

The measurement of body composition and outcome in critically ill patients

Citation for published version (APA):

Baggerman, M. R. (2023). *The measurement of body composition and outcome in critically ill patients*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20231030mb>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20231030mb](https://doi.org/10.26481/dis.20231030mb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

6

Summary and general discussion

Summary and general discussion

Most patients on the Intensive Care Unit (ICU) suffer from life threatening impairment of the function of one or more vital organs [1]. An ICU admission may have a high impact on physical, cognitive and mental status of patients and also on their relatives, both on short and long term [2, 3]. Since the uncertainty about the prognosis causes stress, and futile ICU utilization brings a heavy societal burden [4], there is a need for reliable prognostication of critically ill patients. Traditional risk predictors consider organ function and physiological parameters [5, 6]. During recent years there has been an increasing interest in the relation between body composition and outcome in critical illness [7-9]. Currently, there are predominantly observational data that describe the association between specific body composition phenotypes and outcome in critical illness [10]. However, whether these associations reflect causal relations is largely unknown. So far, little attention is paid to pathophysiological processes that may mediate these associations [11]. Moreover, comparability of studies addressing body composition in critical illness is limited by lack of standardized definitions of deviant body types and by lack of standardized outcome measures [12]. Before body composition can actually become a clinically applicable tool in the assessment of patients being considered for ICU admission or before it can be regarded as a valid therapeutic target, it is important to enhance the understanding of the relation between body composition and outcome in critical illness.

The aim of this thesis was to study epidemiological and methodological aspects of body composition in critically ill patients. Chapter 1 discusses the background of the thesis and the knowledge gaps that were prevalent at the start of this doctoral research. Chapters 2 and 5 provide novel insights in the association between skeletal muscle and clinical outcome (chapter 2) and visceral adipose tissue and clinical outcome (chapter 5) in critically ill patients. Chapters 3 and 4 address methodological aspects of the measurement of muscle loss (chapter 3) and the measurement of visceral obesity (chapter 4).

In chapter 3 we addressed the reliability of computed tomography to quantify muscle loss in critically ill patients. In particular, we investigated the influence of edema formation on muscle area on sequential CT scans in the acute phase of critical illness. In chapter 4, we attempted to contribute to standardization of body composition research by proposing gender specific computed tomography reference values for visceral obesity, based on metabolic risk profiles in the Caucasian population, and in chapter 5 we applied these proposed reference values to study the association between the presence of visceral obesity and hospital mortality in critical illness.

Sarcopenia: a cause or an indicator for higher hospital mortality in critical illness?

Previous research showed that low muscle mass in mixed Intensive Care Unit (ICU) patients is associated with increased mortality [7-9]. The possible causality of this association however is scarcely addressed. Moreover, in general, studies use different definitions of low muscle mass, based on the distribution of muscle mass within the cohorts that were studied.

In chapter 2 we retrospectively analyzed a relatively homogenous group of 155 patients with abdominal sepsis. Skeletal muscle area was assessed using CT scans at the level of vertebra L3. Sarcopenia was defined as a muscle area index below the 5th percentile of the general population [13]. We assessed the association between the presence of sarcopenia and hospital mortality by a univariable analysis, and by multivariable analyses, correcting for age and comorbidities such as chronic renal insufficiency, chronic cardiovascular insufficiency, COPD and cancer.

Univariable analysis revealed that the prevalence of sarcopenia was higher in patients that did not survive until hospital discharge, which is in line with previous findings [7-9]. However, it appeared that this relationship was confounded by the presence of chronic renal insufficiency and cancer, since these were independent risk factors for hospital mortality in patients with abdominal sepsis, whereas sarcopenia was not. We found no association between muscle quality, assessed by muscle radiation attenuation, and hospital mortality. We concluded that in patients with abdominal sepsis, sarcopenia may be a marker of disease instead of a direct cause for a higher hospital mortality in critical illness.

The findings of this study imply that it is important to take factors that are associated with muscle wasting into account in future research. Such potential confounders may also be present in other fields such as oncology. Sugimoto et al found a significant association between sarcopenia and decreased recurrence free survival and overall survival in patients with pancreatic cancer [14]. Although they corrected for tumor size and extent, it remains not fully elucidated whether the association that they observed reflects a causal relation, or whether sarcopenia is a marker of (microscopically) advanced disease [15].

To assess the robustness of findings from retrospective epidemiological research it is important to validate the results in other (prospective) databases [16]. To enable reproducibility and external validation universally applicable reference values are mandatory. We made use of a cut-off value for sarcopenia, derived from healthy kidney donors [13]. We found that this external reference value was a better predictor of hospital mortality than an internal reference

value of the studied cohort. Although this observation further seems to support the use of external reference values, these findings must be validated in other cohorts.

The reliability of the assessment of muscle loss during critical illness

During the acute phase of critical illness, patients suffer from muscle loss [17]. Theoretically, muscle loss can be quantified by sequential imaging using ultrasound [17, 18] or CT scans [19]. We investigated whether sequential CT scans can be used to assess muscle loss during ICU admission. This is highly relevant since this could provide an opportunity to perform retrospective analyses of large cohorts where sequential CT scans are made for clinical purposes. However, in the acute phase of critical illness, patients develop generalized edema, due to capillary leakage [20], which is a feature of for example sepsis and which is further aggravated by the extensive amount of intravenous fluids that are administered to maintain adequate blood pressure [21]. We hypothesized that the formation of edema in tissues and particularly muscle tissue, could hamper assessment of muscle loss using sequential CT-scans.

In chapter 3 we assessed changes in Skeletal Muscle area Index (SMI) using sequential CT scans at the level of vertebra L3 of 77 patients with abdominal sepsis. The amount of edema was rated by two independent researchers and scored as (1) no/low edema, (2) moderate edema and (3) severe edema. The change in edema was calculated between the sequential CT scans. In addition, we assessed radiation attenuation (RA) of the muscle, which is regarded a readout of muscle quality [22], and that can be decreased by both lipid and fluid infiltration. Finally, we studied the association between changes in SMI and RA, edema and disease severity using the maximum Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

This study revealed that SMI declined on average 0.35% per day. However, in 41.6% of the study population we measured an increase of SMI. Physiologically it is not plausible to expect that this observation was due to muscle anabolism during ICU admission, therefore we studied the association between changes in SMI and changes in edema. We found that increased SMI was significantly associated with increased edema formation. Interestingly, the formation of edema was also significantly associated with a higher maximum SOFA score indicating higher disease severity. Muscle RA decreased during critical illness but was not significantly associated with changes in SMI or changes in edema. Since both edema and fat infiltration may affect muscle RA, their separate effects on muscle quality are difficult to distinguish.

In conclusion, we found that the assessment of muscle loss during critical illness using computed tomography scans is hampered by the formation of edema. Edema in critical illness

leads to overestimation of muscle area measured using CT scans and is associated with a higher SOFA score indicating a higher disease severity. This implies that researchers must be aware of this phenomenon and be careful with the interpretation of the results when using abdominal CT scans to assess changes in muscle mass and quality. Although edema formation does not play a role in non-acute settings such as in cancer cachexia, the relative difference in muscle mass between sequential CT scans may be limited, even in patients with cancer cachexia [23]. It may be interesting to establish the margin of error of sequential measurements of muscle mass using CT scans to identify the precision error or least significant change between sequential CT scans. The use of sequential ultrasound studies to quantify muscle loss in critical illness also yields a substantial number of patients with apparent muscle growth [24]. Whether this is due to fluid accumulation or due to the inherent reproducibility of this operator dependent imaging modality remains to be determined.

Reference values for visceral obesity using Computed Tomography

Visceral obesity is associated with the metabolic syndrome and an increased risk for morbidity and mortality [25]. However, in apparent contrast, there is also research that indicates that septic patients with a higher BMI have a better survival than patients with a normal BMI [26]. However, this observation that has been referred to as “the obesity paradox” is not uniformly reproduced in subsequent studies and its existence is subject to debate [27]. It has been argued that some of the discrepant conclusions of studies is due to the use of BMI to define obesity. However, there may be a discrepancy between BMI and visceral fat mass, particularly in men [28]. Given the association between visceral obesity and the metabolic syndrome we hypothesized that visceral obesity rather than BMI affects outcome following critical illness. However, as outlined above, we consider it desirable to use external reference values in body composition research in critically ill patients. At the time of study design, such reference values were not at hand. Therefore, we aimed to develop gender specific cut-off values of visceral adipose tissue that are associated with an increased metabolic risk.

In chapter 4 we describe the development of gender specific reference values for visceral obesity in a Caucasian population. Visceral adipose tissue area indices (VATI) at the level of L3 were analyzed using CT scans of 416 healthy kidney donor candidates. We used the prescription of antihypertensive drugs and/or statins as a readout for increased metabolic risk. Using Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, gender specific cut-off values for VATI to identify people with an increased metabolic risk with a sensitivity $\geq 80\%$ was calculated. To compare the capability of VATI to predict metabolic risk with that of Body Mass Index (BMI),

additional ROC analyses were performed using BMI as discrimination threshold. The area under the curve of the ROC analysis (AUC) was used as measure for overall prediction quality.

This study revealed that a VATI of $\geq 38.7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for males and $\geq 24.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for females indicated an increased metabolic risk and can be used as a reference value for visceral obesity on computed tomography scans. This study also showed that visceral adipose tissue is a better predictor for metabolic risk than BMI for both genders. However, further validation in other cohorts, for example including patients with diabetes and other (inter)national Caucasian cohorts is needed.

The influence of visceral obesity on hospital mortality in critical illness

As described before, we hypothesized that visceral obesity, rather than BMI is associated with clinical outcome in critical illness. Therefore, in chapter 5 we investigated the association of both visceral obesity and BMI with 90 day mortality. In a cohort of 555 mixed critically ill patients, we measured visceral adipose tissue using Computed Tomography scans on the level of vertebra L3. We used reference values from an otherwise healthy Caucasian cohort to determine the presence or absence of visceral obesity and defined BMI categories according to the definition of the World Health Organization. We investigated the effect of visceral obesity on mortality during 90 days following ICU admission using logistic regression analysis. Odds ratios were adjusted for factors that may influence mortality such as age, gender, disease severity using APACHE II score, the presence of sarcopenia and muscle quality. For the assessment of the association between BMI and mortality we used the same variables.

We found a prevalence of visceral obesity of 48% in all patients with a similar distribution amongst males and females. There was no significant association between visceral obesity and mortality in the present cohort. After correction for possible confounders, the odds ratio for 90-day mortality showed even a non-significant association towards a better outcome. This non-significant association towards a better outcome was also seen in patients with overweight or obesity compared to patients with a normal weight.

We concluded that both the presence or absence of visceral obesity measured using CT scans and defined using sex specific reference values of the general population as BMI was not associated with increased mortality in critical illness. However, given the non-significant trend towards better outcome in patients with visceral obesity, these results do not fully exclude the existence of the obesity paradox. It therefore seems indicated to explore the association

between visceral obesity and clinical outcome in critical illness in more well-defined or even prospective cohorts.

Conclusion and future research

Outcome prediction in critical illness is a holy grail and reliable prediction instruments may help during consideration of an ICU admission of high-risk patients and in advance care planning. Unfortunately, the predictive value of currently available prediction tools is limited and frequently patients are given the benefit of the doubt, which results in futile ICU admissions in more than 60% of the patients that are considered to be at “high risk” [29].

Body composition, particularly sarcopenia is associated with poor outcome, although the causality is uncertain. Moreover, traditional physiological scoring systems such as APACHE and SOFA are still unsurpassed in predictive power.

There is currently increasing recognition of the power of artificial intelligence and machine learning to develop decision support tools that predict the clinical course after ICU admission. Particularly tools that assess “discharge readiness” are clinically tested [30]. It is to be expected that in the future such decision support tools may be developed that also can predict the adverse outcome of an ICU admission with acceptable reliability. To be able to take body composition into account in the development of these tools it is important to create a large body of high quality and comparable data on the association of body composition and outcome. To this end it is important to use standardized grouping definitions and outcome measures in future research. In addition, this facilitates the comparability of studies and helps to increase the understanding of mechanisms underlying the association between specific body types and clinical outcome.

References

1. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, Fowler CS, Byrum D, Miles WS, Bailey H, Sprung CL: ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* 2016, 44:1553-1602.
2. Herridge MS: Fifty Years of Research in ARDS. Long-Term Follow-up after Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights for Managing Medical Complexity after Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2017, 196:1380-1384.
3. van Gassel RJJ, Bels J, Remij L, van Bussel BCT, Posthuma R, Gietema HA, Verbunt J, van der Horst ICC, Olde Damink SWM, van Santen S, van de Poll MCG: Functional Outcomes and Their Association With Physical Performance in Mechanically Ventilated Coronavirus Disease 2019 Survivors at 3 Months Following Hospital Discharge: A Cohort Study. *Crit Care Med* 2021, 49:1726-1738.
4. Kuijper K (2021, May 7), Zorgwijzer, Dit zijn de kosten van opname en behandeling in het ziekenhuis [<https://www.zorgwijzer.nl/zorgverzekering-2022/dit-zijn-de-kosten-van-opname-en-behandeling-in-het-ziekenhuis>]
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-829.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22:707-710.
7. Giani M, Rezoagli E, Grassi A, Porta M, Riva L, Famularo S, Barbaro A, Bernasconi D, Ippolito D, Bellani G, et al: Low skeletal muscle index and myosteatorosis as predictors of mortality in critically ill surgical patients. *Nutrition* 2022, 101:111687.
8. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, Bulger E, Kozar RA, Nutrition, Rehabilitation Investigators C: Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care* 2013, 17:R206.
9. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, Beishuizen A: Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014, 18:R12.
10. Mundi MS, Patel JJ, Martindale R: Body Composition Technology: Implications for the ICU. *Nutr Clin Pract* 2019, 34:48-58.
11. Kanova M, Kohout P: Molecular Mechanisms Underlying Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022, 23.
12. Davies TW, van Gassel RJJ, van de Poll M, Gunst J, Casaer MP, Christopher KB, Preiser JC, Hill A, Gundogan K, Reintam-Blaser A, et al: Core outcome measures for clinical effectiveness trials of nutritional and metabolic interventions in critical illness: an international modified Delphi consensus study evaluation (CONCISE). *Crit Care* 2022, 26:240.
13. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Nurmohamed SA, van der Pant K, Blauwhoff-Buskermolen S, Wierdsma NJ: Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr* 2018, 72:288-296.

14. Sugimoto M, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ, Smoot RL, Chari ST, Moynagh MR, Petersen GM, Carter RE, Takahashi N: Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018, 22:831-839.
15. Choi MH, Yoon SB: Sarcopenia in pancreatic cancer: Effect on patient outcomes. *World J Gastrointest Oncol* 2022, 14:2302-2312.
16. Meijs DAM, van Kuijk SMJ, Wynants L, Stessel B, Mehagnoul-Schipper J, Hana A, Scheeren CIE, Bergmans D, Bickenbach J, Vander Laenen M, et al: Predicting COVID-19 prognosis in the ICU remained challenging: external validation in a multinational regional cohort. *J Clin Epidemiol* 2022, 152:257-268.
17. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, et al: Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama* 2013, 310:1591-1600.
18. van Ruijven IM, Stapel SN, Molinger J, Weijs PJM: Monitoring muscle mass using ultrasound: a key role in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2021, 27:354-360.
19. Kuwada K, Kikuchi S, Kuroda S, Yoshida R, Takagi K, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Umeda Y, Fujiwara T: Survival Impact of Postoperative Skeletal Muscle Loss in Gastric Cancer Patients Who Underwent Gastrectomy. *Anticancer Res* 2023, 43:223-230.
20. Pape T, Idowu TO, Etzrodt VM, Stahl K, Seeliger B, Haller H, David S: Modulation of the Permeability-Inducing Factor Angiopoietin-2 Through Bifonazole in Systemic Inflammation. *Shock* 2021, 56:1049-1056.
21. National Heart L, Blood Institute P, Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials N, Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, et al: Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023, 388:499-510.
22. West MA, van Dijk DPJ, Gleadowe F, Reeves T, Primrose JN, Abu Hilal M, Edwards MR, Jack S, Rensen SSS, Grocott MPW, et al: Myosteatosis is associated with poor physical fitness in patients undergoing hepatopancreatobiliary surgery. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019, 10:860-871.
23. Ubachs J, Koole SN, Lahaye M, Fabris C, Bruijs L, Schagen van Leeuwen J, Schreuder HWR, Hermans RH, de Hingh IH, van der Velden J, et al: No influence of sarcopenia on survival of ovarian cancer patients in a prospective validation study. *Gynecol Oncol* 2020, 159:706-711.
24. Hrdy O, Vrbica K, Kovar M, Korbicka T, Stepanova R, Gal R: Incidence of muscle wasting in the critically ill: a prospective observational cohort study. *Sci Rep* 2023, 13:742.
25. Cho YH, Lee Y, Choi JI, Lee SR, Lee SY: Biomarkers in metabolic syndrome. *Adv Clin Chem* 2022, 111:101-156.
26. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN: The obesity paradox. *Crit Care Clin* 2010, 26:583-596.
27. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M: Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. *Curr Obes Rep* 2020, 9:231-244.
28. Michel S, Linder N, Linder A, Eggebrecht T, Schaudinn A, Blüher M, Dietrich A, Denecke T, Busse H: Anthropometric estimators of abdominal fat volume in adults with overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2023.
29. Nationale Intensive Care Evaluatie (2019, june), Jaarboek 2018 [<https://www.stichting-nice.nl/doc/jaarboek-2018-web.pdf>]
30. McWilliams CJ, Lawson DJ, Santos-Rodriguez R, Gilchrist ID, Champneys A, Gould TH, Thomas MJ, Bourdeaux CP: Towards a decision support tool for intensive care discharge: machine learning algorithm development using electronic healthcare data from MIMIC-III and Bristol, UK. *BMJ Open* 2019, 9:e025925.

7

Samenvatting en algemene discussie

Samenvatting en algemene discussie

De meeste patiënten op de Intensive Care lijden aan een levensbedreigende functiestoornis van een of meer vitale organen [1]. Een IC-opname kan zowel op korte als op lange termijn een grote impact hebben op de fysieke, cognitieve en mentale gesteldheid van patiënten en hun naasten [2, 3]. Omdat de onzekerheid over de prognose stress veroorzaakt en vanwege de grote maatschappelijke impact van vergeefse IC opnames [4] is er behoefte aan een methode om de prognose van ernstig zieke patiënten betrouwbaar te kunnen voorspellen. Traditionele risico voorspellers zijn gebaseerd op orgaanfunctie en fysiologische parameters [5, 6]. De afgelopen jaren komt er echter steeds meer belangstelling voor de relatie tussen lichaamssamenstelling en uitkomst bij kritiek zieke patiënten [7-9]. Op dit moment zijn er vooral observationele data beschikbaar die de associatie tussen lichaamstype en uitkomst in kritieke ziekte beschrijven [10], het is echter grotendeels onbekend of deze associaties causale verbanden weergeven. Tot nu toe is er weinig aandacht besteed aan de pathofysiologische processen die deze associaties beïnvloeden [11], bovendien is de vergelijkbaarheid van studies naar lichaamssamenstelling in kritieke ziekte beperkt. Dit komt doordat er geen gestandaardiseerde definities zijn gebruikt van afwijkende lichaamstypes en doordat gestandaardiseerde uitkomstmaten ontbreken [12]. Voordat lichaamssamenstelling eventueel in de kliniek gebruikt kan worden om te beoordelen of patiënten in aanmerking komen voor IC opname, of voordat het gebruikt kan worden als therapeutisch doel, is het belangrijk dat er meer kennis komt over de relatie tussen lichaamssamenstelling en uitkomst bij IC patiënten.

Het doel van dit proefschrift was het bestuderen van epidemiologische en methodologische aspecten van lichaamssamenstelling bij ernstig zieke patiënten. In hoofdstuk 1 wordt de achtergrond van het proefschrift besproken en de kennis lacunes die er waren ten tijde van de start van dit promotieonderzoek. Hoofdstuk 2 en 5 bieden nieuwe inzichten in de associatie tussen skeletspierweefsel en klinische uitkomst (hoofdstuk 2) en de associatie tussen visceraal vetweefsel en klinische uitkomst (hoofdstuk 5) in kritiek zieke patiënten. Hoofdstuk 3 en 4 bespreken methodologische aspecten van het meten van spierverlies (hoofdstuk 3) en het meten van viscerale obesitas (hoofdstuk 4).

Hoofdstuk 3 richt zich op de betrouwbaarheid van Computed Tomography (CT) scans voor het kwantificeren van spierverlies in kritiek zieke patiënten. Hierbij hebben wij met name de invloed van oedeemvorming op het meten van spieroppervlakte met behulp van opeenvolgende CT scans in de acute fase van kritieke ziekte onderzocht. In hoofdstuk 4 hebben we getracht bij te dragen aan standaardisatie van onderzoek naar lichaamssamenstelling door geslacht

specifieke referentiewaarden voor viscerale obesitas gemeten met CT scans voor te stellen, gebaseerd op metabole risicoprofielen in de westerse populatie. In hoofdstuk 5 hebben we deze voorgestelde referentiewaarden gebruikt om de associatie tussen viscerale obesitas en ziekenhuissterfte bij intensive care patiënten te onderzoeken.

Sarcopenie: een oorzaak of een indicator voor hogere ziekenhuissterfte bij kritiek zieke patiënten?

Eerder onderzoek laat zien dat een lage spiermassa in een heterogene groep Intensive Care patiënten is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. [7-9]. De mogelijke causaliteit van deze associatie is echter nauwelijks onderzocht. Bovendien worden in studies verschillende definities van een lage spiermassa gebruikt, gebaseerd op de verdeling van spiermassa binnen het onderzochte cohort.

In hoofdstuk 2 hebben we een relatief homogene groep van 155 patiënten met abdominale sepsis retrospectief geanalyseerd. De spieroppervlakte werd gemeten door middel van CT scans ter hoogte van wervel L3. De spieroppervlakte werd gecorrigeerd voor lichaamslengte door de oppervlakte te delen door de lichaamslengte (Skeletal Muscle Index, SMI). Sarcopenie werd gedefinieerd als een SMI onder het 5e percentiel van de algemene bevolking [13]. We onderzochten de associatie tussen sarcopenie en ziekenhuissterfte door middel van univariabele en multivariabele analyses, waarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd en comorbiditeiten die gepaard gaan met spierverlies zoals chronische nierinsufficiëntie, chronische cardiovasculaire insufficiëntie, COPD en kanker.

Univariabele analyse liet zien dat de prevalentie van sarcopenie hoger was in patiënten die niet overleefden tot ziekenhuisontslag, wat overeenkomt met eerdere bevindingen [7-9]. Echter, het bleek dat deze associatie werd beïnvloed door de aanwezigheid van chronische nierinsufficiëntie en kanker. Dit waren onafhankelijke risicofactoren voor ziekenhuissterfte bij patiënten met abdominale sepsis, terwijl sarcopenie dat niet was. We vonden geen associatie tussen spierkwaliteit, gemeten door middel van de radiation attenuation (RA), en ziekenhuismortaliteit. We concludeerden dat bij patiënten met abdominale sepsis sarcopenie waarschijnlijk een marker is voor ziekte in plaats van een directe oorzaak voor een hogere ziekenhuissterfte.

De bevindingen in dit onderzoek benadrukken dat het in toekomstig onderzoek belangrijk is om rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met spierverlies. Dergelijke factoren kunnen ook aanwezig zijn bij onderzoek in andere vakgebieden, zoals bij de oncologie.

Sugimoto et al vonden een significante associatie tussen sarcopenie en een verminderd recidief vrije en totale overleving bij patiënten met een pancreascarcinoom. [14]. Hoewel er gecorrigeerd werd voor tumorgrootte en -uitbreiding, is het niet duidelijk of deze gevonden associatie een oorzakelijk verband weergeeft, of dat de sarcopenie een marker was van (microscopisch) gevorderde ziekte [15].

Het is belangrijk om de robuustheid van de resultaten uit retrospectief epidemiologisch onderzoek te evalueren in andere (prospectieve) databases [16]. Om reproduceerbaarheid en externe validatie mogelijk te maken zijn universeel toepasbare referentiewaarden noodzakelijk. Wij hebben gebruikt gemaakt van een afkapwaarde voor sarcopenie, welke bepaald is bij gezonde, levende nierdonoren [13]. We vonden dat deze externe referentiewaarde een betere voorspeller was voor ziekenhuismortaliteit dan een interne referentiewaarde uit het bestudeerde cohort. Hoewel deze observatie het gebruik van externe referentiewaarden lijkt te ondersteunen, dienen deze bevindingen nog wel in andere cohorten gevalideerd te worden.

De betrouwbaarheid van het meten van spierverlies tijdens kritieke ziekte

Tijdens de acute fase van kritieke ziekte lijden patiënten aan spierverlies [17]. In theorie kan spierverlies worden gekwantificeerd door sequentiële beeldvorming met behulp van echografie [17, 18] of CT-scans [19]. We hebben onderzocht of opeenvolgende CT scans gebruikt kunnen worden om spierverlies tijdens IC opname te meten. Dit is belangrijk omdat dit een mogelijkheid zou kunnen bieden om retrospectieve analyses van grote cohorten te verrichten waarbij sequentiële CT scans zijn gemaakt voor klinische doeleinden. Echter, in de acute fase van kritieke ziekte ontwikkelen patiënten gegeneraliseerd oedeem wat wordt veroorzaakt door capillaire lekkage [20]. Capillaire lekkage is een kenmerk van bijvoorbeeld sepsis en wordt verergerd door de grote hoeveelheid intraveneuze vloeistoffen die worden toegediend om een adequate bloeddruk te behouden [21]. Onze hypothese was dat oedeemvorming in weefsels en in het bijzonder spierweefsel, het meten van spierverlies door middel van sequentiële CT scans beïnvloedt.

In hoofdstuk 3 hebben we veranderingen in de SMI onderzocht met behulp van sequentiële CT scans ter hoogte van wervel L3 bij 77 patiënten met abdominale sepsis. De hoeveelheid oedeem werd beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers en gescoord als (1) geen/minimaal oedeem, (2) matig oedeem en (3) ernstig oedeem en de verandering in oedeem tussen de sequentiële CT scans werd berekend. Daarnaast hebben we de radiation attenuation van spieren onderzocht wat wordt beschouwd als maat voor de spierkwaliteit [22]. De radiation attenuation kan dalen door zowel vet- als vloeistofinfiltratie in de weefsels. Tot slot

bestudeerden we de associatie tussen veranderingen in SMI en radiation attenuation, oedeem en ziekte ernst met behulp van de maximale Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-score.

Dit onderzoek liet zien dat SMI gemiddeld met 0.35% afnam. Echter, in 41.6% van de populatie werd een toename van SMI gemeten. Omdat het fysiologisch gezien zeer onwaarschijnlijk is dat deze observatie het gevolg was van spieranabolisme tijdens IC opname, hebben we de associatie tussen veranderingen in SMI en veranderingen in oedeem bestudeerd. We vonden dat een toename van SMI significant geassocieerd was met verhoogde oedeemvorming. Het was opvallend dat de vorming van oedeem ook significant geassocieerd was met een hogere maximale SOFA-score, wat wijst op ernstigere ziekte. De skeletspier radiation attenuation nam af tijdens kritieke ziekte, maar was niet significant geassocieerd met veranderingen in SMI of veranderingen in oedeem. Aangezien zowel oedeem als vetinfiltratie skeletspier radiation attenuation kunnen beïnvloeden, zijn de afzonderlijke effecten van deze factoren op de gemeten spierkwaliteit moeilijk te onderscheiden.

Concluderend vonden we dat het meten van spierverlies met behulp van CT scans tijdens kritieke ziekte beïnvloed wordt door de vorming van oedeem. Oedeem tijdens kritieke ziekte leidt tot een overschatting van de spieroppervlakte gemeten met CT-scans. De toename van oedeem was geassocieerd met een hogere SOFA-score, wat wijst op een hogere ziekte-ernst. Onderzoekers moeten zich bewust zijn van dit fenomeen en voorzichtig zijn bij de interpretatie van de resultaten wanneer abdominale CT scans gebruikt worden om veranderingen in spiermassa en spierkwaliteit te onderzoeken.

In niet acute situaties zoals bij kanker waar oedeemvorming geen rol speelt kan het relatieve verschil in spiermassa tussen opeenvolgende CT scans beperkt zijn [23]. De daadwerkelijke nauwkeurigheid van de meting van spieroppervlakte met CT-scans is nog niet vastgesteld. Om de betrouwbaarheid van de metingen van dergelijke kleine verschillen te kunnen bepalen, zou het interessant zijn om de foutmarge te onderzoeken. Het gebruik van sequentiële echografie om spierverlies tijdens kritieke ziekte te kwantificeren laat ook een aanzienlijk aantal patiënten zien met spiertoename [24]. Of dit wordt veroorzaakt door oedeemvorming of door verminderde reproduceerbaarheid bij deze onderzoeker afhankelijke techniek moet verder worden onderzocht.

Referentiewaarden voor het bepalen van viscerale obesitas met behulp van CT scans

Viscerale obesitas wordt geassocieerd met het metabool syndroom en een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit [25]. Echter, er is ook onderzoek dat laat zien dat septische patiënten met een hogere BMI een betere overleving hebben dan patiënten met een normale BMI [26]. Deze observatie wordt ook wel “de obesitas paradox” genoemd. Gezien dit niet eenduidig in latere studies gereproduceerd kan worden blijft het bestaan ervan een onderwerp van discussie [27]. Mogelijk worden deze tegenstrijdige conclusies veroorzaakt doordat er gebruik is gemaakt van BMI om obesitas te definiëren. Er kan echter, vooral bij mannen, een discrepantie zijn tussen BMI en de hoeveelheid visceraal vet [28]. Aangezien met name viscerale obesitas is geassocieerd met het metabool syndroom was onze hypothese dat met name viscerale obesitas in plaats van BMI de uitkomst bij ernstig zieke patiënten bepaald. Zoals hierboven beschreven is het belangrijk om externe referentiewaarden gebruiken in onderzoek naar lichaamssamenstelling bij intensive care patiënten. Deze referentiewaarden waren echter niet beschikbaar. Daarom was ons doel om genderspecifieke afkapwaarden te maken voor visceraal vetweefsel gebaseerd op een verhoogd metabool risico.

In hoofdstuk 4 hebben we genderspecifieke referentie waarden voor viscerale obesitas in een westerse populatie onderzocht. De oppervlakte index van de hoeveelheid visceraal vetweefsel (VATI) op het niveau van wervel L3 werd geanalyseerd met behulp van CT-scans van 416 gezonde potentiële levende nierdonoren. Hierbij werden het gebruik van antihypertensiva en/of statines als indicatie voor een verhoogd metabool risico gebruikt. Met behulp van Receiver Operation Characteristic (ROC) curves werden met een sensitiviteit van $\geq 80\%$ geslachtsspecifieke afkapwaarden voor VATI voor een verhoogd metabool risico bepaald. Daarnaast werden er aanvullende ROC-analyses uitgevoerd met Body Mass Index (BMI) om het voorspellend vermogen van VATI met BMI op het metabool risico te vergelijken. De oppervlakte onder de curve (AUC) van de ROC analyse werd gebruik als maat voor de kwaliteit van de voorspelling.

In dit onderzoek kwam naar voren dat een VATI waarde van $\geq 38,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor mannen en $\geq 24,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor vrouwen wijst op een verhoogd metabool risico en kan worden gebruikt als referentiewaarde voor het bepalen van viscerale obesitas op CT scans. Dit onderzoek liet ook zien dat voor zowel mannen als vrouwen viscerale obesitas een betere voorspeller is voor metabool risico dan BMI. Het is echter belangrijk om deze referentiewaarden in andere cohorten te valideren zoals bijvoorbeeld bij patiënten met diabetes en andere (inter)nationale westerse cohorten.

De invloed van viscerale obesitas op ziekenhuissterfte bij ernstig zieke patiënten

Zoals hierboven beschreven veronderstelden wij dat viscerale obesitas in plaats van BMI geassocieerd is met klinische uitkomst bij intensive care patiënten. Daarom hebben wij in hoofdstuk 5 de associatie tussen zowel viscerale obesitas als BMI op 90 dagen mortaliteit onderzocht. In een heterogeen cohort van 555 intensive care patiënten hebben we visceraal vet gemeten met behulp van CT scans ter hoogte van wervel L3. Om de aanwezigheid van viscerale obesitas te bepalen hebben wij referentiewaarden gebruikt van een gezond westers cohort en voor BMI hebben we gebruik gemaakt van de BMI categorieën van de wereld gezondheid organisatie. Het effect van viscerale obesitas op mortaliteit gedurende de eerste 90 dagen vanaf IC opname hebben we onderzocht door middel van logistische regressie analyse. Odds ratio's werden gecorrigeerd voor factoren die mortaliteit kunnen beïnvloeden zoals leeftijd, geslacht, ernst van ziekte volgens de APACHE II score, de aanwezigheid van sarcopenie en spierkwaliteit. Om de associatie tussen BMI en mortaliteit te onderzoeken werden dezelfde variabelen gebruikt.

In het onderzochte cohort vonden we een prevalentie van viscerale obesitas van 48%, waarbij de verdeling tussen mannen en vrouwen gelijk was. Er was geen significante associatie tussen viscerale obesitas en mortaliteit in het huidige cohort. Na correctie voor mogelijke beïnvloedende factoren liet de odds ratio voor 90 dagen mortaliteit zelfs een niet significante associatie tussen obesitas en klinische uitkomst zien. Deze niet significante associatie met een betere uitkomst werd ook waargenomen bij patiënten met overgewicht of obesitas vergeleken met patiënten met een normaal gewicht.

Hieruit kunnen we concluderen dat zowel de aanwezigheid als afwezigheid van viscerale obesitas, gemeten met CT scans en gedefinieerd volgens geslacht specifieke referentiewaarden uit de algemene populatie, als BMI niet waren geassocieerd met verhoogde mortaliteit bij kritiek zieke patiënten. Echter, gezien de niet significante trend naar betere uitkomst bij patiënten met viscerale obesitas, kan het bestaan van de obesitas paradox niet worden uitgesloten. Daarom is het belangrijk om de associatie tussen viscerale obesitas en klinische uitkomst bij kritiek zieke patiënten verder te onderzoeken in meer gedefinieerde of prospectieve cohorten.

Conclusie en toekomstig onderzoek

Het voorspellen van de uitkomst bij IC patiënten is zeer belangrijk en betrouwbare middelen om dit te voorspellen kunnen helpen bij de overwegingen om hoog risico patiënten wel of niet op de IC op te nemen en in het maken van beleidsbeperkende afspraken. Helaas is de voorspellende waarde van de momenteel beschikbare middelen beperkt. Vaak wordt patiënten

het voordeel van de twijfel gegeven wat ervoor zorgt dat in meer dan 60% van de opgenomen high risk patiënten IC opname tevergeefs is [29].

Lichaamssamenstelling en in het bijzonder sarcopenie is geassocieerd met slechte uitkomsten, echter de oorzaak hiervan is niet geheel bekend. Daarnaast zijn traditionele fysiologische scores zoals de APACHE en SOFA score nog niet overtroffen in voorspellende waarde.

Momenteel is er steeds meer belangstelling om met behulp van kunstmatige intelligentie en machine learning tools te ontwikkelen die kunnen helpen met het voorspellen van het klinisch beloop na IC opname en daarmee te helpen met het maken van beslissingen. Met name hulpmiddelen die beoordelen of patiënten klaar zijn voor ontslag, zijn klinisch getest [30]. Het is de verwachting dat er in de toekomst tools ontwikkeld worden die een ongunstige uitkomst van IC opname betrouwbaar kunnen voorspellen. Om lichaamssamenstelling mee te nemen in de ontwikkeling van deze tools is het belangrijk om een grote hoeveelheid hoogwaardige data over de associatie tussen lichaamssamenstelling en uitkomst te verzamelen. Daarom is het belangrijk om in toekomstig onderzoek gestandaardiseerde definities en uitkomstmaten te gebruiken. Bovendien vergroot dit de vergelijkbaarheid van onderzoeken en helpt het om de mechanismen die ten grondslag liggen aan de associatie tussen specifieke lichaamstypes en klinische uitkomst beter te begrijpen.

References

1. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, Fowler CS, Byrum D, Miles WS, Bailey H, Sprung CL: ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* 2016, 44:1553-1602.
2. Herridge MS: Fifty Years of Research in ARDS. Long-Term Follow-up after Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights for Managing Medical Complexity after Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2017, 196:1380-1384.
3. van Gassel RJJ, Bels J, Remij L, van Bussel BCT, Posthuma R, Gietema HA, Verbunt J, van der Horst ICC, Olde Damink SWM, van Santen S, van de Poll MCG: Functional Outcomes and Their Association With Physical Performance in Mechanically Ventilated Coronavirus Disease 2019 Survivors at 3 Months Following Hospital Discharge: A Cohort Study. *Crit Care Med* 2021, 49:1726-1738.
4. Kuijper K (2021, May 7). Zorgwijzer, Dit zijn de kosten van opname en behandeling in het ziekenhuis [<https://www.zorgwijzer.nl/zorgverzekering-2022/dit-zijn-de-kosten-van-opname-en-behandeling-in-het-ziekenhuis>]
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-829.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22:707-710.
7. Giani M, Rezoagli E, Grassi A, Porta M, Riva L, Famularo S, Barbaro A, Bernasconi D, Ippolito D, Bellani G, et al: Low skeletal muscle index and myosteatosis as predictors of mortality in critically ill surgical patients. *Nutrition* 2022, 101:111687.
8. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, Bulger E, Kozar RA, Nutrition, Rehabilitation Investigators C: Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care* 2013, 17:R206.
9. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, Beishuizen A: Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014, 18:R12.
10. Mundi MS, Patel JJ, Martindale R: Body Composition Technology: Implications for the ICU. *Nutr Clin Pract* 2019, 34:48-58.
11. Kanova M, Kohout P: Molecular Mechanisms Underlying Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Sarcopenia. *Int J Mol Sci* 2022, 23.
12. Davies TW, van Gassel RJJ, van de Poll M, Gunst J, Casaer MP, Christopher KB, Preiser JC, Hill A, Gundogan K, Reintam-Blaser A, et al: Core outcome measures for clinical effectiveness trials of nutritional and metabolic interventions in critical illness: an international modified Delphi consensus study evaluation (CONCISE). *Crit Care* 2022, 26:240.
13. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Nurmohamed SA, van der Pant K, Blauwhoff-Buskermolen S, Wierdsma NJ: Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on Computed Tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr* 2018, 72:288-296.

14. Sugimoto M, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ, Smoot RL, Chari ST, Moynagh MR, Petersen GM, Carter RE, Takahashi N: Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2018, 22:831-839.
15. Choi MH, Yoon SB: Sarcopenia in pancreatic cancer: Effect on patient outcomes. *World J Gastrointest Oncol* 2022, 14:2302-2312.
16. Meijjs DAM, van Kuijk SMJ, Wynants L, Stessel B, Mehagnoul-Schipper J, Hana A, Scheeren CIE, Bergmans D, Bickenbach J, Vander Laenen M, et al: Predicting COVID-19 prognosis in the ICU remained challenging: external validation in a multinational regional cohort. *J Clin Epidemiol* 2022, 152:257-268.
17. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, et al: Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama* 2013, 310:1591-1600.
18. van Ruijven IM, Stapel SN, Molinger J, Weijs PJM: Monitoring muscle mass using ultrasound: a key role in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2021, 27:354-360.
19. Kuwada K, Kikuchi S, Kuroda S, Yoshida R, Takagi K, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Umeda Y, Fujiwara T: Survival Impact of Postoperative Skeletal Muscle Loss in Gastric Cancer Patients Who Underwent Gastrectomy. *Anticancer Res* 2023, 43:223-230.
20. Pape T, Idowu TO, Etzrodt VM, Stahl K, Seeliger B, Haller H, David S: Modulation of the Permeability-Inducing Factor Angiopoietin-2 Through Bifonazole in Systemic Inflammation. *Shock* 2021, 56:1049-1056.
21. National Heart L, Blood Institute P, Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials N, Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, et al: Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023, 388:499-510.
22. West MA, van Dijk DPJ, Gleadowe F, Reeves T, Primrose JN, Abu Hilal M, Edwards MR, Jack S, Rensen SSS, Grocott MPW, et al: Myosteatosis is associated with poor physical fitness in patients undergoing hepatopancreatobiliary surgery. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019, 10:860-871.
23. Ubachs J, Koole SN, Lahaye M, Fabris C, Bruijs L, Schagen van Leeuwen J, Schreuder HWR, Hermans RH, de Hingh IH, van der Velden J, et al: No influence of sarcopenia on survival of ovarian cancer patients in a prospective validation study. *Gynecol Oncol* 2020, 159:706-711.
24. Hrdy O, Vrbica K, Kovar M, Korbicka T, Stepanova R, Gal R: Incidence of muscle wasting in the critically ill: a prospective observational cohort study. *Sci Rep* 2023, 13:742.
25. Cho YH, Lee Y, Choi JI, Lee SR, Lee SY: Biomarkers in metabolic syndrome. *Adv Clin Chem* 2022, 111:101-156.
26. Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN: The obesity paradox. *Crit Care Clin* 2010, 26:583-596.
27. Karampela I, Chrysanthopoulou E, Christodoulatos GS, Dalamaga M: Is There an Obesity Paradox in Critical Illness? Epidemiologic and Metabolic Considerations. *Curr Obes Rep* 2020, 9:231-244.
28. Michel S, Linder N, Linder A, Eggebrecht T, Schaudinn A, Blüher M, Dietrich A, Denecke T, Busse H: Anthropometric estimators of abdominal fat volume in adults with overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2023.
29. Nationale Intensive Care Evaluatie (2019, june), Jaarboek 2018 [<https://www.stichting-nice.nl/doc/jaarboek-2018-web.pdf>]
30. McWilliams CJ, Lawson DJ, Santos-Rodriguez R, Gilchrist ID, Champneys A, Gould TH, Thomas MJ, Bourdeaux CP: Towards a decision support tool for intensive care discharge: machine learning algorithm development using electronic healthcare data from MIMIC-III and Bristol, UK. *BMJ Open* 2019, 9:e025925.

