29
Věk (roky), průměr ± sd	58 ± 10,36	58 ± 9,45	57 ± 11,51	56 ± 12,48

Tabulka 2. Laboratorní hodnoty, antropometrické údaje a etiologie jaterního onemocnění pacientů podstupujících TIPS. (BMI – Body Mass Index, INR – International Normalized Ratio, NAFLD – nonAlcoholic Fatty Liver Disease)

Laboratorní hodnoty antropometrické údaje	Průměr	Směrodatná odchylka	Medián	Interquartilový rozdíl
Sodík sérový (mmol/l)	133	6,44	134	8
Kreatinin sérový (μmol/l)	103	83,61	85	55
Bilirubin sérový (μmol/l)	40	43,93	27	25,75
Albumin sérový (g/l)	29,4	6,49	29,2	7,8
INR	1,6	0,56	1,45	0,37
Výška (cm)	171	9,31	174	13
Hmotnost (kg)	81,09	20,16	78,95	23,37
BMI	27,39	6,97	26,21	6,15
	n (%)			
BMI <18,5	2 (1)			
Etiologie	n (%)			
Alkoholová	143 (69)			
Kryptogenní + NAFLD	26 (13)			
Ostatní	27 (13)			
Kombinace více faktorů	11 (5)			

Tabulka 3. Velikost plochy průřezu m. psoas pro jednotlivé úrovně měření pro všechny nemocné, zvláště pro ženy a muže (IQR – interquartilový rozdíl, SD – Standard Deviation, směrodatná odchylka)

Úroveň měření	Všichni nemocní			Ženy			Muži		
	Plocha průřezu, průměr ± sd (cm ²)	Plocha průřezu, medián IQR	Plocha řezu, rozmezí (cm ²)	Plocha průřezu, průměr ± sd (cm ²)	Plocha průřezu, medián IQR	Plocha řezu, rozmezí (cm ²)	Plocha průřezu, průměr ± sd (cm ²)	Plocha průřezu, medián IQR	Plocha řezu, rozmezí (cm ²)
1.	20,64 ± 6,80	19,38 9,75	7,2 - 40,3	15,43 ± 4,07	14,72 4,96	7,2 - 27,1	23,19 ± 6,40	21,94 10,42	11,0 - 40,3
2.	19,85 ± 6,57	18,78 8,87	7,8 - 37,2	15,12 ± 4,05	14,38 4,64	7,8 - 27,0	22,17 ± 6,32	21,76 9,86	10,0 - 37,2
3.	18,41 ± 6,14	17,50 8,61	6,2 - 36,7	14,08 ± 3,89	13,26 5,08	6,2 - 26,3	20,53 ± 5,93	19,96 9,01	10,6 - 36,7
4.	17,02 ± 5,37	16,22 8,56	6,4 - 35,3	13,08 ± 3,69	12,54 4,27	6,4 - 25,2	18,94 ± 5,58	18,36 8,39	8,6 - 35,3
5.	15,20 ± 5,27	14,04 7,37	6,2 - 33,3	11,68 ± 3,67	11,32 4,27	6,2 - 24,0	16,92 ± 5,09	16,66 7,72	7,2 - 33,3

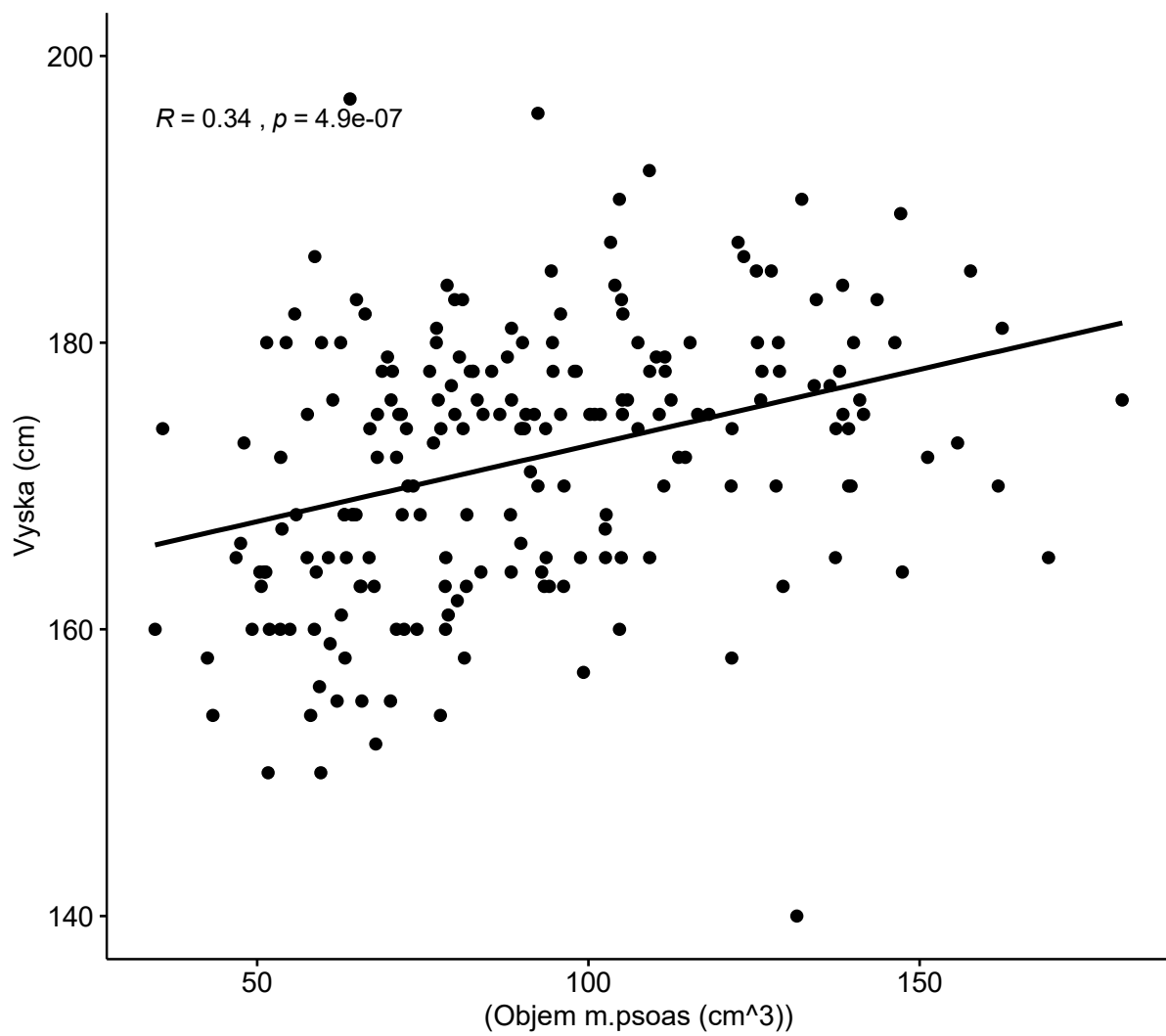
Tabulka 4. Průměrné plochy řezu m. psoas pro všechny nemocné, zvláště pro ženy a muže, dále vztažené na kvadrát výšky a povrch těla. Dále celkový objem m. psoas pro všechny nemocné, zvláště pro ženy a muže, dále vztažený na kvadrát výšky a povrch těla. (SD – Standard Deviation, směrodatná odchylka, IQR – interkvartilový rozdíl)

	Všichni nemocní		Ženy		Muži	
	Průměr ± sd	Medián IQR	Průměr ± sd	Medián IQR	Průměr ± sd	Medián IQR
Plocha průřezu						
Plocha průřezu, průměr všech (cm ²)	18,23 ± 6,44	17,24 9,08	13,88 ± 4,12	13,19 5,13	20,35 ± 6,30	19,50 8,38
Plocha průřezu/kvadrát výšky (cm ² /m ²)	6,153		5,161		6,575	
Plocha/povrch těla (cm ² /m ²)	9,437		7,989		10,052	
Celkový objem						
Objem m. psoas, průměr (cm ³)	91,13 ± 29,96	87,77 42,79	69,39 ± 18,79	65,63 21,17	101,76 ± 28,64	98,16 45,41
Objem m. psoas/kvadrát výšky (cm ³ /m ²)	30,76		25,81		32,64	
Objem m. psoas/plocha těla (cm ³ /m ²)	47,19		39,94		49,90	

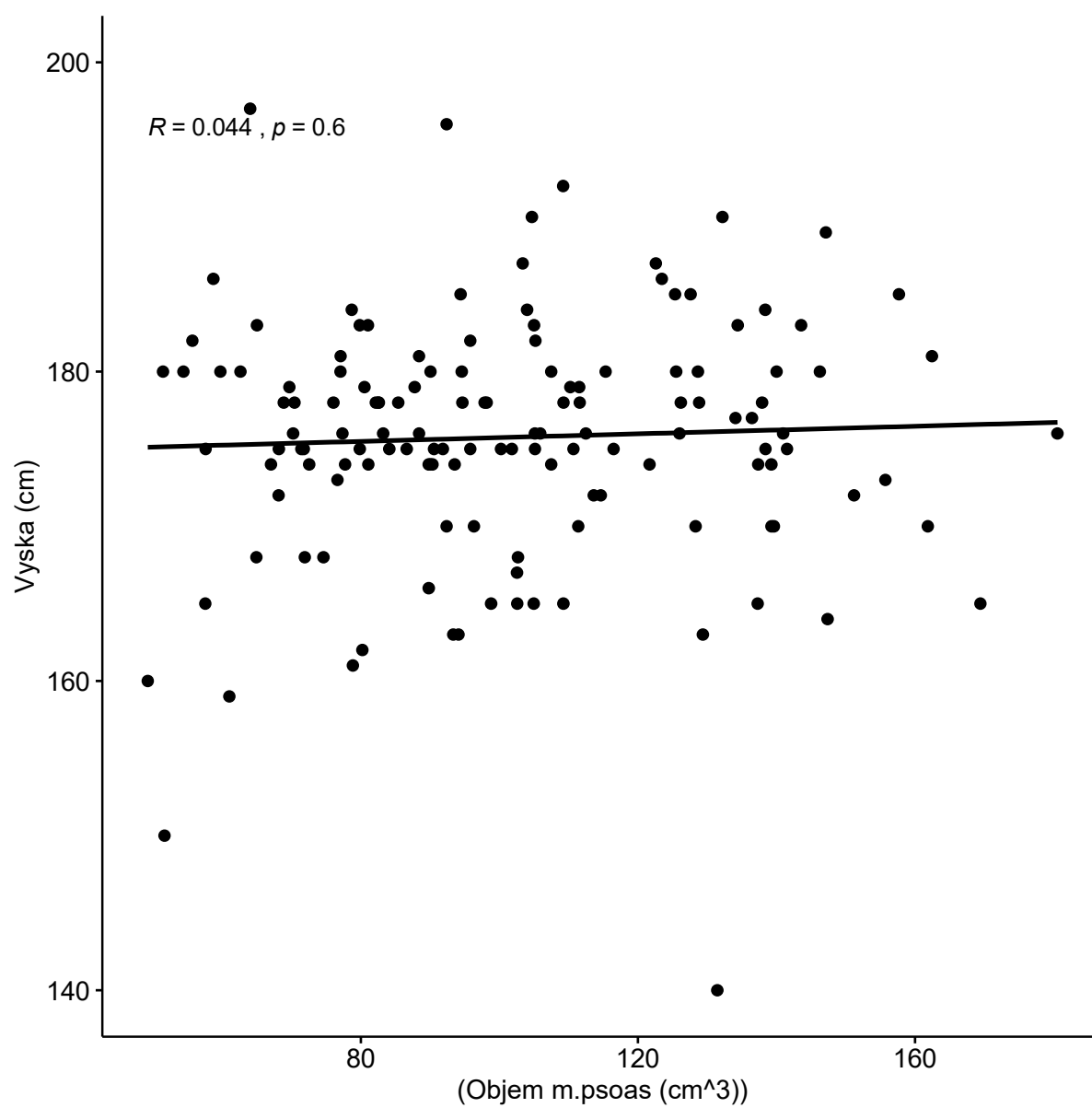
Tabulka 5. Korelace mezi objemem m. psoas a antropometrickými parametry, laboratorními hodnotami a MELD (MELD - Model for Endstage Liver Disease)

Korelované hodnoty	Korelační koeficient	p
Objem m. psoas ~ Výška	0,34	<0,001
Objem m. psoas ~ Výška; muži	0,044	0,6
Objem m. psoas ~ Výška; ženy	0,12	0,33
Objem m. psoas ~ Kvadrát výšky	0,34	<0,001
Objem m. psoas ~ Kvadrát výšky; muži	0,044	0,6
Objem m. psoas ~ Kvadrát výšky; ženy	0,12	0,33
Objem m. psoas ~ Hmotnost	0,5	<0,001
Objem m. psoas ~ Hmotnost; muži	0,29	<0,001
Objem m. psoas ~ Hmotnost; ženy	0,62	<0,001
Objem m. psoas ~ Povrch těla	0,52	<0,001
Objem m. psoas ~ Povrch těla; muži	0,27	0,001
Objem m. psoas ~ Povrch těla; ženy	0,57	<0,001
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ Věk	-0,13	0,06
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ Albuminémie	-0,044	0,54
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ Bilirubinémie	-0,028	0,69
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ INR	-0,056	0,42
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ MELD	-0,15	0,031
Objem m. psoas ku povrchu těla ~ kreatininémie	-0,04	0,57

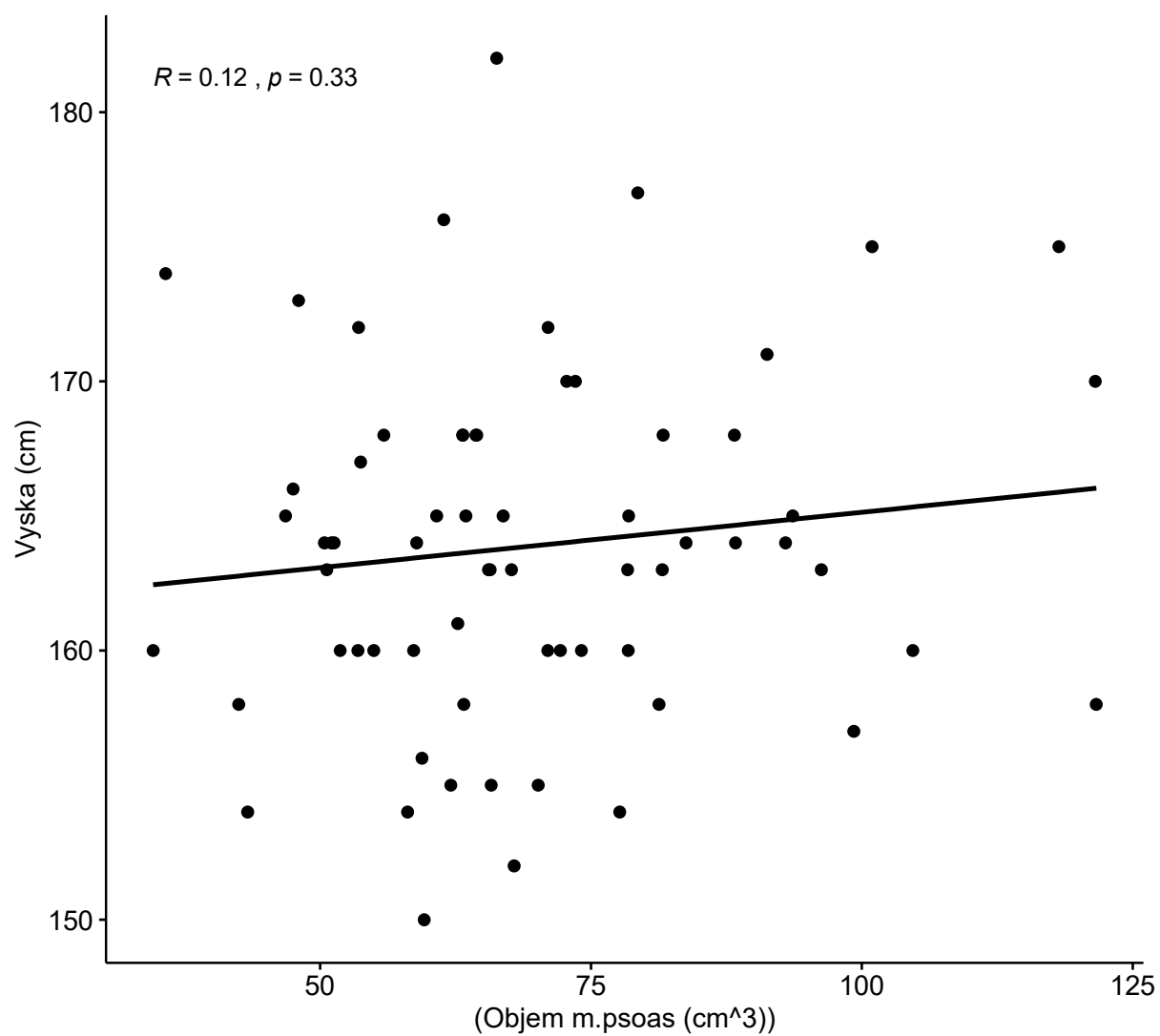
Obrázek 4. Graf korelace objemu m. psoas a výšky nemocného, všichni nemocní.



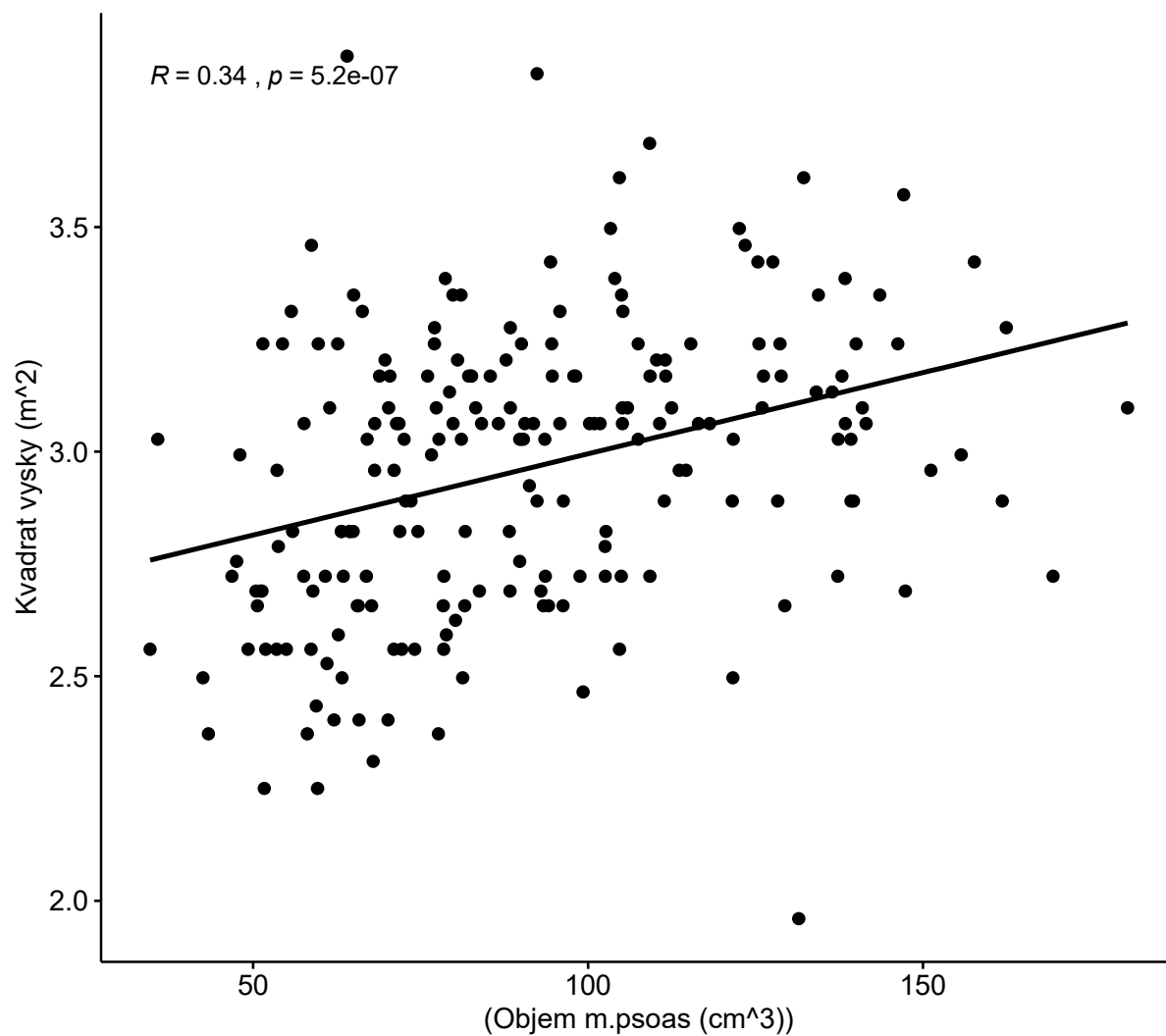
Obrázek 5. Graf korelace objemu m. psoas a výšky nemocného, muži.



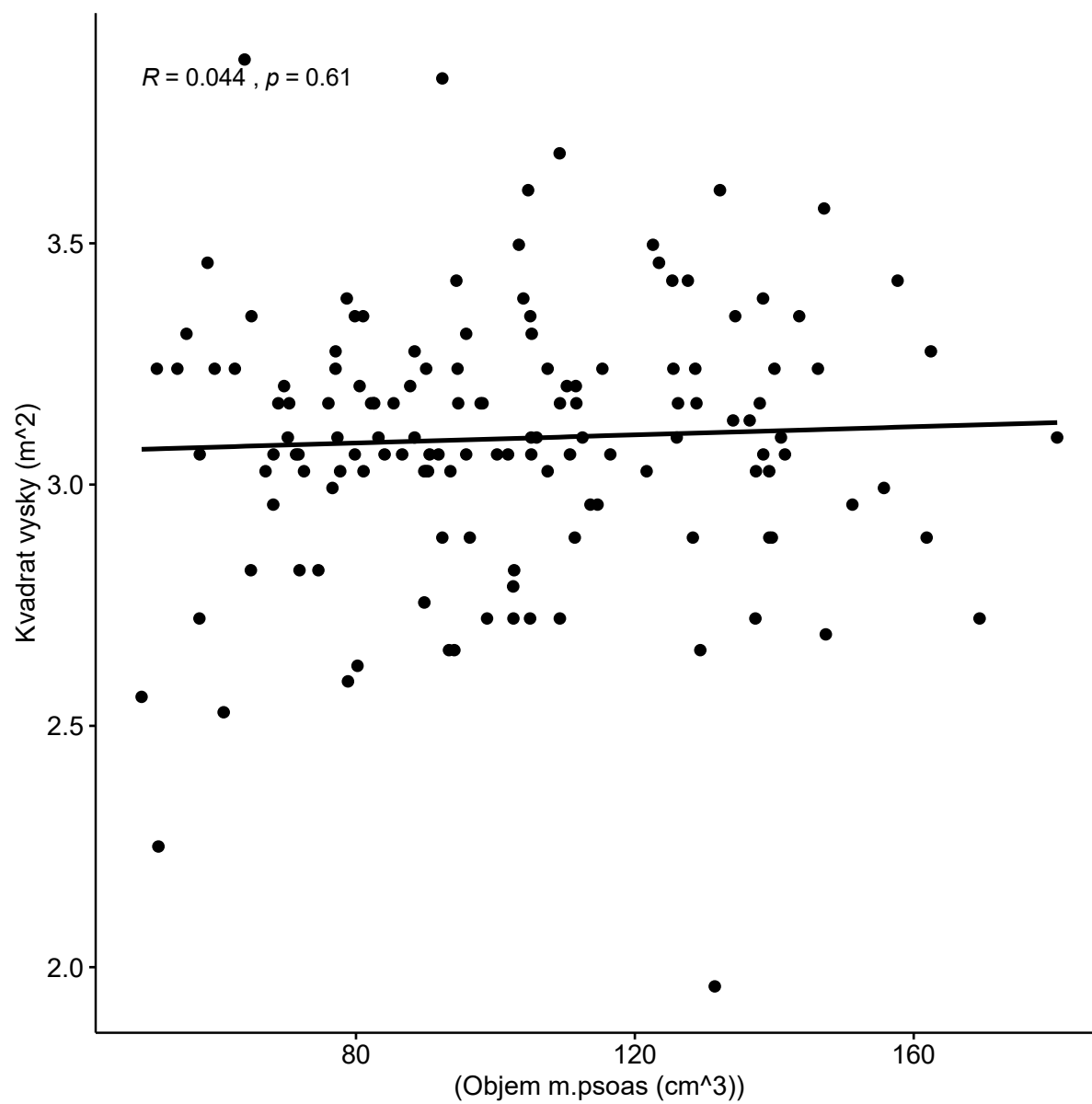
Obrázek 6. Graf korelace objemu m. psoas a výšky nemocného, ženy.



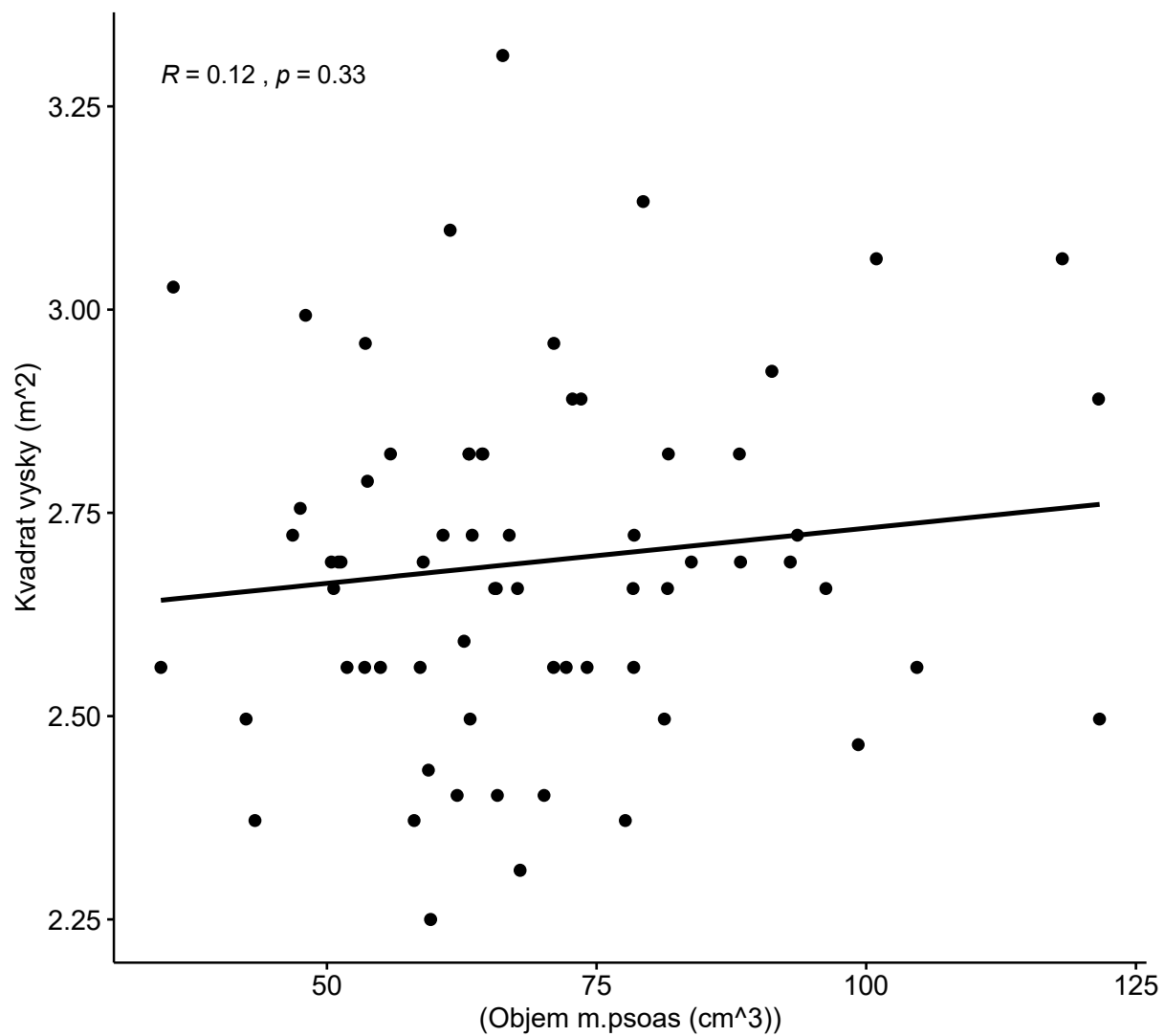
Obrázek 7. Graf korelace objemu m. psoas a kvadrátu výšky nemocného, všichni nemocní.



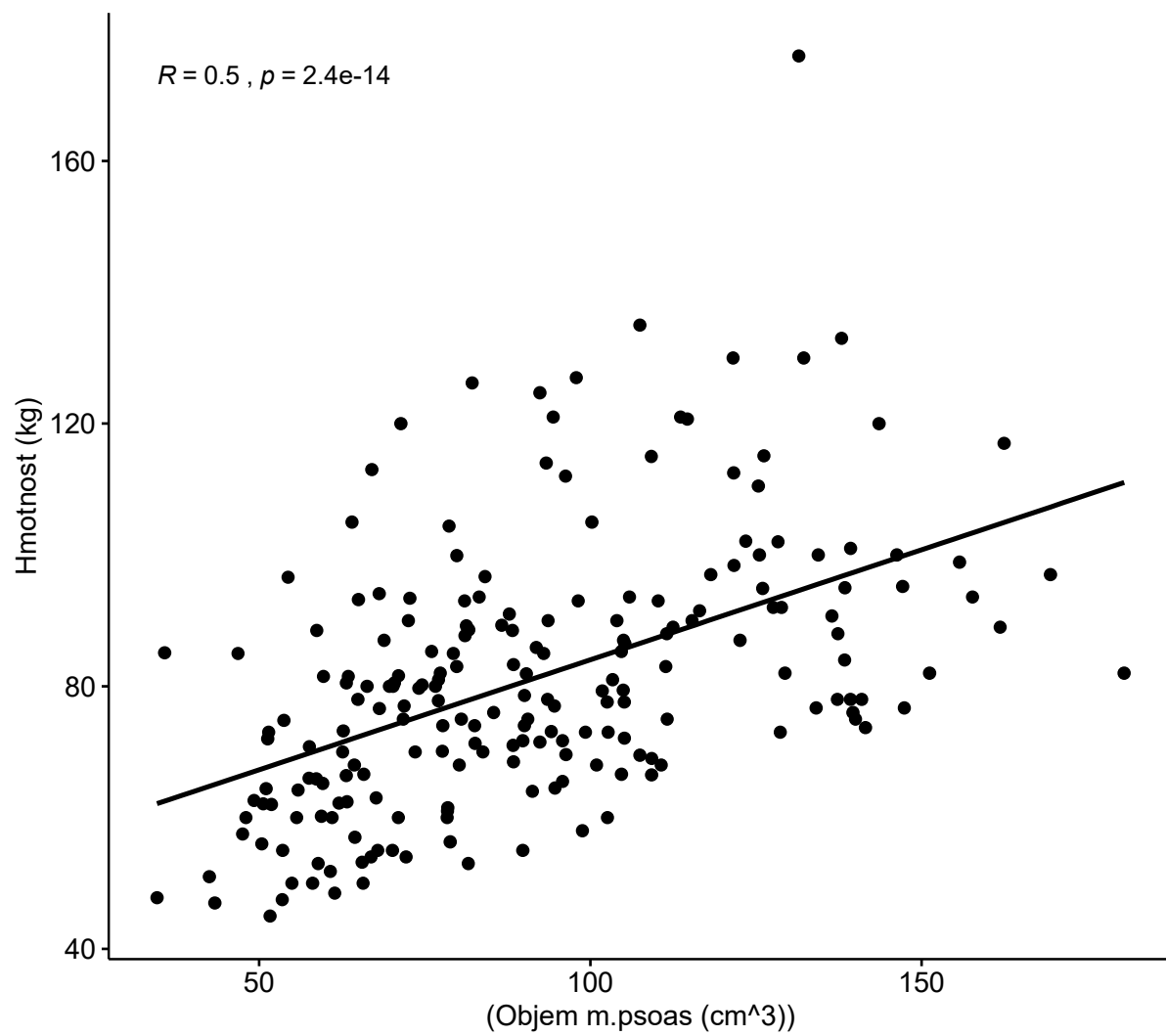
Obrázek 8. Graf korelace objemu m. psoas a kvadrátu výšky nemocného, muži.



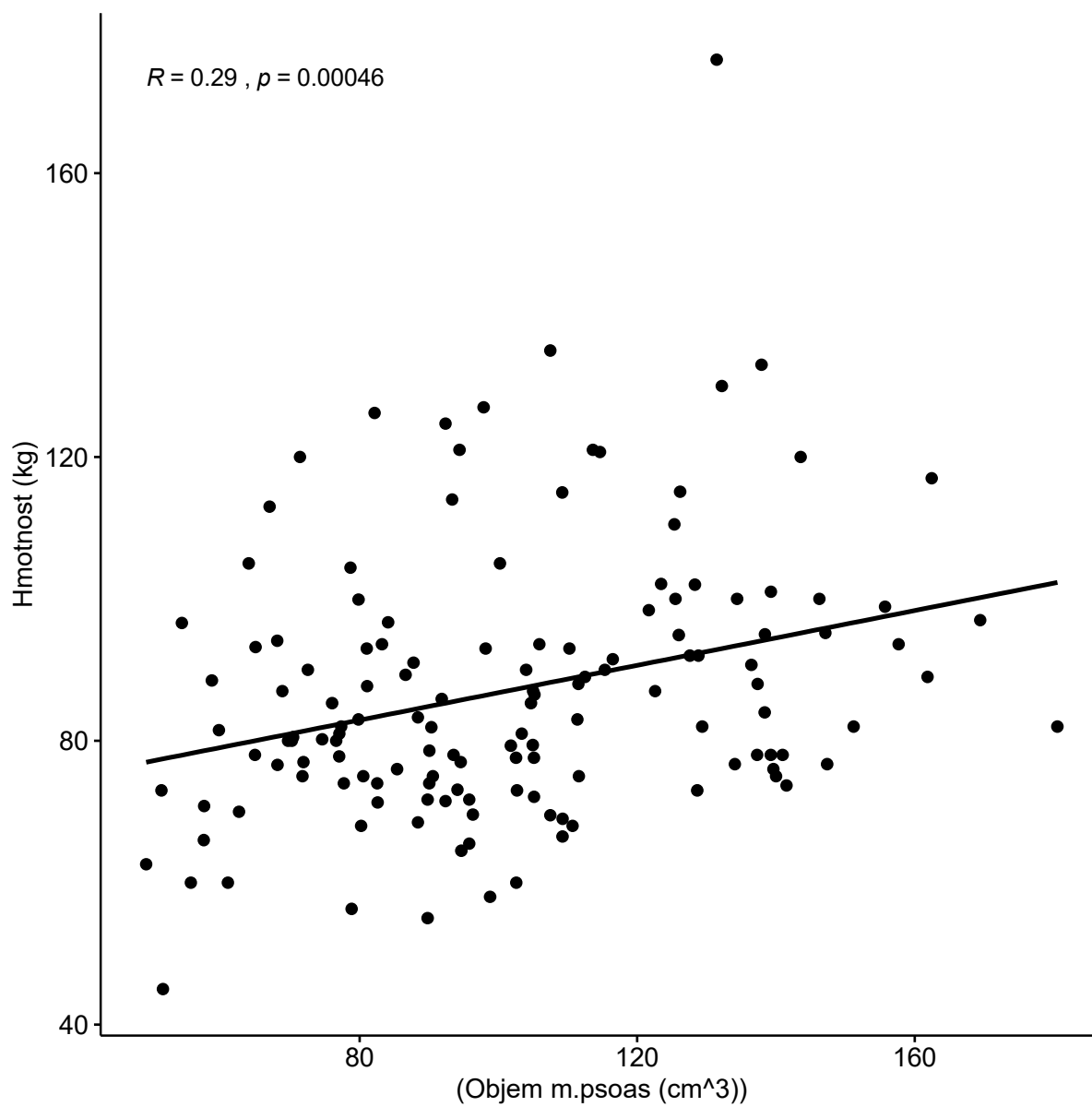
Obrázek 9. Graf korelace objemu m. psoas a kvadrátu výšky nemocného, ženy.



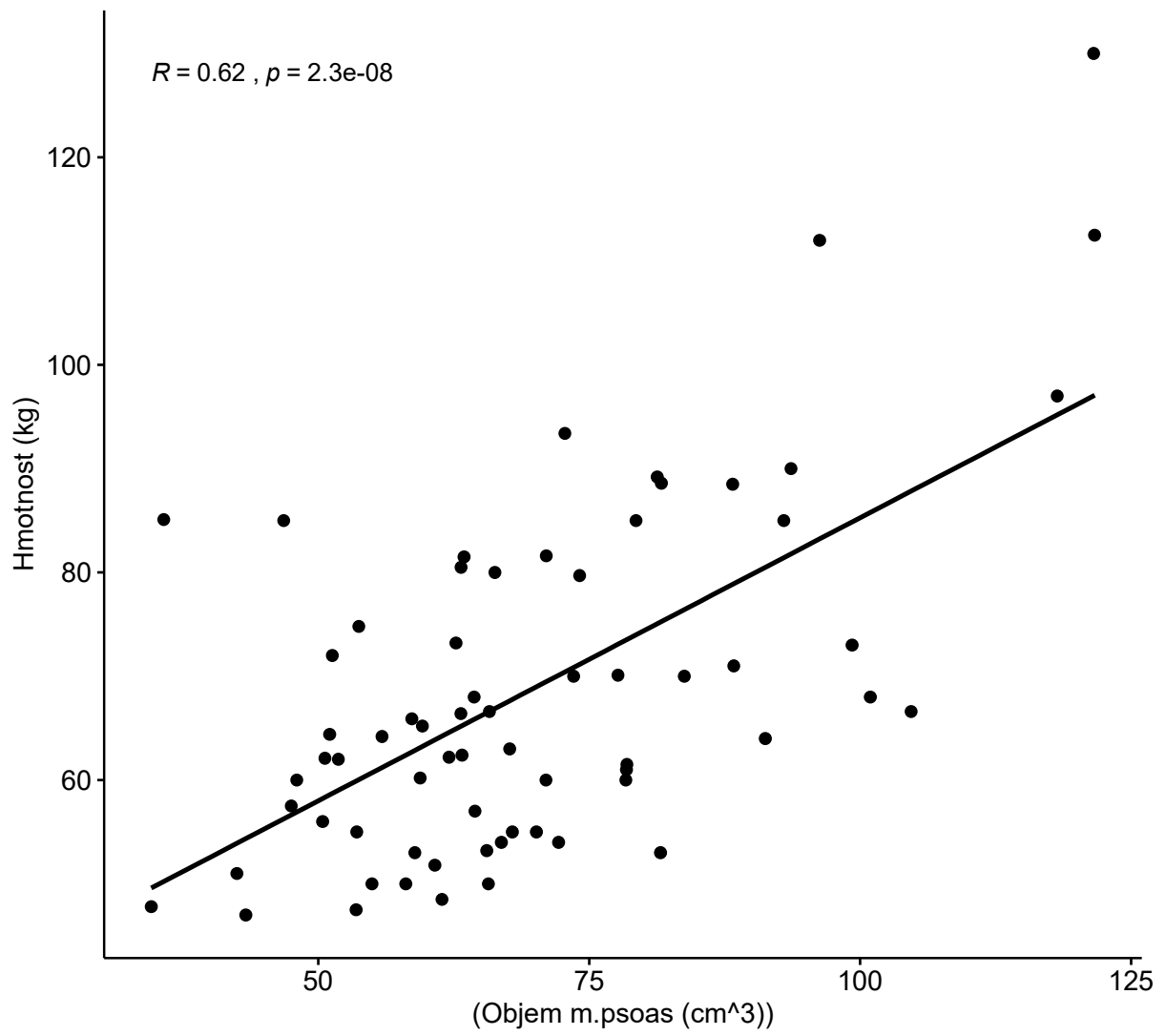
Obrázek 10. Graf korelace objemu m. psoas a hmotnosti nemocného, všichni nemocní.



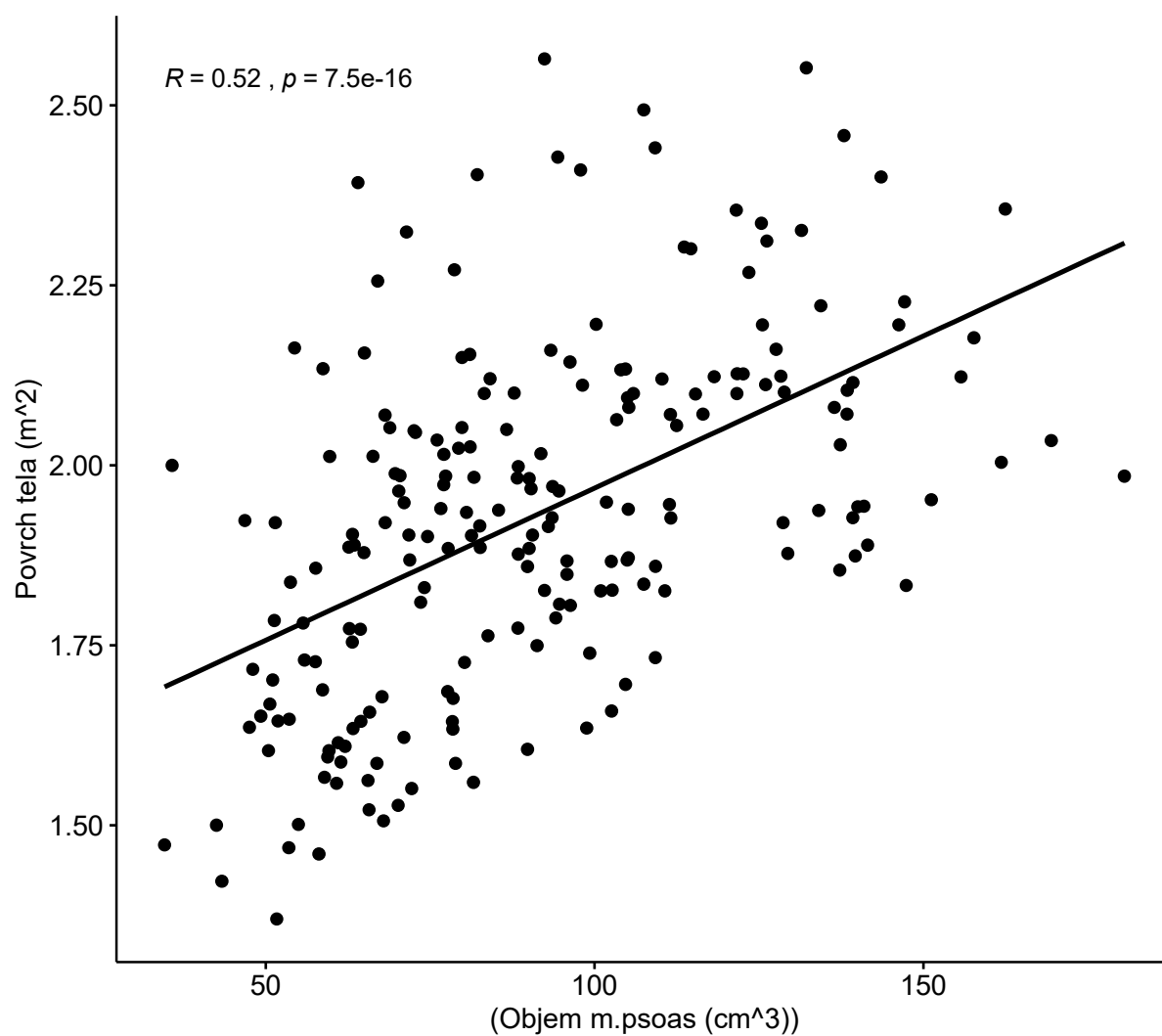
Obrázek 11. Graf korelace objemu m. psoas a hmotnosti nemocného, muži.



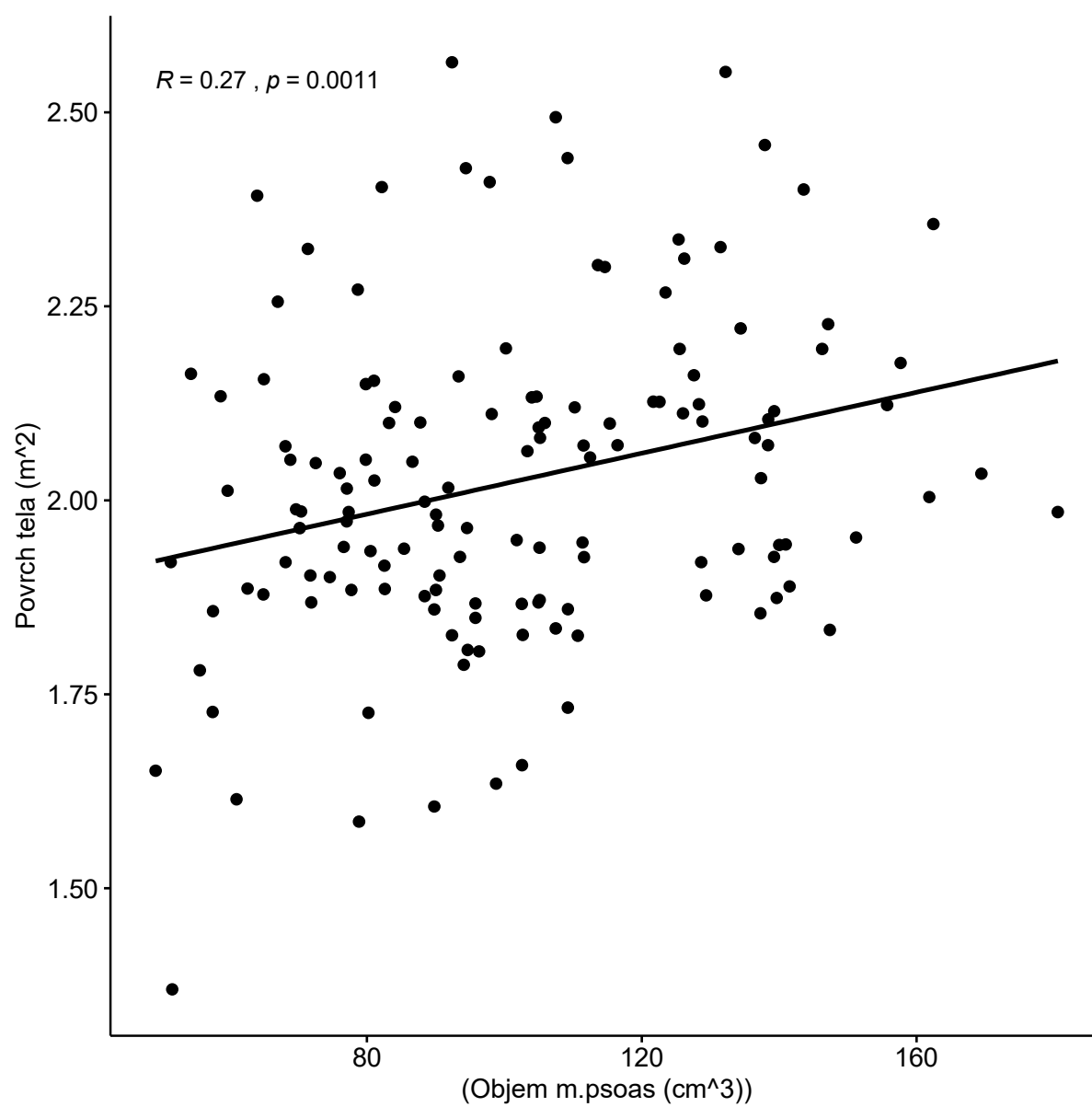
Obrázek 12. Graf korelace objemu m. psoas a hmotnosti nemocného, ženy.



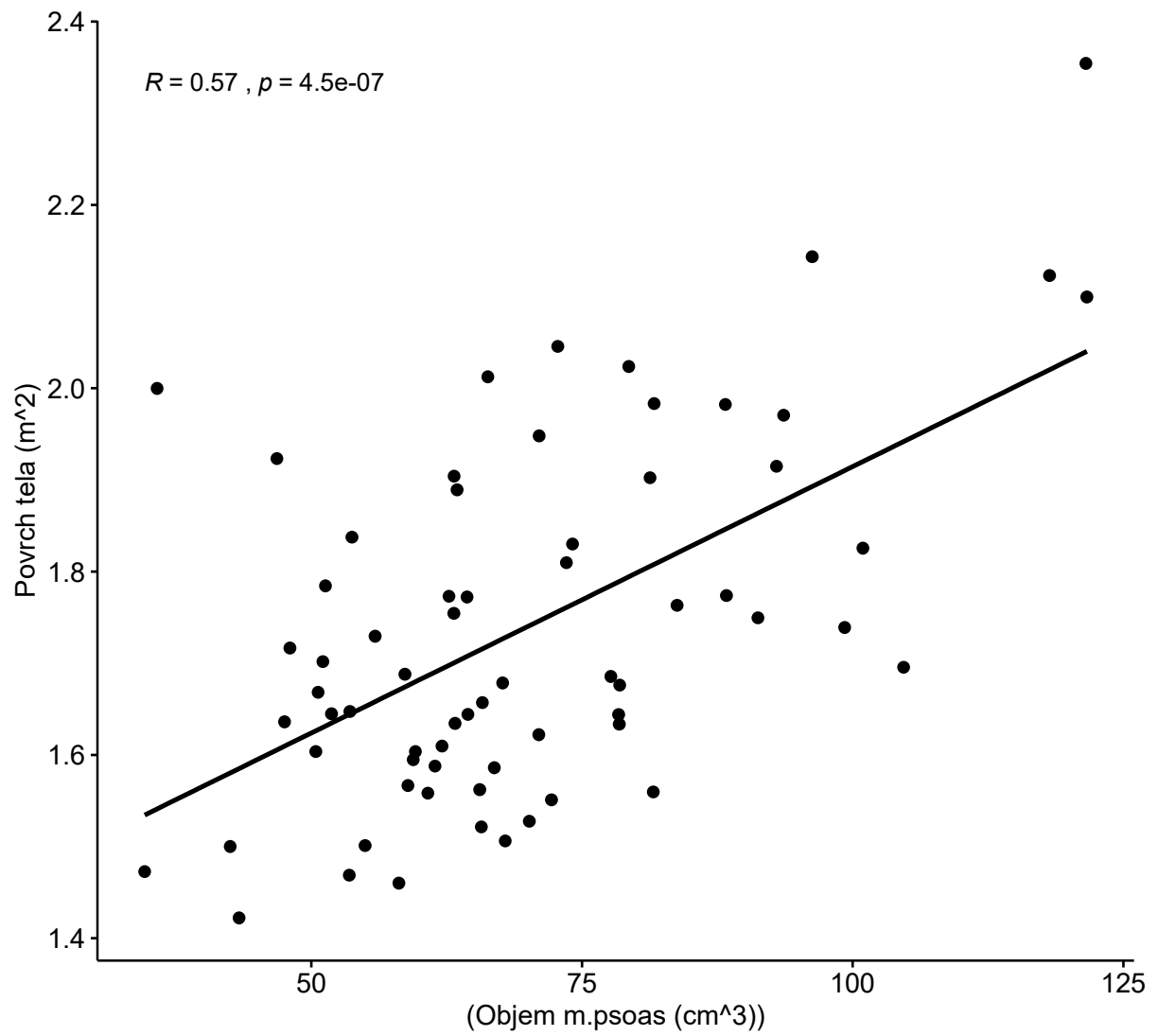
Obrázek 13. Graf korelace objemu m. psoas a povrchu těla nemocného, všichni nemocní.



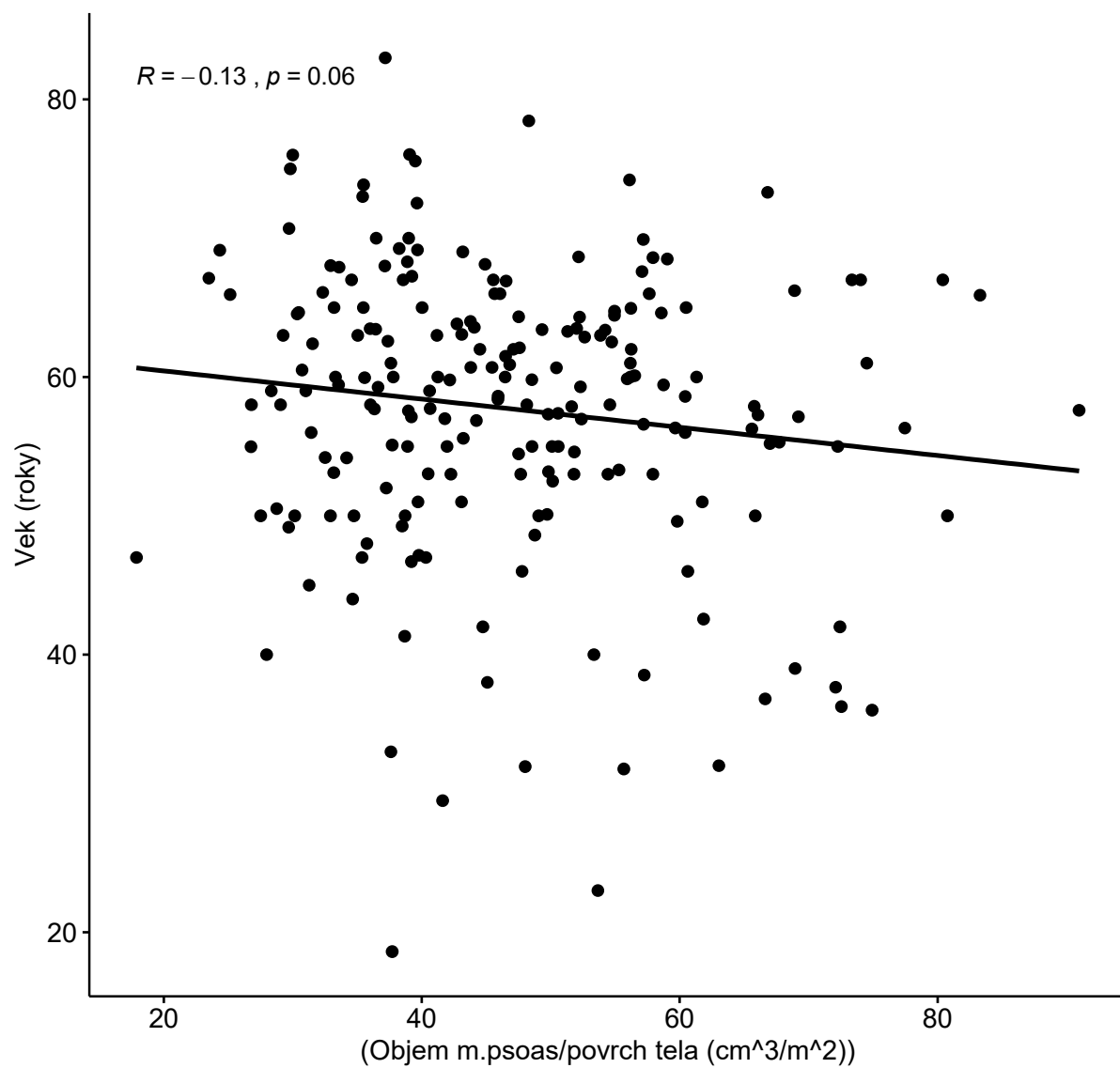
Obrázek 14. Graf korelace objemu m. psoas a povrchu těla nemocného, muži.



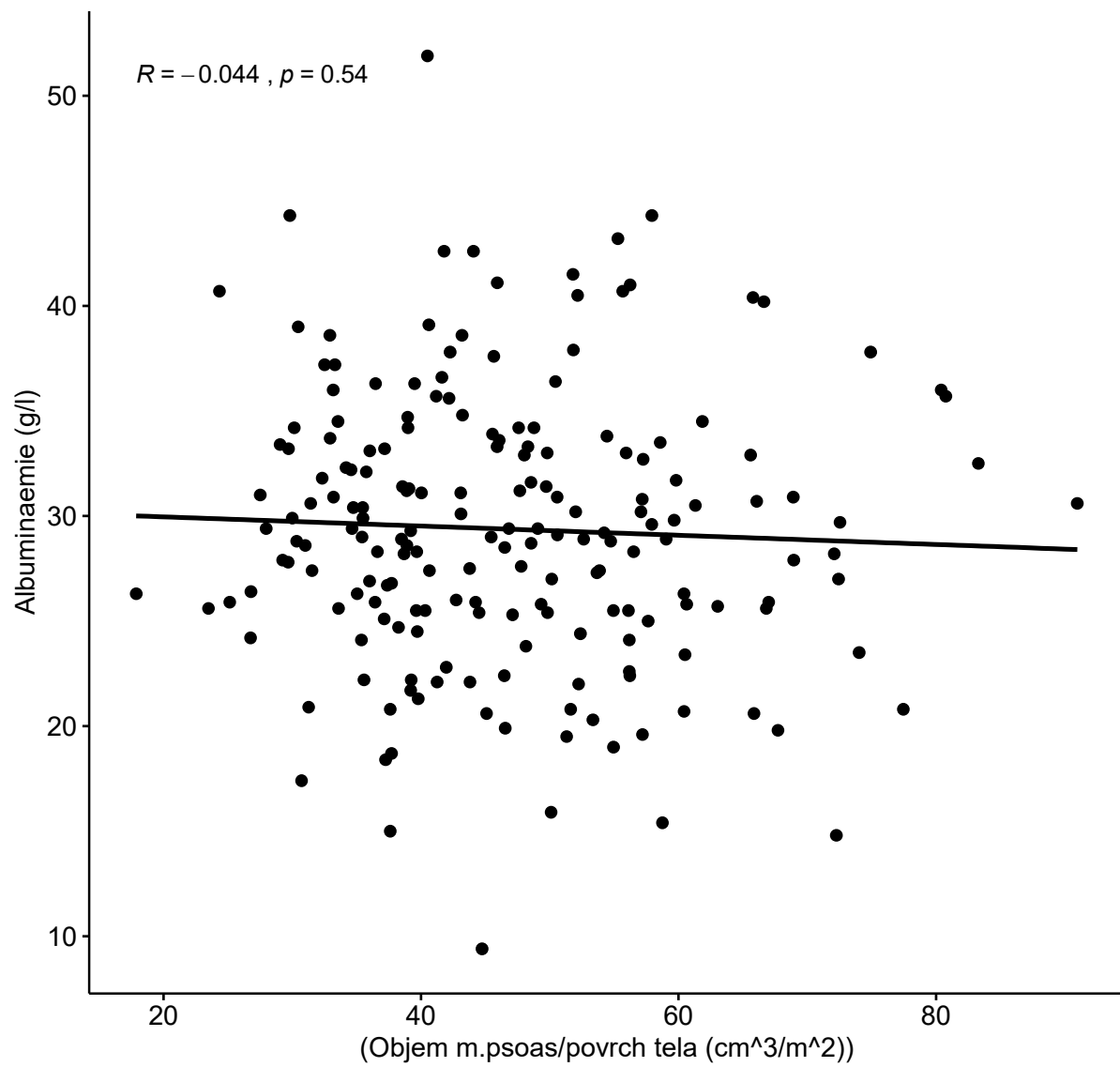
Obrázek 15. Graf korelace objemu m. psoas a povrchu těla nemocné, ženy.



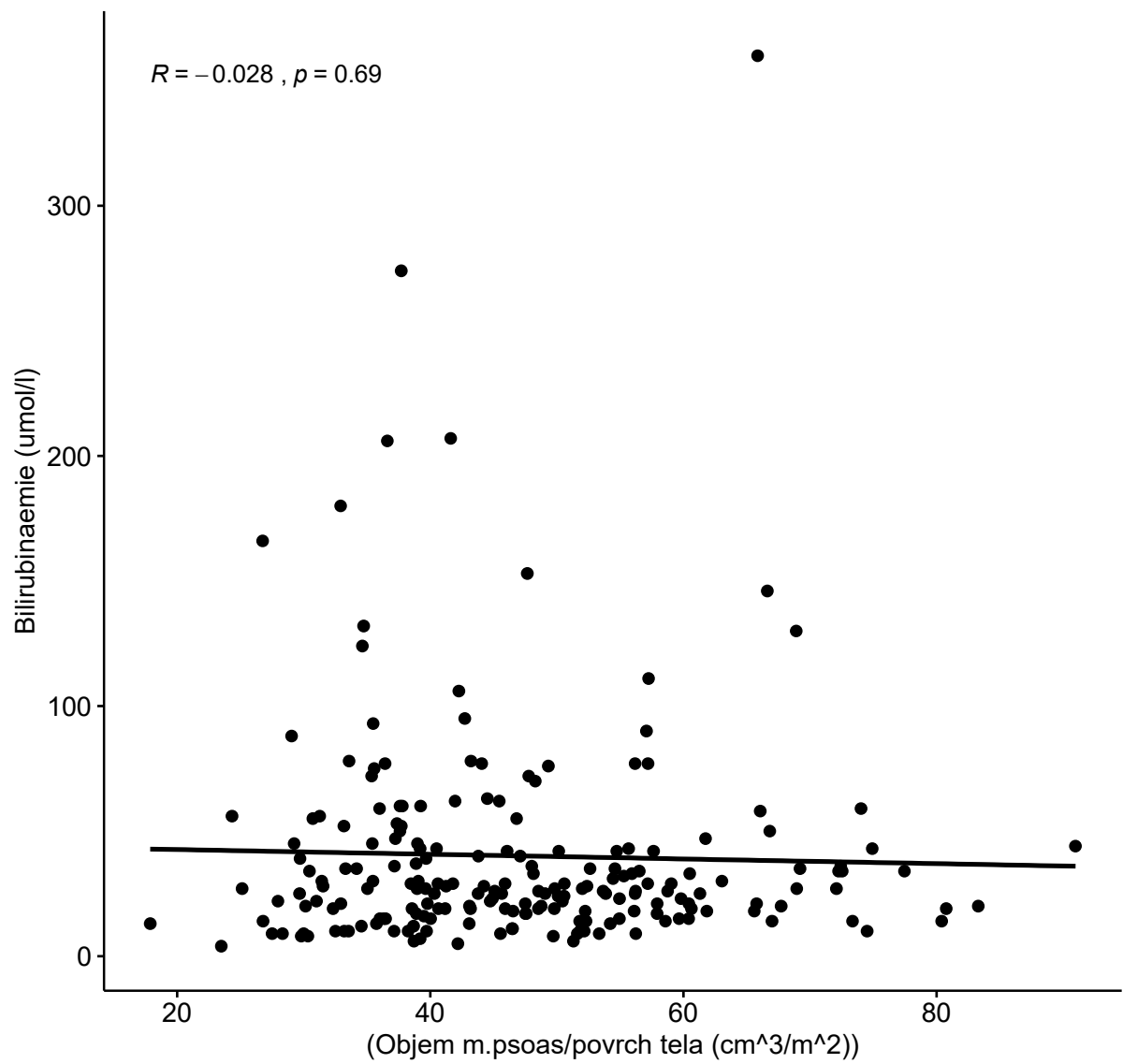
Obrázek 16. Graf korelace objemu m. psoas a věku nemocných, všichni nemocní.



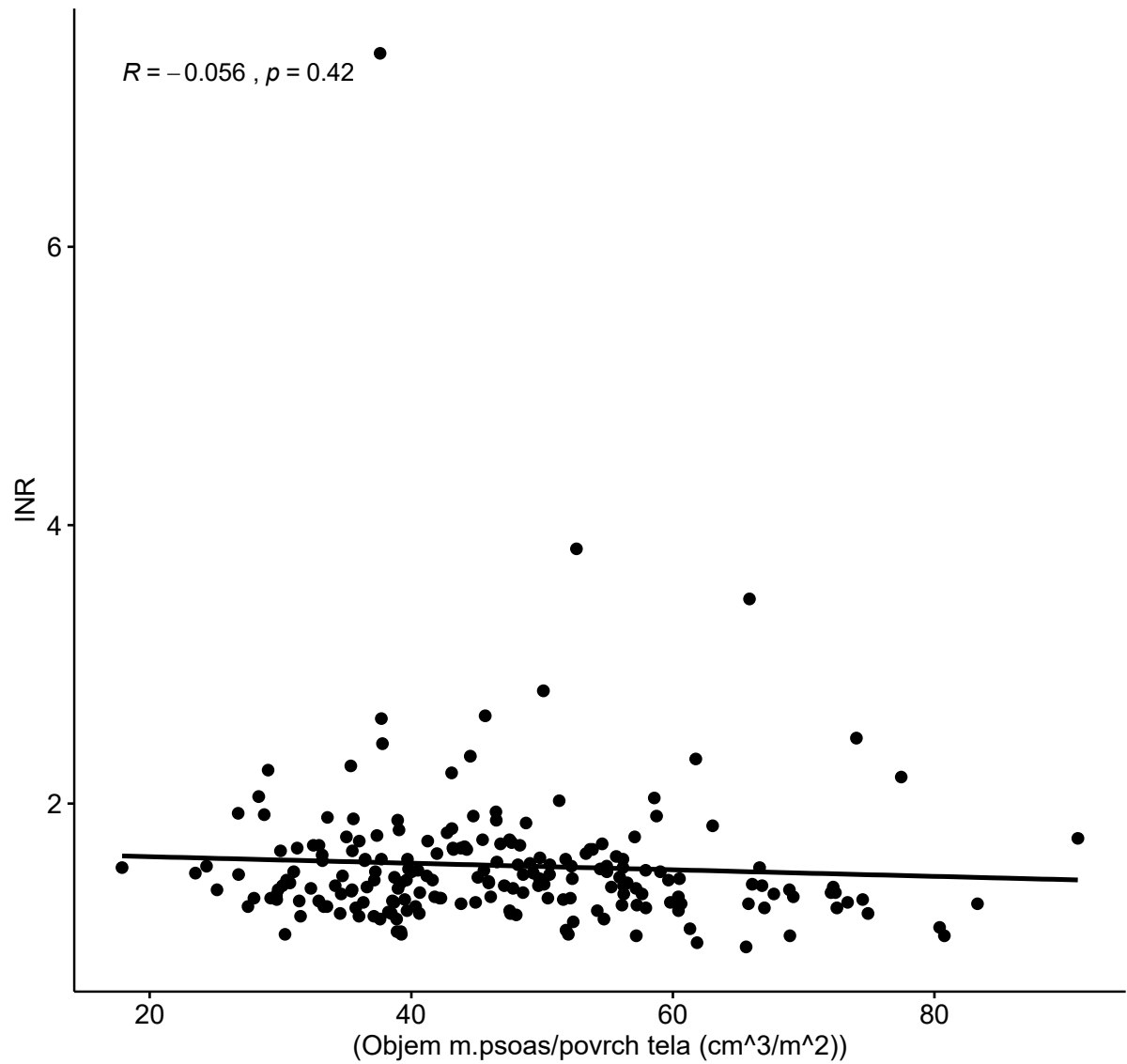
Obrázek 17. Graf korelace objemu m. psoas a albuminémie, všichni nemocní.



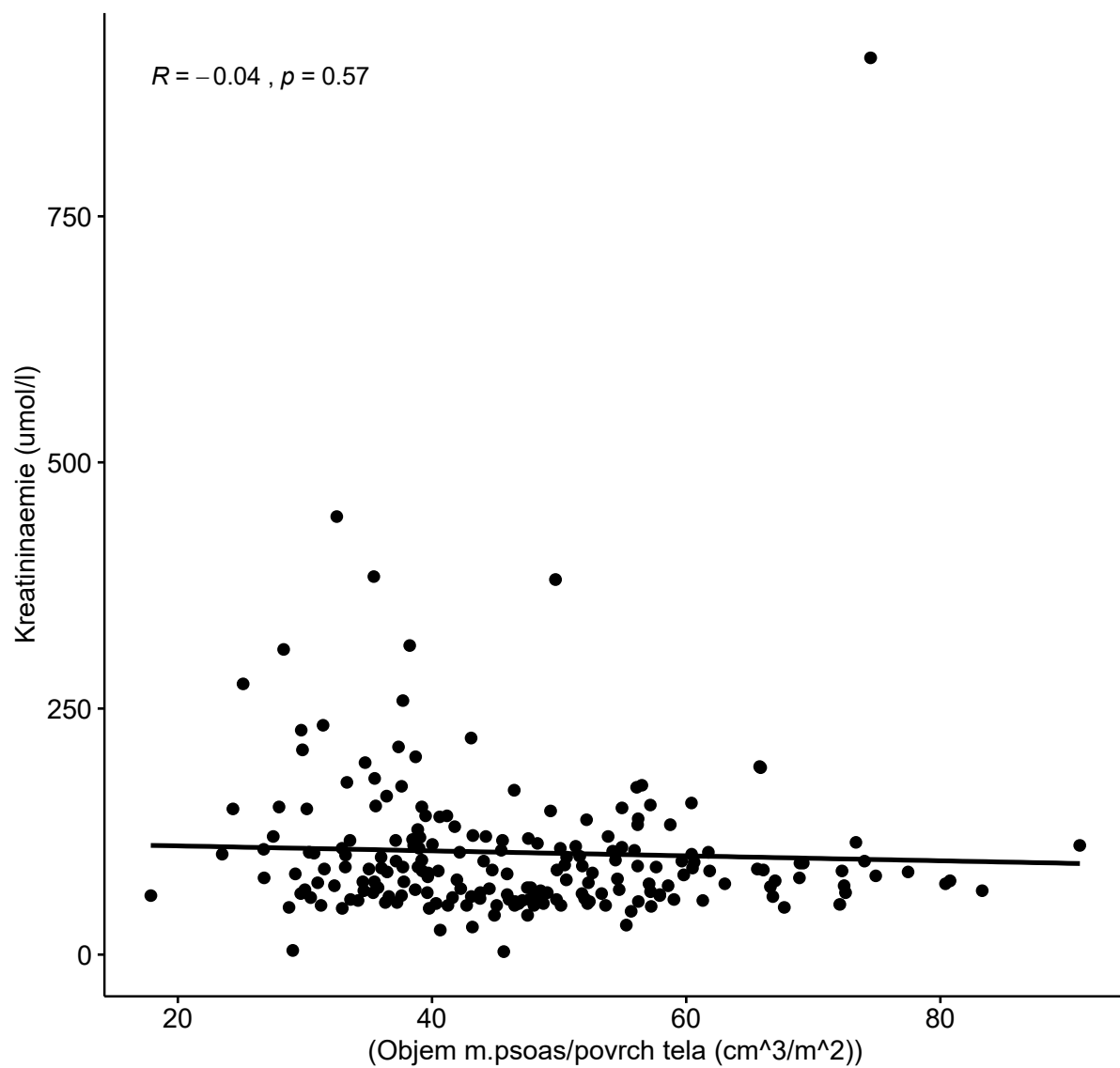
Obrázek 18. Graf korelace objemu m. psoas a bilirubinémie, všichni nemocní.



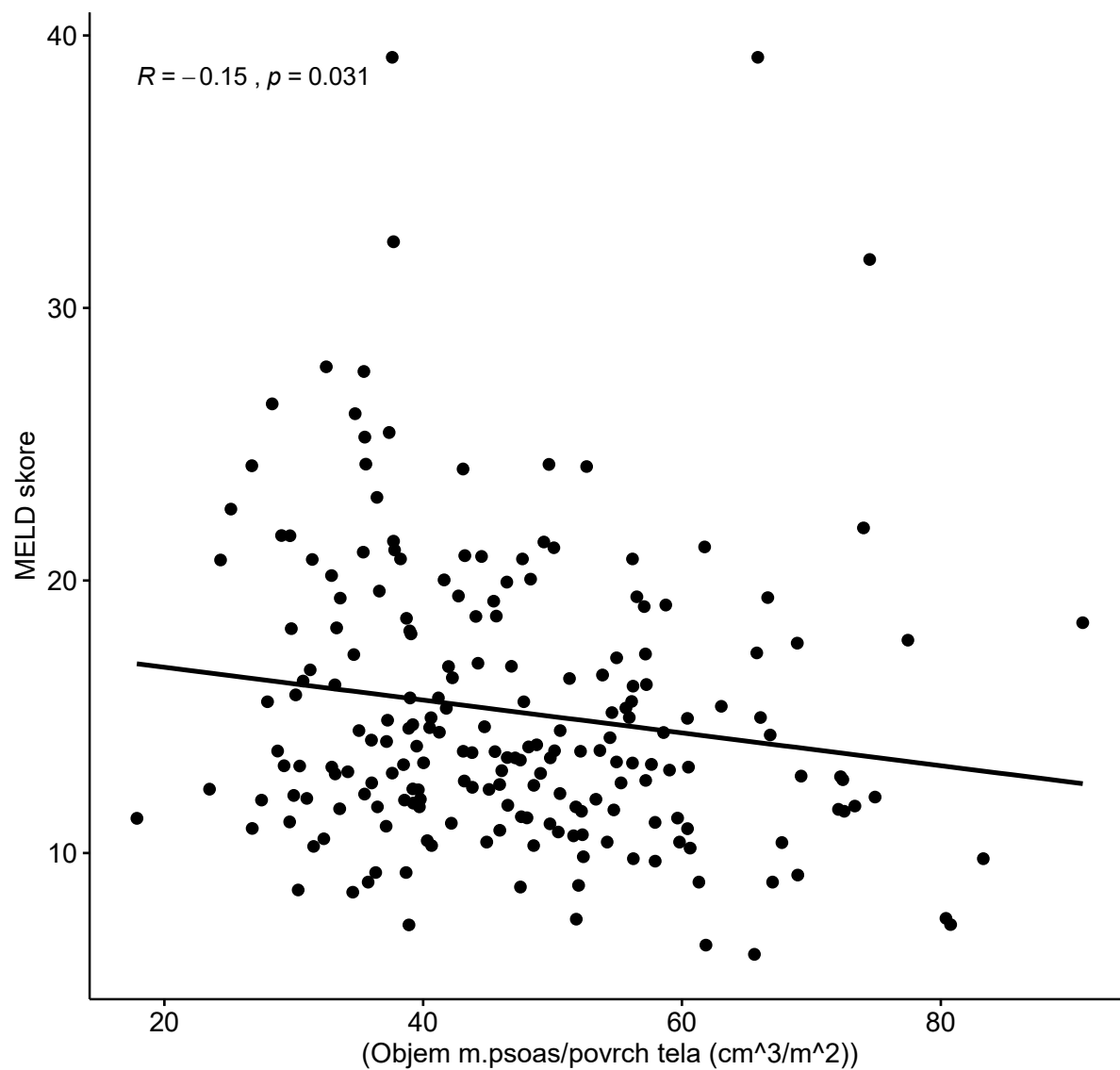
Obrázek 19. Graf korelace objemu m. psoas a INR, všichni nemocní (INR – International normalized ratio).



Obrázek 20. Graf korelace objemu m. psoas a kreatininémie, všichni nemocní.



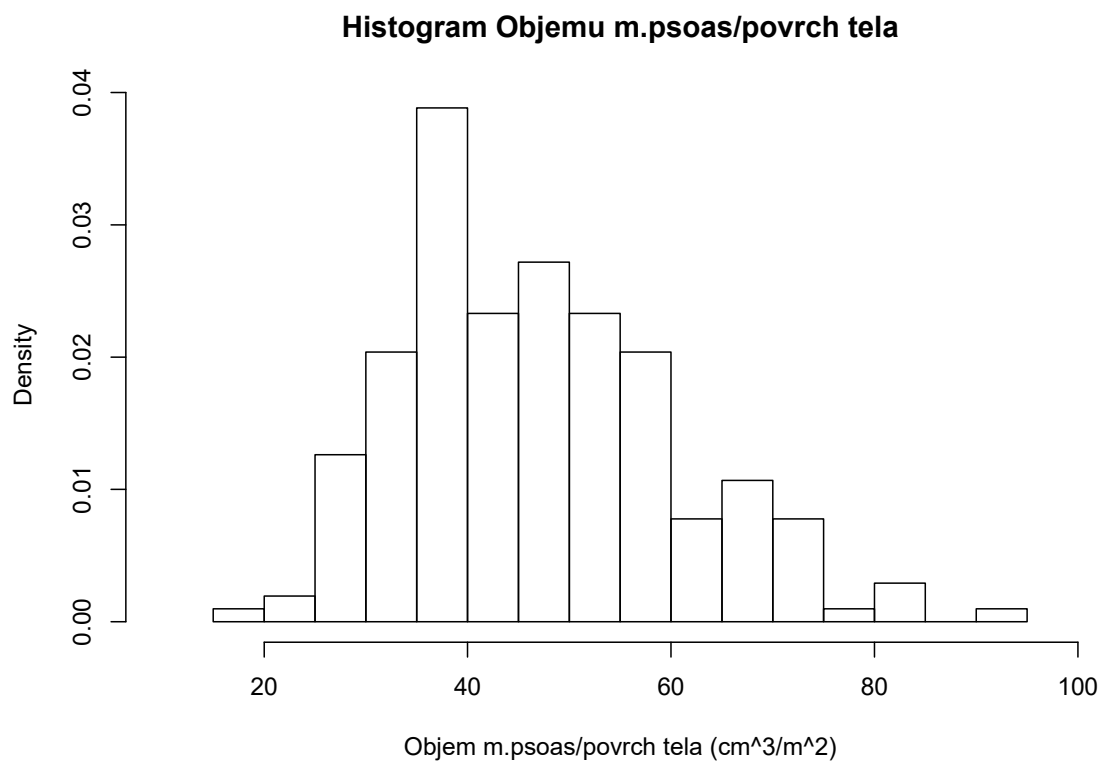
Obrázek 21. Graf korelace objemu m. psoas a MELD skóre, všichni nemocní (MELD – Model for Endstage Liver Disease).



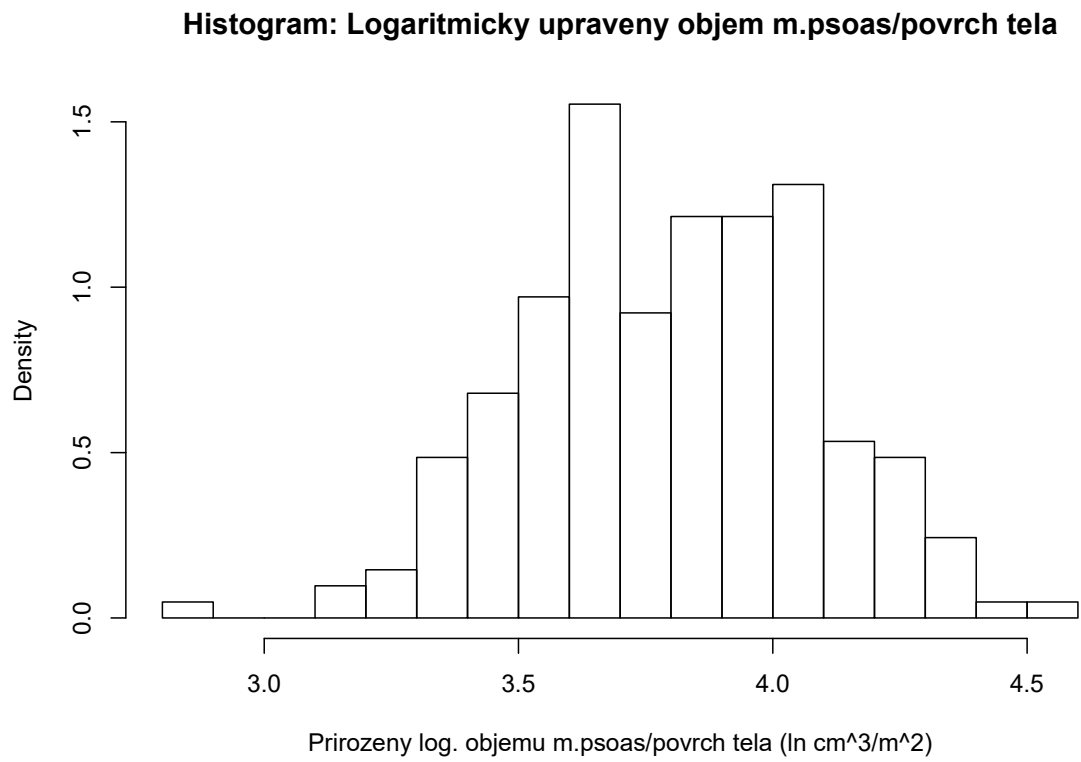
Tabulka 6. Korelace mezi objemem m. psoas a výškou, hmotností a povrchem, zvláště pro nemocné s ascitem a bez ascitu, dále děleno dle pohlaví

	Výška		Hmotnost		Povrch	
	Korelační koeficient	p	Korelační koeficient	P	Korelační koeficient	p
S ascitem						
všichni nemocí	0,27	0,189	0,65	2,36E-06	0,62	6,12E-06
ženy	0,06	0,68	0,65	2,2E-06	0,59	3,08E-05
muži	0,08	0,42	0,41	2,9E-05	0,387	0,0001
Bez ascitu						
všichni nemocí	0,29	0,053	0,466	0,019	0,463	0,0196
ženy	0,16	0,43	0,49	0,012	0,474	0,016
muži	0,06	0,66	0,363	0,015	0,34	0,022

Obrázek 22. Histogram rozložení objemu m. psoas vztaženého na tělesný povrch.



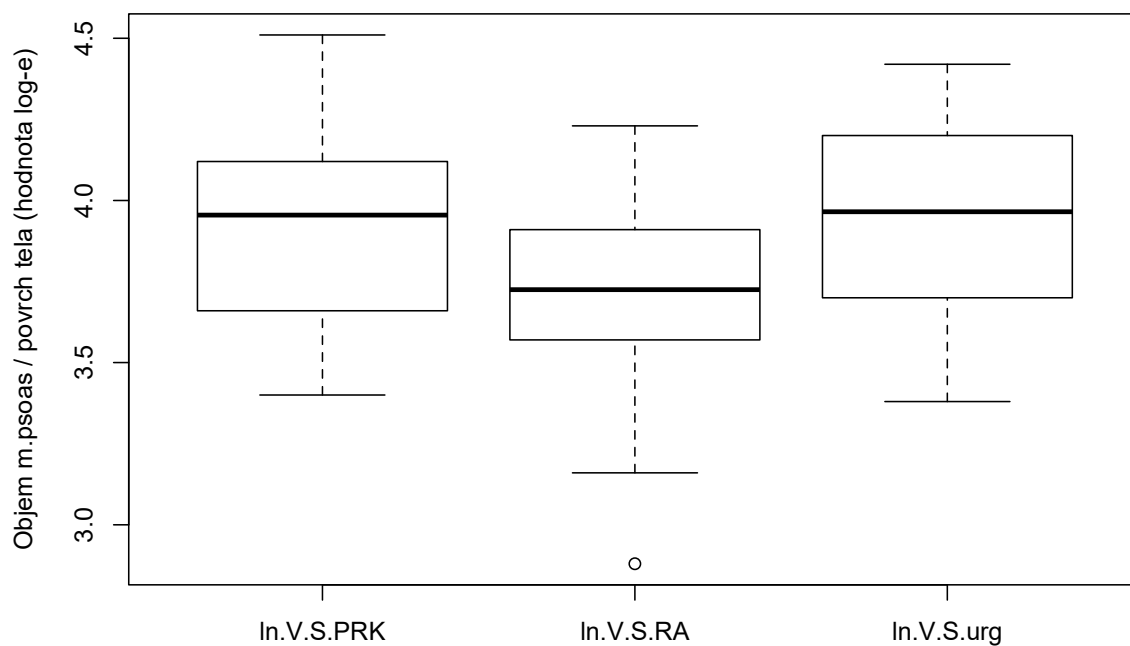
Obrázek 23. Histogram rozložení logaritmicky transformovaného objemu m. psoas vztaženého na tělesný povrch.



Tabulka 7. Porovnání objemu m. psoas vztaženého na tělesný povrch (logaritmičsky transformovaný) mezi jednotlivými indikačními skupinami, studentův t-test, nepárový (PRK – prevence recidivy krvácení, RA – refrakterní ascites, URG – akutní TIPS)

T-test	Objem m. psoas / povrch těla (hodnota \log_e), průměr	P
PRK vs. RA	3,914 vs. 3,720	<0,001
URG vs. RA	3,944 vs. 3,720	<0,001
PRK vs. urg	3,944 vs. 3,914	0.6321

Obrázek 24. Krabicový graf porovnávající objem m. psoas vztažený na tělesný povrch (logaritmičsky transformováno – $\log_e V/S$, V – objem, S – povrch) pro jednotlivé indikační skupiny TIPS (PRK – prevence recidivy krvácení, RA – refrakterní ascites, URG – akutní TIPS).



Tabulka 8. Coxova regresní analýza faktorů ovlivňujících přežívání nemocných po zavedení TIPS (INR – International normalized ratio, MELD – Model for Endstage Liver Disease)

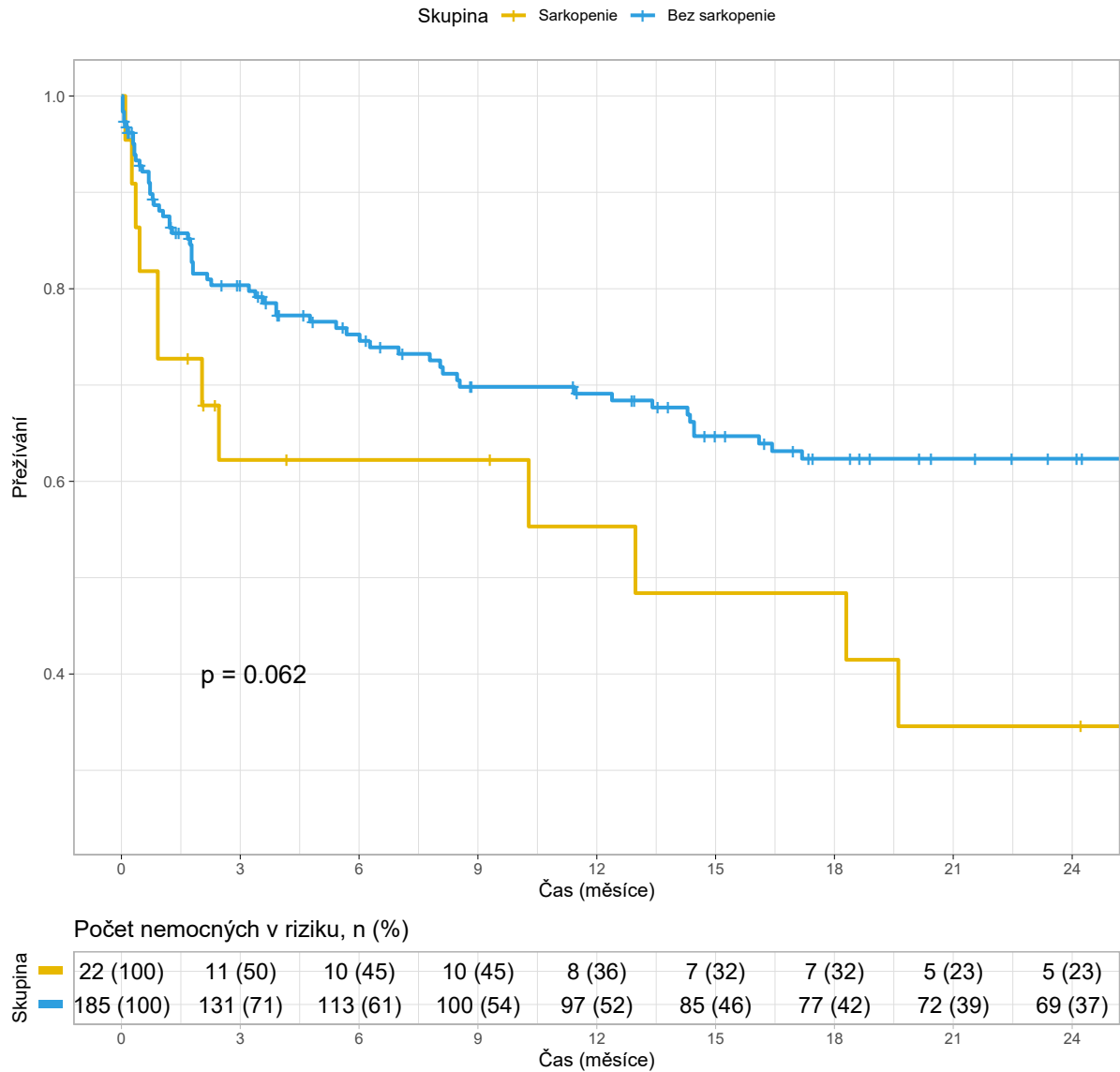
Univariantní hodnocení	Regresní koeficient	Poměr rizik (hazard ratio - HR)	Standardní chyba regresního koeficientu	p
Kreatininémie (hodnota log _e)	0,537	1,712	0,179	0,004
Bilirubinémie (hodnota log _e)	0,458	1,582	0,143	0,002
INR (hodnota log _e)	1,169	3,219	0,456	0,015
MELD	0,094	1,099	0,018	2,3E-06
Objem m. psoas/povrch těla (hodnota log _e)	-0,964	0,381	0,397	0,015
Multivariantní hodnocení				
Kreatininémie (hodnota log _e)	0,664	1,942	0,186	0,0003
Bilirubinémie (hodnota log _e)	0,452	1,571	0,140	0,001
INR (hodnota log _e)	1,054	2,870	0,476	0,026
Objem m. psoas / povrch těla (hodnota log _e)	-0,875	0,417	0,417	0,035

Tabulka 9. Hodnoty objemu m. psoas vztaženého na tělesný povrch určující hranici 10., 25., 33. a 50. percentilu zvláště pro ženy a muže

	Ženy		Muži	
Percentil	Objem m. psoas/povrch těla (cm ³ /m ²)	Log _e objem m. psoas/povrch těla	Objem m. psoas/povrch těla (cm ³ /m ²)	Log _e objem m. psoas/povrch těla
10.	29,17	3,3731	33,51	3,5117
25.	33,39	3,5081	39,01	3,6639
33.	36,33	3,5925	42,26	3,7439
50.	39,20	3,6686	49,83	3,9086

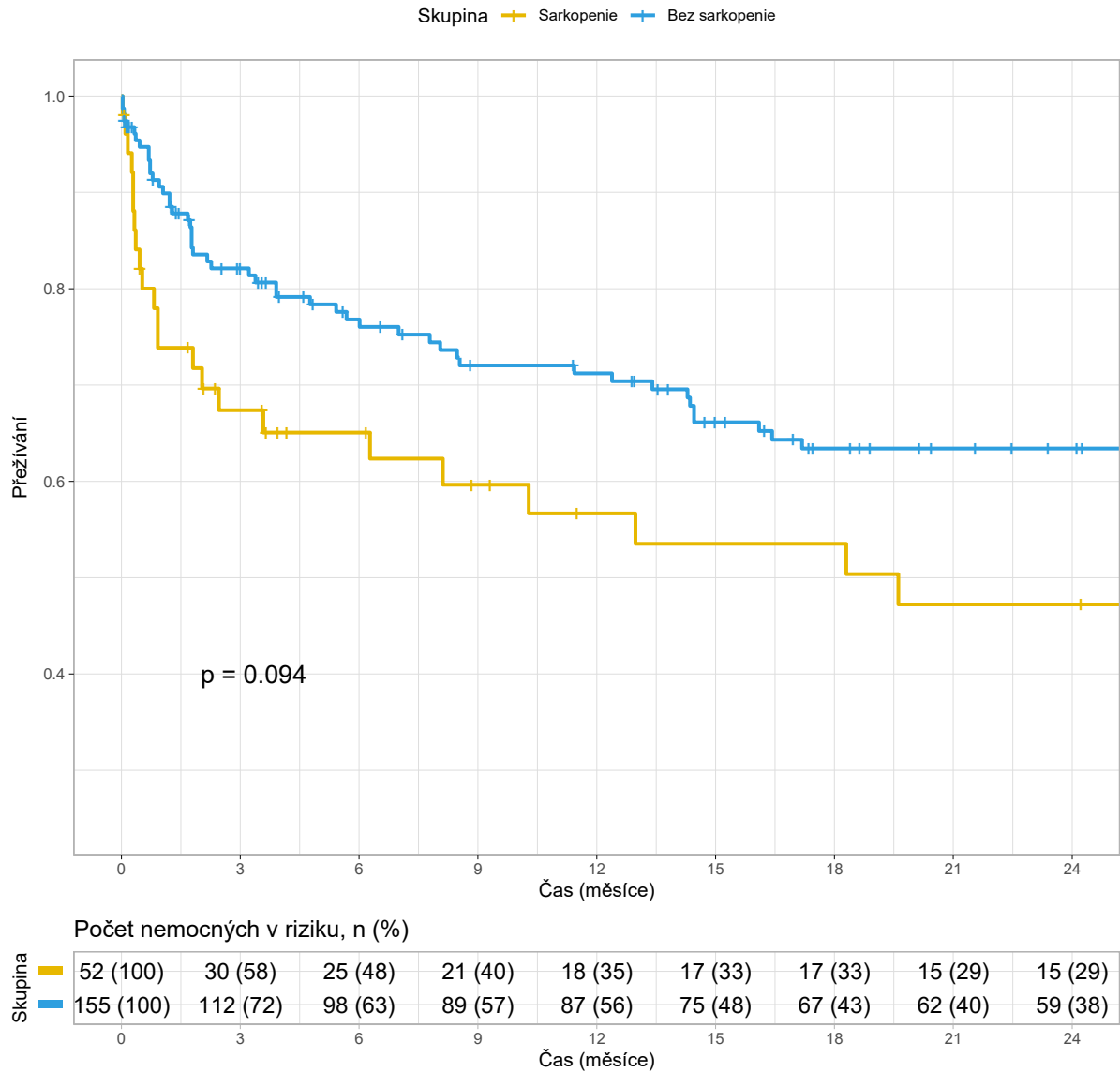
Obrázek 25. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 10. percentilu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 10. percentilu



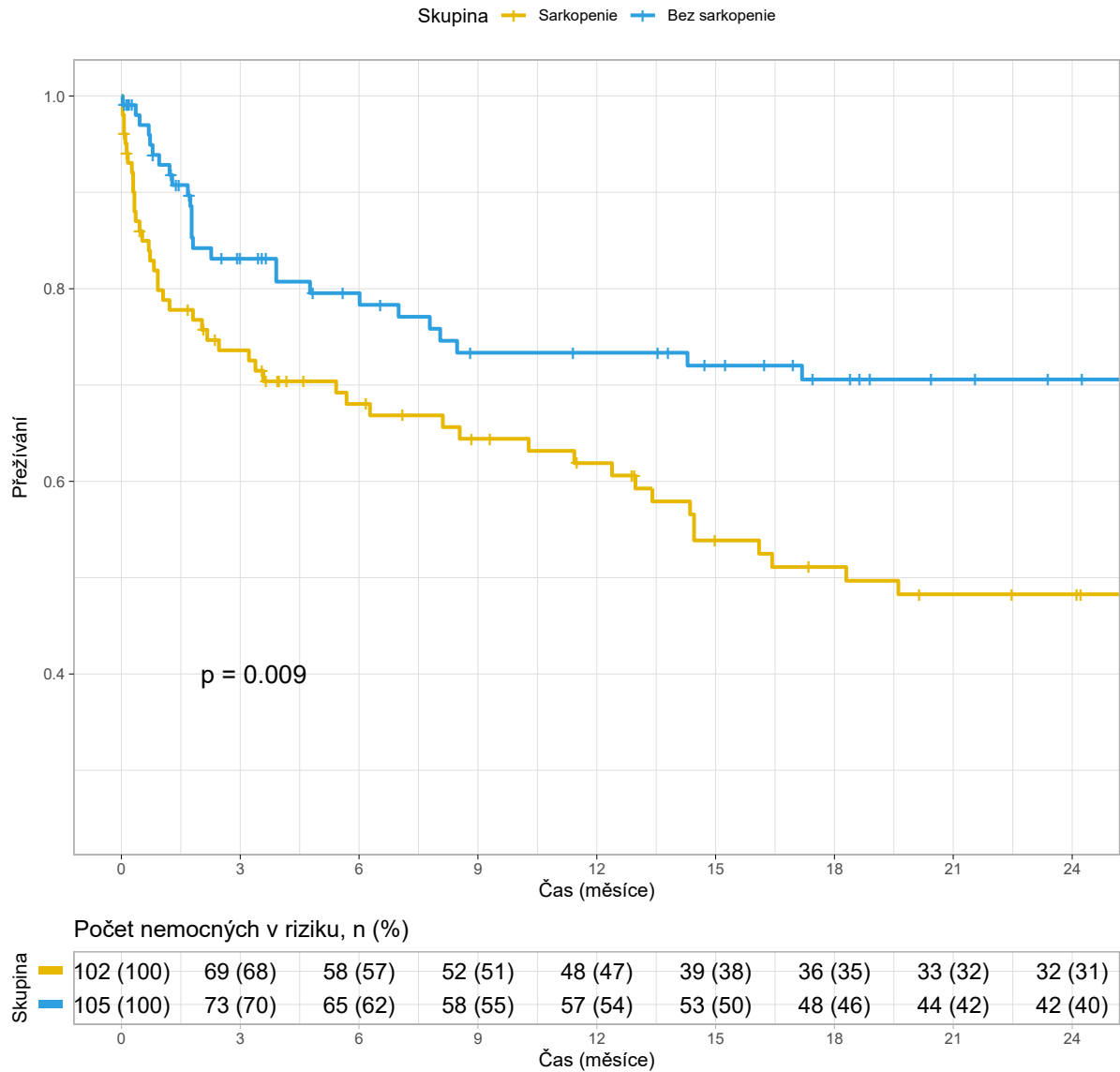
Obrázek 26. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu



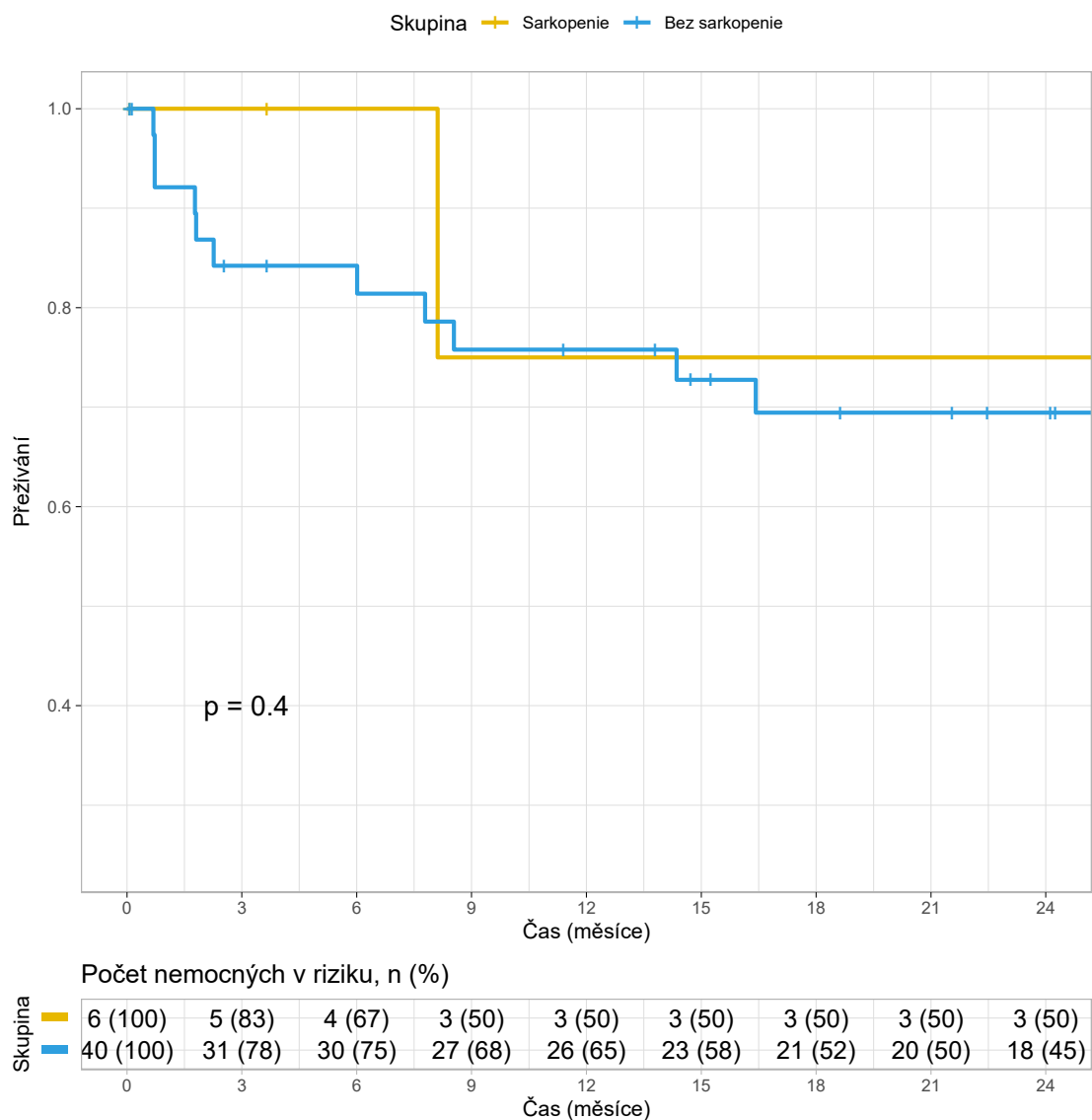
Obrázek 27. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 50. percentilu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 50. percentilu



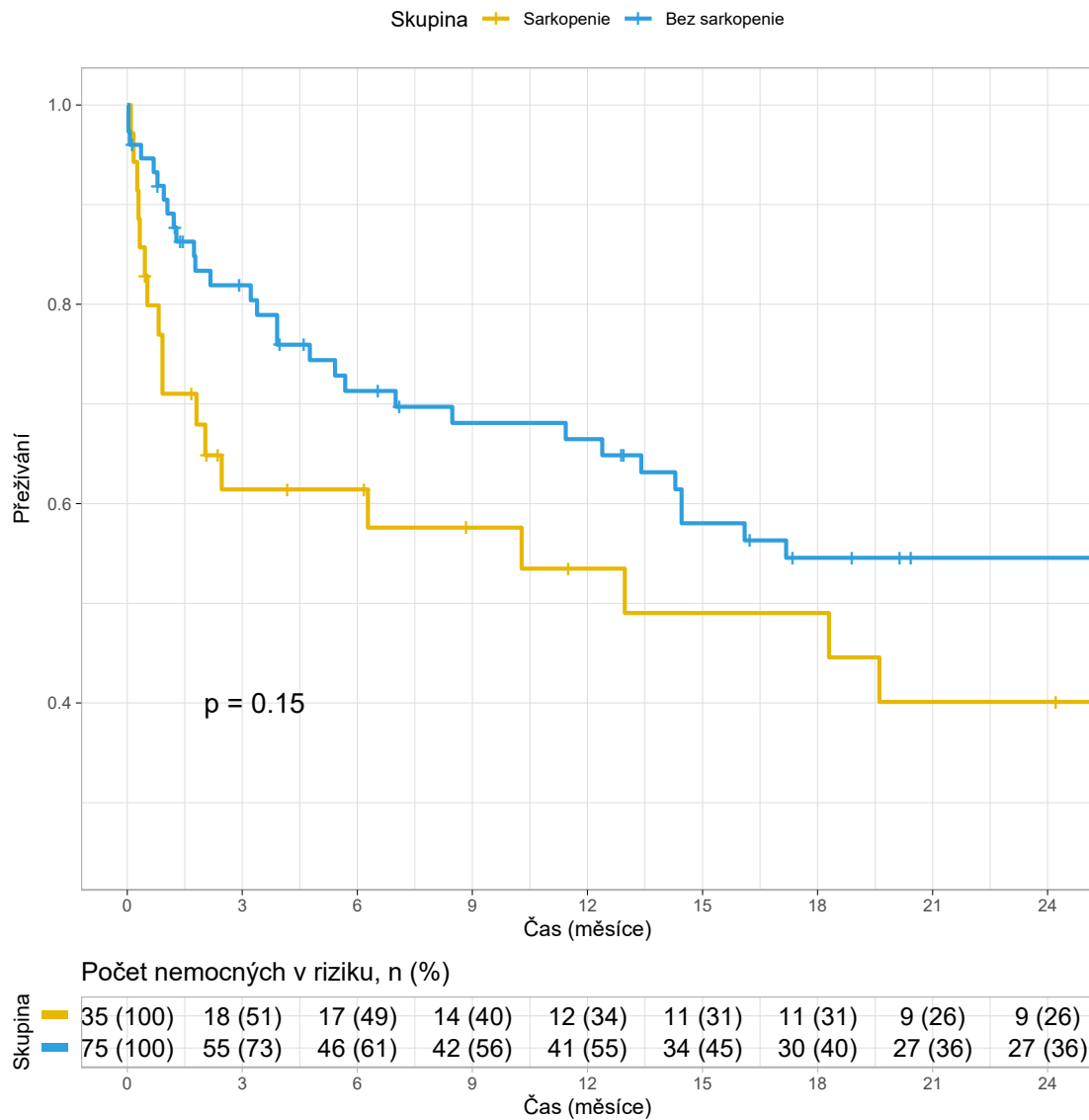
Obrázek 28. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, nemocní indikovaní k TIPS **pro prevenci recidivy krvácení**, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25.percentilu, indikace TIPS PRK



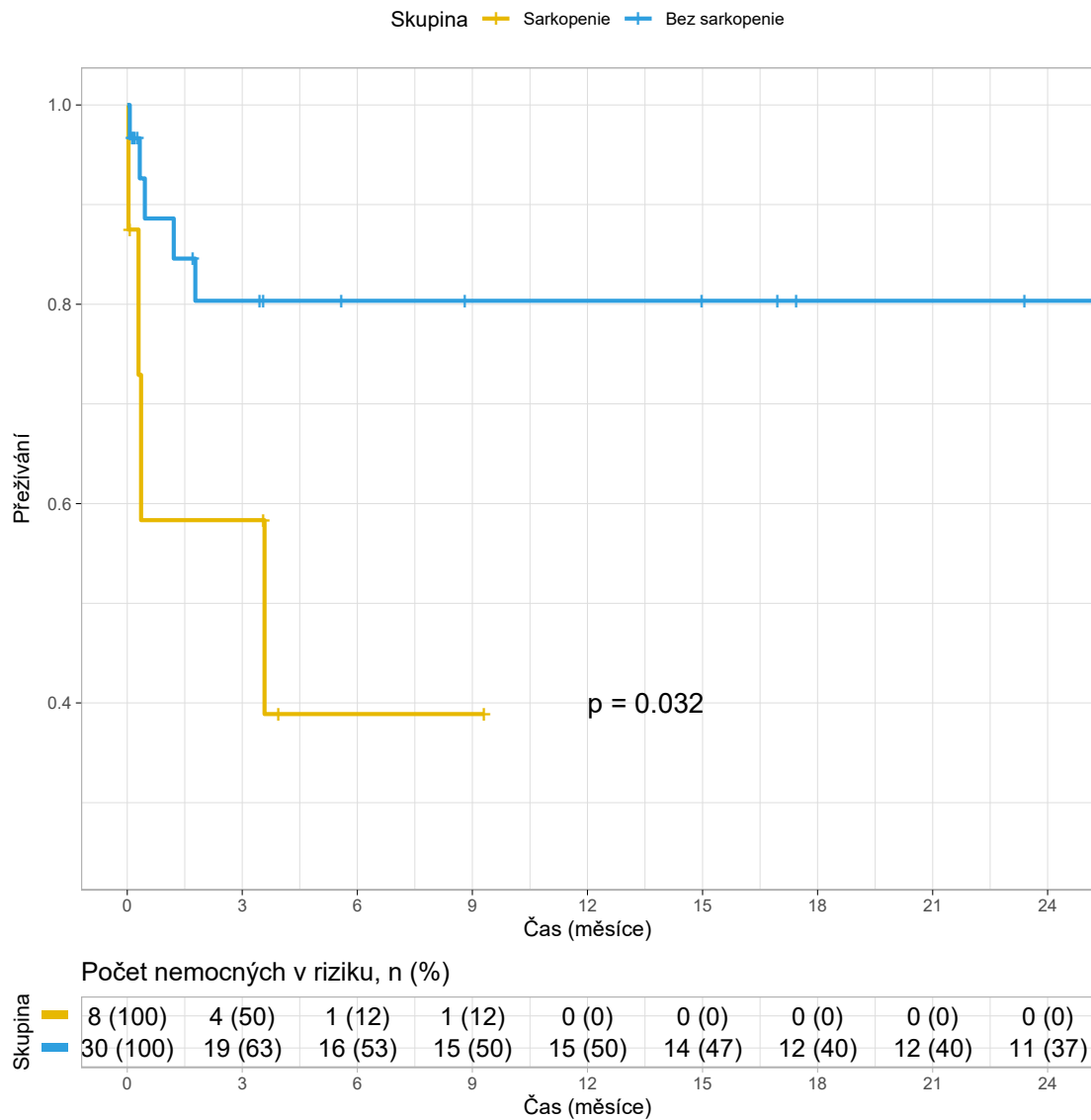
Obrázek 29. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, nemocní indikovaní k TIPS **pro léčbu refrakterního ascitu**, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu, indikace TIPS RA



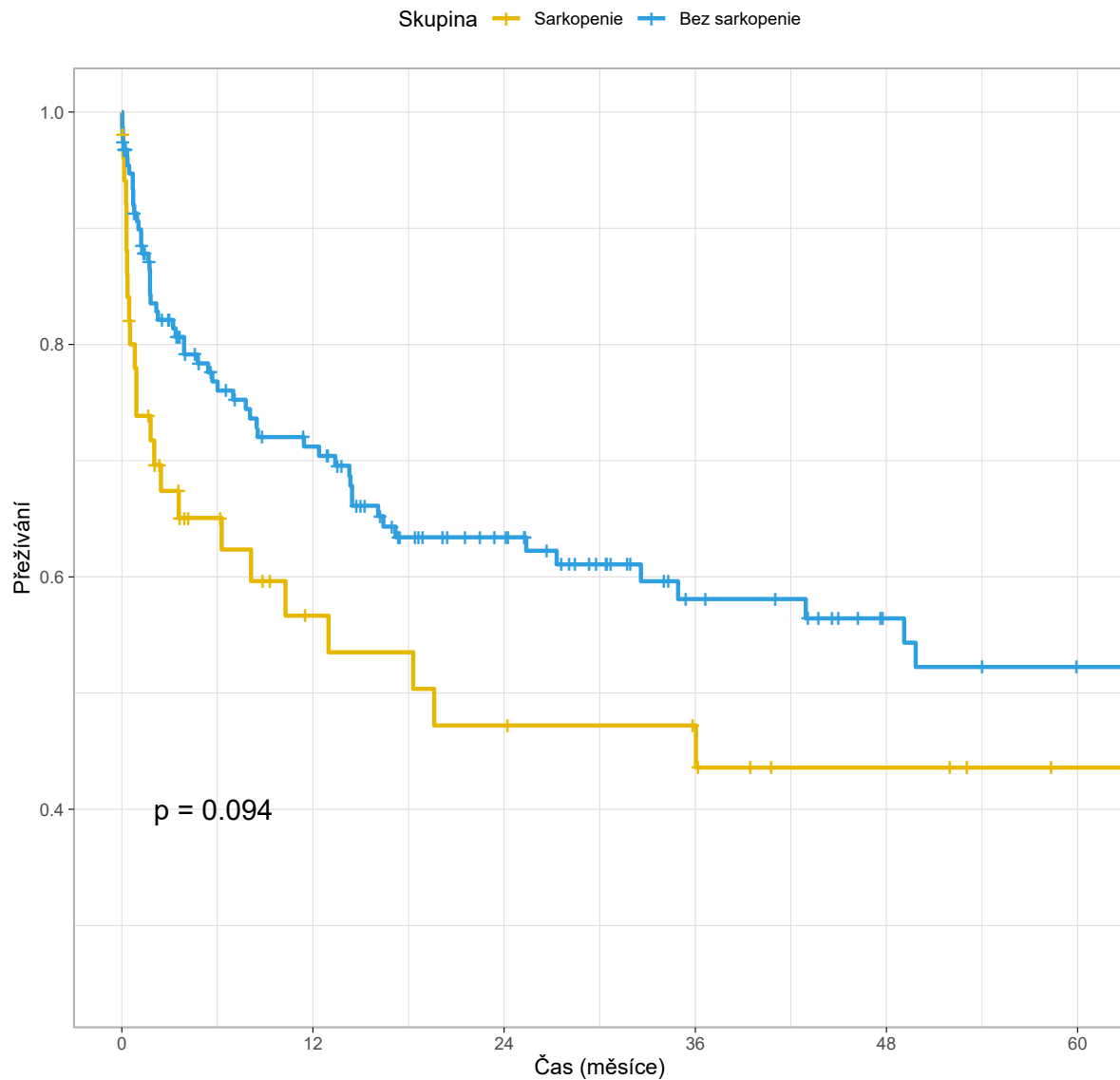
Obrázek 30. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, nemocní indikovaní k TIPS **pro léčbu akutního krvácení**, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu, indikace TIPS urg



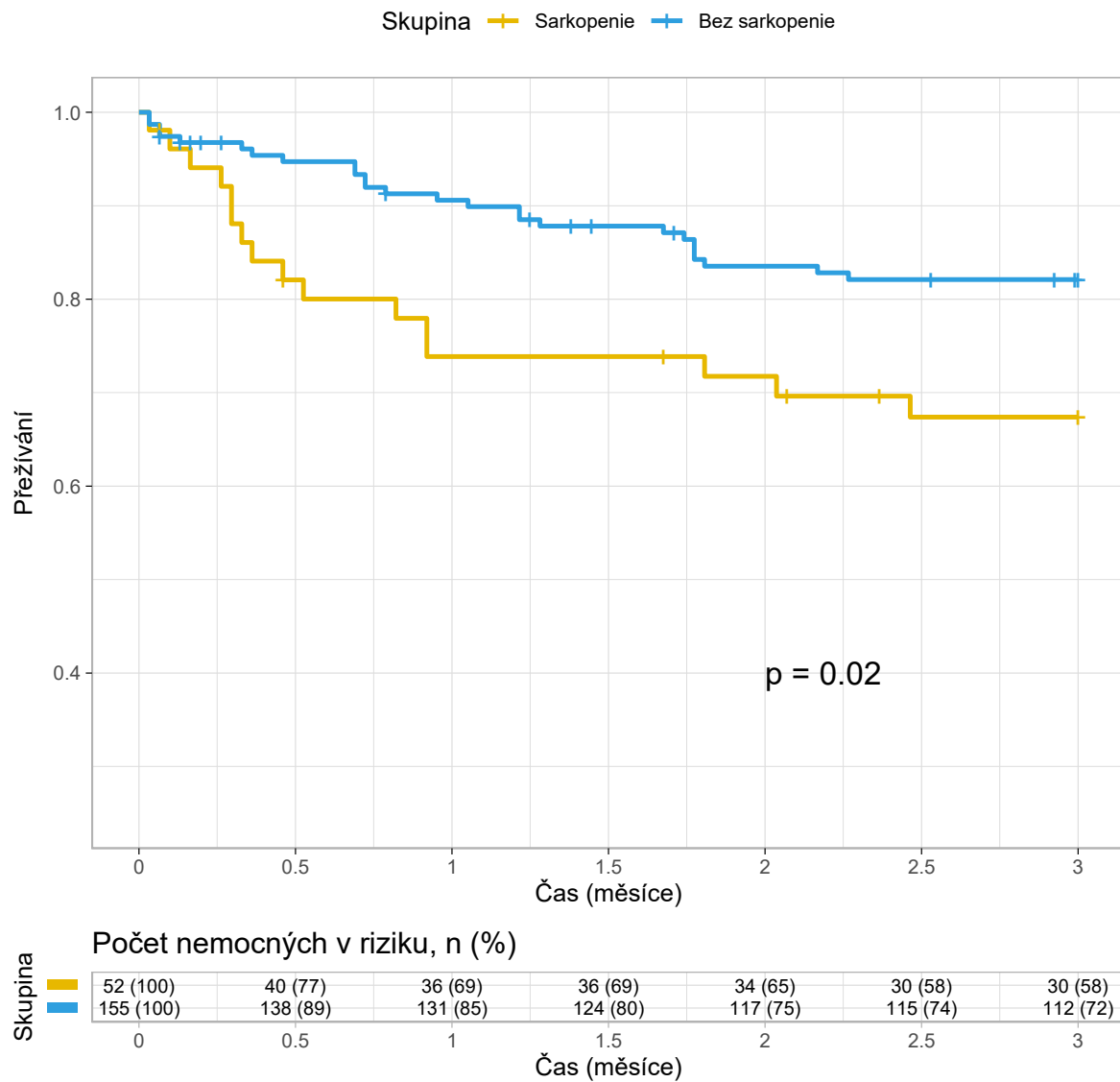
Obrázek 31. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, hodnocení 5 let od výkonu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu



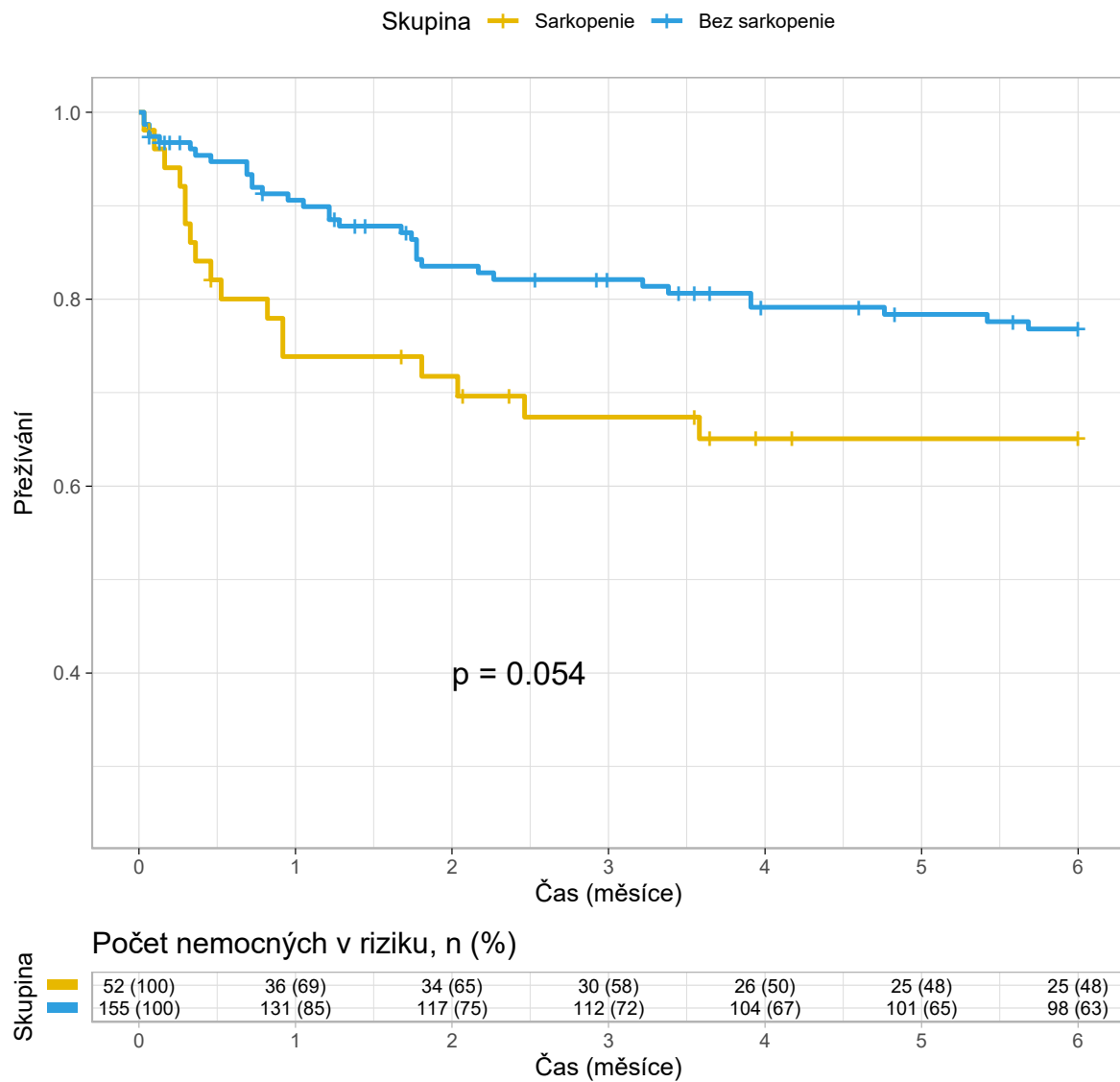
Obrázek 32. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, hodnocení **3 měsíců** od výkonu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu



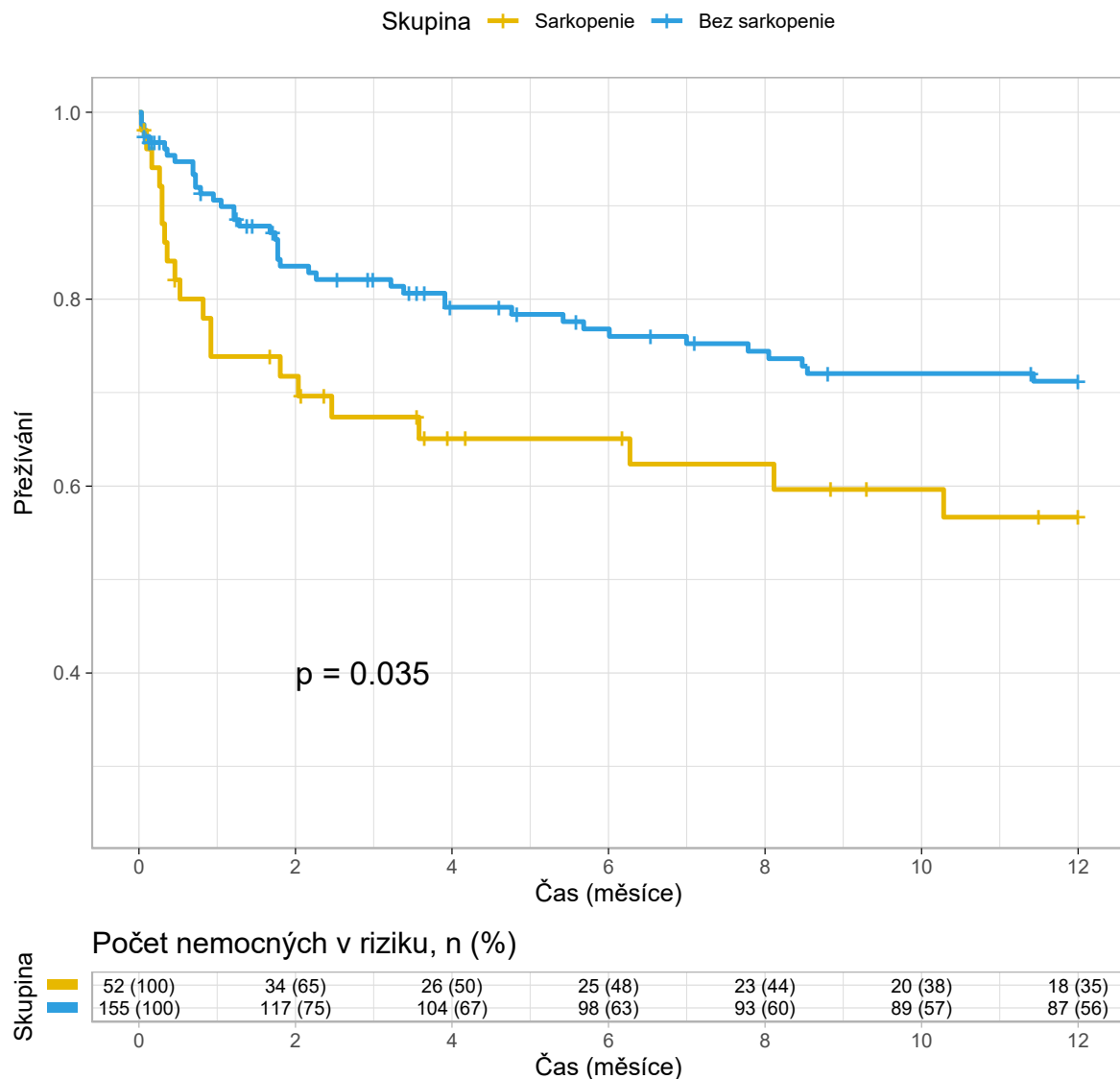
Obrázek 33. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, hodnocení **6 měsíců** od výkonu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu



Obrázek 34. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle 25. percentilu, hodnocení **12 měsíců** od výkonu, konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle 25. percentilu



Tabulka 10. Porovnání střední hodnoty MELD skóre nemocných s a bez sarkopenie stanovené dle 10., 25., 33. a 50. percentilu pomocí Wilcoxonova testu (MELD - Model for Endstage Liver Disease, SD – Standard Deviation, směrodatná odchylka).

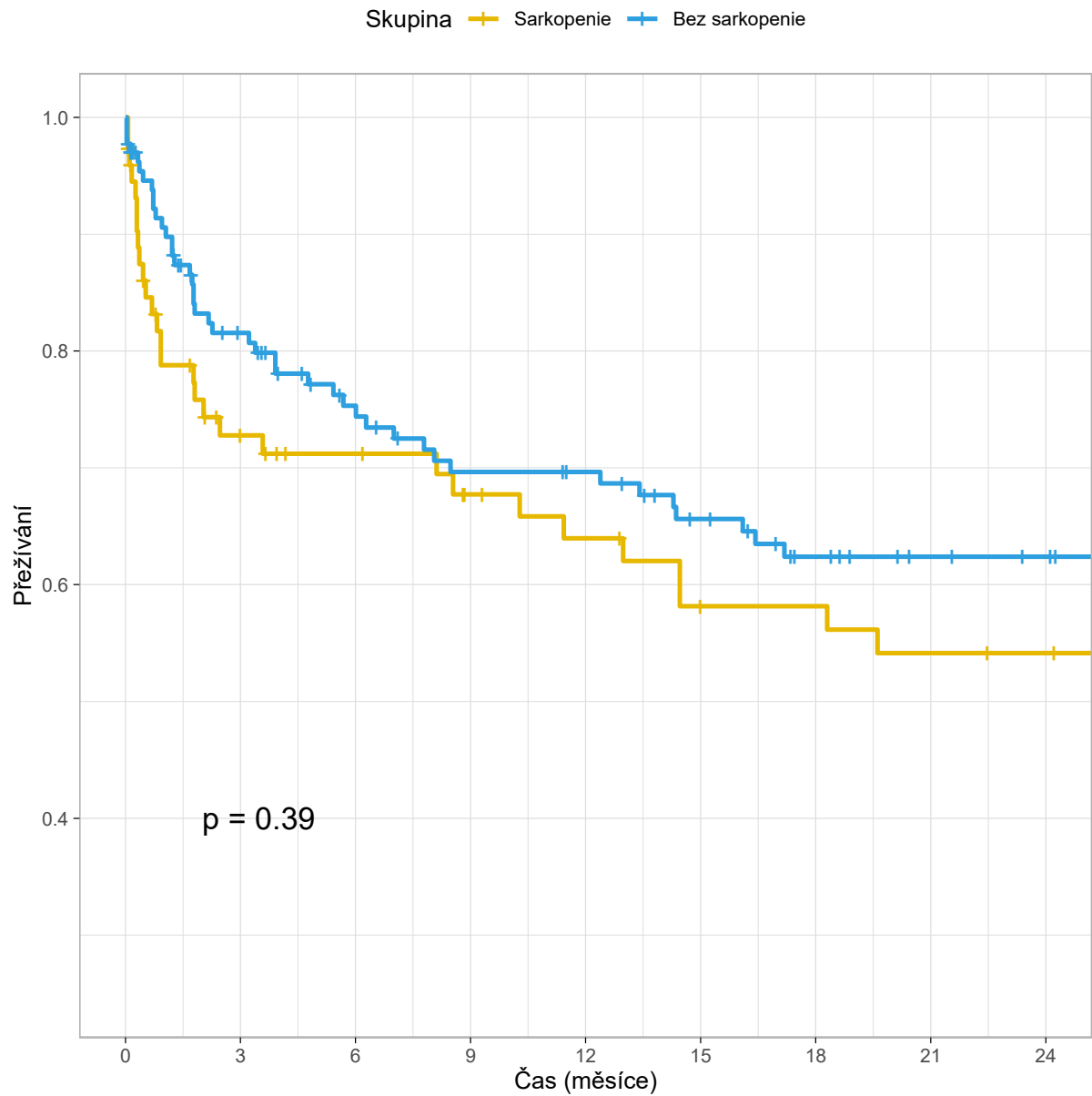
MELD	sarkopenie ano		sarkopenie ne		p
	Průměr ± SD	Medián (1. a 3. kvartil)	Průměr ± SD	Medián (1. a 3. kvartil)	
sarkopenie 10. percentil	16,70 ± 5,64	16,00 (12,08 a 19,70)	15,03 ± 5,26	13,70 (11,67 a 17,73)	0,39
sarkopenie 25. percentil	16,48 ± 6,87	13,99 (11,60 a 20,32)	14,78 ± 4,62	13,74 (11,70 a 17,27)	0,19
sarkopenie 33. percentil	16,72 ± 6,10	14,96 (12,16 a 20,77)	14,42 ± 4,66	13,49 (11,53 a 16,78)	0,007
sarkopenie 50. percentil	16,23 ± 5,71	14,71 (12,11 a 19,37)	14,23 ± 4,71	13,15 (11,28 a 16,53)	0,008

Tabulka 11. Počet nemocných s a bez sarkopenie stanovené dle prahových hodnot dle studie Golse a kolektivu [60], zastoupení žen a mužů a MELD skóre vč. jeho porovnání pomocí Wilcoxonova testu (MELD - Model for Endstage Liver Disease, SD – standard deviation).

	Bez sarkopenie	Se sarkopení	p
n (%)	133 (64)	74 (36)	
muži/ženy, n (%)	108/25 (81/19)	31/43 (42/58)	
MELD, průměr ± SD medián	14,75 ± 5,53 13,72	16,00 ± 4,78 14,12	0,008

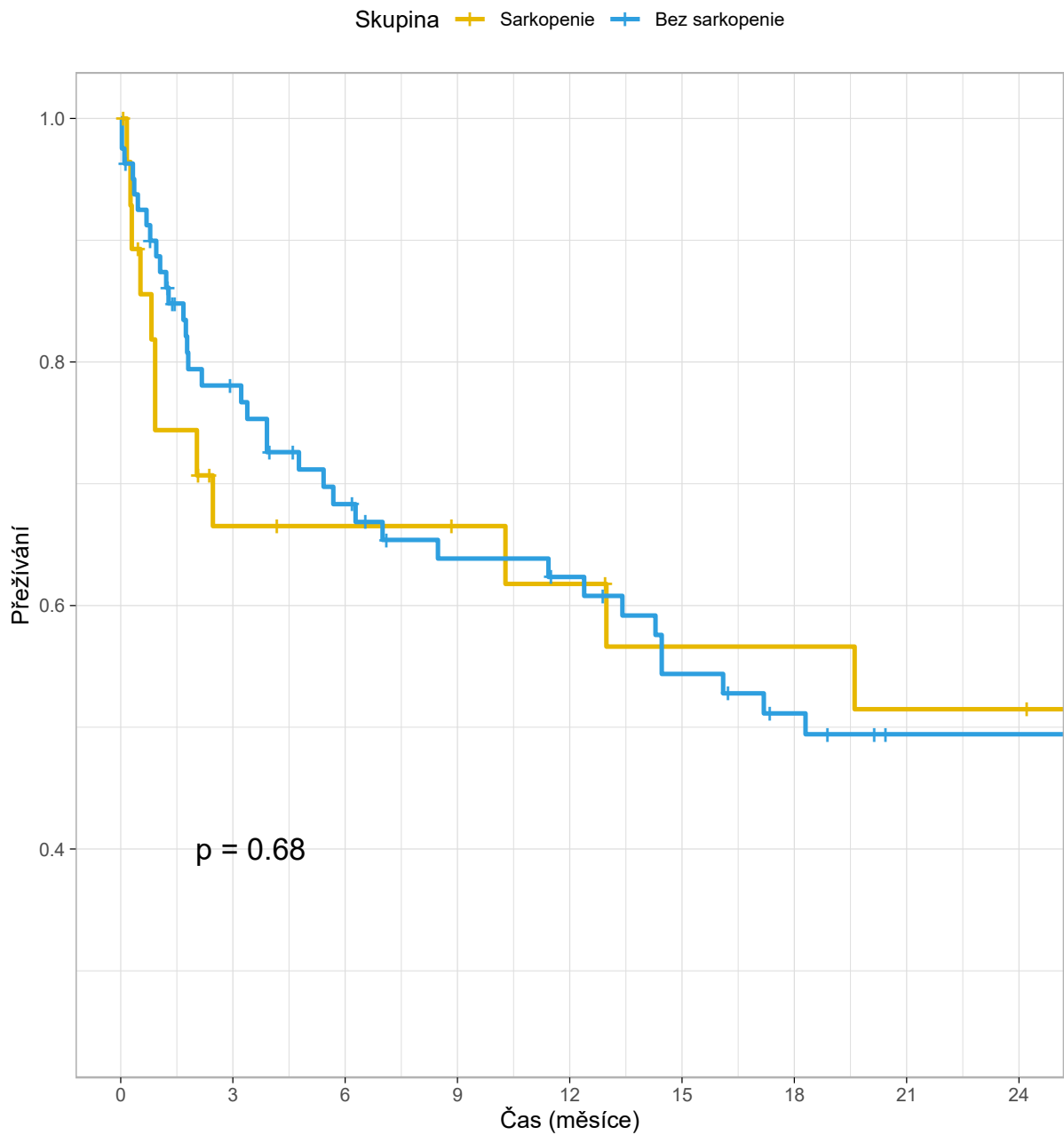
Obrázek 35. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle Golse a kolektivu [60], konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle Golse et al



Obrázek 36. Kaplan-Meierova křivka přežívání nemocných po zavedení TIPS, rozdělení do skupin s a bez sarkopenie dle Benmassaoud a kolektivu [61], konfidenční interval 95 %, (TIPS - Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

Kaplan-Meierova křivka přežívání, sarkopenie dle Benmassaoud et al



5 Diskuze

5.1 Souhrn výsledků

Provedli jsme retrospektivní analýzu přežívání nemocných po zavedení TIPS. Do studie bylo zařazeno 207 nemocných ze 448 nemocných podstupujících TIPS ve sledovaném období, zařazeno tedy bylo 46 % nemocných. Při porovnání zařazených nemocných do našeho souboru s publikovanými daty všech nemocných podstupujících TIPS ve Fakultní nemocnici Hradec Králové je srovnatelné zastoupení pohlaví, průměrný věk, indikace k TIPS a pokročilost jaterního onemocnění. Nemocní podstupovali TIPS nejčastěji při léčbě refrakterního ascitu (53 %), léčbě endoskopicky a medikamentózně nestavitelného variceálního krvácení (18 %) a v prevenci recidivy variceálního krvácení (22 %). Průměrné MELD skóre nemocných indikovaných k TIPS bylo 15, což odpovídá míře poškození jaterních funkcí a portální hypertenze vhodné k zavedení TIPS.

Určení velikosti svalové hmoty bylo provedeno měřením plochy průřezu m. psoas na transversálních řezech CT v 5 definovaných úrovních vzájemně vzdálených 1 cm, získali jsme tak přibližný objem svalu v 5 centimetrovém rozsahu. Průměrná plocha průřezu svalem je 18,23 cm², u žen 13,88cm² a u mužů 20,35cm², průměrný objem sledované části svalu je 91,13cm³, u žen 69,39cm³ a u mužů 101,03cm³. Naměřené hodnoty v řezu ve 4. úrovni odpovídají měřeným a publikovaným hodnotám jiných autorů měřících sval v úrovni obratle L3.

Korelacemi mezi naměřenými objemy m. psoas a výškou, hmotností, tělesným povrchem nemocných jsme zjistili neočekávané zjištění, a sice že objem m. psoas má statisticky významně vyšší korelační koeficient s hmotností než s výškou. Hmotnost těla je u nemocných s jaterní cirhózou značně ovlivněna stavem kompenzace ascitu, proto jsme očekávali, že velikost svalové hmoty bude lépe korelovat s hodnotou nezávislou na léčbě ascitu, tedy výškou. Provedli jsme korelaci i mezi nemocnými bez ascitu a nemocnými s ascitem. Korelace mezi objemem m. psoas a výškou není v těchto podskupinách statisticky průkazná, pouze u skupiny bez ascitu se hodnota p blíží hodnotě statistické významnosti (0,053). Avšak korelace mezi objemem m. psoas a hmotností potažmo povrchem těla jsou statisticky významné. Rozdíl mezi korelačními koeficienty vztahujícími se na hmotnost a objem m. psoas pro skupinu nemocných s a bez ascitu nebyl statisticky významný. Stejný výsledek byl zjištěn i pro korelační koeficienty mezi tělesným povrchem a objemem m. psoas u nemocných s a bez ascitu. Druhým zjištěním je, že korelace mezi objemem m. psoas

a hmotností či povrchem těla mají statisticky významně větší korelační koeficient ženy než muži.

Při sledování závislosti objemu m. psoas vztažené na povrch těla s jednotlivými parametry MELD skóre (albuminémie, kreatininémie, INR) nebo věkem jsme neprokázali vzájemný vztah ($p > 0,05$). Závislost je pouze mezi MELD skóre a objemem m. psoas vztaženým na povrch těla, avšak korelační koeficient je velmi nízký ($r = -0,15$, $p = 0,031$). Pro další výpočty jsme používali hodnotu celkového objemu m. psoas dělenou povrchem těla. Povrch těla vypočítaný DuBousových metodou v sobě kombinuje jak medikací ovlivnitelnou, avšak s objemem svalu dobře korelující hmotnost, tak medikací neovlivnitelnou, avšak s objemem svalu hůře korelující výšku.

Při srovnání objemu m. psoas vztaženého k tělesnému povrchu (logaritmované hodnoty) mezi indikačními skupinami pomocí nepárového Studentova t testu jsme zjistili, že velikost m. psoas se liší mezi nemocnými indikovanými k léčbě refrakterního ascitu (RA) a nemocnými indikovanými k léčbě endoskopicky a medikamentózně nestavitelného krvácení (URG) nebo prevenci recidivy krvácení (PRK). Objem svalu se však nelišil mezi PRK a URG. Pokročilost jaterního onemocnění je obecně i v našem souboru vyšší u nemocných s RA oproti PRK (MELD skóre 15,9 vs. 12,8, $p < 0,001$), nicméně pokročilost jaterního onemocnění dle MELD je u nemocných s PRK a URG obdobná (15,9 a 16,1, $p = 0,9$).

Histogram rozdělení hodnot objemů m. psoas vztažených na povrch těla ukazuje nenormální rozdělení, Shapiro Wilkův test toto potvrzuje. Tvar rozdělení dat je logaritmický. Pro výpočty dalších analýz jsme provedli logaritmickou transformaci těchto dat pomocí přirozeného logaritmu se základem logaritmu Eulerovým číslem. Logaritmickou transformací se předchází vzniku chyb z odlehlých hodnot. Stejnou transformací prochází hodnoty kreatininémie, bilirubinémie a INR při výpočtu MELD skóre, přičemž tyto hodnoty také ve své přirozené podobě nemají normální rozdělení.

V Coxově regresní analýze jsme v prvním kroku provedli univariantsní hodnocení objemu m. psoas vztaženého na povrch těla (logaritmovaná hodnota), která má dle analýzy vazbu na přežívání, přičemž čím menší je svalová hmota, tím větší je letalita (regresní koeficient -0,964, $p = 0,015$). Univariantsně, tedy samostatně, jsme hodnotili také jednotlivé komponenty MELD skóre (logaritmované hodnoty kreatininémie, bilirubinémie a INR), které také vykazovaly vazbu na přežívání nemocných a regresní koeficienty byly obdobné jako v původní práci (kreatininémie 0,96 vs. 0,53, bilirubinémie 0,39 vs. 0,45, INR 1,65 vs. 1,16) [16]. Následně jsme provedli multivariantsní analýzu se zapojením všech výše zmíněných

faktorů, přičemž statistická významnost, tedy nezávislá vazba mezi přežíváním a faktorem, zůstala zachována u všech faktorů, přičemž regresní koeficient pro svalový objem je $-0,875$ s $p=0,035$. Z toho vyplývá, že objem m. psoas vztažený na povrch těla (logaritmovaná hodnota) je prediktivní faktor přežívání nemocných s jaterní cirhózou podstupujících TIPS.

Pro srovnání přežívání nemocných s a bez sarkopenie jsme užili log-rank test a Kaplan Meirové křivky přežití. Srovnávali jsme nemocné s a bez sarkopenie stanovené dle 10., 25., 33. a 50. percentilu. Zároveň jsme porovnali střední hodnoty MELD skóre těchto skupin pomocí Wilcoxonova testu. MELD skóre se liší mezi nemocnými s a bez sarkopenie stanovené na základě 33. a 50. percentilu. Rozdíl v přežívání je statisticky významný u sarkopenie stanovené dle 33. a 50. percentilu. Tsien a kolektiv [62] nicméně ve své studii prokazují, že u 72 % nemocných po TIPS v průměru 13 měsíčního sledování dochází k zvětšení objemu m. psoas, a že tito nemocní přežívají lépe než nemocní, u kterých se objem svalu nezvýší (smrtnost 8,9 % vs. 43,5 %). Pokud TIPS u nemocných se sarkopenií poskytuje výhodu díky zlepšení nutričního stavu, může tato změna ovlivnit další přežívání nemocných, kteří se této změny dožijí. Tato reverzibilita sarkopenie dobře vysvětluje ztrátu prohlubování rozdílu mezi nemocnými s a bez sarkopenie v delším horizontu od zavedení TIPS, kdy stav svalové hmoty před TIPS již nejspíše nehraje roli. Z tohoto důvodu jsme testovali přežívání nemocných ve 3, 6 a 12 měsících po TIPS, kde jsou statistické rozdíly v přežívání významné. Tento fenomén však již nevysvětluje, proč se křivky přežívání nemocných s a bez sarkopenie v delším časovém horizontu přibližují.

Nemocní podstupující TIPS v akutní indikaci jsou v jiné klinické situaci než nemocní podstupující TIPS elektivně, protože prodělávají závažnou akutní život ohrožující změnu zdravotního stavu, která je často spojená s infekcí, renálním selháváním a zhoršením jaterních funkcí. Léčba této komplikace je delší a pro nemocného náročnější než zavedení TIPS elektivně, zvláště u nemocných indikovaných pro prevenci recidivy krvácení. Z tohoto důvodu jsme analyzovali přežívání nemocných zvláště pro jednotlivé hlavní indikace TIPS s dělením na nemocné s a bez sarkopenie definované dle 25. percentilu pomocí Kaplan-Meierových křivek, které ukazují významný vliv sarkopenie na přežívání u nemocných podstupujících TIPS v akutní indikaci. Naopak u nemocných indikovaných pro prevenci recidivy krvácení je vliv sarkopenie minimální pro nízký počet sarkopenických pacientů.

5.2 Porovnání výsledků s jinými studii

Srovnání výsledků s literaturou je obtížné, zejména protože měření objemu svalové hmoty je prováděno ve studiích rozdílným způsobem. Ve studiích se používá:

1. Index kosterního svalstva, tj. skeletal muscle index (SMI), tedy měření plochy průřezu všemi kosterními svaly na transverzálním řezu CT v úrovni L3 vztažený ke kvadrátu výšky v metrech, k měření je potřeba specializovaný software, který nebyl pro tuto práci k dispozici [63].
2. Celková plocha průřezu svalem a tukem na transverzálním řezu CT v úrovni L4 [62].
3. Síla m. psoas, tj. psoas muscle thickness, tedy měření dvou navzájem kolmých největších rozměrů m. psoas na transverzálních řezech CT v úrovni pupku, vztaženo k výšce v metrech a měřeno jednostranně [56].
4. Plocha průřezu m. psoas bez vztažení k velikosti postavy [60].
5. Index m. psoas, tj. psoas muscle index (PMI) plocha průřezu m. psoas v úrovni L3 vztažená na kvadrát výšky v metrech [64].

Je známo, že jedinec s vyšší postavou má větší svaly, proto některé studie upravují naměřené velikosti svalů pomocí výšky. Hmotnost je snadno ovlivnitelná diuretiky eventuálně paracentézami. U osob bez jaterní cirhózy koreluje beztuková tělesná masa (fat free mass) s objemem svalstva velmi dobře, a to u obou pohlaví. Měření fat free mass je obecně metodicky náročné a výpočty k odhadnutí fat free mass u nemocných s jaterní cirhózou selhávají, minimálně pro retenci tekutin. Žádná ze studií zabývajících se prognózou nemocných s jaterní cirhózou ve vztahu ke kosterní svalovině se nevěnuje korelaci mezi velikostí svalu a tělesnými rozměry. Dle zjištěných výsledků v této práci konkrétně korelačních koeficientů (viz tabulka 5 a 6) lze říci, že u našich nemocných s jaterní cirhózou velikost svalů koreluje s tělesnými rozměry lépe u žen než u mužů a dále, že velikost svalů koreluje lépe s hmotností a povrchem těla než s tělesnou výškou. Shodné závěry platí i u podskupiny nemocných bez ascitu. Téměř nulová závislost velikosti svalů na tělesné výšce mužů relativně zvětšuje velikost svalové hmoty nízkých mužů oproti vysokým mužům v těchto studiích, které vztahují velikost svalové hmoty na tělesnou výšku a spolu s převahou mužů v populaci nemocných s jaterní cirhózou pravděpodobně vnáší chybu do celkového hodnocení těchto studií. Tato možná chyba dobře vysvětluje, proč ve studiích vztahujících velikost svalů na tělesnou výšku převyšují relativní počty sarkopenických mužů nad počty sarkopenických žen [65] a naopak ve studiích bez korekce velikosti svalové hmoty pozorujeme opačný fenomén, tedy převahu sarkopenických žen [60].

Výsledné velikosti svalů předkládané práce lze srovnávat s daty Englesbe, Ebadi a Golse [60, 66, 67]. Jsou obdobné ve svých absolutních hodnotách, směrodatných odchylkách i procentu mužů a žen se sarkopenií dle nastavených kritérií (Golse). Ebady vzájemně koreloval SMI a PMI a zjistil pouze středně silnou závislost s korelačním koeficientem 0,73, $p < 0,001$. Z celkem 353 nemocných bylo 246 (70 %) mužů a 107 (30 %) žen.

M. psoas začíná od posledního hrudního obratle až po 4. bederní obratel a jeho mocnost postupně narůstá, je tedy otázka, zda jeho mocnost v oblasti L3 reprezentuje dobře jeho průměrnou sílu. V jiných studiích byl tento sval měřen v úrovni intervertebrálního disku L3-L4 a v úrovni těla L4.

Studie hodnotící přežívání nemocných po TIPS dle sarkopenie byly publikovány dvě. V první Tsien a kolektiv [62] hodnotili přežívání po TIPS u nemocných s jaterní cirhózou s ohledem na to, jestli po TIPS dojde během 13,5 měsíčního sledování k nárůstu svalové hmoty. Nemocní byli k TIPS indikováni pouze při refrakterním ascitu a při prevenci recidivy krvácení. Svalová hmota byla měřena jako celková plocha průřezu svalem a tukem na transverzálním řezu CT v úrovni L3. Autoři došli k závěru, že nemocných, kteří po TIPS zvětšili svalovou hmotu (41 nemocných), je více než nemocných, u kterých svalová hmota zůstala stejná či se zmenšila (16 nemocných). Dále že nemocní, u kterých se svalová hmota po TIPS zvětšila, mají nižší mortalitu (43,5 % vs. 8,9 %). A nakonec, že prediktor zlepšení svalové hmoty je mužské pohlaví a nižší objem svalové hmoty před TIPS. O predikci přežívání nemocných po TIPS dle objemu svalové hmoty se studie nezmiňuje, stejně tak jako o hraničních hodnotách určující sarkopenii.

Druhá studie od Benmassaoud a kolektivu [61] byla publikována v podobě posteru na mezinárodní konferenci International liver congress v roce 2019, zabývá se přímo přežíváním nemocných po TIPS dle velikosti svalové hmoty a má negativní výsledek. Bylo v ní retrospektivně hodnoceno 117 nemocných s jaterní cirhózou, kteří podstupovali TIPS pro refrakterní ascites, sarkopenie byla definována jako PMI-L3 pod 25. percentil zvlášť pro každé pohlaví. Prediktory sarkopenie byly v univariantním hodnocení BMI $< 18,5$, trombocyty a MELD skóre, v multivariantním hodnocení pouze BMI $< 18,5$. Přežívání nemocných bylo hodnoceno pomocí log-rank testu s výslednou hodnotou $p = 0,49$. Efekt sarkopenie stanovené dle metodiky studie Benmassaouda a kolektivu jsme ověřili na datech naší skupiny nemocných (obrázek 35), kdy se přežívání také neliší (log rank test $p=0,68$).

Řada studií prokazuje vliv velikosti svalů na prognózu nemocných s jaterní cirhózou:

- Englesbe a kolektiv [66] publikovali v roce 2010 práci prokazující negativní vliv sarkopenie na přežívání nemocných po transplantaci jater. Sarkopenie byla měřena pomocí plochy průřezu m. psoas v úrovni 4. bederního obratle, velikost nebyla vztahována k výšce, hmotnosti či tělesnému povrchu, nebyla logaritmičtě upravována. 25 % nemocných s největším svalem přežilo 1 rok v 87 % případů, kdežto 25 % nemocných s nejmenším svalem přežilo 1 rok pouze v 49,7 % případů. Bylo hodnoceno 163 nemocných.
- Montano-Loza s kolektivem [63] v roce 2012 publikovali práci prokazující horší přežívání nemocných se sarkopenií a jaterní cirhózou. Hodnocena byla 112členná skupina čekatelů na transplantaci jater, sarkopenie byla měřena pomocí SMI L3, sarkopenie byla definována pomocí prahových hodnot z jiné publikace zabývající se sarkopenií ve vztahu k nádorovým onemocněním, nikoliv u nemocných s jaterní cirhózou ($SMI < 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pro ženy a $SMI < 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pro muže dle [68]), sarkopenie byla přítomna ve 40 % případů, relativně převažovali sarkopeničtí muži (zastoupení mužů se sarkopenií 86 % vs. 58 % ve skupině bez sarkopenie, celkem bylo ve studii 69 % mužů) a sarkopenie byla nezávislým prediktivním faktorem přežívání při porovnání s MELD. Šesti měsíční mortalita nemocných bez sarkopenie byla 10 % vs. 29 % u nemocných se sarkopenií.
- V roce 2014 Hamaguchi a kolektiv [64] publikovali práci hodnotící vliv PMI na přežívání nemocných po transplantaci, prahové hodnoty určující sarkopenii byly stanoveny pomocí receiver operating characteristic (ROC) křivek s ohledem na přežívání nemocných po transplantaci zvláště pro obě pohlaví. Sarkopenii mělo 44 % nemocných, zastoupení pohlaví nebylo publikováno. PMI bylo měřeno v úrovni pupku. Nemocní se sarkopenií přežívali po transplantaci významně hůř než nemocní bez transplantace. Přežívání nemocných v obou skupinách se vzájemně měnilo do 20. měsíce po transplantaci, dále zůstávalo neměnné.
- Durand a kolektiv [56] ve stejném roce publikovali práci hodnotící přežívání čekatelů transplantace jater s jaterní cirhózou, velikost svalstva hodnotili dle dvou největších rozměrů m. psoas na transverzálních CT řezech v úrovni pupku, vztažena byla na tělesnou výšku v metrech. Velikost svalové hmoty určena tímto způsobem nezávisle na MELD skóre predikovala přežívání nemocných na čekací listině.
- Golse a kolektiv [60] v práci z roku 2017 publikovali zjištění, že velikost svalstva měřená plochou průřezu m. psoas bez úpravy na tělesné proporce predikuje přežívání

nemocných po transplantaci jater. I v této studii byla využita ROC analýza přežívání po transplantaci jater ke stanovení ideální prahové hodnoty velikosti svalové hmoty určující sarkopenii, v této analýze bylo porovnáváno více způsobů měření svalové hmoty (SMI, PMI, plocha průřezu m. psoas vztažená na tělesný povrch a samotná plocha průřezu m. psoas), přičemž nejlépe odpovídala přežívání po transplantaci právě prostá plocha průřezu m. psoas. Ve studii bylo 256 nemocných, 196 (77 %) mužů a 60 (23 %) žen, skupina sarkopenie byla zastoupena ženami v 58 % a muži v 42 %, kdežto skupina bez sarkopenie 14 % žen a 86 % mužů. Jednoleté a pětileté přežívání sarkopenických nemocných po jaterní transplantaci bylo 59 % a 54 % versus 94 % a 80 % u nemocných bez sarkopenie. Ve studii bylo patrné, že procento zemřelých se po 12 měsících od transplantace příliš nemění.

- Ebadi a kolektiv [67] ve své práci z roku 2018 porovnávali výsledky měření SMI-L3 a PMI-L3 a vliv na přežívání nemocných na čekací listině transplantace jater. Posuzovali 353 nemocných, 68 % zastoupení mužů, korelační koeficient mezi SMI a PMI je 0,7. Nemocné ženy, které zemřely na čekací listině nebo byly vyřazeny, měly nižší SMI i PMI oproti transplantovaným, u mužů tento závěr platil pouze pro SMI, naopak prediktorem mortality byl u žen jak SMI, tak PMI, u mužů pouze SMI. Tento nálezný je ve shodě s námi zjištěným vztahem mezi výškou mužů a velikostí m. psoas, je tedy otázkou, jestli tento vztah platí pouze pro m. psoas či pro všechny svaly.

Je patrné, že jedním z faktorů smrti na čekací listině transplantace jater je sarkopenie, která ovlivňuje přežívání nemocných i po transplantaci jater. TIPS pro nemocné představuje určitou zátěž, zejména pro kardiovaskulární systém u elektivních TIPS a pro celý organizmus u urgentního TIPS. Lze tedy uvažovat, že nemocní na čekací listině transplantace jater jsou zatíženi méně než nemocní s elektivním TIPS. Transplantace jater je velký operační zákrok, který si vyžaduje dlouhé období rekonvalescence mnohdy s potřebou reoperace. Takovouto dlouhodobější stresovou zátěž prožívají i nemocní s urgentním TIPS, u těchto nemocných v prezentovaných datech také pozorujeme největší dopad sarkopenie na přežívání nemocných, obrázek 29.

5.3 Vztah mezi přežíváním nemocných po TIPS a sarkopenií

Dle výsledků doposud publikovaných studií a výsledků této práce lze předpokládat tento vztah mezi přežíváním nemocných po TIPS a sarkopenií: velikost svalové hmoty představuje částečně energetickou rezervu nemocného, která je užívána ve stresových

situacích. Nemocní s pokročilou jaterní cirhózou se do stresové situace dostávají poměrně často. Jedná se zejména o závažné bakteriální infekce nebo krvácení do trávicího traktu. TIPS u nemocných zlepšuje výživu, patrně díky zlepšené absorpci živin a menší translokaci bakterií. Konkrétně se zlepšuje objem svalové hmoty, a to zejména u těch, kteří mají před zavedením TIPS sarkopenii. Čím má nemocný pokročilejší jaterní cirhózou, tím je vyšší pravděpodobnost výskytu infekcí eventuálně krvácení. Nemocní se sarkopenií umírají častěji na sepsi v porovnání s nemocnými bez sarkopenie [63]. Tyto vztahy dobře vysvětlují zjištěné výsledky: nemocní indikovaní k TIPS pro prevenci recidivy krvácení mají v průměru méně pokročilou jaterní cirhózu, méně se u nich vyskytuje sarkopenie i stresové situace, po zavedení TIPS je málo nemocných, kteří mohou na základě zavedení TIPS zlepšit výživu a objem svalové hmoty. U těchto nemocných nepozorujeme rozdíl v přežívání po TIPS. Nemocní indikovaní k TIPS k léčbě refrakterního ascitu mají v průměru více pokročilou jaterní cirhózu, jsou častěji postiženi sarkopenií a mají vyšší riziko dekompenzace cirhózy. TIPS části nemocných pomůže zvětšit objem svalové hmoty a připravit se tak lépe na zvládnutí stresové situace, tím pádem déle přežívat. U části nemocných se sarkopenií však k této tvorbě svalové hmoty nedojde. Část nemocných časně po TIPS zemře vlivem srdečního selhání z objemového přetížení, část při zhoršení jaterních funkcí v důsledku hypoperfuze jater. Někteří nemocní časně zemřou při nově vzniklé stresové situaci, nejčastěji v podobě infekce. Z těchto důvodů existuje skupina nemocných, kteří nemají dostatek času k nárůstu svalové hmoty. Nemocní se sarkopenií po TIPS, kteří byli indikováni pro refrakterní ascites, přežívají hůře v prvním roce po zavedení stentu. Nemocní indikovaní k TIPS akutně pro pokračující krvácení mají sice obdobnou průměrnou velikost svalové hmoty, jako nemocní indikovaní k TIPS k prevenci recidivy krvácení, nicméně se nacházejí přímo ve stresové situaci a vliv sarkopenie je na jejich přežívání po TIPS značný, většina sarkopenických nemocných v této indikaci po TIPS umírá. Vliv sarkopenie na přežívání nemocných po TIPS je tedy nepřímý a TIPS části nemocných se sarkopenií pravděpodobně zlepšuje prognózu skrz zlepšení nutrice a nárůstu svalové hmoty, avšak opačná část nemocných se tohoto benefitu nedočká.

5.4 Limitace práce

Autor si je vědom těchto limitací práce. Jedná se o retrospektivní sběr dat se všemi jeho nevýhodami. Metoda měření svalové hmoty neumožňuje získat všechny literárně udávané veličiny reprezentující velikost svalové hmoty, a tak je práce limitovaná pro srovnání

s ostatními a dále není zcela jasné, jestli masa pouze m. psoas dobře reprezentuje svalovou hmotu. Alternativou je měření plochy průřezu všech svalů v transversálním řezu trupem, v literatuře typicky v úrovni L3. Nicméně velká část studií pracuje s masou m. psoas a upřednostňuje ji před výše zmíněnou alternativou. Limitací je také měření objemu m. psoas v jeho 5cm rozsahu, a to pro všechny nemocné bez rozdílu výšky, kdy se dá předpokládat, že vysoká postava má delší m. psoas a jeho mocnost se na 5cm úseku zmenšuje méně než u postavy menší. Další limitací je soubor nemocných, pacienti posuzovaní v této studii měli jaterní cirhózu v takřka 70 % případů na podkladě abúzu alkoholu. Abstinence alkoholu nebyla zjišťována ani před zavedením TIPS ani po jeho zavedení. Abúzus alkoholu před zavedením TIPS je faktor ovlivňující nutrici, pokračující abúzu alkoholu po zavedení TIPS zhoršuje prognózu nemocných. Tato neznámá působí větší heterogenitu nemocných a omezuje porovnání se studii popisujícími nemocné na čekací listině transplantace jater či transplantované.

5.5 Přínos výsledků

Výsledky studie vylučují nulovou hypotézu, lze tedy přijmout alternativní hypotézu, že velikost svalové hmoty je prediktorem přežívání nemocných s jaterní cirhózou po zavedení TIPS. Tento závěr nebyl doposud publikován, naopak byla publikována studie s opačným výsledkem. V práci užíváme novou metodu určení velikosti svalové hmoty, a to pomocí měření části objemu m. psoas a jeho vztažení na tělesný povrch nikoliv na výšku. Tento přístup nebyl doposud v literatuře popsán. Při aplikaci našich dat upravených metodikou publikované studie s negativním závěrem docházíme k obdobnému výsledku. Naše práce se liší vztažením svalové hmoty na plochu a dále skladbou nemocných.

Nemocní podstupující TIPS v akutní situaci, tedy pro variceální krvácení nestavitelné endoskopickou a medikamentózní léčbou, přežívají při sarkopenii stanovené pomocí objemu m. psoas vztaženému na tělesný povrch pod 25. percentilu značně hůře, oproti nemocným bez sarkopenie. Šest měsíců od zavedení TIPS přežívá 40 % nemocných se sarkopenií oproti 80 % nemocných bez sarkopenie.

Studie poukazuje na asymetrický vztah objemu m. psoas a tělesné výšky, respektive hmotnosti mezi muži a ženami. Objem svalové hmoty koreluje lépe s výškou i hmotností u žen než u mužů. Korelace mezi objemem m. psoas a vzrůstem muže je blízká nule. Dále jsme zjistili, že hmotnost koreluje s objemem m. psoas lépe než výška, a to i u nemocných bez

ascitu. Velká část studií zabývajících se vazbou mezi prognózou nemocných s jaterní cirhózou a velikostí svalové hmoty vztahuje svalovou hmotu na tělesnou výšku. Tím dochází k relativnímu zmenšení objemu svalů u vysokých mužů oproti nízkým mužům. Muži v populaci nemocných s jaterní cirhózou převládají. Tento doposud nepopsaný fakt vnáší do těchto studií systémovou chybu a dobře vysvětluje relativně vyšší zastoupení mužů ve skupině nemocných se sarkopenií ve studiích vztahujících svalovou hmotu na výšku. Pokud by měla mít sarkopenie vliv na rozhodování o alokaci orgánů při transplantaci jater, musí být tento problém vyřešen.

6 Závěr

Hodnotili jsme stav výživy nemocných s jaterní cirhózou skrz množství svalové hmoty. Užili jsme novou metodu hodnocení množství svalové hmoty stanovením objemu musculus psoas v definovaném rozsahu, tento objem jsme normalizovali podílem tělesného povrchu.

Dle Coxovy regresní analýzy přežívání objem svalové hmoty predikuje přežívání nemocných po zavedení transjugulární portosystémové spojky. Tímto je vyloučena nulová hypotéza. Je tak přijata alternativní hypotéza, dle které platí vztah, že menší objem svalové hmoty je spojen s vyšší letalitou.

Velikost svalové hmoty koreluje s jaterní funkcí, tato korelace je slabá.

Velikost svalové hmoty u mužů koreluje s tělesnou výškou velmi slabě, u žen je korelace vyšší. Studie ve světovém písemnictví hodnotící vliv velikosti svalové hmoty na prognózu nemocných s jaterní cirhózou tento fakt nereflektují, vysocí muži tak mají relativně menší objem svalové hmoty oproti nízkým mužům. Tato systémová chyba způsobuje relativně vyšší zastoupení sarkopenických mužů ve studiích normalizujících objem svalové hmoty pomocí tělesné výšky oproti sarkopenickým ženám. Velikost svalové hmoty koreluje lépe s tělesnou hmotností a tělesným povrchem.

Při stanovení sarkopenie při objemu m. psoas pod 25. percentilem je statisticky významně horší přežívání nemocných se sarkopenií ve 3. a 12. měsíci po TIPS.

Akutní indikace k TIPS – endoskopicky a medikamentózně nestavitelné variceální krvácení – je indikací, při které je vliv sarkopenie na přežívání nemocných po TIPS nejvýznamnější v porovnání s nemocnými indikovanými v ostatních situacích.

Nemocní se sarkopenií indikovaní k TIPS pro akutní krvácení, které není stavitelné endoskopickou a medikamentózní léčbou, mají významně horší prognózu než nemocní bez sarkopenie.

Reference

- [1] HEMINGWAY, Harry, Peter CROFT, Pablo PEREL, Jill A HAYDEN, Keith ABRAMS, Adam TIMMIS, Andrew BRIGGS, Ruzan UDUMYAN, Karel G M MOONS, Ewout W STEYERBERG, Ian ROBERTS, Sara SCHROTER, Douglas G ALTMAN a Richard D RILEY. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *The BMJ* [online]. 2013, **346** [vid. 2019-07-25]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.e5595
- [2] RILEY, Richard D., Jill A. HAYDEN, Ewout W. STEYERBERG, Karel G. M. MOONS, Keith ABRAMS, Panayiotis A. KYZAS, Núria MALATS, Andrew BRIGGS, Sara SCHROTER, Douglas G. ALTMAN, Harry HEMINGWAY a PROGRESS GROUP. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS medicine* [online]. 2013, **10**(2), e1001380. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1001380
- [3] STEYERBERG, Ewout W., Karel G. M. MOONS, Danielle A. VAN DER WINDT, Jill A. HAYDEN, Pablo PEREL, Sara SCHROTER, Richard D. RILEY, Harry HEMINGWAY, Douglas G. ALTMAN a PROGRESS GROUP. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS medicine* [online]. 2013, **10**(2), e1001381. ISSN 1549-1676. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pmed.1001381
- [4] HINGORANI, Aroon D., Daniëlle A. van der WINDT, Richard D. RILEY, Keith ABRAMS, Karel G. M. MOONS, Ewout W. STEYERBERG, Sara SCHROTER, Willi SAUERBREI, Douglas G. ALTMAN, Harry HEMINGWAY a PROGRESS GROUP. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: stratified medicine research. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 2013, **346**, e5793. ISSN 1756-1833. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.e5793
- [5] WAI, Chun-Tao, Joel K. GREENSON, Robert J. FONTANA, John D. KALBFLEISCH, Jorge A. MARRERO, Hari S. CONJEEVARAM a Anna S.-F. LOK. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2003, **38**(2), 518–526. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/jhep.2003.50346
- [6] HAJIAN-TILAKI, Karimollah. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2013, **4**(2), 627–635. ISSN 2008-6164.

- [7] SMITH, Alexander K, Douglas B. WHITE a Robert M. ARNOLD. Uncertainty: The Other Side of Prognosis. *The New England journal of medicine* [online]. 2013, **368**(26), 2448–2450. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMp1303295
- [8] WANTZ, G. E. a M. A. PAYNE. Experience with portacaval shunt for portal hypertension. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1961, **265**, 721–728. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM196110122651502
- [9] CHILD, C. G. a J. G. TURCOTTE. Surgery and portal hypertension. In: *Major Problems in Clinical Surgery*. B.m.: Philadelphia: Saunders 1964, 1964, s. 1–85.
- [10] TREY, C., D. G. BURNS a S. J. SAUNDERS. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1966, **274**(9), 473–481. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM196603032740901
- [11] PUGH, R N, I M MURRAY-LYON, J L DAWSON, M C PIETRONI a R WILLIAMS. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973, **60**(8), 646–649. ISSN 0007-1323.
- [12] REUBEN, Adrian. Child comes of age. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2002, **35**(1), 244–245. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/jhep.2002.0350244
- [13] FORMAN, L. M. a M. R. LUCEY. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from child to MELD. Mayo End-stage Liver Disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2001, **33**(2), 473–475. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/jhep.2001.22481
- [14] LUCEY, M. R., K. A. BROWN, G. T. EVERSON, J. J. FUNG, R. GISH, E. B. KEEFFE, N. M. KNETEMAN, J. R. LAKE, P. MARTIN, S. V. MCDIARMID, J. RAKELA, M. L. SHIFFMAN, S. K. SO a R. H. WIESNER. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplantation and Surgery* [online]. 1997, **3**(6), 628–637. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.500030613
- [15] SINGAL, Ashwani K. a Patrick S. KAMATH. Model for End-stage Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [online]. 2013, **3**(1), 50–60. ISSN 0973-6883. Dostupné z: doi:10.1016/j.jceh.2012.11.002
- [16] MALINCHOC, M, P S KAMATH, F D GORDON, C J PEINE, J RANK a P C TER BORG. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic

- portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2000, **31**(4), 864–871. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/he.2000.5852
- [17] SAID, Adnan, John WILLIAMS, Jeremy HOLDEN, Patrick REMINGTON, Ronald GANGNON, Alexandru MUSAT a Michael R. LUCEY. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. 2004, **40**(6), 897–903. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2004.02.010
- [18] WIESNER, Russell, Erick EDWARDS, Richard FREEMAN, Ann HARPER, Ray KIM, Patrick KAMATH, Walter KREMERS, John LAKE, Todd HOWARD, Robert M. MERION, Robert A. WOLFE, Ruud KROM a UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING LIVER DISEASE SEVERITY SCORE COMMITTEE. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* [online]. 2003, **124**(1), 91–96. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/gast.2003.50016
- [19] WIESNER, Russell, John R. LAKE, Richard B. FREEMAN a Robert G. GISH. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2006, **12**(12 Suppl 3), S85-87. ISSN 1527-6465. Dostupné z: doi:10.1002/lt.20961
- [20] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS: EASLOFFICE@EASLOFFICE.EU a EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. 2018, **69**(1), 154–181. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2018.03.018
- [21] MADDREY, Willis C., John K. BOITNOTT, Marshall S. BEDINE, Fredrick L. WEBER, Esteban MEZEY a Robert I. WHITE. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* [online]. 1978, **75**(2), 29th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, 193–199. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1016/0016-5085(78)90401-8
- [22] CARITHERS, R. L., H. F. HERLONG, A. M. DIEHL, E. W. SHAW, B. COMBES, H. J. FALLON a W. C. MADDREY. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Annals of Internal Medicine* [online]. 1989, **110**(9), 685–690. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-110-9-685
- [23] DUNN, Winston, Laith H. JAMIL, Larry S. BROWN, Russell H. WIESNER, W. Ray KIM, K. V. Narayanan MENON, Michael MALINCHOC, Patrick S. KAMATH a Vijay

SHAH. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2005, **41**(2), 353–358. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.20503

[24] O'GRADY, J. G., G. J. ALEXANDER, K. M. HAYLLAR a R. WILLIAMS. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* [online]. 1989, **97**(2), 439–445. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1016/0016-5085(89)90081-4

[25] BERNUAU, J., A. GOUDEAU, T. POYNARD, F. DUBOIS, G. LESAGE, B. YVONNET, C. DEGOTT, A. BEZEAUD, B. RUEFF a J. P. BENHAMOU. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1986, **6**(4), 648–651. ISSN 0270-9139.

[26] MCPHAIL, Mark J. W., Julia A. WENDON a William BERNAL. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of Hepatology* [online]. 2010, **53**(3), 492–499. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2010.03.023

[27] BAILEY, Benoit, Devendra K. AMRE a Pierre GAUDREAU. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Critical Care Medicine* [online]. 2003, **31**(1), 299–305. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/00003246-200301000-00048

[28] EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER a ASOCIACION LATINOAMERICANA PARA EL ESTUDIO DEL HIGADO. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* [online]. 2015, **63**(1), 237–264. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006

[29] LICHTINGHAGEN, Ralf, Daniel PIETSCH, Heike BANTEL, Michael P. MANN, Korbinian BRAND a Matthias J. BAHR. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *Journal of Hepatology* [online]. 2013, **59**(2), 236–242. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2013.03.016

[30] STERLING, Richard K., Eduardo LISSEN, Nathan CLUMECK, Ricard SOLA, Mendes Cassia CORREA, Julio MONTANER, Mark S SULKOWSKI, Francesca J. TORRIANI, Doug T. DIETERICH, David L. THOMAS, Diethelm MESSINGER, Mark NELSON a APRICOT CLINICAL INVESTIGATORS. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection.

Hepatology (Baltimore, Md.) [online]. 2006, **43**(6), 1317–1325. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.21178

[31] POYNARD, Thierry, Françoise IMBERT-BISMUT, Mona MUNTEANU, Djamilia MESSOUS, Robert P. MYERS, Dominique THABUT, Vlad RATZIU, Anne MERCADIER, Yves BENHAMOU a Bernard HAINQUE. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative Hepatology* [online]. 2004, **3**(1), 8. ISSN 1476-5926.

Dostupné z: doi:10.1186/1476-5926-3-8

[32] BOYER, Thomas D., Ziv J. HASKAL a AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. 2010, **51**(1), 306. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.23383

[33] KRAJINA, Antonin, Petr HULEK, Tomas FEJFAR a Vlastimil VALEK. Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS).

Cardiovascular and interventional radiology [online]. 2012. ISSN 1432-086X. Dostupné z: doi:10.1007/s00270-012-0493-y

[34] DE FRANCHIS, Roberto. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology* [online]. 2015, **63**(3), 743–752. ISSN 0168-8278.

Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022

[35] BUREAU, Christophe, Dominique THABUT, Frédéric OBERTI, Sébastien DHARANCY, Nicolas CARBONELL, Antoine BOUVIER, Philippe MATHURIN, Philippe OTAL, Pauline CABARROU, Jean Marie PÉRON a Jean Pierre VINEL. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* [online]. 2017, **152**(1), 157–163. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2016.09.016

[36] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS: EASLOFFICE@EASLOFFICE.EU a EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* [online]. 2018, **69**(2), 406–460.

ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024

[37] FEJFAR, Tomáš, Tomáš VAŇÁSEK, Radan BRŮHA, Petr HŮLEK, Vlastimil PROCHÁZKA, Jaromír PETRTÝL a Jan LATA. Léčba krvácení v důsledku portální

- hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroenterologie a hepatologie : časopis České gastroenterologické společnosti, České hepatologické společnosti, Slovenskej gastroenterologickej spoločnosti a Slovenskej hepatologickej spoločnosti = Gastroenterology and hepatology*. 2017, **71**(2), 105–116.
- [38] ŠEMBERA, Štěpán, Václav JIRKOVSKÝ, Antonín KRAJINA, Tomáš FEJFAR, Jan ŽIŽKA, Vendelín CHOVANEC, M LOJÍK, Jan RAUPACH, Václav ŠAFKA, Tomáš VAŇÁSEK, Ondřej RENC a Petr HŮLEK. 1000 TIPS ve FN Hradec Králové: indikace a přežívání nemocných. *Gastroent Hepatol*. 2014, **68**(2), 108–115.
- [39] KIM, W Ray, Scott W BIGGINS, Walter K KREMERS, Russell H WIESNER, Patrick S KAMATH, Joanne T BENSON, Erick EDWARDS a Terry M THERNEAU. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine* [online]. 2008, **359**(10), 1018–1026. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa0801209
- [40] PAN, Jen-Jung, Chaoru CHEN, James G. CARIDI, Brian GELLER, Roberto FIRPI, Victor I. MACHICAO, Irvin F. HAWKINS, Consuelo SOLDEVILA-PICO, David R. NELSON a Giuseppe MORELLI. Factors predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 15 years' experience from a single tertiary medical center. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* [online]. 2008, **19**(11), 1576–1581. ISSN 1535-7732. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2008.07.021
- [41] JIRKOVSKY, Vaclav, Tomas FEJFAR, Vaclav SAFKA, Petr HULEK, Antonin KRAJINA, Vendelin CHOVANEC, Jan RAUPACH, Miroslav LOJIK, Tomas VANASEK, Ondrej RENC a Shahzad M ALI. Influence of the secondary deployment of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent grafts on maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* [online]. 2011, **22**(1), 55–60. ISSN 1535-7732. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2010.09.016
- [42] BUREAU, Christophe, Juan Carlos GARCIA-PAGAN, Philippe OTAL, Gilles POMIER-LAYRARGUES, Valérie CHABBERT, Carlos CORTEZ, Pierre PERREAULT, Jean Marie PÉRON, Juan G. ABRALDES, Louis BOUCHARD, José Ignacio BILBAO, Jaume BOSCH, Hervé ROUSSEAU a Jean Pierre VINEL. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* [online]. 2004, **126**(2), 469–475. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2003.11.016

- [43] YANG, Zhiping, Guohong HAN, Qiong WU, Xiaofei YE, Zhichao JIN, Zhanxin YIN, Xingshun QI, Ming BAI, Kaichun WU a Daiming FAN. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2010, **25**(11), 1718–1725. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06400.x
- [44] SHOUNAK, Majumder, Rabdiya VIMAL, Swales COLIN a Silverman DAVID I. A retrospective analysis of the impact of diastolic dysfunction on one-year mortality after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt, liver transplantation and non-transplant abdominal surgery in patients with cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*. 2015, **28**(3), 385–390. ISSN 1108-7471.
- [45] JANSEN, Christian, Anna SCHRÖDER, Robert SCHUELER, Jennifer LEHMANN, Michael PRAKTIKNJO, Frank E. USCHNER, Robert SCHIERWAGEN, Daniel THOMAS, Sofia MONTEIRO, Georg NICKENIG, Christian P. STRASSBURG, Carsten MEYER, Vicente ARROYO, Christoph HAMMERSTINGL a Jonel TREBICKA. Left Ventricular Longitudinal Contractility Predicts Acute-on-Chronic Liver Failure Development and Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Hepatology Communications* [online]. 2019, **3**(3), 340–347. ISSN 2471-254X. Dostupné z: doi:10.1002/hep4.1308
- [46] ASCHA, Mona, Sami ABUQAYYAS, Ibrahim HANOUNEH, Laith ALKUKHUN, Mark SANDS, Raed A. DWEIK a Adriano R. TONELLI. Predictors of mortality after transjugular portosystemic shunt. *World Journal of Hepatology* [online]. 2016, **8**(11), 520–529. ISSN 1948-5182. Dostupné z: doi:10.4254/wjh.v8.i11.520
- [47] ARMSTRONG, Matthew J., Farhan GOHAR, Amritpal DHALIWAL, Peter NIGHTINGALE, Graham BAKER, Daniel GREAVES, Kam MANGAT, Zergum ZIA, Salil KARKHANIS, Simon OLLIFF, Homoyon MEHRZAD, Rick P. STEEDS a Dhiraj TRIPATHI. Diastolic dysfunction on echocardiography does not predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2019, **49**(6), 797–806. ISSN 1365-2036. Dostupné z: doi:10.1111/apt.15164
- [48] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL), EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD) a EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of*

Hepatology [online]. 2016, **64**(6), 1388–1402. ISSN 1600-0641. Dostupné

z: doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004

[49] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS: EASLOFFICE@EASLOFFICE.EU a EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. 2019, **70**(1), 172–193. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024

[50] ANAND, Anil C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [online]. 2017, **7**(4), 340–357. ISSN 0973-6883. Dostupné z: doi:10.1016/j.jceh.2017.11.001

[51] CEDERHOLM, T., I. BOSAEUS, R. BARAZZONI, J. BAUER, A. VAN GOSSUM, S. KLEK, M. MUSCARITOLI, I. NYULASI, J. OCKENGA, S. M. SCHNEIDER, M. A. E. DE VAN DER SCHUEREN a P. SINGER. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition* [online]. 2015, **34**(3), 335–340. ISSN 0261-5614. Dostupné z: doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001

[52] WHITE, Jane V., Peggi GUENTER, Gordon JENSEN, Ainsley MALONE, Marsha SCHOFIELD, ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS MALNUTRITION WORK GROUP, A.S.P.E.N. MALNUTRITION TASK FORCE a A.S.P.E.N. BOARD OF DIRECTORS. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* [online]. 2012, **112**(5), 730–738. ISSN 2212-2672. Dostupné z: doi:10.1016/j.jand.2012.03.012

[53] DASARATHY, Srinivasan a Manuela MERLI. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. 2016, **65**(6), 1232–1244. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040

[54] BORHOFEN, Sarah Maria, Carmen GERNER, Jennifer LEHMANN, Rolf FIMMERS, Jan GÖRTZEN, Beate HEY, Franziska GEISER, Christian P. STRASSBURG a Jonel TREBICKA. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* [online]. 2016, **61**(6), 1735–1743. ISSN 1573-2568. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-015-4015-z

- [55] BOOI, Amy N., Jerome MENENDEZ, H. James NORTON, William E. ANDERSON a Amy C. ELLIS. Validation of a Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* [online]. 2015, **30**(5), 683–689. ISSN 1941-2452. Dostupné z: doi:10.1177/0884533615587537
- [56] DURAND, François, Sophie BUYSE, Claire FRANCOZ, Cédric LAOUËNAN, Onorina BRUNO, Jacques BELGHITI, Richard MOREAU, Valérie VILGRAIN a Dominique VALLA. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *Journal of Hepatology* [online]. 2014, **60**(6), 1151–1157. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2014.02.026
- [57] CAREY, Elizabeth J., Jennifer C. LAI, Connie W. WANG, Srinivasan DASARATHY, Iryna LOBACH, Aldo J. MONTANO-LOZA, Michael A. DUNN a FITNESS, LIFE ENHANCEMENT, AND EXERCISE IN LIVER TRANSPLANTATION CONSORTIUM. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2017, **23**(5), 625–633. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.24750
- [58] STRAUSS, B. J., P. R. GIBSON, D. B. STROUD, D. J. BOROVNICAR, D. W. XIONG a J. KEOGH. Total body dual X-ray absorptiometry is a good measure of both fat mass and fat-free mass in liver cirrhosis compared to „gold-standard" techniques. Melbourne Liver Group. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2000, **904**, 55–62. ISSN 0077-8923. Dostupné z: doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06421.x
- [59] DUBOIS, D a EF DUBOIS. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916, **147**, 863–871.
- [60] GOLSE, Nicolas, Petru Octav BUCUR, Oriana CIACIO, Gabriella PITTAU, Antonio SA CUNHA, René ADAM, Denis CASTAING, Teresa ANTONINI, Audrey COILLY, Didier SAMUEL, Daniel CHERQUI a Eric VIBERT. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2017, **23**(2), 143–154. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.24671
- [61] BENMASSAOUD, Amine, Davide ROCCARINA, Dominic YU, Felix CHENG, Becky YU, David PATCH a Emmanuel TSOCHATZIS. Impact of sarcopenia in patients

undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for refractory ascites. In: *The International Liver Congress 2019* [online]. 2019 [vid. 2019-08-10]. Dostupné z: <https://program.m-anage.com/ProgramSearch/Abstract?eventname=ilc2019&language=en-GB&searchstring=Impact%20of%20sarcopenia%20in%20patients%20undergoing%20transjugular%20intrahepatic%20portosystemic%20shunt%20insertion%20for%20refractory%20ascites&abstractid=148302&pProgramGrade=Scientific>

[62] TSIEN, Cynthia, Shetal N. SHAH, Arthur J. MCCULLOUGH a Srinivasan DASARATHY. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2013, **25**(1), 85–93. ISSN 1473-5687. Dostupné z: [doi:10.1097/MEG.0b013e328359a759](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328359a759)

[63] MONTANO-LOZA, Aldo J., Judith MEZA-JUNCO, Carla M. M. PRADO, Jessica R. LIEFFERS, Vickie E. BARACOS, Vincent G. BAIN a Michael B. SAWYER. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. 2012, **10**(2), 166–173, 173.e1. ISSN 1542-7714. Dostupné z: [doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028)

[64] HAMAGUCHI, Yuhei, Toshimi KAIDO, Shinya OKUMURA, Yasuhiro FUJIMOTO, Kohei OGAWA, Akira MORI, Ahmed HAMMAD, Yumiko TAMAI, Nobuya INAGAKI a Shinji UEMOTO. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2014, **20**(11), 1413–1419. ISSN 1527-6473. Dostupné z: [doi:10.1002/lt.23970](https://doi.org/10.1002/lt.23970)

[65] DUTKOWSKI, Philipp, Christian E. OBERKOFER, Ksenija SLANKAMENAC, Milo A. PUHAN, Erik SCHADDE, Beat MÜLLHAUPT, Andreas GEIER a Pierre A. CLAVIEN. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Annals of Surgery* [online]. 2011, **254**(5), 745–753; discussion 753. ISSN 1528-1140. Dostupné z: [doi:10.1097/SLA.0b013e3182365081](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182365081)

[66] ENGLÉSBE, Michael J., Shaun P. PATEL, Kevin HE, Raymond J. LYNCH, Douglas E. SCHAUBEL, Calista HARBAUGH, Sven A. HOLCOMBE, Stewart C. WANG, Dorry L. SEGEV a Christopher J. SONNENDAY. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *Journal of the American College of Surgeons* [online]. 2010, **211**(2), 271–278. ISSN 1879-1190. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039)

[67] EBADI, Maryam, Connie W. WANG, Jennifer C. LAI, Srinivasan DASARATHY, Matthew R. KAPPUS, Michael A. DUNN, Elizabeth J. CAREY, Aldo J. MONTANO-LOZA
a FROM THE FITNESS, LIFE ENHANCEMENT, AND EXERCISE IN LIVER
TRANSPLANTATION (FLEXIT) CONSORTIUM. Poor performance of psoas muscle index
for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *Journal of
Cachexia, Sarcopenia and Muscle* [online]. 2018, **9**(6), 1053–1062. ISSN 2190-6009.
Dostupné z: doi:10.1002/jcsm.12349