

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

DIRETTORE: CH.MO PROF. UMBERTO CILLO

GASTROENTEROLOGIA

DIRETTORE: CH.MA PROF.SSA PATRIZIA BURRA

TESI DI LAUREA

**ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN
PAZIENTI CON CIRROSI ED EPATOCARCINOMA
SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI FEGATO:
CARATTERISTICHE E RUOLO PROGNOSTICO.**

Relatore: Dott. Alberto Zanetto

Correlatore: Dott.ssa Francesca D'Arcangelo

Laureanda: Margherita Marchiori

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO.....	
ABSTRACT.....	
1. INTRODUZIONE.....	
1.2 Complicanze della cirrosi epatica.....	
1.3 Alterazioni nutrizionali nel paziente con cirrosi.....	
1.4 Sarcopenia.....	
1.4.1 definizione e metodi di misurazione.....	
1.5 Sarcopenia nel paziente con cirrosi e con HCC.....	
1.5.1 Definizione, epidemiologia, patogenesi.....	
1.5.2 Impatto sugli <i>outcome</i> clinici.....	
1.6 Alterazione della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale....	
1.6.1 Definizione e metodi di misurazione.....	
1.7 Alterazione della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale nel paziente con cirrosi e HCC e relativi <i>outcome</i> clinici.....	
1.8 Evoluzione della composizione corporea prima e dopo trapianto di fegato.....	
1.9 Impatto delle modificazioni della sarcopenia e delle alterazioni del tessuto adiposo sugli <i>outcome</i> clinici dopo trapianto di fegato.....	
2. SCOPI DELLO STUDIO.....	
3. MATERIALI E METODI.....	
3.1 Pazienti	
3.2 Valutazione pre-trapianto.....	
3.3 Valutazione outcome post-trapianto.....	

3.4	Valutazione sarcopenia	
3.5	Valutazione della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale	
3.6	Analisi statistiche.....	
4.	RISULTATI.....	
4.1	Caratteristiche dei pazienti.....	
4.2	<i>Outcome</i> dopo trapianto di fegato.....	
4.2.1	<i>Outcome</i> dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia.....	
4.2.2	<i>Outcome</i> dopo trapianto di fegato secondo la presenza di alterazione del tessuto adiposo viscerale.....	
4.2.3	<i>Outcome</i> dopo trapianto di fegato secondo la presenza di alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo.....	
5.	DISCUSSIONE.....	
6.	IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE.....	
7.	BIBLIOGRAFIA.....	

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: La sarcopenia e le alterazioni del tessuto adiposo sono complicanze frequenti nei pazienti con cirrosi ed epatocarcinoma (HCC) in lista d'attesa per trapianto di fegato. Numerosi studi hanno evidenziato che tali alterazioni potrebbero essere predittive del rischio di scompenso epatico e riduzione della sopravvivenza sia durante l'attesa in lista che dopo il trapianto. D'altro canto, sono pochi gli studi che abbiano valutato l'impatto del trapianto di fegato sulla composizione corporea e l'eventuale associazione tra l'evoluzione della composizione corporea e la sopravvivenza post-trapianto.

Scopi: 1) Valutare prevalenza e caratteristiche di sarcopenia e alterazioni del tessuto adiposo in pazienti candidati a trapianto di fegato per cirrosi e HCC. 2) Valutare l'evoluzione di sarcopenia e tessuto adiposo dal pre-trapianto al post-trapianto. 3) Valutare l'eventuale associazione tra l'evoluzione della composizione corporea e l'*outcome* del paziente.

Metodi: Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti adulti con epatocarcinoma (HCC) sottoposti a trapianto di fegato (LT) presso il Centro Trapianti di Padova dal 1/01/2015 al 31/03/2022. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici e antropometrici e la severità della malattia epatica al momento del trapianto. Le alterazioni della composizione corporea sono state valutate mediante il software Fujifilm Synapse 3D™ nei 6 mesi antecedenti al trapianto e a 3, 6 e 12 mesi dopo il trapianto. È stato calcolato lo "Skeletal muscle index" (SMI), il Visceral Adipose Tissue Index (VATI) e il Subcutaneous Adipose Tissue Index (SATI). Sono state raccolte le complicanze durante il ricovero ospedaliero post-chirurgico e a 3, 6 e 12 mesi dopo il trapianto e la sopravvivenza di organo e paziente.

Risultati: Sono stati inclusi 163 pazienti (85,3% maschi). Il 69,1% dei pazienti al trapianto risultava avere una cirrosi compensata. La prevalenza di sarcopenia è risultata 45% con SMI mediano pari a $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR 56,43-45,03). Il 22,4% dei pazienti presentava alterazione del VAT e il 49,4% alterazione del SAT. La prevalenza di sarcopenia valutata nei 6 mesi pre-trapianto e nei 3, 6 e 12 mesi successivi è risultata essere rispettivamente 45,1%, 58,3%, 54,6% e 56,1%. La prevalenza di alterazione del VAT valutata nei 6 mesi pre-trapianto e nei 3, 6 e 12 mesi successivi è risultata in costante aumento. La presenza di alterazione del SAT valutata nei 6 mesi pre-trapianto e nei 3, 6 e 12 mesi successivi è risultata essere in lieve calo.

Le alterazioni della composizione corporea antecedenti al trapianto non sono state associate a variazioni della sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni (sarcopenia= 0,21; alterazione del VATI $p=0,20$; alterazione del SATI $p=0,28$). Non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione alla variazione della presenza di alterazione della composizione corporea e la sopravvivenza delle sotto-corti di pazienti analizzate (sarcopenia $p=0,43$; alterazione del VATI $p=0,50$ e alterazione del SATI $p=0,43$). Non sono emersi fattori relativi alla malattia epatica o alle alterazioni della composizione corporea associabili alla variazione di sopravvivenza. Ad analisi bivariata con IRC e BPCO pre-trapianto, l'insufficienza renale cronica è risultata l'unica variabile associata in maniera indipendente alla sopravvivenza post-trapianto ($p=0,003$, IQR 17,9-1,8).

Conclusioni: La sarcopenia e le alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo sono alterazioni frequenti nei pazienti con cirrosi ed HCC in lista d'attesa per trapianto di fegato. Nel primo anno dopo il trapianto, vi sono significativi cambiamenti nella composizione corporea e in particolare nel primo anno dopo il trapianto si assiste all'aumento della prevalenza della sarcopenia e delle alterazioni del tessuto adiposo viscerale, mentre le alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo risultano essere meno frequenti. Tuttavia, le alterazioni della composizione corporea e la loro evoluzione nel 1 anno post-trapianto non sono risultate associate al rischio di complicanze post-trapianto e alla sopravvivenza di organo e paziente. Questi risultati suggerirebbero che, nei pazienti con cirrosi compensata ed epatocarcinoma, la valutazione della composizione corporea abbia un ruolo limitato nella valutazione del candidato a trapianto di fegato e nella stratificazione del rischio post-trapianto. Studi prospettici con coorti più ampie sono necessari per confermare i nostri risultati.

ABSTRACT:

Introduction: Sarcopenia and adipose tissue alterations are common complications in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) awaiting liver transplantation. Several studies have suggested that these changes could predict the risk of liver decompensation and reduced survival both during the waiting period and post-transplant period. However, few studies have evaluated the evolution of body composition from pre- to post-liver transplant and the potential association between these changes and patient outcomes.

Aim: 1) Assess the prevalence and characteristics of sarcopenia and adipose tissue alterations in patients awaiting liver transplantation for cirrhosis and HCC. 2) Evaluate the evolution of sarcopenia and adipose tissue from pre-transplant to post-transplant. 3) Assess the potential association between changes in body composition and patient outcomes.

Methods: Adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent liver transplantation (LT) at the Transplant Center of Padua between 01/01/2015 and 31/03/2022 were retrospectively included. Clinical and anthropometric data and the severity of liver disease at the time of transplantation were collected for each patient. Body composition alterations were assessed using Fujifilm Synapse 3D™ software within 6 months before transplantation and at 3, 6, and 12 months post-transplant. The "Skeletal Muscle Index" (SMI), Visceral Adipose Tissue Index (VATI), and Subcutaneous Adipose Tissue Index (SATI) were calculated. Complications during the post-surgical hospital stay and at 3, 6, and 12 months post-transplant were collected, along with patient outcome data.

Results: A total of 163 patients (85.3% male) were included. At transplantation time, 69.1% of patients had compensated cirrhosis. The prevalence of sarcopenia was 45% with a median SMI of 50 cm²/m² (IQR 56.43-45.03). VAT alteration was present in 22.4% of

patients, and SAT alteration in 49.4%. The prevalence of sarcopenia assessed at 6 months pre-transplant and at 3, 6, and 12 months post-transplant was 45.1%, 58.3%, 54.6%, and 56.1%, respectively. The prevalence of VAT alteration consistently increased from pre-transplant to 12 months post-transplant, while SAT alteration slightly decreased. Pre-transplant body composition alterations were not associated with survival variations at 1, 3, and 5 years (sarcopenia $p=0.21$; VATI alteration $p=0.20$; SATI alteration $p=0.28$). No statistically significant differences were found in relation to changes in body composition alterations and survival among the analyzed sub-cohorts (sarcopenia $p=0.43$; VATI alteration $p=0.50$; SATI alteration $p=0.43$). No liver disease factors or body composition alterations were associated with survival variations. In a bivariate analysis with pre-transplant CKD and COPD, chronic kidney disease was the only variable associated with reduced post-transplant survival ($p=0.003$).

Conclusions: Sarcopenia and visceral and subcutaneous adipose tissue alterations are common complications in patients with cirrhosis and HCC awaiting liver transplantation, but they do not appear to be associated with post-transplant outcomes. Significant changes in body composition occur during the first year post-transplant; however, these variations are not associated with the risk of complications or survival. The collected data do not support the assessment of changes in body composition, nor do they serve as a contraindication for transplantation or to stratify the risk of early post-LT complications.

1. INTRODUZIONE

La cirrosi epatica è una condizione patologica conseguente ad un processo infiammatorio cronico che determina un sovvertimento del parenchima epatico con la formazione di noduli parenchimali di rigenerazione circondati da tessuto fibroso.¹

La cirrosi rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità a livello globale e si stima essere stata associata al 2.4% dei decessi mondiali (dati relativi al 2019).²

Nonostante l'eziologia virale relata rimanga la principale causa di cirrosi a livello globale, negli ultimi anni è stato riscontrato un aumento della prevalenza della malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e dell'eziologia alcol relata.³ Clinicamente, la cirrosi viene classificata in due distinte fasi: la prima, definita "compensata" è asintomatica, caratterizzata da una buona qualità di vita e ha una durata media di 12 anni dalla diagnosi⁴. La seconda fase, definita "scompensata", si manifesta nel momento in cui i meccanismi di compenso non risultano più sufficienti e, solitamente a causa di un trigger esogeno o endogeno, esita nelle complicanze della cirrosi che possono portare al decesso del paziente.⁵

Recentemente è stata proposta una differenziazione della cirrosi scompensata in casi ad esordio acuto (AD) e in casi ad esordio progressivo, non acuto (NAD).⁴ L'AD è caratterizzato dall'insorgenza improvvisa o ricorrente di ascite di grado 2 o 3 entro un periodo di meno di 2 settimane, dalla comparsa di encefalopatia epatica acuta in pazienti precedentemente con livello di coscienza conservata, da episodi di sanguinamento gastrointestinale acuto e da qualsiasi tipo di infezione batterica acuta.⁴ Il NAD, invece, è definito dalla graduale formazione di ascite, dalla presenza di encefalopatia epatica di grado 1-2 o superiore, se gestibile in ambiente ambulatoriale, e dall'insorgenza progressiva di ittero in pazienti affetti da cirrosi non colestasiche.⁴ E' stato inoltre introdotto il concetto di acute-on-chronic liver failure (ACLF), definita come una grave forma di cirrosi scompensata acuta, caratterizzata da un'eccessiva risposta infiammatoria sistemica con presenza d'insufficienza epatica e di uno o più organi vitali con conseguente alto rischio di mortalità a breve termine.⁶

1.2 COMPLICANZE DELLA CIRROSI EPATICA

Ascite

L'ascite, definita come l'accumulo patologico di liquido nella cavità peritoneale, rappresenta la complicanza della cirrosi più frequente ed interessa circa il 60% dei pazienti con cirrosi nei primi 10 anni dalla diagnosi.⁷ Il meccanismo patogenico principale è la riduzione del volume circolante effettivo secondario alla vasodilatazione del circolo arterioso splancnico che si verifica in condizione di ipertensione portale.⁸ Recentemente è stato evidenziato il ruolo della traslocazione batterica e dell'immissione nel circolo sistemico dei PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) che stimolano la produzione di citochine pro-infiammatorie con ulteriore rilascio di NO e CO che contribuiscono ad aumentare la vasodilatazione splancnica.⁹ Queste alterazioni determinano l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico con conseguente ritenzione di sodio e acqua e a livello del tubulo prossimale renale.⁸ Il versamento ascitico può essere distinto in complicato e non complicato, a seconda della presenza di condizioni associate come l'ascite refrattaria, la peritonite batterica spontanea (SBP), l'iponatriemia o la sindrome epatorenale (HRS).¹⁰ L'ascite può essere inoltre classificata a seconda del grado di severità in tre categorie, ognuna delle quali associata alle rispettive modalità di trattamento raccomandate:

1. Ascite lieve: nessun trattamento raccomandato
2. Ascite moderata: restrizione salina e uso di diuretici (in particolare antagonisti del recettore dell'aldosterone)^{11,12}
3. Ascite severa: paracentesi associata alla supplementazione con albumina a prevenzione della disfunzione circolatoria post- paracentesi¹³

Nei casi di ascite refrattaria, definita come la presenza di ascite che non può essere mobilizzata o con ricorrenza precoce nonostante la terapia medica, i pazienti dovrebbero essere riferiti ad un centro trapianto.¹⁴ Infatti, la comparsa di ascite, fra le complicanze della cirrosi scompensata, è quella caratterizzata dalla prognosi peggiore, con tassi di mortalità del 40% a 1 anno dalla diagnosi e del 50% a 2 anni.¹⁵ I fattori che incidono maggiormente nella prognosi infausta includono iponatriemia, ipotensione, aumento della creatinina sierica e basso sodio urinario.^{16 17}

Sanguinamento da varici esofagee

Il sanguinamento da varici esofagee si verifica a seguito della rottura della parete delle varici conseguente ad un'eccessiva tensione al livello della parete del vaso.¹⁸ La pressione portale è il fattore determinante sia la rottura delle varici che dell'entità del sanguinamento.¹⁸ Le varici esofagee sono presenti in circa il 30%-40% dei pazienti con cirrosi compensata e fino all'80% di quelli con cirrosi scompensata.¹⁹

Il trattamento del sanguinamento acuto prevede un approccio combinato di terapia medica e trattamento endoscopico. La terapia medica prevede l'utilizzo di vasocostrittori splancnici (terlipressina, somatostatina o octreotide) e antibiotico profilassi (ceftriaxone).¹⁸ La terapia con farmaci vasoattivi prima del trattamento endoscopico è risultata essere associata alla riduzione del rischio di sanguinamento durante procedura endoscopica.²⁰ L'antibiotico terapia è raccomandata in quanto riduce il rischio di infezioni che sono presenti nel 50% dei pazienti al momento della comparsa del sanguinamento e rappresentano la complicanza più frequente dopo l'episodio acuto.²¹ La valutazione endoscopica va eseguita entro 12 ore dall'evento acuto. Il trattamento di scelta è rappresentato dalla legatura elastica che si è dimostrata più efficiente della scleroterapia nel controllo del sanguinamento.²² In caso di fallimento della combinazione della terapia medica ed endoscopica e quindi in caso di ri-sanguinamento precoce, si può considerare il trattamento di salvataggio, che consiste nel posizionamento di shunt portosistemico intraepatico per via transgiugulare (TIPS).^{23,24} Si stima che il rischio di ri-sanguinamento ad un anno dal primo episodio sia del 60% mentre la mortalità a 6 settimane dall'evento acuto sia del 15-20%.^{25,26} Per questo, dopo il primo episodio di sanguinamento, ai pazienti viene proposta la profilassi secondaria, che comprende l'utilizzo di beta bloccanti non selettivi (NSBB) e della legatura elastica endoscopica delle varici. I NSBB sono il cardine nella prevenzione del ri-sanguinamento in quanto è stato dimostrato come la loro aggiunta al trattamento endoscopico migliori significativamente la sopravvivenza mentre il trattamento endoscopico in aggiunta ai NSBB non ha effetto sulla mortalità.²⁷

Encefalopatia Epatica

L'encefalopatia epatica (HE) si definisce come una disfunzione encefalica causata da insufficienza epatica e/o shunt porto-sistemici che si manifesta con un ampio spettro di disturbi neuro-psichiatrici che variano da alterazioni sub cliniche al coma.²⁸ Il rischio di sviluppare questa complicanza è stimato del 5-25% a 5 anni dalla diagnosi di cirrosi²⁹, mentre per i pazienti con un episodio pregresso di HE il rischio di ricorrenza a un anno è del 40%³⁰. Clinicamente questa condizione si presenta con un ampio spettro di manifestazioni che variano dall'alterazione delle abilità visuo-spaziali, la memoria di lavoro e la velocità psicomotoria nelle prime fasi, per poi progredire con irritabilità, alterazioni del ritmo sonno veglia, disorientamento spazio-tempo, agitazione, stupor e infine coma.³¹⁻³³ Per la diagnosi è fondamentale dimostrare la presenza di insufficienza epatica e/o shunt portosistemici ed escludere altre cause di disfunzioni neurologiche e psichiatriche. È importante anche la misurazione dei livelli di ammoniemia a digiuno, in quanto, dato l'elevato valore predittivo negativo, se normali rendono poco probabile la diagnosi di EPS.³⁴

Il trattamento nella fase acuta e nella fase intercritica si basa sulla somministrazione di disaccaridi non assorbibili (come il lattulosio)³⁵ e antibiotici (come la rifaximina)³⁶ anche se la terapia risolutiva rimane il trapianto di fegato. Il trapianto in presenza di HE non viene proposto solo in presenza di insufficienza epatica, ma anche quando la patologia compromette gravemente la qualità di vita del paziente e non è responsiva alla terapia medica massimale.³⁷

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la neoplasia epatica più frequentemente diagnosticata³⁸ a livello globale e costituisce la terza causa di decesso per neoplasia, con una sopravvivenza stimata a 5 anni dalla diagnosi del 18%³⁹. In Italia nel 2023 sono state stimate circa 12.200 diagnosi di HCC, mentre la prevalenza si stima essere di 33.800 pazienti.⁴⁰ Il picco di incidenza è tra i 60 e i 70 anni ed è risulta essere più frequente nel sesso maschile⁴¹. L'HCC si sviluppa prevalentemente su parenchima epatico con cirrosi.⁴² Le infezioni virali croniche da virus epatotropi (in particolare HBV, HDV e HCV), costituiscono la causa principale di HCC a livello mondiale.⁴³

Negli ultimi anni lo sviluppo della vaccinazione anti HBV e l'introduzione della terapia antivirale contro l'HCV hanno contribuito alla riduzione dell'incidenza dell'HCC, anche se si assiste contemporaneamente a un aumento dei casi attribuibili a MASLD.⁴⁴⁻⁴⁶

La patogenesi dell'HCC sembra coinvolgere i noduli di rigenerazione nel parenchima epatico da cui possono svilupparsi cellule displastiche che, progressivamente, possono dare origine alla neoplasia⁴⁷. La diagnosi viene effettuata tramite tecniche di imaging, solitamente CT e MRI, in quanto i noduli di HCC sono caratterizzati da un pattern tipico contraddistinto da *enhancement* in fase arteriosa precoce seguito dal *washout* nella fase tardiva; la biopsia epatica è utilizzata nei casi in cui l'imaging non risulta dirimente⁴⁸. La prognosi dipende sia dalle caratteristiche della neoplasia, come il *tumor mutational burden*, la disseminazione extraepatica, l'infiltrazione vascolare e la differenziazione tumorale, sia dalle caratteristiche intrinseche del paziente. Inoltre l'aumento dei livelli sierici di dosaggio dell'alfafetoproteina (AFP) è associato ad un rischio aumentato di mortalità e di ricorrenza della neoplasia dopo il trattamento chirurgico o il trapianto epatico⁴⁹. Per quanto riguarda il trattamento, esistono diverse proposte terapeutiche a seconda dello stadio della neoplasia; la classificazione più utilizzata è quella proposta dal Barcelona Clinic of Liver Cancer (BCLC) che divide la neoplasia in 5 stadi: stadio molto precoce (BCLC 0), stadio precoce (BCLC A), stadio intermedio (BCLC B), stadio avanzato (BCLC C), e stadio terminale (BCLC D).⁵⁰ Recentemente è stato inoltre proposto il sistema prognostico Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA), che integra la stadiazione dei tumori ITA.LI.CA (stadi 0, A, B1-3, C) con il punteggio Child-Turcotte-Pugh, l'ECOG performance status e l'alfa-fetoproteina, con una forte capacità di predire la sopravvivenza dei pazienti con HCC.⁵¹ Il trattamento chirurgico rappresenta la strategia curativa nei pazienti con HCC fino allo stadio BCLC B.⁵² Questo si avvale della resezione epatica, raccomandata per pazienti con neoplasie singole e funzione epatica conservata, e del trapianto epatico, per pazienti con neoplasie multifocali e/o cirrosi scompensata.⁵³

La Commissione Permanente sul Trapianto di Fegato dell'Associazione Italiana Studio Fegato (A.I.S.F.) raccomanda come potenziali candidati a trapianto per HCC su cirrosi i pazienti che soddisfino i requisiti all'interno dei criteri di Milano ovvero:

- presenza di un singolo nodulo di HCC (≤ 5 cm di diametro) oppure fino a tre noduli, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm;
- assenza di localizzazioni tumorali extraepatiche (linfonodali o in altre sedi metastatiche);
- assenza di invasione vascolare neoplastica dei principali rami venosi intraepatici (portali, sovraepatici) o extraepatici (vena porta, vena cava) confermata o sospettata alle valutazioni di imaging preoperatorie.

L'utilizzo di tali criteri comporta una sopravvivenza attesa del paziente a 5 anni pari a circa il 70% con una percentuale di recidiva tumorale inferiore al 25%.⁵⁴

Recentemente, sono stati proposti nuovi criteri di selezione come quello proposto dall'Università della California San Francisco (UCSF) (una singola lesione di ≤ 6.5 cm o fino a 2-3 lesioni di ≤ 4.5 cm con un diametro totale di ≤ 8 cm), i criteri *Up-to-seven* (la somma della dimensione del tumore più grande in cm e il numero dei noduli non dovrebbe superare il numero 7) e il modello francese AFP (uno score calcolato sulla base di una combinazione dei livelli di AFP, dimensione del tumore e numero delle lesioni che non dovrebbe superare il numero 2).⁵⁵⁻⁵⁷

I pazienti con HCC in lista per trapianto sono a rischio di essere esclusi dalla lista (drop-out) per progressione della neoplasia.⁵⁸ Per ridurre il rischio di drop out, essi vengono sottoposti a trattamenti di *bridging* e *downstaging* tramite procedure locoregionali come i trattamenti di ablazione e di chemioembolizzazione trans arteriosa (TACE). Al momento, inoltre, sono in corso diversi trial sull'impiego dell'immunoterapia come terapia neoadiuvante nei tumori solidi, con risultati promettenti; questa strategia sembra avere buoni risultati anche nei pazienti con HCC, anche se sono necessari ulteriori studi in merito.⁵⁹⁻⁶²

1.3 ALTERAZIONI NUTRIZIONALI NEL PAZIENTE CON CIRROSI

La malnutrizione è una condizione frequente nei pazienti con cirrosi epatica, la quale tende a peggiorare con il progredire della malattia epatica.⁶³ La malnutrizione interessa in misura diversa i pazienti con cirrosi compensata e cirrosi scompensata, con una prevalenza stimata nel primo gruppo del 20%, mentre nel secondo del 50%.⁶³ Questa condizione interessa sia il tessuto adiposo che quello muscolare; nelle pazienti di sesso femminile sembra determinare maggiormente una perdita di tessuto adiposo sottocutaneo mentre nei pazienti di sesso maschile una diminuzione di tessuto muscolare.⁶⁴

Sebbene vi sia un consenso generale sulla necessità di incrementare l'apporto dietetico di questi pazienti, il miglioramento dello stato nutrizionale e della massa muscolare non è sempre realizzabile.^{65,66} Attualmente si ritiene che questo mancato miglioramento abbia una genesi multifattoriale: oltre all'eterogeneità delle forme di malnutrizione e alle alterazioni metaboliche instaurate nel paziente epatopatico, vi è ancora la mancanza di consenso univoco sulla tipologia di interventi terapeutici e rieducativi.⁶³ Recentemente è emerso come oltre alla carenza nutrizionale, condizione prevalente nei pazienti con cirrosi, sovrappeso e obesità sono sempre più diffuse in questa categoria di pazienti, soprattutto a causa dell'aumento dei casi di cirrosi correlati alla *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD).⁶⁷ In questi pazienti può essere rilevata anche deplezione della massa muscolare, determinando un quadro obesità associata a sarcopenia ("sarcopenic obesity") che sembra correlare con un peggioramento della prognosi dei pazienti con cirrosi epatica.⁶⁸

La malnutrizione nel paziente con cirrosi è multifattoriale, vi è infatti un alterato metabolismo del glucosio dato dalla diminuzione dei livelli di glicogenolisi che determinano una diminuzione della riserva di proteine e grasso. Questa condizione è aggravata dalla riduzione della sintesi proteica e dalla gluconeogenesi a partire dagli aminoacidi, la quale è un processo energeticamente molto dispendioso.⁶⁹ In questo contesto di alterato metabolismo può esserci una concomitante sindrome da malassorbimento gastrointestinale, anch'esso multifattoriale e causato dall'ipertensione portale che contribuisce ad un'alterata motilità intestinale, ridotto assorbimento di nutrienti, alterazione del microbiota e della permeabilità intestinale.⁷⁰ In questo contesto può inoltre esserci un ridotto apporto dietetico causato da disgeusia, precoce senso di ripienezza post

prandiale dato dall'ingombro addominale, come avviene nei pazienti con ascite, o da altri fattori, come inappropriate restrizioni dietetiche di proteine, ricoveri con periodi di digiuno per procedure diagnostiche e terapeutiche o in corso di episodi di encefalopatia e sanguinamenti gastrointestinali.⁷⁰ In considerazione della prognosi peggiore associata alla malnutrizione tutti i pazienti con malattia epatica cronica, in particolare se in fase di scompenso, dovrebbero essere sottoposti ad uno screening nutrizionale in ambiente ambulatoriale e, per i pazienti ricoverati, all'ammissione e periodicamente durante il ricovero ospedaliero.^{63,71} I pazienti considerati ad alto rischio di malnutrizione sono i pazienti con BMI < 18,5 kg/m² e con cirrosi scompensata classe C secondo Child-Pugh.^{72,73}

Nella valutazione della malnutrizione nel paziente con cirrosi può essere utilizzato il Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool (RFH-NPT) che rappresenta uno strumento di classificazione dello stato nutrizionale validato nei pazienti con cirrosi.⁷⁴ Secondo questo score, il paziente viene considerato ad alto rischio se viene diagnosticata un'epatite acuta alcolica o se è necessaria la nutrizione parenterale. In assenza di queste due condizioni, i pazienti vengono suddivisi in base alla presenza di ascite e/o edema. Se ascite e/o edema non sono presenti, viene assegnato un punteggio basato sull'introito dietetico, sulla perdita di peso e sul BMI. Se presenti, viene valutato il grado di interferenza del sovraccarico di liquidi con l'abilità nel nutrirsi, la presenza di calo ponderale e la riduzione dell'introito alimentare. La somma dei punteggi determina tre classi di rischio nutrizionale: 1) Basso rischio con punteggio 0, 2) Moderato con punteggio 1, 3) Alto con punteggio compreso tra 2 e 7, è stato riportato come il miglioramento del punteggio di RFH-NPT sia correlato ad un miglioramento della sopravvivenza.⁷⁴ Se lo screening nutrizionale iniziale con questi strumenti è negativo, è raccomandata la ripetizione della valutazione nel tempo.⁷³

1.4 SARCOPENIA

1.4.1 Definizione e metodi di misurazione

La sarcopenia è una condizione patologica caratterizzata da una progressiva e generalizzata riduzione del tessuto muscolare scheletrico associata a un aumento della probabilità di eventi avversi, tra cui cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità.⁷⁵ La EWGSOP2 (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) la definisce in particolare secondo 3 criteri, ovvero:

1. Riduzione della forza muscolare
2. Ridotta qualità e quantità di tessuto muscolare scheletrico
3. Ridotte performance fisiche⁷⁵

Secondo l'EWGSOP, la diagnosi di sarcopenia è probabile se è soddisfatto il criterio 1, è confermata se è soddisfatto anche il criterio 2, mentre il disturbo è considerato severo se è presente anche il criterio 3.⁷⁵

Essa viene definita primaria se associata all'invecchiamento o secondaria se sono evidenti altri fattori causali oltre l'invecchiamento, come la presenza di malattie croniche.⁷⁶

La presenza di sarcopenia è sotto diagnosticata, in parte a causa della non uniformità dei test diagnostici.^{77,78}

Il meccanismo fisiopatologico è relato al processo dell'invecchiamento, il quale sembra risultare in uno squilibrio tra vie anaboliche e cataboliche delle proteine muscolari, portando a una perdita complessiva del muscolo scheletrico.⁷⁹ Le modifiche a livello citologico nel muscolo con sarcopenia includono una riduzione delle dimensioni e del numero delle miofibre, in particolare a carico delle fibre di tipo II.⁸⁰ Questo è in parte dovuto alla transizione, che avviene progressivamente con l'invecchiamento, delle fibre muscolari dal tipo II al tipo I e alla riduzione del numero di cellule satellite delle fibre di tipo II.^{81,82} Un ruolo di rilievo è da attribuire anche alle interrelazioni patogeniche tra tessuto adiposo e muscolo, in particolare per quanto riguarda l'infiltrazione di grasso intramuscolare (miosteatosi) e intermuscolare.⁸³ Inoltre, al quadro patologico contribuisce l'alterazione dell'integrità mitocondriale nei miociti.⁸⁴

La diagnosi, secondo la definizione EWGSOP2, prevede una misura della forza muscolare, solitamente tramite grip test: se il risultato è al di sotto dei valori di riferimento, la presenza di sarcopenia deve essere sospettata.⁸⁵ I metodi utilizzati per quantificare la massa muscolare sono rappresentati dalla *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA), la bioimpedenziometria (BIA) e l'ecografia; Entrambe le metodiche forniscono misurazioni influenzate dallo stato di idratazione del paziente, con risultati che possono essere variabili a seconda dell'apparecchiatura utilizzata.^{86,87}

La risonanza magnetica (RM) e tomografia computerizzata (TC) sono considerate il gold standard per la quantificazione non invasiva della massa muscolare scheletrica anche se il loro utilizzo non si è diffuso nella pratica clinica a causa dei costi, della necessità di attrezzature e di personale esperto.⁸⁸

Recentemente l'area muscolare a livello della terza vertebra lombare (L3), determinata attraverso TC, si è rivelata essere un buon parametro corrispettivo dell'intera massa corporea. La presenza di sarcopenia è stata identificata come un fattore prognostico negativo in diversi tipi di neoplasie nella risposta alla chemioterapia e alla radioterapia, portando a un aumento degli eventi avversi e all'interruzione del trattamento e in diverse patologie croniche come nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica o cardiaca.⁸⁹⁻
⁹¹ Nei pazienti con cirrosi, la sarcopenia è risultata essere un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da cirrosi epatica e che costituisca un fattore di rischio per un *outcome* sfavorevole dopo il trapianto di fegato.^{92,93}

1.5 SARCOPENIA NEL PAZIENTE CON CIRROSI E CON HCC

1.5.1 Definizione, epidemiologia, patogenesi

Nei pazienti con cirrosi, la prevalenza della sarcopenia è stimata essere tra il 18% e il 43%, con variazioni derivanti dalla gravità della malattia epatica, delle comorbilità e dalla metodica di misurazione utilizzata.⁹⁴ Si tratta di una condizione con prevalenza maggiore nel sesso maschile.⁹⁵ La prevalenza di sarcopenia è aumentata nei soggetti con cirrosi scompensata, mentre non sono disponibili dati univoci sulla sarcopenia nei pazienti con insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF).⁹⁶

La fisiopatologia della sarcopenia nel paziente con cirrosi è multifattoriale e basata sull'alterato equilibrio tra sintesi proteica e autofagia/proteolisi muscolare in presenza di concomitante alterazione del metabolismo del glucosio e dell'ammoniaca, l'ipogonadismo, l'infiammazione sistemica.⁹⁴ Vi è inoltre la diminuzione dell'attività fisica e della quantità e della qualità dei nutrienti dovuti in un contesto di riduzione dell'appetito e sazietà precoce.⁹⁴ L'iperammoniemia determina un aumento della trascrizione della miostatina, appartenente alla superfamiglia del TGF β che riduce la segnalazione di mTORC1 e aumenta la fosforilazione di AMPK α 2, il cui risultato è la diminuzione della sintesi proteica e un aumento della proteolisi autofagica.^{70,97} L'iperammoniemia si associa inoltre alla fosforilazione di eIF2 α , ulteriore causa della diminuzione della segnalazione di mTORC1.⁹⁸ Altre cause di disregolazione del metabolismo proteico del muscolo sono la riduzione della biogenesi ribosomiale, attribuibile anch'essa all'iperammoniemia, e l'alterazione del trasporto degli amminoacidi essenziali, in particolare la L-leucina, il cui impiego nella sintesi proteica è ridotto a favore di processi ossidativi.^{99,100} Nel paziente con cirrosi è presente una disregolazione ormonale dovuta alla riduzione dei livelli di testosterone e dell'ormone della crescita, entrambi implicati nell'inibizione della sintesi di miostatina.^{101,102} Vi è inoltre la presenza di uno stato di infiammazione sistemica associato ad alterazione del microbiota intestinale e della barriera mucosale gastrointestinale, che contribuiscono⁹⁴ all'attivazione dei *Toll-like receptors* espressi sul muscolo con conseguente riduzione della sintesi proteica e aumento della proteolisi.⁶⁹ Il TNF promuove l'attivazione del fattore di trascrizione NF, il quale porta all'attivazione trascrizionale di MuRF1, atrogin1 e alla degradazione proteica, contribuendo potenzialmente all'atrofia muscolare nella cirrosi.¹⁰³

Nei pazienti con cirrosi la determinazione della sarcopenia avviene utilizzando immagini ottenute tramite tomografia computerizzata (TC) sia perchè questa tecnica è considerata il punto di riferimento per tali misurazioni, sia perchè è esente dalle interferenze che potrebbero dare le variazioni nel comparto idrico, frequentemente presenti, ad esempio, nei pazienti con ascite.^{75,104} Recenti meta-analisi hanno evidenziato come vi sia una significativa eterogeneità nei criteri diagnostici e nei cut-off utilizzati per definire la

presenza di sarcopenia.^{105,106} Nella tabella I sono riportati gli studi che ad oggi hanno valutato l'impatto della sarcopenia nei pazienti con cirrosi con i relativi cut-off.

Tabella I: Studi che hanno indagato l'impatto della massa muscolare sugli *outcomes* nei pazienti con cirrosi.

<i>Autore/anno</i>	<i>Pazienti</i>	<i>Definizione di sarcopenia</i>	<i>Outcome associato alla sarcopenia</i>
<i>Outcome prima del trapianto di fegato</i>			
<i>Carey et al., 2016⁹³</i>	396 pazienti in lista per LT	L3 SMI < 39 cm ² /m ² per le femmine e < 50 cm ² /m ² per i maschi	Aumento della mortalità dei pazienti in lista per LT
<i>Van Vugt et al., 2018¹⁰⁷</i>	224 pazienti in lista per LT	L3 SMI < 44.1 cm ² /m ² per i maschi e < 37.9 cm ² /m ² per le femmine	Aumento delle spese sanitarie dei pazienti in attesa di LT
<i>Bhanji et al., 2018¹⁰⁸</i>	675 pazienti valutati per LT	L3 SMI < 39 cm ² /m ² per le femmine < 50 cm ² /m ² per i maschi	Aumento del rischio di sviluppare encefalopatia epatica
<i>Outcome dopo il trapianto di fegato</i>			
<i>DiMartini et al., 2013¹⁰⁹</i>	338 pazienti sottoposti a LT	L3 SMI ≤ 38.5 cm ² /m ² per le femmine e ≤ 52.4 cm ² /m ² per i maschi	Maggiore permanenza in terapia intensiva post LT, maggiore durata della degenza ospedaliera totale e maggior numero di giorni con ventilazione invasiva Indicatore di dimissione verso altre strutture sanitarie per i maschi

<i>Montano-Loza et al., 2014</i> ¹¹⁰	248 pazienti sottoposti a LT	L3 SMI ≤ 41 cm^2/m^2 per le femmine e ≤ 53 cm^2/m^2 per i maschi con indice di massa corporea (BMI) ≥ 25 e ≤ 43 cm^2/m^2 per pazienti con BMI < 25	Maggiore durata della degenza ospedaliera e maggiore incidenza di infezioni batteriche per i primi 90 giorni dopo il LT
<i>Kuo et al., 2019</i> ¹¹¹	126 con necessità di valutazione urgente e sottoposti a LT	L3 SMI < 48 cm^2/m^2 per i maschi	Mortalità post LT in pazienti maschi con patologia acuta
<i>Bhanji et al., 2019</i> ¹¹²	293 pazienti sottoposti a LT	L3 SMI < 39 cm^2/m^2 per le femmine e < 50 cm^2/m^2 per i maschi	Progressivo peggioramento della sarcopenia nel periodo dalla valutazione pre-LT al post-LT Maggiore durata della degenza ospedaliera dopo LT

L3= terza vertebra lombare, LT = trapianto di fegato, SMI= skeletal muscle index

Attualmente l'utilizzo dello Skeletal Muscle Index (SMI) sembra essere la metodica più robusta e completa per quantificare la massa muscolare nei pazienti con cirrosi ed è attualmente raccomandata dalle linee guida internazionali.^{113,114} Lo SMI viene calcolato standardizzando l'area muscolare trasversale (CSMA) in rapporto all'altezza del paziente al quadrato.⁹⁴ Il CSMA considera i muscoli paraspinali e della parete addominale (come il muscolo psoas, il sacrospinale, il quadrato dei lombi, il trasverso dell'addome, gli obliqui interni ed esterni e il retto dell'addome) al livello della terza vertebra lombare (L3), che sembra essere un indice di stima del quantitativo totale corporeo. con della massa corporea totale.¹¹⁵ In figura 1 è visibile una sezione ottenuta al livello di L3.

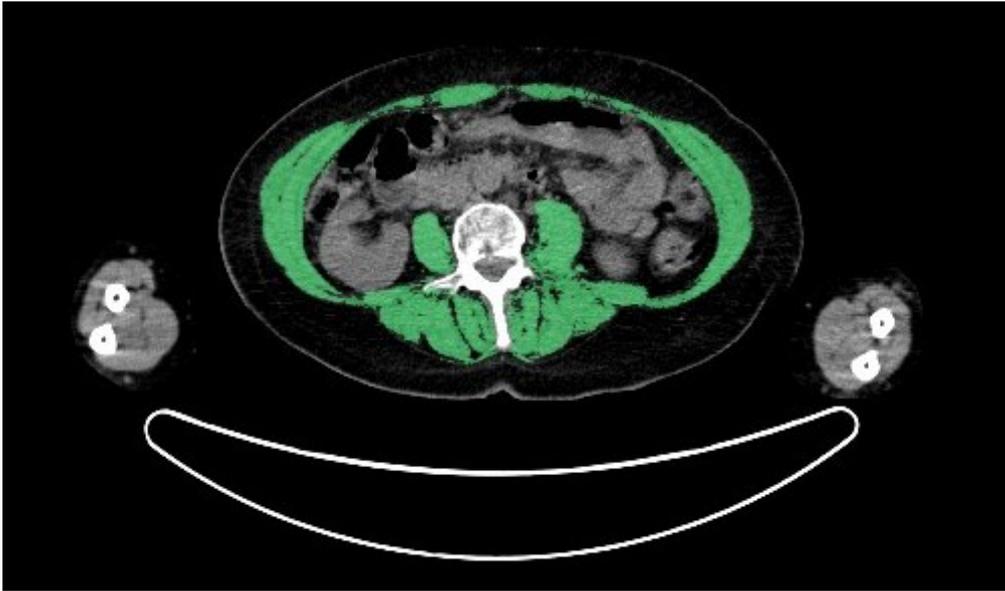


Figura 1: Evidenziata in verde l'area muscolare trasversale al livello di L3 ottenuta con metodica TC.

1.5.2 Impatto sugli *outcome* clinici

Secondo i risultati di una recente metanalisi, la sarcopenia interessa circa un terzo dei pazienti con cirrosi e fino al 50% dei pazienti con malattia epatica alcolica o cirrosi di classe Child-Pugh C.⁹⁵ La sarcopenia è stata identificata come un fattore indipendente associato a un rischio di mortalità aumentato di circa due volte nei pazienti con cirrosi.⁹⁵ Inoltre, il tasso di mortalità risulta incrementato in correlazione a una maggiore gravità o una durata prolungata della sarcopenia.⁹⁵ Una recente metanalisi ha riportato come il 39% dei pazienti con HCC risulta essere affetto da sarcopenia.¹¹⁶ La perdita di massa muscolare è stata identificata come un fattore prognostico negativo associato in modo indipendente a una riduzione della sopravvivenza complessiva e della sopravvivenza libera da progressione di malattia nei pazienti con HCC, indipendentemente dalle strategie terapeutiche utilizzate.¹¹⁶ Dati analoghi sono stati riportati nella metanalisi condotta da Yusheng et al. (9790 pazienti con HCC) in cui la presenza di sarcopenia è risultata significativamente associata ad una ridotta sopravvivenza complessiva, ad un rischio più elevato di ricorrenza tumorale, a minori tassi di regressione tumorale e a un numero più alto di eventi avversi da farmaci nei pazienti con HCC.¹¹⁷

Nonostante tali risultati, ad oggi sono necessari ulteriori studi per chiarire la relazione causale tra sarcopenia nei pazienti con HCC e gli *outcome* riportati dagli studi attualmente disponibili, in modo da ottimizzare le strategie terapeutiche e migliorarne la prognosi.¹¹⁸

1.6 ALTERAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO E VISCERALE

1.6.1 Definizione e metodi di misurazione

Il tessuto adiposo è composto approssimativamente dall'80% di trigliceridi, mentre il restante 20% è costituito da acqua, proteine e minerali¹¹⁹. La distribuzione del grasso, in particolare i casi di obesità centrale e l'accumulo di grasso ectopico, influiscono notevolmente sul rischio di incorrere in numerose patologie¹²⁰. Grandi quantità di tessuto adiposo viscerale (VAT) sono correlate a un aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari metaboliche, epatiche e neoplastiche¹²¹⁻¹²⁴.

Nell'analisi del tessuto adiposo è necessario distinguere il tessuto adiposo viscerale (VAT) e il tessuto adiposo sottocutaneo (SAT),¹²⁵ la proporzione tra queste due tipologie di tessuto adiposo è stimata essere per l'80% SAT, mentre il 20% è da attribuire al VAT.¹²⁶ Il VAT può essere distinto in VAT intraperitoneale e VAT retroperitoneale, mentre lo SAT è ulteriormente diviso in tessuto adiposo sottocutaneo superficiale e tessuto adiposo sottocutaneo profondo.¹²⁷ La funzione metabolica del VAT e del SAT è sostanzialmente diversa. Questo è dovuto al fatto che gli adipociti nel VAT sono più attivi metabolicamente, hanno una maggiore attività lipolitica e tendono ad avere una maggiore resistenza insulinica rispetto agli adipociti del SAT.^{122,128} Gli adipociti del SAT svolgono invece due funzioni principali: la produzione di leptina e l'accumulo di substrati energetici.¹²⁶ Solo quando la capacità del SAT è superata o compromessa si verifica l'accumulo di VAT. A livello di imaging, è possibile differenziare il VAT dal SAT grazie all'utilizzo della tomografia computerizzata, ottenendo misurazioni precise: le misurazioni possono essere effettuate al livello della terza vertebra lombare (L3), che anche nel caso del tessuto adiposo costituisce il livello di riferimento per stimare la composizione corporea.¹²⁹

Le misurazioni ottenute da una singola sezione vengono standardizzate per l'altezza al quadrato, da cui si ricavano il Visceral Adipose Tissue Index (VATI) e il Subcutaneous Adipose Tissue Index (SATI) per cui attualmente non esistono ancora valori di riferimento validati da utilizzare come cut-off.⁷³

In figura 2 sono visibili le misurazioni del VAT e del SAT ottenute al livello di L3.

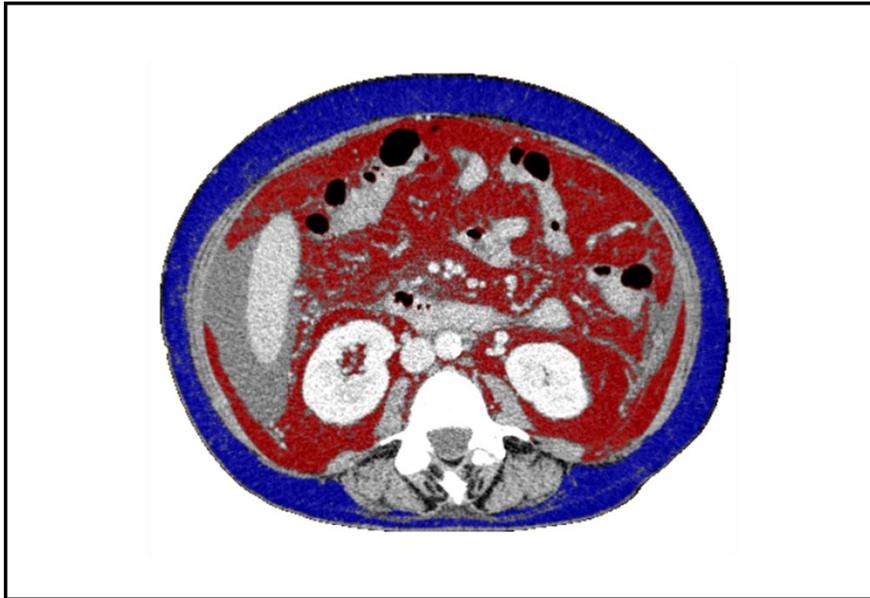


Figura 2: Sezione assiale di immagine TC al livello di L3. In blu è rappresentato il SAT, in rosso il VAT.

È emerso che i pazienti con un basso valore di SATI hanno un rischio maggiore di mortalità rispetto a quelli con un SATI aumentato, mentre il ruolo del VATI rimane controverso¹³⁰.

1.7 ALTERAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO E VISCERALE NEL PAZIENTE CON CIRROSI E CON HCC E RELATIVI *OUTCOME* CLINICI

La distribuzione del tessuto adiposo sembra possa avere un ruolo nella storia naturale del paziente con cirrosi e HCC.¹³¹ In particolare, il VAT secreta citochine infiammatorie, come il TNF-alfa, l'IL-6 e altre adipochine che possono essere trasportate attraverso il sistema portale direttamente al fegato, dove promuovono l'infiammazione e potrebbero indurre o supportare la carcinogenesi.¹³² Lo studio di Rajani et al. del 2022 (319 pazienti con cirrosi in lista per LT) ha riportato un aumento del VAT nella cirrosi indipendentemente da altri fattori di rischio noti per l'accumulo di VAT stesso, evidenziando una potenziale associazione tra la gravità della malattia epatica e la ridistribuzione o l'accumulo di tessuto adiposo nel compartimento viscerale.¹³³ Lo stesso studio ha descritto come un aumento dell'adipe viscerale nel periodo pre-trapianto tende ad associarsi a una diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare, fattore determinante per la prognosi del paziente con cirrosi.¹³³ Un aumento del VATI misurato mediante TC è stato inoltre associato a un maggior rischio di sviluppare HCC nei pazienti con cirrosi prima del trapianto di fegato e a un aumento del rischio di ricorrenza dell'HCC dopo il trapianto di fegato,¹³¹ In particolare un VATI di oltre $65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ sembra aumentare il rischio di ricorrenza dell'HCC di quasi cinque volte nei pazienti di sesso maschile.¹³¹ Apparentemente, la mancanza di influenza del VATI sul sesso femminile potrebbe essere spiegata dall'effetto degli estrogeni: questi notoriamente favoriscono l'aumento del SAT rispetto al VAT, ma sembrano avere anche un ruolo nella riduzione del rischio di HCC e nell'aumento della sopravvivenza nei pazienti affetti.^{134,135} Per quanto concerne il SAT, sembra che valori di SATI $\leq 60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ siano associati ad una prognosi infausta nelle pazienti di sesso femminile con cirrosi, con una maggiore impatto rispetto al ruolo della perdita di massa muscolare scheletrica.¹³⁶ Sebbene la spiegazione di ciò non sia stata ancora identificata, si ipotizza che la diminuzione del SAT, fungendo il ruolo di deposito di riserve energetiche, possa essere un indicatore dello stato di deperimento causato dall'avanzamento della malattia epatica.¹³⁷

1.8 EVOLUZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA PRIMA E DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

I dati disponibili in letteratura sull'impatto della sarcopenia sulla sopravvivenza dopo trapianto di fegato sembrano mostrare *outcome* peggiori sia durante il periodo di attesa in lista che dopo il trapianto.^{138,139} La metanalisi condotta da Ooi et al ha riportato come la presenza di sarcopenia pre-trapianto fosse associata ad un aumento della mortalità in lista (5 studi su 7), della mortalità post trapianto (in 15 studi su 20 valutati) e un aumento della degenza media in ICU dopo trapianto, mentre solo nella metà degli studi si è osservata un aumento della durata della degenza totale. Analoghi risultati sono stati riportati anche nella metanalisi di Van Vugt et al. nel 2016, la quale evidenzia come la sarcopenia è stata associata alla mortalità in lista d'attesa per trapianto in quattro studi, mentre altri due studi non hanno riportato un'associazione significativa.^{105,140-144}

Tale discrepanza può essere dovuta ai diversi valori di soglia e metodi utilizzati per la diagnosi di spiegazione e all'eterogeneità delle popolazioni confrontate.¹⁰⁵

1.9 IMPATTO DELLE MODIFICAZIONI DELLA SARCOPENIA E DELLE ALTERAZIONI DEL TESSUTO ADIPOSO SUGLI *OUTCOME* CLINICI DOPO TRAPIANTO DI FEGATO

Attualmente non esistono dati univoci sull'evoluzione della composizione corporea dopo il trapianto.¹⁴⁵ Bhanji et al. hanno riscontrato un aumento della prevalenza della sarcopenia dei pazienti post trapianto dal 50% al 61%, con un'incidenza del 26% di sarcopenia de novo, tuttavia senza rilevare aumento della mortalità a un anno tra pazienti con o senza sarcopenia.¹⁴⁶ Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti anche da Tsien et al.¹⁴⁷ Alcuni studi, sebbene con bassa numerosità campionaria (72 e 14 pazienti rispettivamente) denotano un iniziale declino della massa muscolare ma, contrariamente agli studi precedenti, rilevano un miglioramento dell'SMI nel primo anno dopo trapianto.^{148,149} È stata inoltre evidenziata l'utilità della riabilitazione fisica dopo il trapianto sull'SMI, il quale, può determinare un aumento significativo della stessa.¹⁵⁰ Uno studio di Brown et al. del 2023 con una coorte di 132 pazienti evidenzia che lo SMI sembra diminuire in modo costante per almeno 3 anni dopo trapianto, anche se il processo sembra essere accentuato nel primo anno.¹⁴⁵ Questo si è tradotto in un aumento della prevalenza di sarcopenia a lungo termine post-trapianto con tassi di aumento del SMI

molto bassi, indipendentemente dalla presenza di riabilitazione fisica.¹⁴⁵ Attualmente, quindi, sembra che l'SMI dopo il trapianto tenda a stabilizzarsi o a peggiorare con tassi maggiori rispetto alla popolazione anziana generale.⁹⁴ Inoltre sembra che nei casi in cui si è verificato un recupero della massa muscolare post-trapianto, esso sia stato subottimale e senza raggiungere i livelli stimati per il paziente senza malattia epatica.¹⁵¹ I meccanismi che contribuiscono alla permanenza o al peggioramento della sarcopenia post-trapianto non sono ancora stati completamente accertati.¹⁵¹ Si ritiene che i fattori coinvolti possano essere la persistenza dell'elevato dispendio energetico a riposo, l'assunzione di farmaci immunosoppressori (corticosteroidi e inibitori della calcineurina come tacrolimus e ciclosporina) che alterano il metabolismo proteico del muscolo scheletrico, contribuiscono al rischio di infezioni e aumentano la prevalenza di insufficienza renale post-trapianto.¹⁵²⁻¹⁵⁷ Data l'importanza della riduzione della massa muscolare *sull'outcome* post trapianto, sono state introdotte alcune strategie per arginare il processo, tra cui l'esercizio fisico e l'integrazione con aminoacidi nutraceutici, utilizzando miscele arricchite di leucina; questi interventi ad oggi presentano il maggior potenziale.^{158,159}

Per quanto riguarda il tessuto adiposo viscerale, lo studio di Sharma et al. ha rilevato un miglioramento del VAT dopo il trapianto di fegato nei pazienti con cirrosi di classe C secondo il punteggio Child-Turcotte-Pugh score, avvalorando l'ipotesi per cui il ripristino della funzione epatica dopo il trapianto potrebbe invertire la tendenza in peggioramento nella composizione corporea che si verifica nella cirrosi avanzata.¹³³ Dati analoghi sono stati descritti nella coorte di pazienti Hassounh et al. dove si è assistito ad un aumento del VAT post trapianto evidente soprattutto nei pazienti con cirrosi pre-trapianto ad eziologia metabolica, mentre non si è assistito ad un significativo aumento del SAT nella medesima popolazione.¹⁶⁰ Apparentemente, nonostante il miglioramento dei pazienti dopo il trapianto dal punto di vista clinico e della qualità della vita, sono ancora presenti dei fattori associati al peggioramento della composizione corporea ancora non noti, e la cui identificazione e correzione potrebbe essere determinante per garantire una prognosi e una qualità della vita migliore ai pazienti trapiantati.¹⁴⁵

2. SCOPI DELLO STUDIO

1. Valutare la prevalenza e le caratteristiche delle alterazioni del tessuto muscolare scheletrico e adiposo in pazienti candidati a trapianto di fegato per cirrosi e HCC.
2. Valutare l'evoluzione delle alterazioni del tessuto muscolare scheletrico e del tessuto adiposo dal periodo antecedente al trapianto di fegato per cirrosi e HCC, al periodo successivo.
3. Valutare l'eventuale associazione tra l'evoluzione della composizione corporea e l'*outcome* del paziente dopo trapianto di fegato.

3. MATERIALI E METODI

3.1 PAZIENTI

Sono stati inclusi retrospettivamente pazienti adulti con cirrosi con HCC sottoposti a trapianto di fegato da donatore non vivente presso il Centro Trapianti di fegato dell'Azienda ospedale Università di Padova dal 1° gennaio 2015 al 31 marzo 2022.

Per ogni paziente sono stati raccolti:

- Dati demografici-clinici: età, sesso, eziologia di malattia epatica, tempo di attesa in lista, età al trapianto, presenza di comorbidità al momento dell'inserimento in lista trapianto (ipertensione arteriosa, diabete mellito, BPCO, insufficienza renale cronica e cardiopatie).
- Dati antropometrici: altezza, peso e BMI.

3.2 VALUTAZIONE PRE-TRAPIANTO

- Severità di malattia epatica e dell'HCC: MELD, classe di Child-Pugh al momento dell'immissione in lista, presenza di complicanze (ascite, encefalopatia epatica, pregressi episodi di sanguinamento da varici esofagee), numero di focolai di HCC e classificazione secondo i criteri di Milano prima del trapianto ("Milan-In" se con singolo HCC < 5 cm o fino a 3 noduli con dimensioni < 3 cm in assenza di metastasi extra epatiche ed invasione vascolare e "Milan-Out" se neoplasia non rientrante nei parametri precedenti).
- Esami ematochimici: emoglobina, leucociti, piastrine, INR, albumina, AST, ALT, gGT, ALP, bilirubina totale, alfafetoproteina.

3.3 VALUTAZIONE *OUTCOME* POST-TRAPIANTO

Sono stati raccolti i seguenti dati:

- Complicanze a 0, 3, 6 e 12 mesi dopo trapianto: presenza di infezioni, trombosi, emorragie, complicanze biliari, rigetto acuto o cronico, ricorrenza dell'HCC.
- Outcome post-trapianto: durata del ricovero dopo trapianto, sopravvivenza del graft e del paziente.

3.4 VALUTAZIONE DELLA SARCOPENIA

La presenza di sarcopenia è stata valutata mediante l'ultima versione del software Fujifilm Synapse 3D™. Le misure sono state ottenute tramite immagini TC al livello della terza vertebra lombare (L3) impostando le unità standard secondo Hounsfield (HU) per il tessuto muscolare scheletrico pari a -29; +150 HU. Questa metodica è stata scelta perché non solo rappresenta il gold standard per questo tipo di misurazioni, ma viene sempre eseguita per valutazione per inserimento in lista. In seguito, è stata calcolata la *cross-sectional skeletal muscle area* (CSMA) poi standardizzata per l'altezza al quadrato da cui si è ricavato lo "Skeletal muscle index" (SMI). I valori di *cut off* scelti utilizzati sono stati SMI < 50 cm²/m² per i maschi e SMI < 39 cm²/m² nelle femmine.

Tali valori sono stati rilevati su esami TC eseguiti entro 6 mesi prima del trapianto e a, 6 e 12 mesi dopo il trapianto, ove le immagini fossero disponibili.

Tutte le misurazioni sono state eseguite da un singolo operatore esperto.

3.5 VALUTAZIONE DELLA DISTRIBUZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO E VISCERALE

La valutazione della distribuzione del grasso sottocutaneo e viscerale è stata eseguita mediante software Fujifilm Synapse 3D™. Le misure sono state ottenute tramite immagini di tomografia computerizzata al livello della terza vertebra lombare (L3) impostando le unità standard secondo Hounsfield (HU) pari a -150; -50 HU per il VAT e -190; -30 HU per il SAT.

Dai dati ottenuti dalla somma dei pixel è stata ottenuta la *cross selectional area* del SAT e del VAT, che successivamente è stata standardizzata per l'altezza al quadrato ottenendo così il Visceral Adipose Tissue Index (VATI) e il Subcutaneous Adipose Tissue Index (SATI). Le alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale sono state definite secondo i seguenti *cut-off*:

- $SATI \leq 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nei maschi e $SATI \leq 42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nelle femmine
- $VATI \geq 65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ in entrambi i sessi.

Tali valori sono stati rilevati su esami TC eseguiti almeno 6 mesi prima del trapianto e a 3, 6 e 12 mesi dopo il trapianto, ove le immagini fossero disponibili

3.4 ANALISI STATISTICHE

Per tutti le variabili quantitative raccolte è stata calcolata mediana e il range interquartile. Il t test di Student e il test di Mann-Whitney sono stati utilizzati per confrontare le variabili continue parametriche e non parametriche, rispettivamente. Il χ^2 test e il test di Fisher, quando applicabile, sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche. La sopravvivenza dopo trapianto è stata valutata secondo analisi di Kaplan-Meyer. Per identificare i fattori indipendentemente associati ad aumentata mortalità dopo trapianto è stata utilizzata la regressione logistica di Cox. L'analisi statistica è stata eseguita mediante il programma SPSS versione 22.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche dei pazienti

Sono stati inclusi 162 pazienti con cirrosi con HCC (138 maschi e 24 femmine). L'età mediana al trapianto è risultata 62 anni (IQR 67-56). L'eziologia della cirrosi più frequente è risultata essere l'infezione da HCV (30,2%), seguita dall'epatopatia alcol-relata (20,4%), l'infezione da HBV (13,0%) e la MASLD (10,5%).

Il 49,4% dei pazienti al momento dell'immissione in lista era incluso nella classe A secondo Child, 34,6% nella classe B e il 16% nella classe C. Il MELD mediano all'immissione in lista è stato di 13 (IQR 18-9,75). Il 30,9% dei pazienti al trapianto risultava avere una cirrosi scompensata: la presenza di ascite è stata rilevata nel 19,8% dei pazienti, uno o più episodi di sanguinamento da varici nel 15,4% ed encefalopatia epatica nel 14,2%.

Tutti i pazienti inclusi nello studio avevano una diagnosi di HCC: di questi 109 (67,3%) presentavano HCC all'interno dei criteri di Milano e 52 (32,1%) al di fuori dei criteri di Milano.

Per quanto riguarda le caratteristiche della composizione corporea pre-trapianto 73 pazienti (45,1%) nella coorte generale risultava affetto da sarcopenia con un valore di SMI mediano risultato di 50 cm²/m² (IQR 56,43-45,03), 36 pazienti (22,4%) sono risultati avere alti valori di VATI e 82 pazienti (50,6%) bassi valori di SATI con un valore mediano di VATI di 40,6 (IQR 59,90-22,22) e di SATI di 49,3 (IQR 75,32-29,39).

Le caratteristiche della popolazione suddivisa secondo la presenza di sarcopenia pre-trapianto sono riassunte in tabella II.

	<i>Pazienti sarcopenici</i> <i>n=73 (45%)</i>	<i>Pazienti non sarcopenici</i> <i>n=90 (55%)</i>	<i>p</i>
<i>Sesso Maschile, n (%)</i>	62 (44,9%)	76 (55,1%)	0,934
<i>Età al trapianto</i> <i>(anni)</i>	63 (56-68)	61 (55-66,5)	0,169
<i>Eziologia cirrosi:</i> <i>MASLD;</i>	9 (52,84%)	8 (47,96)	0,506

<i>HCV;</i>	19 (38,78%)	30 (61,22%)	
<i>HBV;</i>	10 (47,62%)	11 (52,38%)	
<i>esotossica;</i>	16 (48,5%)	17 (51,52%)	
<i>altro;</i>	14 (56%)	11 (44%)	
<i>mista</i>	5 (29,41%)	12 (70,59%)	
<i>Epatocarcinoma, Milan IN n (%)</i>	50 (45,87%)	23 (44,23%)	0,845
<i>Diabete pre-trapianto, n (%)</i>	24 (33%)	37 (41,57%)	0,256
<i>IRC pre-trapianto, n (%)</i>	3 (4,11%)	3 (3,37%)	0,804
<i>Ascite pre-trapianto, n (%)</i>	19 (59,83%)	13 (40,63%)	0,069
<i>Sanguinamento da varici, n (%)</i>	17 (23,3%)	8 (9%)	0,012
<i>Encefalopatia Epatica n (%)</i>	10 (13,7%)	13 (14,61%)	0,869
<i>Child A; B; C; n (%)</i>	31 (38,75%), 28 (50%), 14 (53,85%)	49 (61,25%), 28 (50%), 12 (46,15)	0,266
<i>MELD al trapianto</i>	13 (10-18)	13 (9-17,5)	0,867

4.2 Outcome dopo trapianto di fegato

4.2.1 Outcome dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia

Nella coorte dei pazienti presa in esame non è stata osservata differenza statisticamente significativa tra la presenza di sarcopenia pre-trapianto e lo sviluppo di infezioni dopo trapianto di fegato ($p=0,39$). I pazienti senza sarcopenia pre-trapianto hanno mostrato avere più frequentemente complicanze emorragiche rispetto ai pazienti con sarcopenia, rispettivamente 12,4 % vs. 3,4%, tuttavia in assenza di significatività statistica ($p=0,06$). Non sono emerse differenze tra le due sotto-corti di pazienti per quanto riguarda le complicanze biliari ($p=0,14$), trombotiche ($p=0,34$) e la ricorrenza di HCC ($p=0,22$). Le complicanze relative al trapianto di fegato osservate nei pazienti rispetto alla presenza di sarcopenia pre-trapianto sono riassunte nella tabella III.

Tabella III: Complicanze dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia pre-trapianto

	<i>Pazienti con sarcopenia pre- trapianto n=73 (45%)</i>	<i>Pazienti senza sarcopenia pre- trapianto n=90 (55%)</i>	<i>p</i>
<i>Infezioni post trapianto</i>	18 (15,4%)	17(48,6%)	0,39
<i>Complicanze biliari</i>	22 (30,1%)	18 (20,2%)	0,14
<i>Eventi emorragici</i>	3 (4,1%)	11 (12,4%)	0,06
<i>Eventi trombotici</i>	15 (20,5%)	8 (9%)	0,04
<i>Ricorrenza HCC</i>	9 (12,3%)	6 (6,7%)	0,22

I pazienti con presenza di sarcopenia dopo trapianto di fegato hanno mostrato avere una tendenza a sviluppare frequentemente infezioni dopo trapianto di fegato (29,4 %) rispetto ai pazienti senza sarcopenia (14,6%), tuttavia senza raggiungere la significatività statistica ($p=0,06$).

I pazienti con sarcopenia precedente al trapianto hanno sviluppato complicanze

trombotiche con maggiore frequenza rispetto ai pazienti con massa muscolare non alterata (20,5% vs 9%, $p=0,04$). La ricorrenza dell'HCC è risultata essere più frequente nella coorte con sarcopenia dopo trapianto 17,6% vs. 4,2% dei pazienti con normali valori di massa muscolare ($p=0,03$). Le complicanze dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia post trapianto sono riportate nella tabella IV.

Tabella IV: Complicanze dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia post-trapianto

	<i>Sarcopenia post trapianto Si</i> <i>n=55 (56,1%)</i>	<i>Sarcopenia post trapianto No</i> <i>n=43 (43,9%)</i>	<i>p</i>
<i>Infezioni post trapianto</i>	20 (29,4%)	7 (14,6%)	0,06
<i>Complicante biliari</i>	19 (27,9%)	10 (20,8%)	0,38
<i>Eventi emorragici</i>	7 (10,3%)	5 (10,4%)	0,98
<i>Eventi trombotici</i>	12 (17,6%)	3 (6,3%)	0,07
<i>Ricorrenza HCC</i>	12 (17,6%)	2 (4,2%)	0,03

Sopravvivenza dopo trapianto

Il follow-up mediano è stato di 80 mesi (IQR 90-71) e 86 mesi (IQR 92-79) nei pazienti con e senza sarcopenia, rispettivamente ($p=0,9$).

Analisi coorte intera

La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza sarcopenia precedente al trapianto è risultata rispettivamente 87% e 92%, 78% e 89% e 76% e 87% ($p=0,21$) (figura 3).

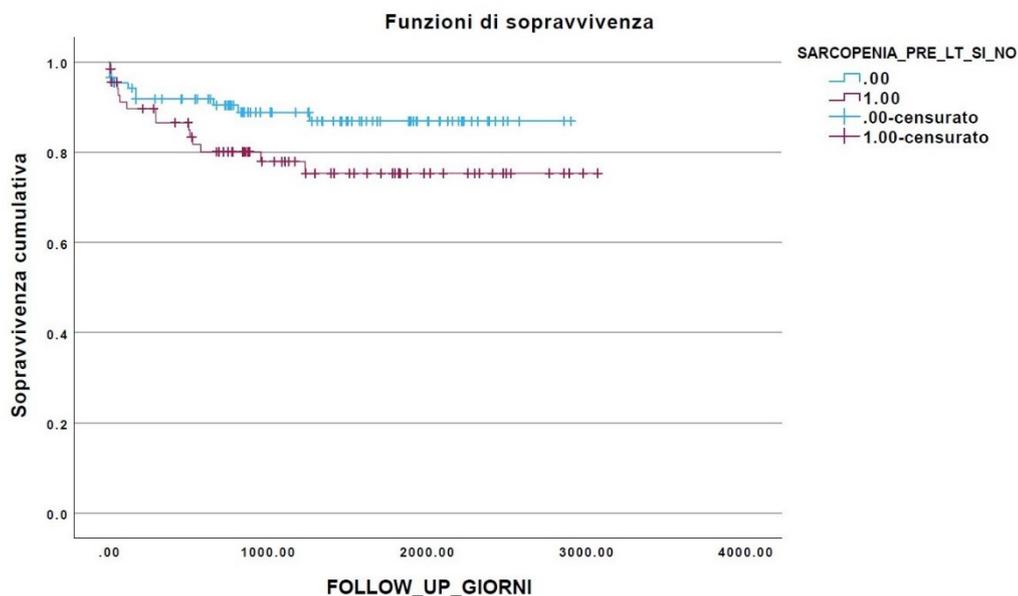


Figura 3: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. In blu con codice 0: pazienti senza sarcopenia; In viola con codice 1: pazienti con sarcopenia.

Tabella V: Sopravvivenza dei pazienti a 1, 3 e 5 anni dopo trapianto di fegato

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con sarcopenia</i>	0,87	0,78	0,76	0,09
<i>Pazienti senza sarcopenia</i>	0,92	0,89	0,87	

Analisi secondo sesso

Nei pazienti di sesso femminile, la sopravvivenza nei pazienti con e senza sarcopenia è risultata essere rispettivamente dell'82% e del 100% a 1, a 3 e a 5 anni ($p=0,14$). Nei pazienti di sesso maschile, la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza sarcopenia è risultata essere rispettivamente il 90% e il 92%, il 77% e l'87%, il 75% e l'85% ($p=0,19$) (figura 4).

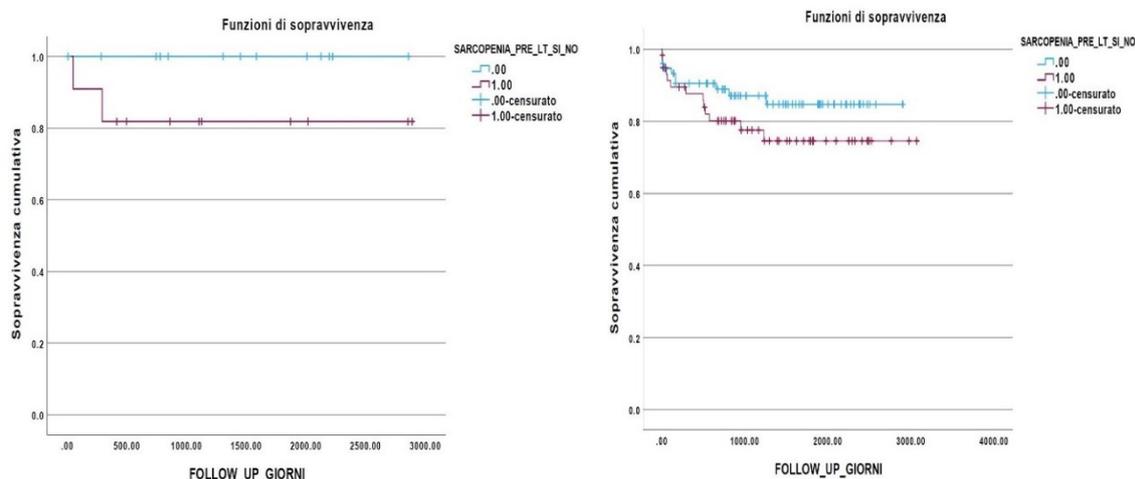


Figura 4: Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier, a sinistra pazienti di sesso femminile; a destra pazienti di sesso maschile. In blu con codice 0: pazienti senza sarcopenia; In viola con codice 1: pazienti con sarcopenia.

Analisi secondo presenza di comorbidità al momento del trapianto

La popolazione è stata poi stratificata secondo la presenza di comorbidità al momento del trapianto, ed è stata osservata una sopravvivenza inferiore a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con BPCO quando confrontati con il sottogruppo dei pazienti senza BPCO, rispettivamente del 72% vs 90%, 55% vs. 88%, 55% vs 84% $p=0,02$ (figura 7). Simili risultati sono stati riscontrati nell'analisi di sopravvivenza condotta secondo la presenza di IRC al momento del trapianto, ove la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza IRC è risultata essere rispettivamente l'84% e il 90%, il 22% e l'88%, il 22% e l'85% ($p<0,001$) (figura 5).

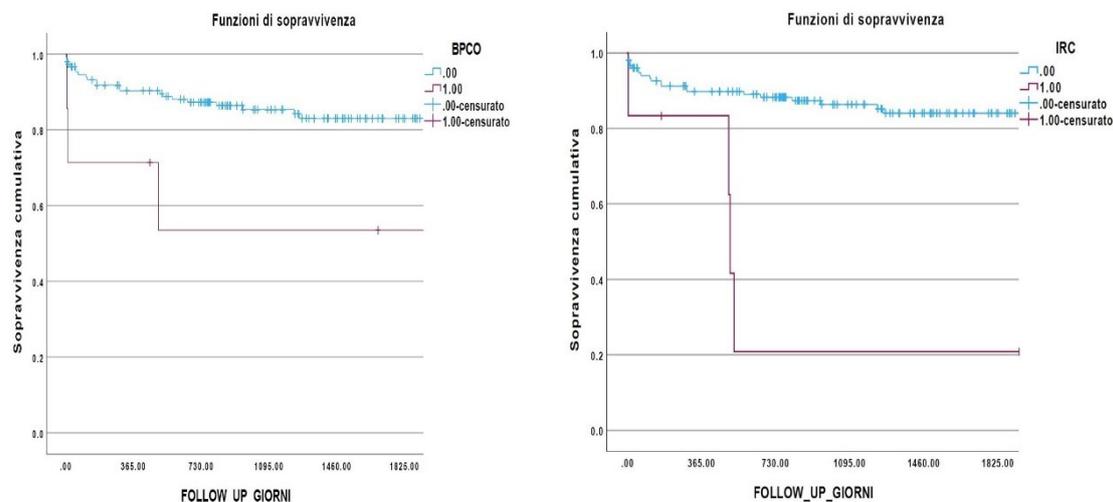


Figura 5: Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra i pazienti classificati secondo BPCO: in blu con codice 0: pazienti senza BPCO; In viola con codice 1: pazienti con BPCO. A destra i pazienti classificati secondo IRC: in blu con codice 0: pazienti senza IRC; In viola con codice 1: pazienti con IRC.

Analisi secondo presenza classificazione di Milano per HCC pre-trapianto.

Stratificando la popolazione secondo i criteri di Milano, nei pazienti con HCC all'interno dei criteri di Milano pre-trapianto di fegato (Milan-in), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza sarcopenia è risultata essere rispettivamente il 90% e il 90%, l'75% e l'87% e il 74% e l'83% $p=0,20$ (figura x). Nella coorte Milan-out, la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza sarcopenia è risultata essere rispettivamente il 90% e il 100%, l'85% e il 96%, l'85% e il 96% $p=0,13$ (figura 6).

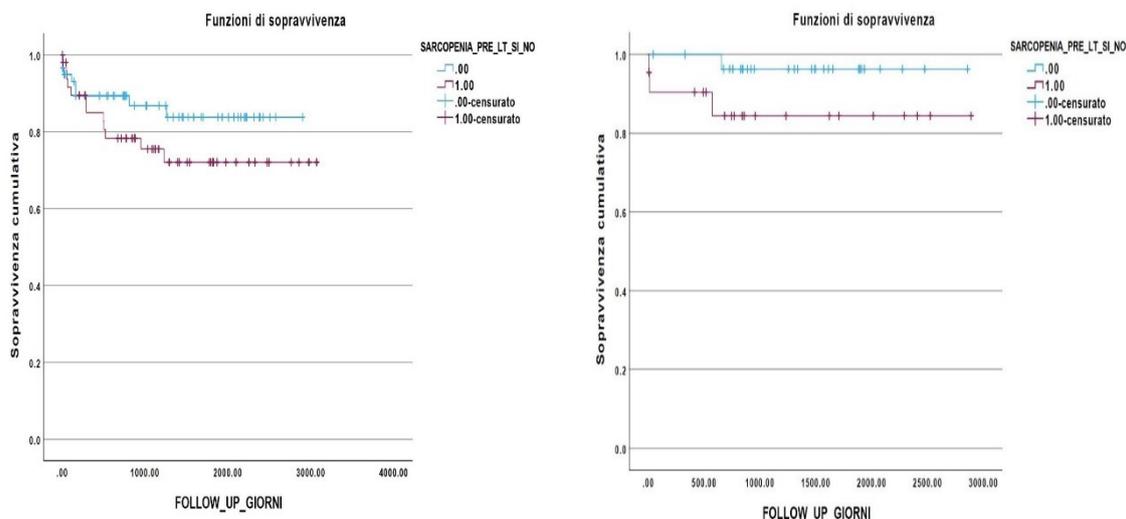


Figura 6: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra i pazienti Milan-in; a destra i pazienti Milan-out. In blu con codice 0: pazienti senza sarcopenia; In viola con codice 1: pazienti con sarcopenia.

Evoluzione della presenza di sarcopenia prima e dopo trapianto di fegato

La presenza di sarcopenia è stata valutata nei 6 mesi antecedenti al trapianto di fegato e nei 3, 6 e 12 mesi successivi. La sarcopenia è risultata essere presente nel 45,1% dei pazienti nei 6 mesi antecedenti al trapianto, nel 58,3% dopo 3 mesi, nel 54,6% dopo 6 mesi e nel 56,1% dei pazienti dopo 12 mesi dal trapianto di fegato.

Nella figura 7 è possibile osservare l'evoluzione della sarcopenia secondo i valori di SMI prima e dopo trapianto di fegato. Il valore medio di SMI misurato nei 6 mesi antecedenti al trapianto è risultato essere di 50,39 cm²/m² (IQR 56,43-45,03); dopo 3 mesi dal trapianto il valore medio dell'SMI di 46,99 cm²/m² (IQR 53,12- 43,26), a 6 mesi 46,92 cm²/m² (IQR 52,65- 41,56) e ad un anno dal trapianto, infine, l'SMI medio era 46,79 cm²/m² (IQR 52,93- 42,43).

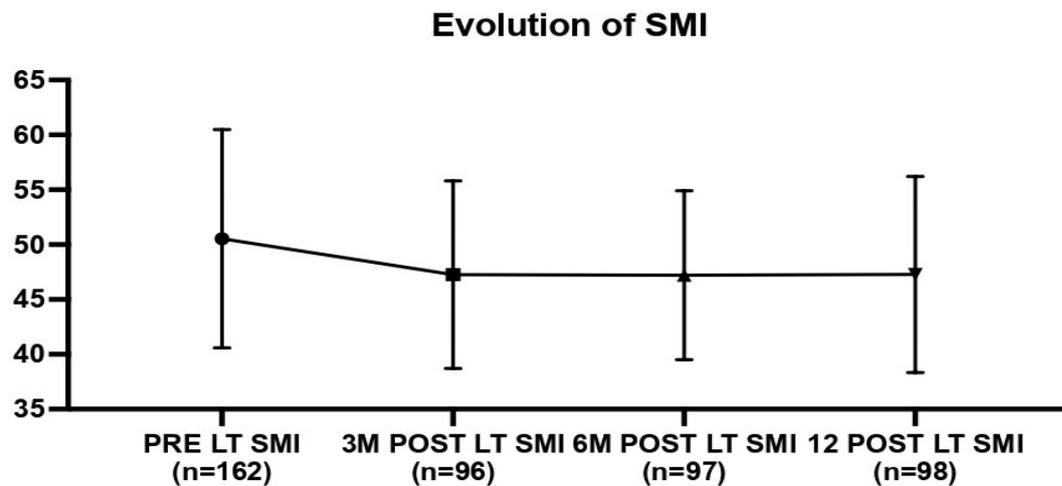


Figura 7: Evoluzione del SMI nei 6 mesi antecedenti al trapianto di fegato e nei 3, 6 e 12 mesi successivi

Analisi di sopravvivenza secondo variazione dell'SMI

La coorte di paziente è stata stratificata in base all'evoluzione della sarcopenia prima e dopo trapianto di fegato. Non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione alla variazione della presenza di sarcopenia e la sopravvivenza delle sottocorti di pazienti analizzate ($p=0,43$).

Tabella VI: Sopravvivenza delle sottocorti di pazienti in relazione alla presenza o all'assenza di sarcopenia dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Sarcopenia pre--trapianto no e sarcopenia post-trapianto sì</i>	100%	92%	80%	
<i>Sarcopenia pre-trapianto</i>	95%	92%	92%	0,43

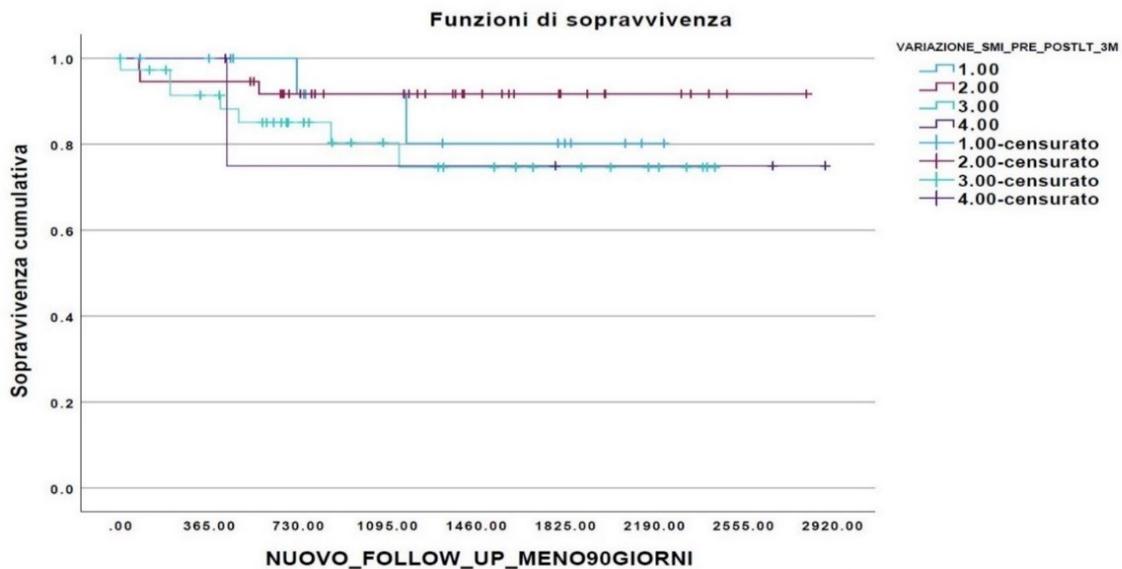
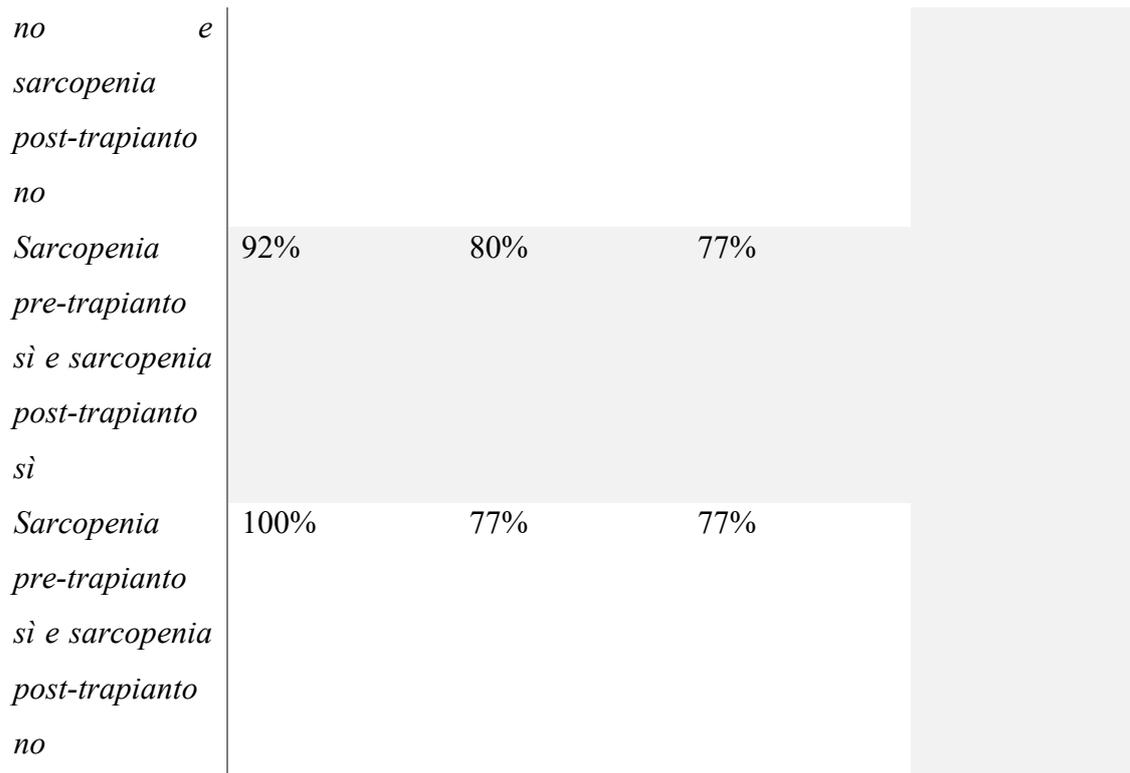


Figura 8: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione della sarcopenia pre e post-trapianto. In blu con codice 1: pazienti senza sarcopenia pre-trapianto e con sarcopenia 3 mesi post-lt; In rosso con codice 2: pazienti senza sarcopenia pre-trapianto e senza sarcopenia 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti con sarcopenia pre-trapianto e con sarcopenia 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti con sarcopenia pre-trapianto e senza sarcopenia 3 mesi post-LT.

È stata poi eseguita analisi di sopravvivenza secondo genere. Non sono state osservate differenze secondo variazione dello stato di sarcopenia né nel gruppo dei pazienti di sesso maschile maschi ($p=0,67$) né nel gruppo delle pazienti di sesso femminile ($p=0,44$).

Tabella VII: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile associata alla presenza o all'assenza di sarcopenia dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>sarcopenia pre-trapianto no e sarcopenia post-trapianto sì</i>	1,00	1,00	1,00	
<i>sarcopenia pre-trapianto no e sarcopenia post-trapianto no</i>	1,00	1,00	1,00	0,44
<i>sarcopenia pre-trapianto sì e sarcopenia post-trapianto sì</i>	0,60	-	-	
<i>sarcopenia pre-trapianto sì e sarcopenia post-trapianto no</i>	1,00	1,00		

Tabella VIII: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile associata alla presenza o all'assenza di sarcopenia dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

		<i>Sopravvivenza</i> <i>a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza</i> <i>a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza</i> <i>a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>sarcopenia</i>	<i>pre-</i>	1,00	0,92	0,89	0,67
<i>trapianto</i>	<i>no e</i>				
<i>sarcopenia</i>	<i>post-</i>				
<i>trapianto</i>	<i>sì</i>				
<i>Sarcopenia</i>	<i>pre-</i>	0,95	0,92	0,92	
<i>trapianto</i>	<i>no e</i>				
<i>sarcopenia</i>	<i>post-</i>				
<i>trapianto</i>	<i>no</i>				
<i>Sarcopenia</i>	<i>pre-</i>	0,93	0,92	0,88	
<i>trapianto</i>	<i>sì e</i>				
<i>sarcopenia</i>	<i>post-</i>				
<i>trapianto</i>	<i>sì</i>				
<i>Sarcopenia</i>	<i>pre-</i>	0,66	0,66	0,66	
<i>trapianto</i>	<i>sì e</i>				
<i>sarcopenia</i>	<i>post-</i>				
<i>trapianto</i>	<i>no</i>				

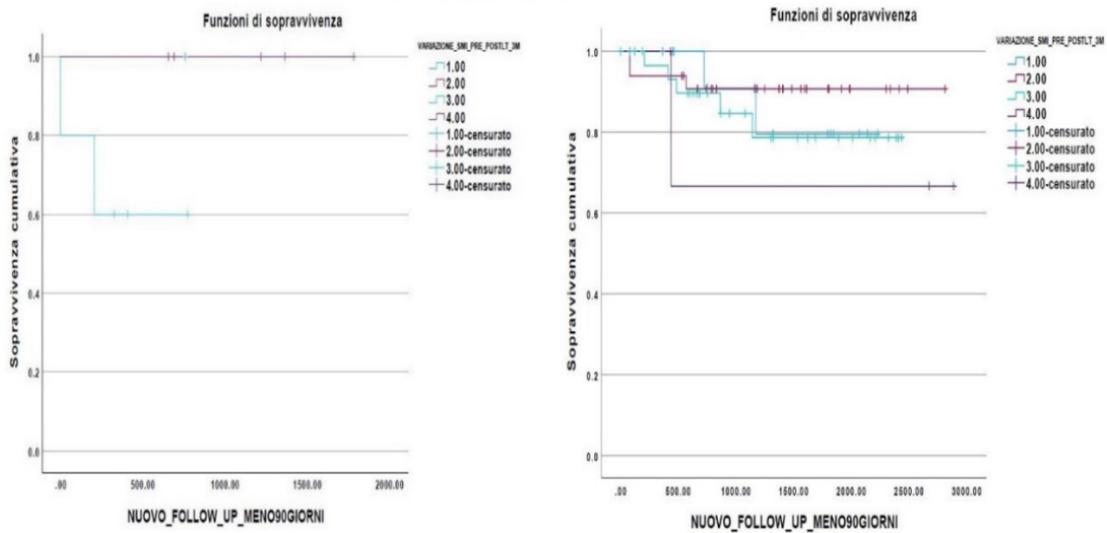


Figura 9: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier nei pazienti di sesso maschile (a destra) e di sesso femminile (a sinistra). In blu con codice 1: pazienti senza sarcopenia pre-trapianto e con sarcopenia 3 mesi post-LT; In rosso con codice 2: pazienti senza sarcopenia pre-trapianto e senza sarcopenia 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti con sarcopenia pre-trapianto e con sarcopenia 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti con sarcopenia pre-trapianto e senza sarcopenia 3 mesi post-LT.

La popolazione in esame è stata ulteriormente stratificata in tre gruppi considerando come variazione di SMI maggiore o minore del 10% rispetto al periodo pre-trapianto. Nell'analisi di sopravvivenza non è stata individuata differenza statisticamente significativa secondo variazione di SMI nella coorte generale ($p=0,43$), né dopo ulteriore stratificazione secondo sesso femminile ($p=0,76$) e maschile ($p=0,24$).

Tabella IX: Sopravvivenza nella coorte in relazione alla variazione dell'SMI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post- trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	87%	75%	75%	
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	95%	90%	84%	0,43
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	97%	87%	83%	

Tabella X: Sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile in relazione alla variazione dell'SMI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post- trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	1,00	1,00	1,00	
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,76	0,76	-	0,76
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,80	0,80	-	

Tabella XI: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile in relazione alla variazione del SMI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post- trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,84	0,67	0,67	
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,97	0,92	0,86	0,24
<i>Pazienti con smi a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,98	0,88	0,84	

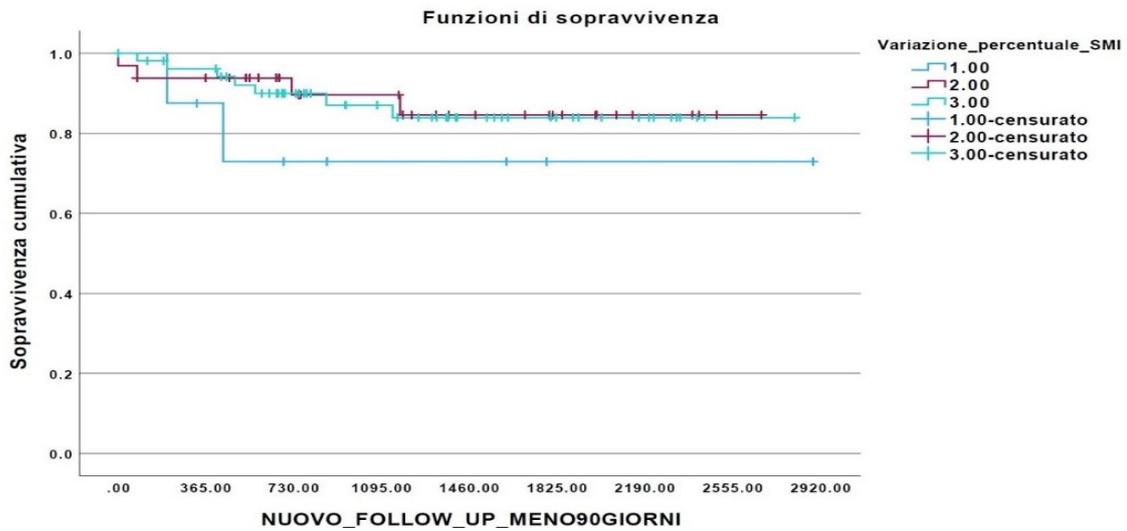


Figura 10: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del SMI dal periodo precedente ai 3 mesi successivi al trapianto. In blu con codice 1: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT.

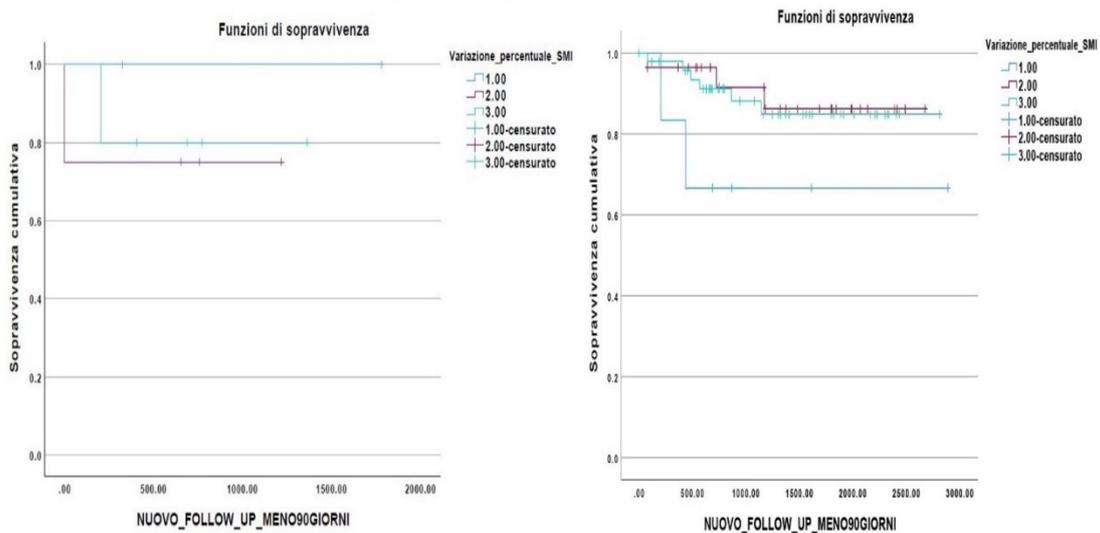


Figura 11: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del SMI dal periodo precedente ai 3 mesi successivi al trapianto, a sinistra nella coorte di pazienti di sesso femminile e a destra nei pazienti di sesso maschile. In blu con codice 1: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT.

4.2.1 Outcome dopo trapianto di fegato secondo la presenza di alterazione del tessuto adiposo viscerale

Le complicanze relative al trapianto di fegato riscontrate nei pazienti rispetto alla presenza di alterazione del tessuto adiposo viscerale (VAT) pre-trapianto sono riassunte nella tabella X. Non è stata trovata differenza statisticamente significativa tra la presenza di alterazione del tessuto adiposo viscerale pre-trapianto e le complicanze esaminate. La presenza di infezioni dopo trapianto di fegato è stata rilevata nel 33,3% dei pazienti con VATI pre-trapianto alterato e nel 23% dei pazienti senza VATI alterato pre-trapianto ($p=0,39$); gli eventi emorragici sono stati rispettivamente 5,6% e 9,6% tra VATI alterato e VATI non alterato nel pre-trapianto ($p=0,06$) e le complicanze biliari del 22,2% in coloro con VATI alterato e 25,6% in coloro senza VATI alterato ($p=0,14$). Gli eventi trombotici e la ricorrenza di HCC tra i pazienti con e senza VATI alterato sono state rispettivamente 16,7% vs 13,6% ($p=0,46$) e 5,6% vs 9,6% ($p=0,45$)

Tabella XII: Complicanze dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia pre-trapianto.

	<i>Alterazione del VAT pre-trapianto Sì n= 125 (77,6)</i>	<i>Alterazione del VAT pre- trapianto No n=38(22,4%)</i>	<i>p</i>
<i>Infezioni post trapianto</i>	12 (33,3%)	23 (18,4%)	0,06
<i>Complicanze biliari</i>	8 (22,2%)	32 (25,6%)	0,68
<i>Eventi emorragici</i>	2 (5,6%)	12 (9,6%)	0,45
<i>Eventi trombotici</i>	6 (16,7%)	17 (13,6%)	0,46
<i>Ricorrenza HCC</i>	2 (5,6%)	12 (9,6%)	0,45

Sopravvivenza dopo trapianto

Il follow-up medio è stato di 84 mesi (IQR 91-77) e 84 mesi (IQR 93-76) nei pazienti con e senza alterazione del tessuto adiposo viscerale, rispettivamente ($p=0,21$).

Analisi coorte intera

La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti senza e con alterazione del tessuto adiposo viscerale precedente al trapianto è risultata rispettivamente 88% e 94%, 83% e 90% e 80% e 90% ($p=0,21$) (figura 12).

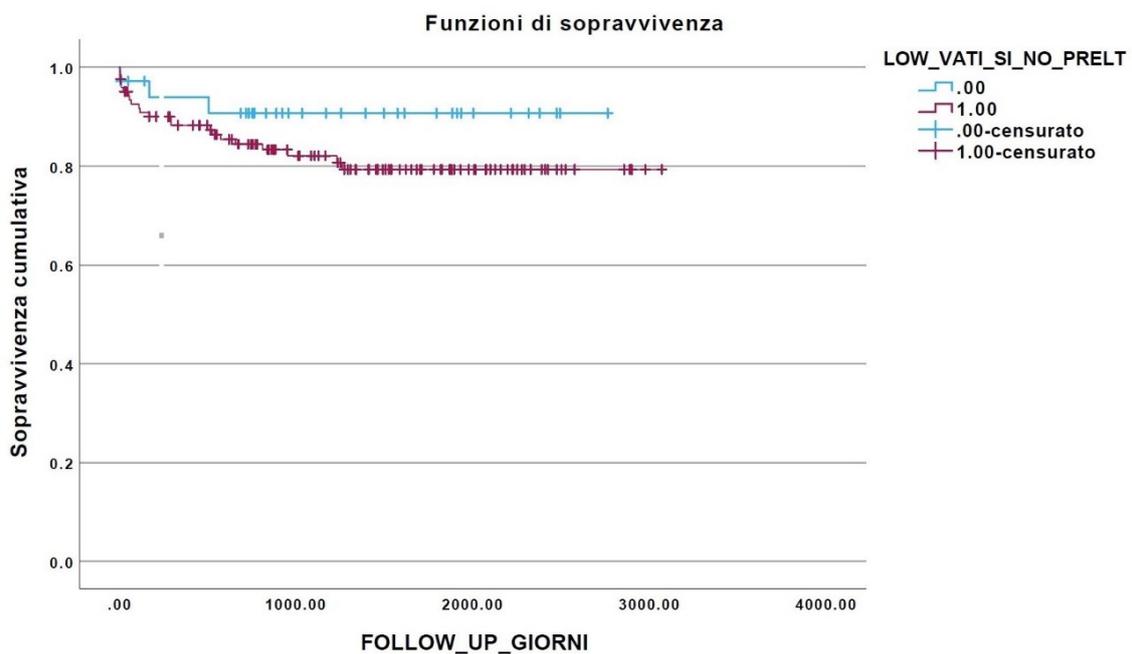


Figura 12: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. In blu con codice 0: pazienti con alterazione del tessuto adiposo viscerale; In viola con codice 1: pazienti senza alterazione del tessuto adiposo viscerale.

Tabella XIII: Sopravvivenza dei pazienti a 1, 3 e 5 anni dopo trapianto di fegato differenziati per presenza e assenza di VAT alterato.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti senza alterazione del VAT</i>	0,88	0,83	0,80	0,21
<i>Pazienti con alterazione del VAT</i>	0,94	0,90	0,90	

Analisi secondo sesso

Nei pazienti di sesso femminile, non sono state rilevate alterazioni del tessuto adiposo viscerale. Nei pazienti di sesso maschile, la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazioni del VAT è risultata essere rispettivamente il 95% e il 90%, il 90% e l'80%, il 90% e il 78% $p=0,14$ (figura 13).

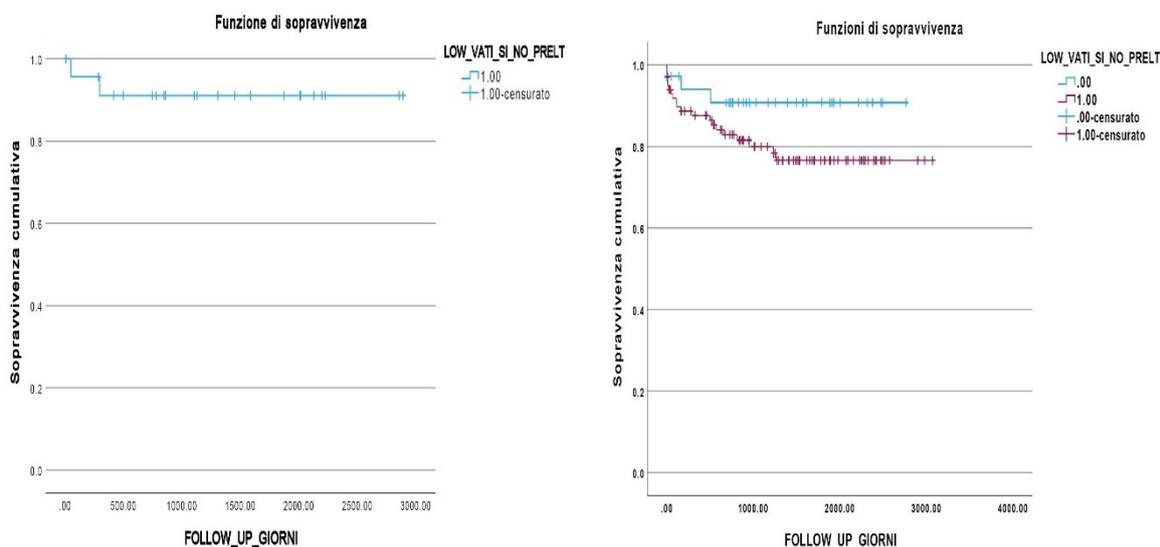


Figura 13: Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier, a sinistra pazienti di sesso femminile; a destra pazienti di sesso maschile. In blu con codice 0: pazienti con alterazione del VAT; In viola con codice 1: pazienti senza alterazione del VAT.

Analisi secondo eleggibilità al trapianto tramite i criteri di Milano

Nei pazienti il cui HCC rientrava all'interno dei criteri di Milano per il trapianto di fegato (Milan-in), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazione del VATI è risultata essere rispettivamente il 95% e l'87%, l'87% e l'82% e l'87% e il 75% $p=0,31$ (figura 14). Nei pazienti non rientranti all'interno dei criteri di Milano (Milan-out), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza sarcopenia è risultata essere rispettivamente il 100% e il 95%, il 100% e l'88%, il 100% e l'88% $p=0,19$ (figura 14).

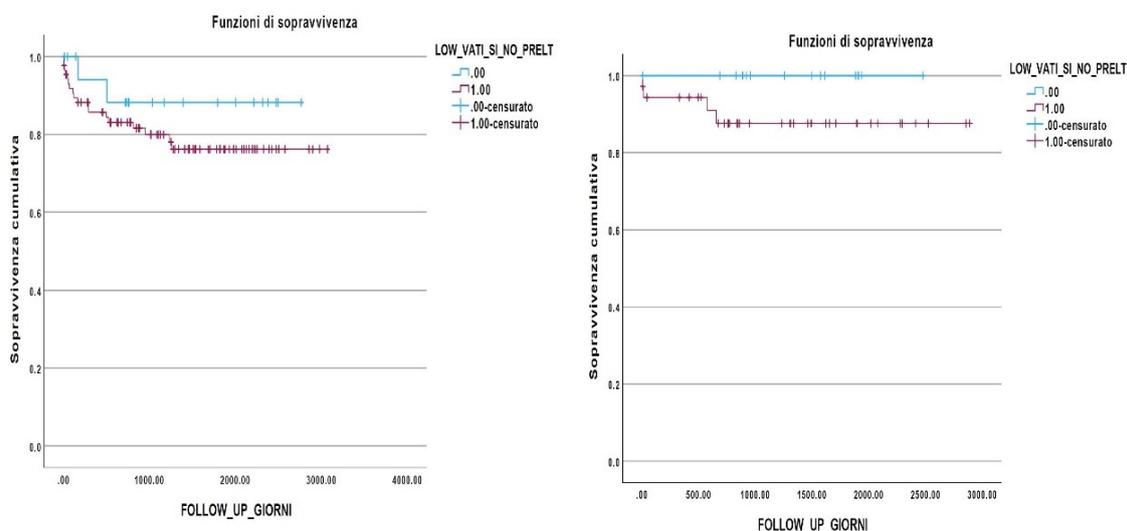


Figura 14: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra i pazienti Milan-in; a destra i pazienti Milan-out. In blu con codice 0: pazienti con alterazione del VAT; In viola con codice 1: pazienti senza alterazione del VAT.

Evoluzione del tessuto adiposo viscerale dal periodo antecedente al periodo successivo al trapianto di fegato

Il 22,4% dei pazienti presentava alterazione del VAT nei 6 mesi antecedenti al trapianto. A 3 mesi, la percentuale di pazienti con alterazione del VAT era dello 28,1%, mentre a 6 mesi dopo il trapianto risultavano essere 33,3%. A 12 mesi dal trapianto, infine, i pazienti con alterazione del VAT sono risultati essere il 42,3%.

Nella figura 15 è possibile osservare l'evoluzione del VATI nel tempo. Il valore medio del VATI misurato nei 6 mesi antecedenti al trapianto è risultato $40,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR 59,9-22,2), $47,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR 66,9-29,3) a 3 mesi dopo il trapianto, $48,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR 74,0-34,8) dopo 6 mesi e $60,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (IQR 82,0-37,0) a 12 mesi dopo il trapianto.

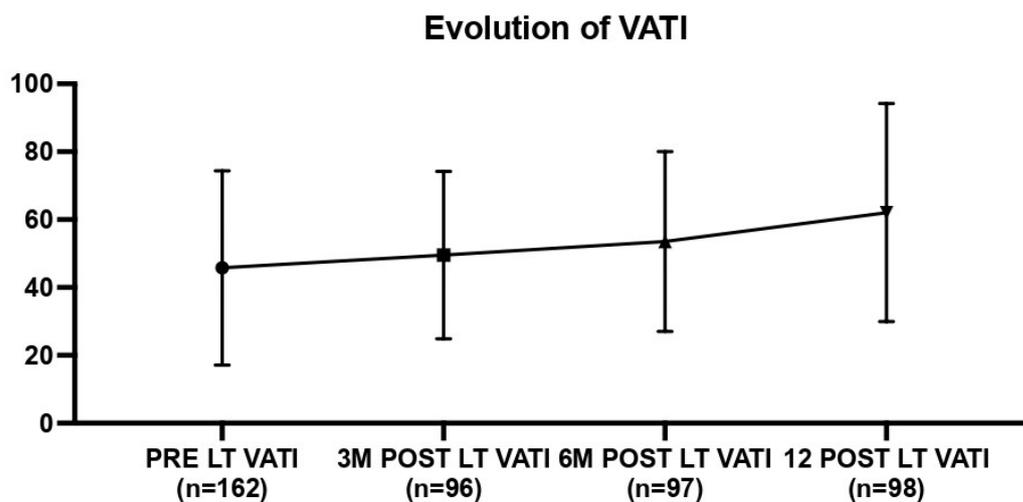


Figura 15: Evoluzione del VATI nei 6 mesi antecedenti al trapianto di fegato e nei 3, 6 e 12 mesi successivi.

Analisi di sopravvivenza secondo variazione del tessuto adiposo viscerale

La coorte di paziente è stata stratificata in base all'evoluzione del tessuto adiposo viscerale prima e dopo trapianto di fegato. Non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione alla variazione della presenza di alterazione del VATI e la sopravvivenza delle sotto-corti di pazienti analizzate ($p=0,50$).

Tabella XIV: Sopravvivenza delle sotto-coorti di pazienti in relazione alla presenza o all'assenza di sarcopenia dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>VATI alterato pre-trapianto no e VATI alterato post-trapianto sì</i>	100%	90%	90%	0,50
<i>VATI alterato pre-trapianto no e VATI alterato post-trapianto no</i>	93%	82%	78%	

<i>VATI alterato pre-trapianto sì e VATI alterato post-trapianto sì</i>	93%	93%	93%
<i>VATI alterato pre-trapianto sì e VATI alterato post-trapianto no</i>	100%	-	-

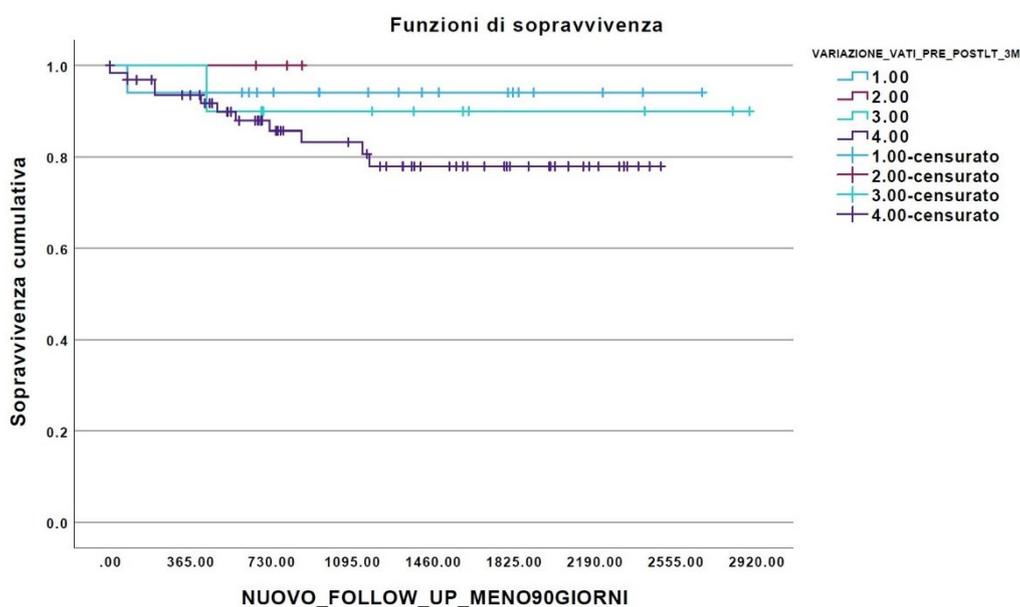


Figura 16: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del VATI post trapianto. In blu con codice 1: pazienti con alterazione del VAT pre-trapianto e con alterazione del VAT3 mesi post-LT; In rosso con codice 2: pazienti con alterazione del VAT pre-trapianto e senza alterazione del VAT 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti senza alterazione del VAT pre-trapianto e con alterazione del VAT 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti senza alterazione del VAT pre-trapianto e senza alterazione del VAT3 mesi post-LT.

È stata poi eseguita analisi di sopravvivenza secondo genere. Non sono state osservate differenze secondo variazione dello stato di alterazione del tessuto adiposo viscerale né nel gruppo dei pazienti di sesso maschile maschi ($p=0,57$) né nel gruppo delle pazienti di sesso femminile ($p=0,65$).

Tabella XV: Sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile associata alle variazioni dello stato di alterazione del VAT dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Alterazione del VAT pre-trapianto no e alterazione del VAT post-trapianto sì</i>	1,00	-	-	0,65
<i>alterazione del VAT pre-trapianto no e alterazione del VAT post-trapianto no</i>	0,80	0,89	0,80	
<i>alterazione del VAT pre-trapianto sì e alterazione del VAT post-trapianto sì</i>	-	-	-	
<i>alterazione del VAT pre-trapianto sì e alterazione del VAT post-trapianto no</i>	-	-	-	

Tabella XVI: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile associata alle variazioni dello stato di alterazione del VAT dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenz a a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a p 5 anni</i>
<i>alterazione del VAT pre-trapianto no e alterazione del VAT post-Trapianto sì</i>	1,00	0,90	0,90
<i>alterazione del VAT pre-trapianto no e alterazione del VAT post-trapianto no</i>	0,97	0,78	0,78
<i>alterazione del VAT pre-trapianto sì e alterazione del VAT post-trapianto sì</i>	0,94	0,95	0,95
<i>alterazione del VAT pre-trapianto sì e alterazione del VAT post-trapianto no</i>	1,00	-	-

0,67

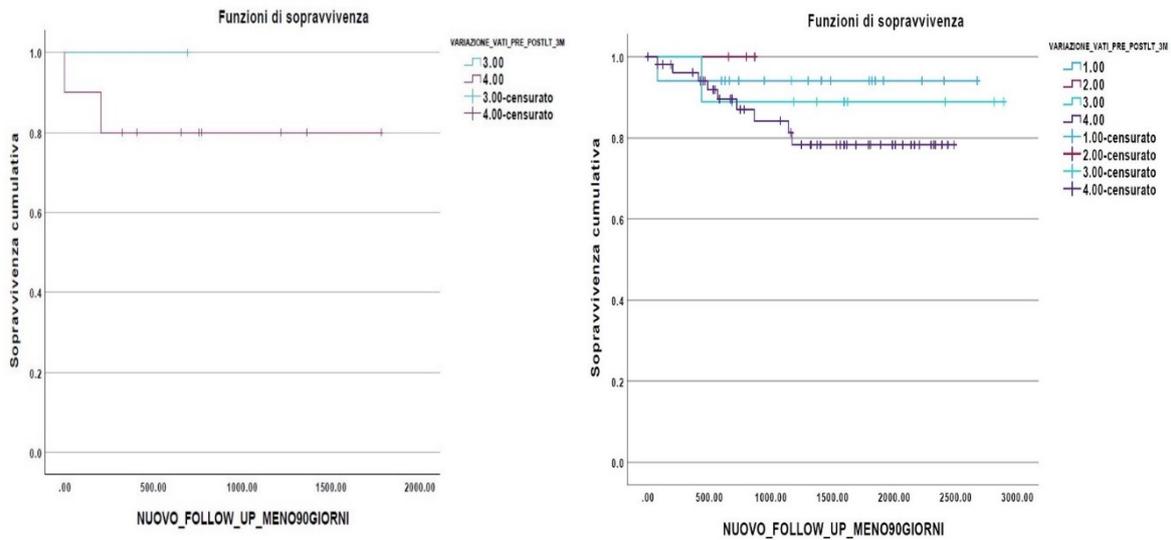


Figura 17: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra le pazienti di sesso femminile; a destra i pazienti di sesso maschile. In blu con codice 1: pazienti con alterazione del VAT pre-trapianto e con alterazione del VAT3 mesi post-LT; In rosso con codice 2: pazienti con alterazione del VAT pre-trapianto e senza alterazione del VAT 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti senza alterazione del VAT pre-trapianto e con alterazione del VAT 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti senza alterazione del VAT pre-trapianto e senza alterazione del VAT3 mesi post-LT.

La popolazione in esame è stata ulteriormente stratificata in tre gruppi considerando come variazione di VATI maggiore o minore del 10% rispetto al periodo pre-trapianto. Nell'analisi di sopravvivenza non è stata individuata differenza statisticamente significativa secondo variazione del VATI nella coorte generale ($p=0,87$), né dopo ulteriore stratificazione secondo sesso femminile ($p=0,39$) e maschile ($p=0,95$).

Tabella XVII: Sopravvivenza nella coorte in relazione alla variazione dell'SMI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,96	0,90	0,85	0,87
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,95	0,91	0,82	
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,90	0,80	0,80	

Tabella XVIII: Sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile associata alla variazione del VATI da periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	1,00	1,00	1,00	0,39

<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,66	0,66	-
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,66	0,66	-

Tabella XIX: Sopravvivenza dei pazienti di sesso maschile associata alla variazione del VATI da periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,95	0,87	0,84	
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	1,00	0,94	0,85	0,95
<i>Pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,94	0,83	0,83	

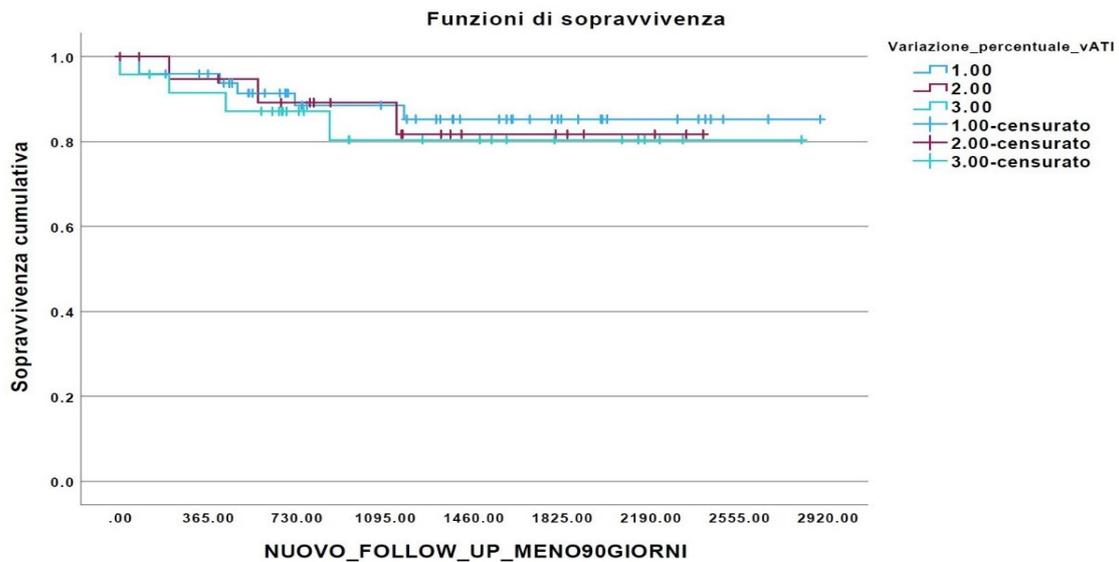


Figura 18: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del VATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto. In blu con codice 1: pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto al VATI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con VATI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto al VATI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto al VATI pre-LT.

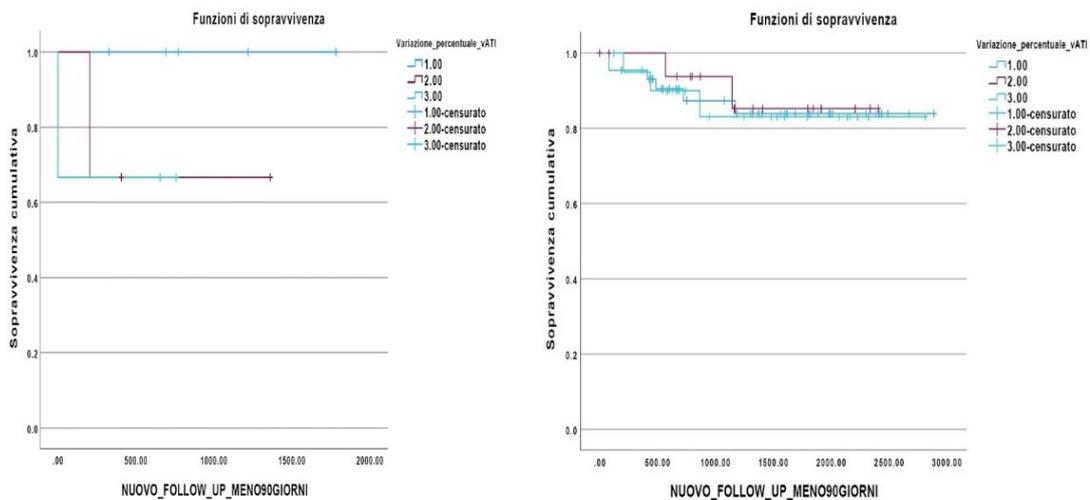


Figura 19: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra le pazienti di sesso femminile; a destra i pazienti di sesso maschile. In blu con codice 1: pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto al VATI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con VATI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto al VATI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con VATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto al VATI pre-LT.

4.2.3 Outcome dopo trapianto di fegato secondo la presenza di alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo

Le complicanze relative al trapianto di fegato riscontrate nei pazienti rispetto alla presenza di alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) pre-trapianto sono riassunte nella tabella XX. Non è stata trovata differenza statisticamente significativa tra la presenza di alterazione del SAT pre-trapianto e le complicanze descritte. La presenza di infezioni dopo trapianto di fegato è stata rilevata nel 25,0% dei pazienti con SATI pre-trapianto alterato e nel 13,6% dei pazienti senza SATI alterato pre-trapianto ($p=0,30$); gli eventi emorragici sono stati rispettivamente 6,1% e 12,3% tra SATI alterato e SATI non alterato nel pre-trapianto ($p=0,24$) e le complicanze biliari del 25,6% in coloro con SATI alterato e 23,8% in coloro senza SATI alterato ($p=0,78$). Gli eventi trombotici e la ricorrenza di HCC tra i pazienti con e senza SATI alterato sono state rispettivamente 12,2% vs 16,3% ($p=0,46$) e 9,8% vs 8,8% ($p=0,82$).

Tabella XX: Complicanze dopo trapianto di fegato secondo la presenza di sarcopenia pre-trapianto.

	<i>Alterazione del SAT pre-trapianto Sì n=82 (50,6%)</i>	<i>Alterazione del SAT pre-trapianto No n=81 (49,4%)</i>	<i>p</i>
<i>Infezioni post trapianto</i>	20 (25,0%)	15(13,6%)	0,30
<i>Complicante biliari</i>	21 (25,6%)	19(23,8%)	0,78
<i>Eventi emorragici</i>	5(6,1%)	9 (12,3%)	0,24
<i>Eventi trombotici</i>	10 (12,2%)	13(16,3%)	0,46
<i>Ricorrenza HCC</i>	8 (9,8%)	7 (8,8%)	0,82

Sopravvivenza dopo trapianto

Il follow-up medio è stato di 89 mesi (IQR 96-81) e 78 mesi (IQR 86-70) nei pazienti con e senza alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo, rispettivamente ($p=0,99$).

Analisi coorte intera

La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo precedente al trapianto è risultata rispettivamente 93% e 88%, 90% e 79% e 85% e 79% ($p=0.284$) (figura 20).

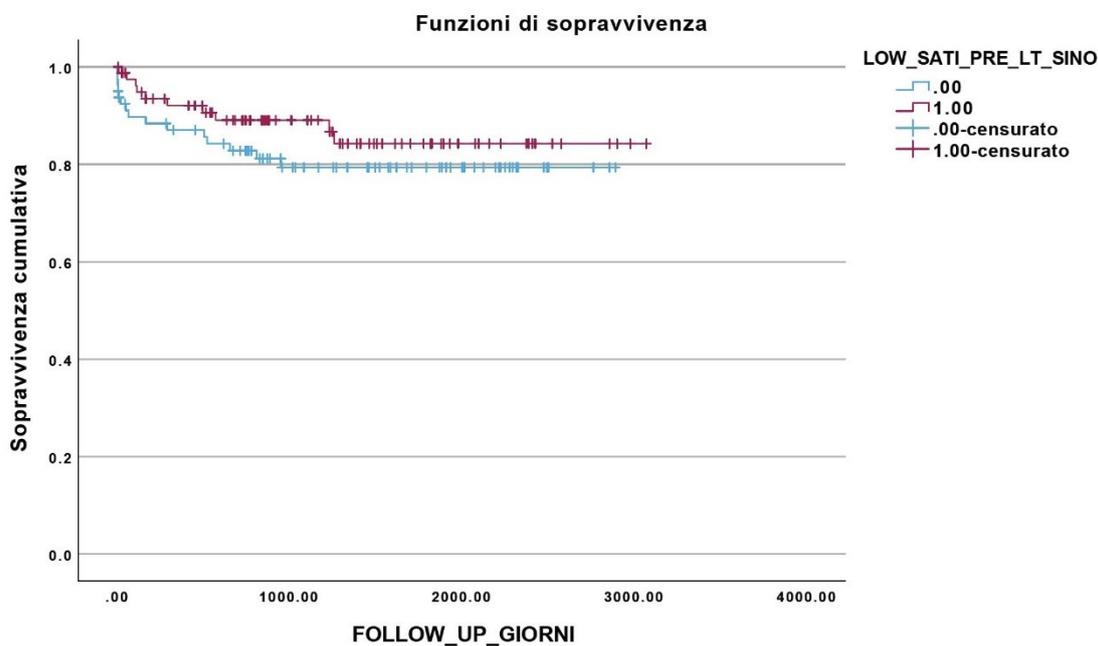


Figura 20: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. In blu con codice 0: pazienti senza alterazione del SAT; In viola con codice 1: pazienti con sarcopenia.

Tabella XXI: Sopravvivenza dei pazienti a 1, 3 e 5 anni dopo trapianto di fegato differenziati per presenza e assenza di SAT alterato.

	Sopravvivenza a 1 anno	Sopravvivenza a 3 anni	Sopravvivenza a 5 anni	<i>p</i>
Pazienti con alterazione del SAT	0,87	0,78	0,76	0,09
Pazienti senza alterazione del SAT	0,92	0,89	0,87	

Analisi secondo sesso

Nei pazienti di sesso femminile, la sopravvivenza nei pazienti con e senza alterazione del SAT è risultata essere rispettivamente dell'87% e del 95% sia a 1, sia a 3 e a 5 anni $p=0,69$. Nei pazienti di sesso maschile, la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazione del SAT è risultata essere rispettivamente il 93% e l'87%, il 90% e il 75%, l'85% e il 76% $p=0,15$ (figura 21).

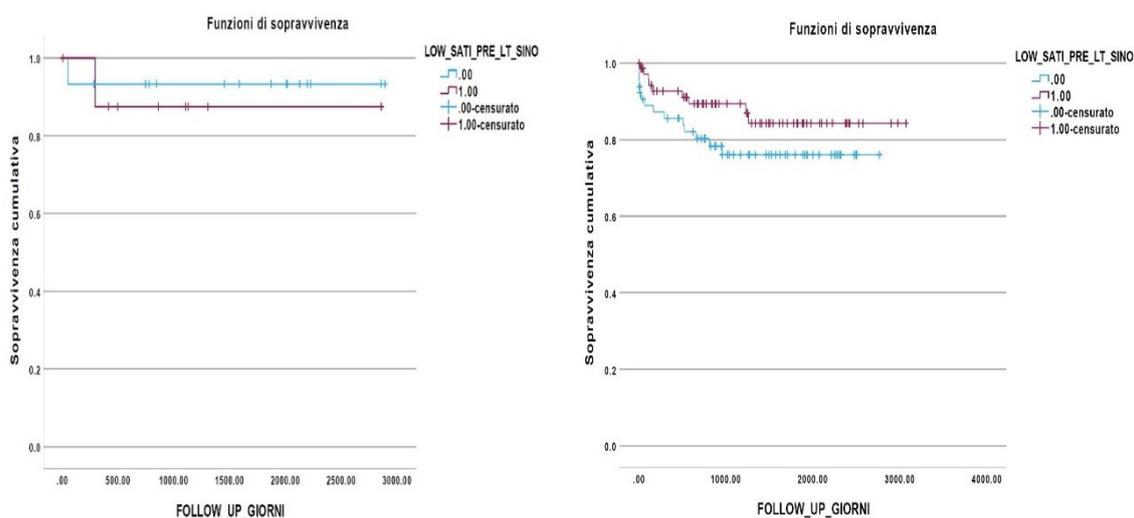


Figura 21: Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier, a sinistra pazienti di sesso femminile; a destra pazienti di sesso maschile. In blu con codice 0: pazienti senza alterazione del SAT; In viola con codice 1: pazienti con alterazione del SAT.

Analisi secondo eleggibilità al trapianto tramite i criteri di Milano

Nei pazienti il cui HCC rientrava all'interno dei criteri di Milano per il trapianto di fegato (Milan-in), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazione del SAT è risultata essere rispettivamente il 92% e il 90%, l'87% e il 77% e l'80% e il 75% $p=0,45$ (figura 22). Nei pazienti non rientranti all'interno dei criteri di Milano (Milan-out), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni nei pazienti con e senza alterazione del SAT è risultata essere rispettivamente il 100% e il 93%, il 95% e l'89%, il 95% e l'89% $p=0,42$ (figura 22).

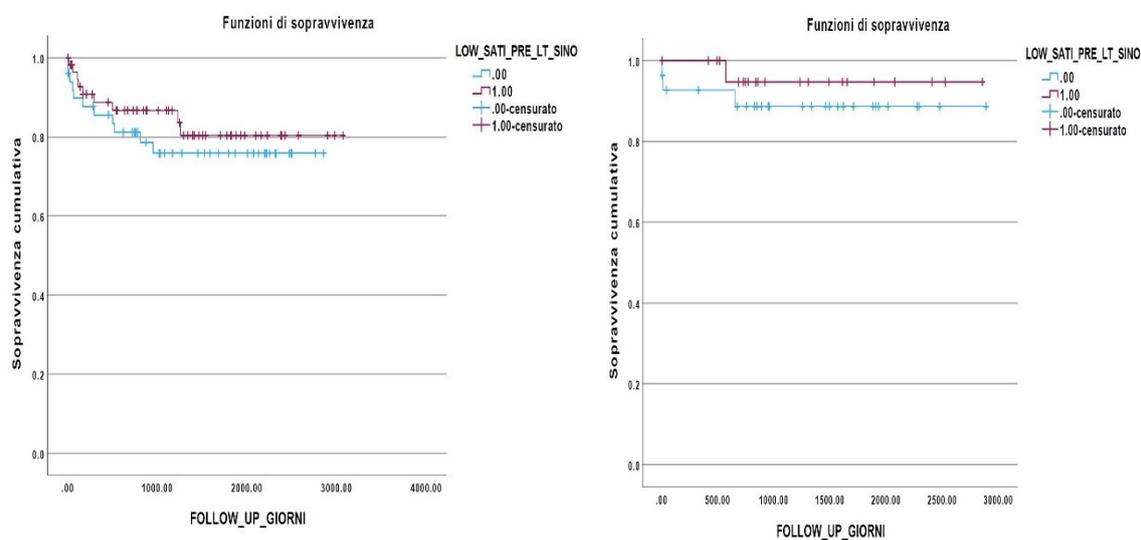


Figura 22: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra i pazienti Milan-in; a destra i pazienti Milan-out. In blu con codice 0: pazienti senza alterazione del SAT; In viola con codice 1: pazienti con alterazione del SAT.

Evoluzione tessuto adiposo sottocutaneo dal periodo antecedente al periodo successivo al trapianto di fegato

La presenza di alterazione del tessuto adiposo sottocutaneo è stata valutata nei 6 mesi antecedenti al trapianto di fegato e nei 3, 6 e 12 mesi successivi, ove le immagini fossero disponibili. L'alterazione del SATI è risultata essere presente nel 50,6% dei pazienti nei 6 mesi antecedenti al trapianto, nel 52,1%, dopo 3 mesi, nel 49,0% dopo 6 mesi e nel 45,4% dei pazienti dopo 12 mesi dal trapianto di fegato. Nella figura X è visibile l'evoluzione del SATI dal periodo pre-trapianto ai 12 mesi post trapianto.

Il valore medio del SATI misurato nei 6 mesi antecedenti al trapianto è risultato 49,3 cm²/m² (IQR 75,3-29,4). Dopo 3 mesi dal trapianto il valore medio del SATI era 48,6 cm²/m² (IQR 63,9-32,4), mentre a 6 mesi è risultato essere 47,8 cm²/m² (IQR 64,6-33,0). A un anno dal trapianto, infine, il SATI medio era 51,8 cm²/m² (IQR 69,0-37,4).

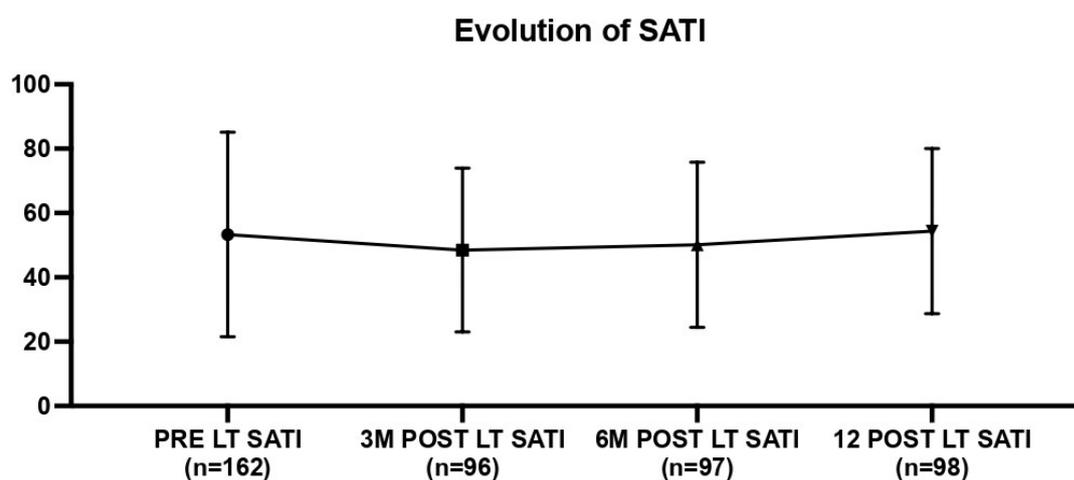


Figura 23: Evoluzione del SATI nei 6 mesi antecedenti al trapianto di fegato e nei 3, 6 e 12 mesi successivi.

Analisi di sopravvivenza secondo variazione del tessuto adiposo viscerale

La coorte di paziente è stata stratificata in base all'evoluzione del tessuto adiposo sottocutaneo prima e dopo trapianto di fegato. Non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione alla variazione della presenza di alterazione del SATI e la sopravvivenza delle sotto-corti di pazienti analizzate ($p=0,43$).

Tabella XXII: Sopravvivenza delle sotto-coorti di pazienti in relazione alla presenza o all'assenza di sarcopenia dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Alterazione del SAT a pre-trapianto no e alterazione del</i>	1,00	1,00-	1,00-	0,67

<i>SAT post-trapianto sì</i>			
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto no e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	0,92	0,80	0,80
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto e alterazione del SAT post-trapianto sì</i>	0,95	0,90	0,83
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto sì e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	1,00	1,00	--

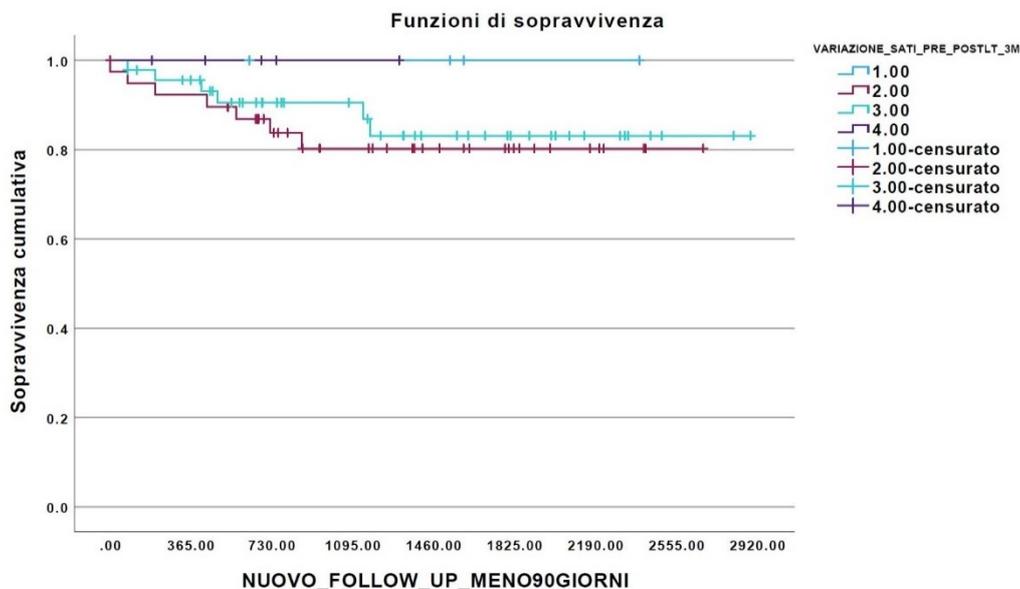


Figura 24: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del tessuto adiposo sottocutaneo prima e dopo il trapianto. In blu con codice 1: pazienti senza alterazione del SAT e con alterazione del SAT 3 mesi post-LT; In rosso con codice 2: pazienti senza alterazione del SAT pre-trapianto e senza alterazione del SAT 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti con alterazione del SAT pre-trapianto e con alterazione del SAT 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti con alterazione del SAT pre-trapianto e senza alterazione del SAT 3 mesi post-LT.

È stata poi eseguita analisi di sopravvivenza secondo genere. Non sono state osservate differenze secondo variazione dello stato di alterazione del SATI né nel gruppo dei pazienti di sesso maschile ($p=0,66$) né nel gruppo delle pazienti di sesso femminile ($p=0,95$).

Tabella XXIII: Sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile associata alla presenza o all'assenza di alterazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Alterazione del SAT a pre-trapianto no e alterazione del SAT post-trapianto sì</i>	-	-	-	0,95
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto no e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	0,84	0,84	0,84	
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto e alterazione del SAT post-trapianto sì</i>	0,80	0,80	-	
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto sì e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	-	-	-	

Tabella XXIV: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile associata alla presenza o all'assenza di alterazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto no e</i>	1,00	1,00	1,00	0,66

<i>alterazione del SAT post-trapianto sì</i>			
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto no e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	0,94	0,80	0,80
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto sì e alterazione del SAT post-trapianto sì</i>	0,98	0,92	0,83
<i>Alterazione del SAT pre-trapianto sì e alterazione del SAT post-trapianto no</i>	1,00	1,00	-

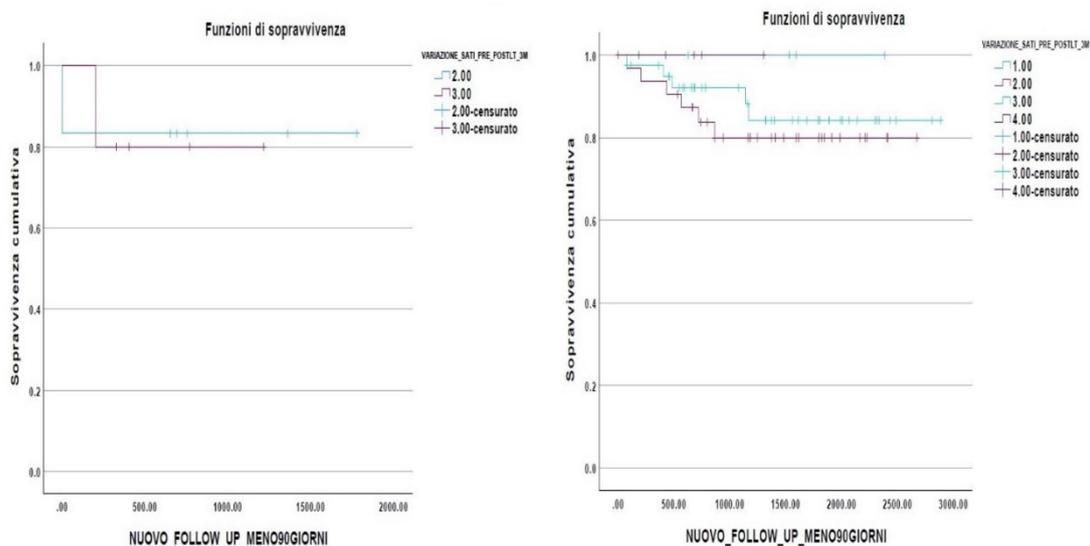


Figura 25: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. A sinistra le pazienti di sesso femminile; a destra in pazienti di sesso maschile. In blu con codice 1: pazienti senza alterazione del SAT e con alterazione del SAT 3 mesi post-LT; In rosso con codice 2: pazienti senza alterazione del SAT pre-trapianto e senza alterazione del SAT 3 mesi post-LT; in verde con codice 3: pazienti con alterazione del SAT pre-trapianto e con

alterazione del SAT 3 mesi post-LT; in viola con codice 4: pazienti con alterazione del SAT pre-trapianto e senza alterazione del SAT 3 mesi post-LT.

La popolazione in esame è stata ulteriormente stratificata in tre gruppi considerando come variazione del SATI maggiore o minore del 10% rispetto al periodo pre-trapianto. Nell'analisi di sopravvivenza non è stata individuata differenza statisticamente significativa secondo variazione di SMI nella coorte generale ($p=0,75$), né dopo ulteriore stratificazione secondo sesso femminile ($p=0,761$) e maschile ($p=0,73$).

Tabella VII: Sopravvivenza nella coorte in relazione alla variazione dell'SMI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

Tabella XXV: Sopravvivenza nella coorte in relazione alla variazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,95	0,87	0,82	0,75
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,96	0,89	0,85	
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,95	0,82	0,82	

Tabella XXVI: Sopravvivenza delle pazienti di sesso femminile associata alla variazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	1,00	-	-	p=0,61
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,83	0,83	0,83	
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,66	0,66	-	

Tabella XXVII: Sopravvivenza delle pazienti di sesso maschile associata alla variazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto.

	<i>Sopravvivenza a a 1 anno</i>	<i>Sopravvivenza a 3 anni</i>	<i>Sopravvivenza a a 5 anni</i>	<i>p</i>
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT</i>	0,94	0,87	0,81	0,73
<i>Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\leq 10\%$</i>	0,98	0,90	0,84	

rispetto all'SMI pre-LT

Pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT

1,00	0,84	0,86
------	------	------

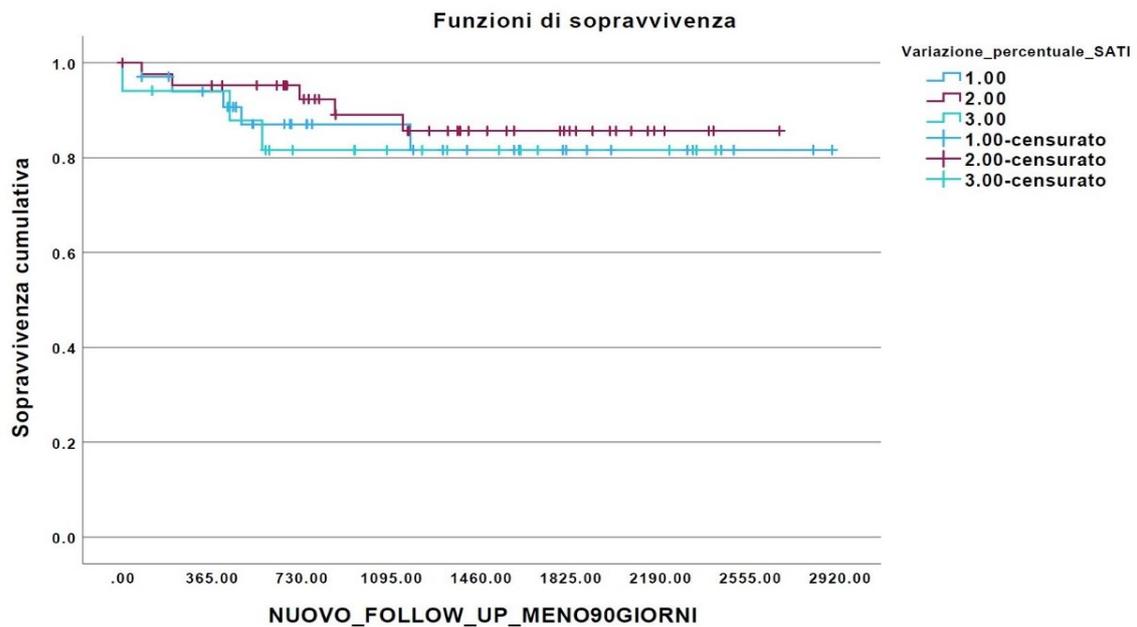


Figura 26: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione alla variazione del SATI dal periodo antecedente ai 3 mesi successivi al trapianto. In blu con codice 1: pazienti con SATI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto al SATI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con SATI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto al SATI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con SATI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto al SATI pre-LT.

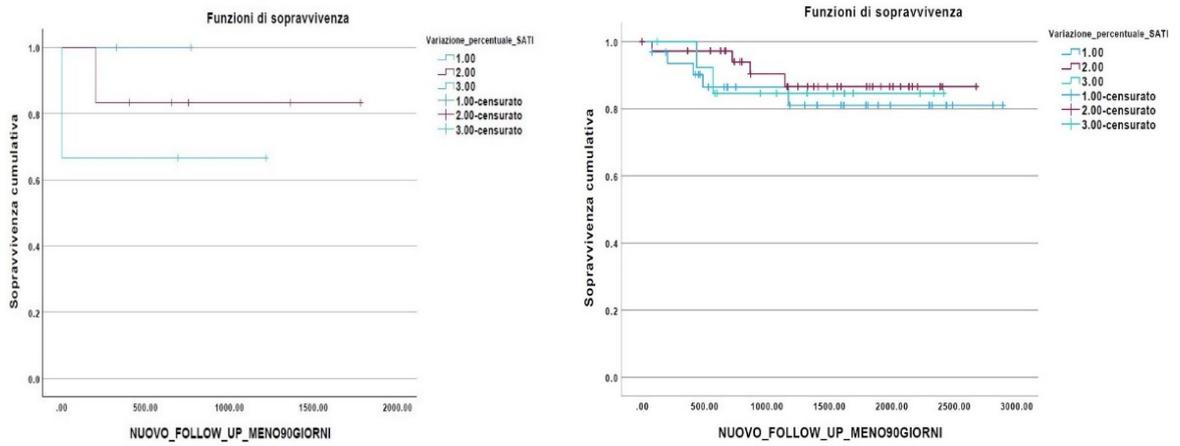


Figura 27: Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier. a sinistra le pazienti di sesso femminile; a destra in pazienti di sesso maschile. In blu con codice 1: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto $\geq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In rosso con codice 2: pazienti con SMI a 3 mesi post trapianto $\leq 10\%$ rispetto all'SMI pre-LT; In verde con codice 3: pazienti con SMI a 3 mesi post-trapianto invariato rispetto all'SMI pre-LT.

5. DISCUSSIONE

La sarcopenia è una condizione patologica caratterizzata da una progressiva e generalizzata riduzione del tessuto muscolare scheletrico. La sarcopenia è associata a numerose patologie (neoplasie, insufficienza renale cronica, patologie cardiache croniche), tra cui la cirrosi epatica, e contribuisce all'aumento della probabilità di eventi avversi che portano a disabilità fisica e mortalità.⁷⁵

Nei pazienti con cirrosi, la prevalenza della sarcopenia è stimata essere tra il 18% e il 43%, con variazioni derivanti dalla gravità della malattia epatica, delle comorbilità e dalla metodica di misurazione utilizzata.⁹⁴ Nel nostro studio la prevalenza della sarcopenia pre-trapianto è risultata essere del 45 % con maggior prevalenza nei pazienti di sesso maschile, risultato in linea con i dati di letteratura come riportato nella metanalisi di Van Vugt et al in cui il 40% dei pazienti con HCC risultava affetto da sarcopenia..¹⁰⁵

Ad oggi esiste ancora una notevole eterogeneità riguardo la metodica di scelta per la misurazione dell'assetto muscolare e i relativi cut-off da utilizzare nei pazienti con cirrosi. Ciò ha portato alla pubblicazione di dati eterogenei, talvolta anche controversi, che risultano spesso difficilmente confrontabili.¹⁶¹ Nel nostro studio la presenza e la severità della sarcopenia sono state valutate mediante tomografia computerizzata, che rappresenta il “*Gold Standard*” diagnostico, in quanto non risentendo delle alterazioni del comparto idrico, frequenti soprattutto nei pazienti con ascite, consente di eseguire misurazioni accurate e riproducibili.

L'eziologia più frequente nella coorte analizzata è risultata essere l'infezione da HCV (30,2%) seguita dall'epatopatia alcol-relata (20,4%), poi dall'infezione da HBV (13,0%) e dalla MASLD (10,5%), non sono state riscontrate differenze significative tra la frequenza della sarcopenia in accordo all'eziologia di base.

Numerosi studi hanno rilevato nei pazienti con cirrosi e sarcopenia una riduzione della sopravvivenza e un aumento della morbilità, in particolare l'aumento della durata della degenza ospedaliera e in terapia intensiva, aumento del rischio di sviluppare encefalopatia e infezioni batteriche.^{107,108,110,162} In particolare è stato riportato un aumento dell'incidenza di infezioni batteriche nei primi 90 giorni nella coorte di Montano-Loza, ma nel nostro studio non è stata rilevata associazione tra l'incidenza di eventi infettivi e la presenza di sarcopenia antecedente al trapianto ($p=0,39$), tuttavia i pazienti con

presenza di sarcopenia post trapianto hanno sviluppato più frequentemente infezioni batteriche rispetto ai pazienti senza sarcopenia seppur tuttavia raggiungere la significatività statistica ($p=0,06$).

Tale risultato può essere dovuto al fatto che la determinazione della presenza di sarcopenia dopo trapianto di fegato rappresenta una valutazione della composizione della massa muscolare temporalmente coincidente con lo sviluppo della complicità infettiva, il mancato raggiungimento della significatività statistica può essere attribuibile alla bassa numerosità delle sub-coorti di pazienti (55 pazienti con sarcopenia post trapianto vs. 45 pazienti senza sarcopenia post trapianto). Dal punto di vista fisiopatologico, è noto come i mediatori dell'infiammazione, infatti, inducono uno stato catabolico di cui uno dei principali componenti è l'arginina derivante dal muscolo. La mancanza di arginina sembrerebbe essere responsabile del malfunzionamento della risposta a cellule T mediata a cui poi segue un bilancio negativo dei nitrogeni.¹⁶³ Ciò va poi sommato nel periodo post trapianto allo stato immunodepressivo e post-chirurgico in cui si trovano questi pazienti, che nell'insieme potrebbero giustificare l'aumentato rischio infettivo nei pazienti sarcopenici rispetto a quelli non sarcopenici, i quali non sono del tutto esenti dallo sviluppo di infezioni batteriche.¹⁶³

Nella valutazione dell'incidenza di complicanze post trapianto nella popolazione di pazienti con e senza sarcopenia, è stato riscontrato un aumento statisticamente significativo di eventi trombotici nei pazienti con sarcopenia rilevata precedentemente al trapianto ($p=0,04$), tendenza che sembra essere presente anche nel post trapianto seppur in assenza di significatività statistica 12 mesi dal LT ($p=0,07$).

È stata inoltre rilevato un aumento statisticamente significativo della ricorrenza di HCC nei pazienti con sarcopenia a 12 mesi post trapianto ($p=0,03$), lo stesso dato non è stato rilevato nei pazienti con sarcopenia misurata prima del LT ($p=0,22$). Per quanto riguarda la ricorrenza dell'HCC, il nostro studio è coerente con quanto rilevato da Yusheng et al, per cui la presenza di sarcopenia è risultata significativamente associata a un rischio più elevato di ricorrenza tumorale.¹¹⁷ Gli eventi trombotici e la ricorrenza di HCC possono essere associati allo stato pro-infiammatorio che alcuni studi hanno rilevato nei pazienti con sarcopenia. In particolare, Lee et al hanno individuato un'associazione tra la sarcopenia e l'aumento dei livelli di piastrine imputabile in parte allo stato pro-

infiammatorio riscontrabile nei pazienti con sarcopenia.¹⁶⁴ Per quanto riguarda la ricorrenza di HCC, un possibile meccanismo è individuabile nel ruolo che il muscolo scheletrico svolge come regolatore dell'infiammazione e della risposta immunitaria, meccanismi coinvolti nella carcinogenesi.¹⁶⁵ Il muscolo scheletrico, infatti, produce e rilascia citochine e altri peptidi, noti come miochine, che contribuiscono a contrastare l'effetto pro-infiammatorio delle adipocitochine e a modulare la risposta immunitaria.¹⁶⁶ La principale miochina secreta dal muscolo scheletrico è l'interleuchina 6 (IL-6), alla quale è attribuito sia un ruolo antinfiammatorio, sia anti-carcinogenetico, anche per quanto riguarda l'HCC.¹⁶⁷ Tuttavia, considerata la natura retrospettiva del nostro studio non è possibile determinare una relazione causale tra la presenza di sarcopenia post trapianto e il rischio di recidiva di HCC post trapianto.

Il nostro studio ha rilevato una riduzione della sopravvivenza statisticamente significativa nei pazienti con BPCO e IRC (rispettivamente $p=0,02$ e $p<0,001$) rispetto ai pazienti senza tali comorbidità. La ridotta sopravvivenza nei pazienti con IRC è concorde con quanto presente in letteratura, in particolare con lo studio di Cullaro et al, in cui la mortalità post trapianto era aumentata nei pazienti con insufficienza renale cronica.^{168,169} Per quanto riguarda la malattia polmonare cronica, al momento non sono disponibili studi che correlino la presenza di BPCO con una ridotta sopravvivenza post trapianto di fegato, suggerendo la necessità di ricerca sulle possibili cause del fenomeno.

Nella coorte intera non è stata trovata differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra i pazienti con e senza sarcopenia, che è risultata rispettivamente dell'87% e 92%, 78% e 89% e 76% e 87% ($p=0.21$) a 1, 3 e 5 anni. È stata quindi stratificata la popolazione secondo il sesso dei pazienti e secondo la loro eleggibilità al trapianto secondo i criteri di Milano, ma in entrambi i casi non sono state riscontrate differenze significative della sopravvivenza. Diversamente da quanto riportato nella metanalisi di Chang et al. in cui la sarcopenia era risultata associata ad aumento di tutte le cause di mortalità (con HR = 1.95, 95% CI: 1.60–2.37) oltre che ad aumento del rischio di ricorrenza della malattia di base (HR = 1.76, 95% CI: 1.27–2.45), anche se nella suddetta metanalisi non era stata eseguita un'analisi secondo stadiazione della malattia tumorale o secondo gravità della malattia epatica [84]

Uno studio giapponese di Fujiwara et al. del 2015 (1257 pazienti con HCC, di cui un terzo trattato precedentemente con terapia antitumorale) ha riportato che le modificazioni nella composizione corporea, inclusa la sarcopenia, hanno un valore predittivo negativo sulla sopravvivenza complessiva.¹¹⁸ Tali risultati sono stati confermati anche da Meza-Junco et al. in uno studio del 2013 (116 pazienti con HCC in lista per trapianto di fegato), in cui la sarcopenia era presente in un terzo dei pazienti ed è risultata essere un fattore di rischio per la mortalità insieme al MELD alla classe di Child e allo stadio TNM di HCC.¹⁴⁴ In un ampio studio multicentrico retrospettivo del 2022 di Beumer et al. (889 pazienti sottoposti a LT), è stato osservato che la presenza di sarcopenia espressa tramite lo SMI sono stati significativamente associati alla sopravvivenza post-trapianto nei pazienti con HCC Milan OUT.¹³⁸ Inoltre, tra il primo e il terzo quartile del SMI, la sopravvivenza complessiva è stata stimata variare dell' 8% a 5 anni dopo il trapianto di fegato (63% vs. 71%).¹³⁸ Un altro studio che ha indagato l'associazione tra massa muscolare e mortalità dopo il LT nei pazienti con cirrosi è stato condotto da Englesbe et al. dimostrando un aumento della sopravvivenza complessiva a 3 anni nei pazienti con SMI più alto (26,4% per il primo quartile rispetto al 77,2% per il terzo quartile).¹⁷⁰ I pazienti coinvolti in quest'ultimo studio, tuttavia, avevano un MELD medio al trapianto più alto rispetto alla nostra popolazione (19 vs 13), Tali studi non hanno inoltre esplorato l'evoluzione e l'impatto della presenza di sarcopenia nel post trapianto. Nel nostro studio è stata analizzata l'evoluzione della sarcopenia nella nostra coorte. Il 45,1% dei pazienti presentava sarcopenia nei 6 mesi antecedenti al trapianto, a 3 mesi, la percentuale di pazienti con sarcopenia era dello 25,8%, mentre a 6 mesi dopo il trapianto risultavano essere il 24,4%. A 12 mesi dal trapianto, infine, i pazienti con sarcopenia sono risultati essere il 42%. Questi dati sono confrontabili con quelli ottenuti da Bhanji et al. che nel primo anno post LT hanno riscontrato un aumento della prevalenza della sarcopenia dal 50% al 61% nei pazienti sottoposti a trapianto sia per cirrosi scompensata sia per HCC; in tale studio non è stato rilevato un aumento della mortalità a un anno post LT tra pazienti con o senza sarcopenia.¹⁴⁶ Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti anche da Tsien et al.¹⁴⁷ Due studi, seppur con bassa numerosità campionaria (72 e 14 pazienti) hanno invece riportato un iniziale declino della massa muscolare seguito da un miglioramento dell'SMI nel primo anno post-LT.^{148,149} Analizzando l'evoluzione dell'SMI nella nostra coorte, il valore medio nei 6 mesi antecedenti al trapianto è risultato 50,39 cm²/m², dopo 3 mesi dal

LT il valore medio era 46,99 cm²/m², a 6 mesi è risultato essere 46,92 cm²/m² e a un anno dal trapianto, era 46,79 cm²/m², quindi in lento ma costante calo. Questo dato è concorde con i risultati di Brown et al. (132 pazienti), che ha rilevato che l'SMI sembra diminuire in modo costante per almeno 3 anni dopo LT, anche se il processo sembra essere accentuato nel primo anno post-LT.¹⁴⁵

L'originalità del nostro studio consiste nell'aver analizzato la sopravvivenza dei pazienti in associazione con le variazioni della presenza o dell'assenza di sarcopenia nel periodo antecedente al trapianto rispetto ai 3 mesi successivi all'operazione. Le variazioni di sopravvivenza sono state valutate anche analizzando le variazioni dell'SMI, per cui è stato posta come limite una variazione maggiore o inferiore al 10%, tale cut-off è stato derivato da studi presenti in letteratura sulla variazione della sarcopenia nei pazienti oncologici¹⁷¹ Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza dei vari gruppi analizzati, neppure stratificando la popolazione secondo il sesso.

Negli ultimi anni vi è stato crescente interesse per la valutazione delle alterazioni della composizione corporea nei pazienti con cirrosi, non solo riguardo il tessuto muscolare scheletrico, ma più in generale anche riguardo il tessuto adiposo, anche se gli studi riguardo la distribuzione di quest'ultimo risultano ancora relativamente pochi, e non è chiaro quale sia l'impatto clinico di tali alterazioni, specialmente nell'ambito del trapianto di fegato.^{137,172}

Ad oggi, l'aumento del tessuto adiposo viscerale (VAT) nei pazienti con cirrosi ed epatocarcinoma (HCC) è stato associato in maniera indipendente al rischio di ricorrenza di HCC dopo trapianto di fegato.¹³¹ Le alterazioni nella distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) sono invece associate a una diminuzione della sopravvivenza nelle pazienti cirrotiche di sesso femminile.¹³⁷

Nel nostro studio, non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra l'alterazione del tessuto adiposo viscerale valutato pre-trapianto e l'aumento delle complicanze post trapianto prese in considerazione (infezioni, eventi trombotici, eventi emorragici, complicanze biliari, ricorrenza di HCC); lo stesso risultato si è verificato analizzando la relazione tra queste e le alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo.

La sopravvivenza, sia dell'intera coorte, sia stratificata prima per il sesso e poi per l'eleggibilità al trapianto secondo i criteri di Milano, non è risultata modificata né in presenza di alterazioni del VAT né del SAT. Per quanto riguarda il VAT, questo è in

accordo con Sharma et al, il quale non aveva a sua volta riscontrato associazione tra aumento della mortalità e variazioni del VAT.¹³³ Per quanto riguarda il SAT è necessario un confronto con lo studio di Ebadi et al. secondo il quale l'alterata distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo ($SATI < 60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) nel sesso femminile è associato ad una riduzione della sopravvivenza ($p=0.03$).¹³⁷ Tuttavia, nel nostro studio, la bassa numerosità delle pazienti di sesso femminile potrebbe aver inficiato l'analisi in oggetto.

Come per la sarcopenia, è stata valutata l'evoluzione del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo dal periodo antecedente ai 12 mesi successivi al trapianto. Per quanto concerne VAT il 22,4% dei pazienti presentava alterazione del VAT nei 6 mesi antecedenti al trapianto; la prevalenza dell'alterazione è aumentata in modo lento ma costante durante il periodo di *follow-up*, raggiungendo, a un anno dal trapianto, il 42,3%. Questi risultati sono confrontabili con quelli descritti nella coorte di pazienti di Hassouneh et al. che ha riscontrato un aumento del VAT post trapianto, evidente in tale coorte soprattutto nei pazienti con cirrosi pre-trapianto ad eziologia metabolica.¹⁶⁰ Sharma et al, hanno invece riscontrato un miglioramento del VAT dopo il trapianto di fegato; questa riduzione del VAT si è verificata tuttavia solo nei pazienti con cirrosi di classe C secondo il punteggio Child-Turcotte-Pugh score, popolazione diversa da quella del nostro studio, in cui solo il 16% dei pazienti è rientrato nella classe C.¹³³ Potrebbe quindi essere meno evidente un miglioramento del VAT nei pazienti con cirrosi in fase di compenso rispetto ai pazienti con classe di Child più avanzata.

Per quanto riguarda il tessuto adiposo sottocutaneo il 37,8% dei pazienti presentava alterazione del SAT nei 6 mesi antecedenti al trapianto; durante il periodo di follow-up la prevalenza dell'alterazione è diminuita in modo lento ma costante, assestandosi al 45,5% a un anno dopo il trapianto. Questi risultati sono confrontabili nuovamente con quelli dello studio di Hassouneh et al, il quale nel caso del SAT non aveva riscontrato significative modificazioni del tessuto adiposo sottocutaneo nella popolazione studiata.¹⁶⁰

Anche nel caso del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo è stata studiata l'eventuale variazione di sopravvivenza in caso di variazione o stabilità di stato da presenza di alterazioni sia del VAT che del SAT ad assenza di tale tipo di alterazione. È stata inoltre valutata l'eventuale aumento di mortalità in relazione alle alterazioni del VATI e del SATI, con l'utilizzo dello stesso cut-off utilizzato per il SMI (variazioni maggiori o inferiori al 10%). In

entrambi i casi, pur stratificando la popolazione secondo il sesso, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i vari gruppi presi in esame. I dati in letteratura hanno mostrato come il ruolo del SAT potrebbe essere più impattante nella popolazione femminile, il nostro studio ha preso in considerazione una popolazione in cui erano presenti solamente 24 pazienti di sesso femminile. Al momento attuale non sono presenti studi in letteratura che hanno analizzato l'impatto clinico dell'evoluzione della composizione del tessuto adiposo prima e dopo trapianto di fegato.

I limiti principali di questo studio sono da ricercare nella sua natura retrospettiva di singolo centro che non ci permette di determinare associazioni di casualità tra le variabili prese in considerazione. Un altro limite risiede nella numerosità campionaria soprattutto per quanto riguarda il genere femminile e la disponibilità di immagini TC durante il follow up dei pazienti. Infine, anche la mancanza di dati relativi alle caratteristiche del donatore che avrebbero potuto influenzare l'*outcome* post trapianto.

6. CONCLUSIONI e IMPLICAZIONI CLINICHE

In conclusione, il nostro studio ha confermato che la sarcopenia è una condizione frequente nei pazienti con epatocarcinoma e cirrosi in lista d'attesa per trapianto di fegato. Nel primo anno dopo il trapianto la prevalenza della sarcopenia ha subito un iniziale aumento, per poi stabilizzarsi dopo i primi tre mesi di *follow-up* (45% vs 58% vs 54% vs 56%). Tuttavia, tali variazioni non sono state associate a variazioni della sopravvivenza.

Durante tutto il primo anno di follow up post-trapianto la prevalenza di alterazioni del tessuto adiposo viscerale è risultata in aumento (22% vs 42%), mentre la prevalenza delle alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo è risultata in lieve calo (50% vs 45%). In entrambi i casi, le alterazioni del tessuto adiposo non sono state associate a variazioni della sopravvivenza o all'aumento del rischio di complicanze.

Infatti, gli unici fattori associati alla sopravvivenza dopo trapianto di fegato sono risultati l'insufficienza renale cronica e broncopatia cronica ostruttiva.

Questi risultati suggerirebbero che, nei pazienti con cirrosi compensata ed epatocarcinoma, la valutazione della composizione corporea abbia un ruolo limitato nella valutazione del candidato a trapianto di fegato e nella stratificazione del rischio post-trapianto. Studi prospettici con coorti più ampie sono necessari per confermare i nostri risultati.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis - PubMed. *Gastroenterology* 2013 Jun;144(7), doi:10.1053/j.gastro.2013.02.042
2. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions - PubMed. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2023 Jun;20(6), doi:10.1038/s41575-023-00759-2
3. Trends and the course of liver cirrhosis and its complications in Germany: Nationwide population-based study (2005 to 2018) - PubMed. *The Lancet regional health Europe* 11/04/2021;12(doi:10.1016/j.lanep.2021.100240
4. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2022/01/01;76(1), doi:10.1016/j.jhep.2021.06.018
5. Clinical states of cirrhosis and competing risks - PubMed. *Journal of hepatology* 2018 Mar;68(3), doi:10.1016/j.jhep.2017.10.020
6. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure - PubMed. *Journal of hepatology* 2023 Aug;79(2), doi:10.1016/j.jhep.2023.04.021
7. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1987 Jan-Feb;7(1), doi:10.1002/hep.1840070124
8. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1988 Sep-Oct;8(5), doi:10.1002/hep.1840080532
9. The role of nitric oxide in the pathogenesis of systemic and splanchnic vasodilation in cirrhotic rats before and after the onset of ascites - PubMed. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2005 Apr;25(2), doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01092.x
10. Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258-266, doi:10.1053/jhep.2003.50315
11. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, et al. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991;14(2):231-6
12. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84(5 Pt 1):961-8
13. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis - PubMed. *Gastroenterology* 1996 Oct;111(4), doi:10.1016/s0016-5085(96)70068-9
14. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis - PubMed. *Journal of hepatology* 2010 Sep;53(3), doi:10.1016/j.jhep.2010.05.004

15. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites - PubMed. *Journal of hepatology* 2001 Jan;34(1), doi:10.1016/s0168-8278(00)00011-8
16. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatology International* 2008/12;2(4), doi:10.1007/s12072-008-9100-3
17. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites - PubMed. *Gastroenterology* 1988 Feb;94(2), doi:10.1016/0016-5085(88)90441-6
18. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis - PubMed. *Journal of hepatology* 2018 Aug;69(2), doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
19. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database - PubMed. *Gastrointestinal endoscopy* 2007 Jan;65(1), doi:10.1016/j.gie.2006.08.023
20. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2010-03-04;362(9), doi:10.1056/NEJMra0901512
21. Villanueva C, Escorsell À, Villanueva C, et al. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis. *Current Hepatology Reports* 2014 13:3 2014-06-21;13(3), doi:10.1007/s11901-014-0241-7
22. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *Journal of Hepatology* 2006/10/01;45(4), doi:10.1016/j.jhep.2006.05.016
23. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-Del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004/10/01;40(4), doi:10.1002/hep.1840400408
24. Franchis Rd, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022/04/01;76(4), doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
25. Bosch J, García-Pagán JC. Prevention of variceal rebleeding. *The Lancet* 2003/03/15;361(9361), doi:10.1016/S0140-6736(03)12778-X
26. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of Hepatology* 2008/02/01;48(2), doi:10.1016/j.jhep.2007.10.008
27. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review - PubMed. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014 Jul;34(6), doi:10.1111/liv.12452
28. New assessment of hepatic encephalopathy - PubMed. *Journal of hepatology* 2011 May;54(5), doi:10.1016/j.jhep.2010.11.015
29. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92(1):66-72

30. Scopus - Document details - Secondary Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy: An Open-Label Randomized Controlled Trial of Lactulose Versus Placebo. *Gastroenterology* 2009;137(3), doi:10.1053/j.gastro.2009.05.056
31. Scopus - Document details - Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2004;19(3/4), doi:10.1023/B:MEBR.0000043975.01841.de
32. Scopus - Document details - Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. doi:10.1023/A:1020697127718
33. Scopus - Document details - High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. doi:10.1002/hep.510270204
34. Hepatic encephalopathy 2018: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) - PubMed. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2019 Feb;51(2), doi:10.1016/j.dld.2018.11.035
35. Scopus - Document details - Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: Systematic review of randomised trials. doi:10.1136/bmj.38048.506134.ee
36. Patidar KR, Bajaj JS, Patidar KR, et al. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2013 28:2 2013-02-08;28(2), doi:10.1007/s11011-013-9383-5
37. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy - PubMed. *Journal of hepatology* 2022 Sep;77(3), doi:10.1016/j.jhep.2022.06.001
38. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71(3):209-249, doi:10.3322/caac.21660
39. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022;72(1):7-33, doi:10.3322/caac.21708
40. Toffolutti F, Guzzinati S, Paoli AD, et al. Complete prevalence and indicators of cancer cure: enhanced methods and validation in Italian population-based cancer registries. *Frontiers in Oncology* 2023;13(doi:10.3389/fonc.2023.1168325
41. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *International Journal of Cancer* 2020;147(2):317-330, doi:10.1002/ijc.32723
42. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2022/03/01;76(3), doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
43. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;156(2):477-491.e1, doi:10.1053/j.gastro.2018.08.065
44. The progress and prospects of routine prophylactic antiviral treatment in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma - PubMed. *Cancer letters* 09/01/2016;379(2), doi:10.1016/j.canlet.2015.07.016

45. Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis - PubMed. *Gut* 2022 Mar;71(3), doi:10.1136/gutjnl-2020-323663
46. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention - PubMed. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2018 Jan;15(1), doi:10.1038/nrgastro.2017.109
47. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004/11/01;127(5), doi:10.1053/j.gastro.2004.09.014
48. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - PubMed. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 10/01/2018;29(Suppl 4), doi:10.1093/annonc/mdy308
49. Level of α -fetoprotein predicts mortality among patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma - PubMed. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011 Nov;9(11), doi:10.1016/j.cgh.2011.07.026
50. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update - PubMed. *Journal of hepatology* 2022 Mar;76(3), doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
51. External validation of the ITA.LI.CA prognostic system for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018 Jun;67(6), doi:10.1002/hep.29662
52. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma - PubMed. *Journal of hepatology* 2018 Jul;69(1), doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
53. Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma - PubMed. *Annals of surgery* 2018 Nov;268(5), doi:10.1097/SLA.0000000000002889
54. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis - PubMed. *The New England journal of medicine* 03/14/1996;334(11), doi:10.1056/NEJM199603143341104
55. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2001 Jun;33(6), doi:10.1053/jhep.2001.24563
56. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis - PubMed. *The Lancet Oncology* 2009 Jan;10(1), doi:10.1016/S1470-2045(08)70284-5
57. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria - PubMed. *Gastroenterology* 2012 Oct;143(4), doi:10.1053/j.gastro.2012.05.052
58. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results with preoperative chemoembolization - PubMed. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and*

the International Liver Transplantation Society 1995 Jul;1(4),
doi:10.1002/lt.500010409

59. European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Report on Downstaging, Bridging and Immunotherapy in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma - PubMed. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*

09/14/2023;36(doi:10.3389/ti.2023.11648

60. Neoadjuvant Cabozantinib and Nivolumab Converts Locally Advanced HCC into Resectable Disease with Enhanced Antitumor Immunity - PubMed. *Nature cancer* 2021 Sep;2(9), doi:10.1038/s43018-021-00234-4

61. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial - PubMed. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2022 Mar;7(3), doi:10.1016/S2468-1253(21)00385-X

62. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial - PubMed. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2022 Mar;7(3), doi:10.1016/S2468-1253(21)00427-1

63. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease - PubMed. *Journal of hepatology* 2019 Jan;70(1), doi:10.1016/j.jhep.2018.06.024

64. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21(3):317-25

65. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996/04/01;63(4), doi:10.1093/ajcn/63.4.602

66. Nutritional support for liver disease - PubMed. *The Cochrane database of systematic reviews* 05/16/2012;2012(5), doi:10.1002/14651858.CD008344.pub2

67. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011/08/01;54(2), doi:10.1002/hep.24418

68. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016/05/01;7(2), doi:10.1002/jcsm.12039

69. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease - PubMed. *Journal of hepatology* 2016 Dec;65(6), doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040

70. Dasarthy S. Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(3):159-65, doi:10.1097/mog.0000000000000261

71. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* March 2017;65(3), doi:10.1002/hep.29003

72. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition* 2015/06/01;34(3), doi:10.1016/j.clnu.2015.03.001

73. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care -

PubMed. Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme 2008 Oct;33(5), doi:10.1139/H08-075

74. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2015 61:6 2016-01-02;61(6), doi:10.1007/s10620-015-4015-z
75. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019/01;48(1), doi:10.1093/ageing/afy169
76. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People - PubMed. *Age and ageing* 2010 Jul;39(4), doi:10.1093/ageing/afq034
77. Clinical Screening Tools for Sarcopenia and Its Management - PubMed. *Current gerontology and geriatrics research* 2016;2016(doi:10.1155/2016/5978523
78. Locquet M, Beaudart C, Reginster J-Y, et al. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clinical Epidemiology* 2018;10(doi:10.2147/CLEP.S148638
79. The Need for Standardized Assessment of Muscle Quality in Skeletal Muscle Function Deficit and Other Aging-Related Muscle Dysfunctions: A Symposium Report - PubMed. *Frontiers in physiology* 02/15/2017;8(doi:10.3389/fphys.2017.00087
80. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting - PubMed. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2013 Oct;45(10), doi:10.1016/j.biocel.2013.05.016
81. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age - PubMed. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2014 Apr;36(2), doi:10.1007/s11357-013-9583-2
82. Aging of human muscle: understanding sarcopenia at the single muscle cell level - PubMed. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 2012 Feb;23(1), doi:10.1016/j.pmr.2011.11.012
83. Sarcopenia and obesity - PubMed. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2019 Jan;22(1), doi:10.1097/MCO.0000000000000519
84. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia - PubMed. *Biological chemistry* 04/25/2018;399(5), doi:10.1515/hsz-2017-0331
85. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach - PubMed. *Age and ageing* 2011 Jul;40(4), doi:10.1093/ageing/afr051
86. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia - PubMed. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2018 Sep;21(5), doi:10.1097/MCO.0000000000000496
87. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements - PubMed. *European geriatric medicine* 2018 Dec;9(6), doi:10.1007/s41999-018-0104-9
88. Sarcopenia in daily practice: assessment and management - PubMed. *BMC geriatrics* 10/05/2016;16(1), doi:10.1186/s12877-016-0349-4

89. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review - PubMed. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016 Apr;57(doi:10.1016/j.ejca.2015.12.030
90. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging - PubMed. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 Aug;62(2), doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.051
91. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases - PubMed. *Circulation* 05/16/2023;147(20), doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071
92. The impact of sarcopenia on the outcome of patients with cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma who undergo liver transplantation. *Hepatoma Research* 2021/01/07;7(0), doi:10.20517/2394-5079.2020.109
93. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease - PubMed. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2017 May;23(5), doi:10.1002/lt.24750
94. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology* 2021/07;75(Suppl 1), doi:10.1016/j.jhep.2021.01.025
95. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis - PubMed. *Journal of hepatology* 2022 Mar;76(3), doi:10.1016/j.jhep.2021.11.006
96. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2023/02/01;78(2), doi:10.1016/j.jhep.2022.09.005
97. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin - PubMed. *Journal of hepatology* 2011 May;54(5), doi:10.1016/j.jhep.2010.08.032
98. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis - PubMed. *Journal of hepatology* 2016 Nov;65(5), doi:10.1016/j.jhep.2016.06.004
99. Davuluri G, Giusto M, Chandel R, et al. Impaired Ribosomal Biogenesis by Noncanonical Degradation of β -Catenin during Hyperammonemia. *Molecular and Cellular Biology* 2019/08/08;39(16), doi:10.1128/MCB.00451-18
100. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia - PubMed. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2017 Dec;8(6), doi:10.1002/jcsm.12262
101. Characterization of 5'-regulatory region of human myostatin gene: regulation by dexamethasone in vitro - PubMed. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001 Dec;281(6), doi:10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1128
102. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver - PubMed. *International journal of molecular sciences* 07/05/2017;18(7), doi:10.3390/ijms18071447
103. Skeletal muscle myopenia in mice model of bile duct ligation and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis - PubMed. *Physiological reports* 2017 Apr;5(7), doi:10.14814/phy2.13153

104. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry - PubMed. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2015 Mar;27(3), doi:10.1097/MEG.0000000000000274
105. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation - PubMed. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016 Aug;16(8), doi:10.1111/ajt.13732
106. Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation-A systematic review and meta-analysis of the literature - PubMed. *Clinical transplantation* 2018 Apr;32(4), doi:10.1111/ctr.13226
107. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation-a retrospective study - PubMed. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2018 Feb;31(2), doi:10.1111/tri.13048
108. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis - PubMed. *Hepatology international* 2018 Jul;12(4), doi:10.1007/s12072-018-9875-9
109. DiMartini A, Cruz RJ, Dew MA, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transplantation* 2013/11/01;19(11), doi:10.1002/lt.23724
110. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation - PubMed. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2014 Jun;20(6), doi:10.1002/lt.23863
111. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2015 Feb;61(2), doi:10.1002/hep.27433
112. Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia - PubMed. *BioMed research international* 2014;2014(doi:10.1155/2014/121254)
113. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis - PubMed. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2018 Dec;9(6), doi:10.1002/jcsm.12349
114. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2019 Nov;70(5), doi:10.1002/hep.30828
115. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image - PubMed. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2004 Dec;97(6), doi:10.1152/jappphysiol.00744.2004
116. Jiang C, Wang Y, Fu W, et al. Association between sarcopenia and prognosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 2022/12/14;9(doi:10.3389/fnut.2022.978110)

117. Association between sarcopenia and clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis - PubMed. *Scientific reports* 01/17/2023;13(1), doi:10.1038/s41598-022-27238-z
118. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma - PubMed. *Journal of hepatology* 2015 Jul;63(1), doi:10.1016/j.jhep.2015.02.031
119. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification - PubMed. *Obesity research* 2003 Jan;11(1), doi:10.1038/oby.2003.3
120. Ectopic fat depots and cardiovascular disease - PubMed. *Circulation* 12/13/2011;124(24), doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602
121. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study - PubMed. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010 Dec;95(12), doi:10.1210/jc.2010-1378
122. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2008 Aug;48(2), doi:10.1002/hep.22350
123. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality - PubMed. *Journal of the American College of Cardiology* 09/03/2013;62(10), doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027
124. Relationship between visceral fat accumulation and anti-lipolytic action of insulin in patients with type 2 diabetes mellitus - PubMed. *Endocrine journal* 2002 Aug;49(4), doi:10.1507/endocrj.49.459
125. Imaging spectrum of abnormal subcutaneous and visceral fat distribution - PubMed. *Insights into imaging* 02/13/2020;11(1), doi:10.1186/s13244-019-0833-4
126. Wajchenberg BLo. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* 2000/12/01;21(6), doi:10.1210/edrv.21.6.0415
127. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity - PubMed. *Metabolism: clinical and experimental* 2001 Apr;50(4), doi:10.1053/meta.2001.21693
128. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men - PubMed. *The Journal of clinical investigation* 1995 Jul;96(1), doi:10.1172/JCI118083
129. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *The American journal of clinical nutrition* 2004/08;80(2), doi:10.1093/ajcn/80.2.271
130. Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients - PubMed. *British journal of cancer* 06/27/2017;117(1), doi:10.1038/bjc.2017.149
131. Visceral adiposity increases risk for hepatocellular carcinoma in male patients with cirrhosis and recurrence after liver transplant - PubMed. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018 Mar;67(3), doi:10.1002/hep.29578
132. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose

- tissues of obese humans - PubMed. *Endocrinology* 2004 May;145(5), doi:10.1210/en.2003-1336
133. Sharma R, Schluger A, Ahmed FS, et al. Visceral adiposity in cirrhosis: Association with disease severity and impact of liver transplantation. *Hepatology Communications* 2023/06;7(6), doi:10.1097/HC9.000000000000113
134. Warren M. Visceral fat accumulation: Is it caused by estrogen deficiency? *Menopause (New York, NY)* 2015;22(1030-1031), doi:10.1097/GME.0000000000000538
135. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma - PubMed. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017 Nov;15(11), doi:10.1016/j.cgh.2017.05.036
136. Muscle mass vs. adipose tissue to predict outcome in cirrhosis: Which matters and in which patients? - PubMed. *Journal of hepatology* 2018 Sep;69(3), doi:10.1016/j.jhep.2018.06.005
137. Low subcutaneous adiposity associates with higher mortality in female patients with cirrhosis - PubMed. *Journal of hepatology* 2018 Sep;69(3), doi:10.1016/j.jhep.2018.04.015
138. Impact of muscle mass on survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation beyond the Milan criteria - PubMed. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2022 Oct;13(5), doi:10.1002/jcsm.13053
139. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes - PubMed. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2019 Sep;25(9), doi:10.1002/lt.25591
140. Scopus - Document details - Relationship between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in liver transplant candidates. *Clinical Transplantation* 2015;29(2), doi:10.1111/ctr.12493
141. Scopus - Document details - Sarcopenia in liver cirrhosis: The role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015;27(3), doi:10.1097/MEG.0000000000000274
142. Scopus - Document details - Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transplantation* 2012;18(10), doi:10.1002/lt.23495
143. Scopus - Document details - Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(2), doi:10.1016/j.cgh.2011.08.028
144. Scopus - Document details - Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. doi:10.1097/MCG.0b013e318293a825
145. Brown S, Richardson B, Bouquet E, et al. Cirrhosis-related sarcopenia may not resolve after liver transplantation. *JHEP Reports* 2023/11;5(11), doi:10.1016/j.jhepr.2023.100881

146. Bhanji RA, Takahashi N, Moynagh MR, et al. The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2019/03/01;49(6), doi:10.1111/apt.15161
147. Tsien C, Garber A, Narayanan A, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014/06/01;29(6), doi:10.1111/jgh.12524
148. Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation. *Nutrition* 2017/01/01;33(doi:10.1016/j.nut.2016.07.002
149. Scopus - Document details - Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. doi:10.1097/00000658-200108000-00015
150. Moya-Nájera D, Moya-Herraiz Á, Compte-Torrero L, et al. Combined resistance and endurance training at a moderate-to-high intensity improves physical condition and quality of life in liver transplant patients. *Liver Transplantation* October 2017;23(10), doi:10.1002/lt.24827
151. Dasarathy S, Dasarathy S. Posttransplant Sarcopenia: An Underrecognized Early Consequence of Liver Transplantation. *Digestive Diseases and Sciences* 2013 58:11 2013-08-04;58(11), doi:10.1007/s10620-013-2791-x
152. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation - PubMed. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 1994 Jun;13(3), doi:10.1016/0261-5614(94)90093-0
153. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation - PubMed. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 1995 Nov-Dec;19(6), doi:10.1177/0148607195019006437
154. Mammalian target of rapamycin complex 1 activation is required for the stimulation of human skeletal muscle protein synthesis by essential amino acids - PubMed. *The Journal of nutrition* 2011 May;141(5), doi:10.3945/jn.111.139485
155. Cyclosporin A treatment upregulates Id1 and Smad3 expression and delays skeletal muscle regeneration - PubMed. *Acta neuropathologica* 2005 Sep;110(3), doi:10.1007/s00401-005-1049-x
156. The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans - PubMed. *Gastroenterology* 1998 Jul;115(1), doi:10.1016/s0016-5085(98)70366-x
157. Tinti F, Mitterhofer AP, Muiesan P. Liver transplantation: role of immunosuppression, renal dysfunction and cardiovascular risk factors. *Minerva Chir* 2012;67(1):1-13
158. Mammalian target of rapamycin complex 1 is involved in differentiation of regenerating myofibers in vivo - PubMed. *Muscle & nerve* 2010 Nov;42(5), doi:10.1002/mus.21754
159. Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling - PubMed. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 2009 Apr;106(4), doi:10.1152/jappphysiol.91397.2008

160. Impact of Liver Transplantation on Adipose Tissue Compartments and Its Association With Metabolic Sequela - PubMed. Transplantation 01/01/2024;108(1), doi:10.1097/TP.0000000000004704
161. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis - PubMed. PloS one 10/24/2017;12(10), doi:10.1371/journal.pone.0186990
162. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation - PubMed. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2013 Nov;19(11), doi:10.1002/lt.23724
163. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts - PubMed. PLoS medicine 2007 May;4(5), doi:10.1371/journal.pmed.0040115
164. Platelet and white blood cell count are independently associated with sarcopenia: A nationwide population-based study. Thrombosis Research 2019/11/01;183(doi:10.1016/j.thromres.2019.09.007
165. Tan Y, Duan T, Li B, et al. Sarcopenia defined by psoas muscle index independently predicts long-term survival after living donor liver transplantation in male recipients. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery 2022/01;12(1), doi:10.21037/qims-21-314
166. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ - PubMed. Nature reviews Endocrinology 04/03/2012;8(8), doi:10.1038/nrendo.2012.49
167. Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study - PubMed. International journal of cancer 01/01/2014;134(1), doi:10.1002/ijc.28337
168. Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes - PubMed. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2020 Apr;26(4), doi:10.1002/lt.25694
169. Liver cirrhosis leads to poorer survival in patients with end-stage renal disease - PubMed. The Korean journal of internal medicine 2016 Jul;31(4), doi:10.3904/kjim.2014.328
170. Sarcopenia and mortality after liver transplantation - PubMed. Journal of the American College of Surgeons 2010 Aug;211(2), doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.039
171. Change in skeletal muscle index and its prognostic significance in patients who underwent successful conversion therapy for initially unresectable colorectal cancer: observational study - PubMed. Therapeutic advances in gastroenterology 11/12/2020;13(doi:10.1177/1756284820971197
172. Adipokines in Liver Cirrhosis - PubMed. International journal of molecular sciences 06/29/2017;18(7), doi:10.3390/ijms18071392

