

## Nutrizione Artificiale nella insufficienza epatica

### Premessa

La malnutrizione è una complicanza che può essere osservata nei soggetti con insufficienza epatica cronica e nei pazienti candidati a trapianto di fegato. Come è noto essa rappresenta un fattore prognostico capace di influire negativamente sull'outcome di questi pazienti sia in termini di sopravvivenza che in termini di incidenza di complicanze soprattutto nel periodo post-operatorio. Numerosi studi hanno, infatti, tentato di quantificare, quanto e come, le alterazioni dello stato nutrizionale possano influenzare il decorso clinico del paziente con insufficienza epatica e di quello sottoposto a trapianto di fegato e quale sia il trattamento nutrizionale più idoneo in questi malati.

### Insufficienza epatica cronica

*Valutazione dello stato nutrizionale.* La malnutrizione complica la storia clinica dei pazienti con insufficienza epatica cronica (1-4). In letteratura la prevalenza di malnutrizione nei pazienti con epatopatia è riportata con percentuali variabili dal 18 al 60% (3-6) in dipendenza dello stadio e dell'eziologia della malattia e/o della sensibilità delle tecniche utilizzate per rilevare la malnutrizione. Le tecniche comunemente utilizzate per fare la diagnosi di malnutrizione presentano, soprattutto nel malato con cirrosi epatica scompensata, notevoli problemi: i parametri biochimici (albumina e prealbumina, transferrina, indice creatinina-altezza, ecc.) più che rappresentare un indice di malnutrizione sono influenzati dall'insufficienza epatica o renale, mentre i parametri antropometrici, come il peso corporeo e gli indici di massa magra e grassa possono essere fortemente invalidati dalla ritenzione idrica (7, 8). Questa limitazione interessa anche l'impedenziometria (9-12). Alcuni dati della letteratura (3, 4) suggeriscono che la valutazione nutrizionale del paziente cirrotico in ambito clinico possa essere meglio ottenuta utilizzando i parametri antropometrici distrettuali quali: i) l'area muscolare (MAMA); ii) l'area grassa (MAFA) del braccio non dominante. Valori della MAMA e della MAFA del braccio inferiori al 5° percentile di una popolazione di riferimento possono essere considerati il cut-off per l'identificazione dei pazienti gravemente malnutriti.

*Eziologia della malnutrizione.* La malnutrizione nei pazienti affetti da cirrosi epatica riconosce una patogenesi multifattoriale, non ancora chiaramente definita nei suoi complessi meccanismi fisiopatologici. Tra i possibili cofattori, ricordiamo: un inadeguato introito di alimenti, determinato da varie cause quali modificazioni del gusto (13-15), riduzione dell'appetito o anoressia vera e propria ed assunzione di diete poco appetibili come la dieta iposodica in caso di ascite; uno stato di significativo malassorbimento (16) specie se l'epatopatia è di origine alcolica e se è presente una patologia pancreatica concomitante; l'effetto di farmaci come la colestiramina per il trattamento del prurito da sali biliari e i disaccaridi non assorbibili per il trattamento dell'encefalopatia, che possono contribuire a determinare o ad aggravare il malassorbimento (17); l'insorgenza di complicanze quali un grave scompenso ascitico (18) o un episodio settico, che possono determinare un aumento del consumo energetico non bilanciato da un adeguato introito calorico e contribuire quindi in maniera determinante allo sviluppo della malnutrizione. Infine, un ruolo determinante nella genesi della malnutrizione è probabilmente svolto dalle alterazioni del metabolismo energetico, quali la ridotta tolleranza al glucosio associata ad iperinsulinemia ed insulino-resistenza, con diabete vero e proprio nel 15-37% dei pazienti (19). Ciò comporta che nel periodo post-prandiale il cirrotico è in grado di ossidare adeguatamente il glucosio fornito dagli alimenti, ma non è altrettanto in grado di avviarlo ai depositi di glicogeno (20). Conseguentemente, nei periodi di digiuno, è disponibile poco glucosio e la maggior parte dell'energia è ricavata dall'utilizzazione dei lipidi endogeni i quali vengono ossidati, soprattutto nei pazienti malnutriti (21), in quantità aumentata rispetto al soggetto normale. L'ossidazione lipidica è aumentata anche nella fase postprandiale, con riduzione della capacità di rifornire i depositi adiposi dell'organismo (22). Il cirrotico pertanto consuma più lipidi durante il digiuno e non è in grado di ripristinare nel periodo postprandiale le scorte consumate. Tali alterazioni possono giustificare la deplezione della massa grassa caratteristica dell'epatopaziente. Per quanto riguarda il metabolismo proteico, i dati sono meno univoci in quanto alcuni autori hanno riscontrato un au-

mento del catabolismo proteico, mentre altri una riduzione della sintesi proteica ed altri ancora non hanno evidenziato alterazione alcuna. Accanto alle suddette alterazioni dei substrati endogeni, anche le modificazioni della spesa energetica, cioè la condizione di ipermetabolismo, potrebbero giocare un ruolo nella patogenesi delle alterazioni dello stato nutrizionale (23).

**Regimi nutrizionali.** L'intervento nutrizionale dovrà essere considerato anche quando è rilevabile esclusivamente una situazione clinica che predispone ad un iniziale peggioramento delle condizioni nutrizionali, ovvero quando l'entità degli introiti alimentari giornalieri non risulta essere adeguata a soddisfare la totalità delle richieste caloriche individuali (24).

**Calorie e substrati non proteici.** La richiesta calorica nei pazienti con cirrosi epatica compensata è normale, potrà essere calcolata correggendo la spesa energetica basale (BEE) desunta dalla formula di Harris-Benedict per un fattore di attività fisica moderata (1.3 x BEE) o considerando un fabbisogno medio di 25-35 Kcal/kg/die. La presenza di encefalopatia non richiede alcuna particolare modifica dell'apporto calorico mentre nei pazienti malnutriti potrà essere necessaria una quota più elevata pari a circa 35-40 Kcal/kg-1/die-1. La misurazione della spesa energetica mediante calorimetria indiretta è particolarmente opportuna nei pazienti con cirrosi epatica complicata, per identificare meglio gli stati ipermetabolici.

**Proteine.** Nei malati compensati l'apporto proteico richiesto per mantenere un bilancio azotato è 1.2 g/kg/die. Nei pazienti malnutriti, con introiti alimentari ridotti, l'apporto proteico può essere ulteriormente elevato sino a circa 1.5 g/kg/die. In presenza di encefalopatia di I e II grado può essere necessaria la riduzione dell'apporto proteico per un periodo transitorio (0.5 g/kg/die). Tale periodo dovrà essere il più breve possibile (sino alla risoluzione dei sintomi) per ristabilire progressivamente un regime normoproteico 1.0-1.5 g/kg/die. Se invece l'encefalopatia è cronica ricorrente l'apporto proteico dovrà essere sempre contenuto tra 0.5-1.2 g/kg/die. Nei pazienti con scarsa tolleranza ad aumentare l'assunzione proteica per il ricorrere dei sintomi di encefalopatia è utile l'integrazione con supplementi di aminoacidi a catena ramificata (AAR).

**Micronutrienti.** L'abuso di alcool, associato o meno ad epatopatia, causa anomalie nell'introito, nell'assorbimento e nel metabolismo dei micronutrienti, cosa che spesso e più precocemente determina deficit di vitamina (tiamina, pirrossidina, riboflavina, acido folinico, e vitamine A e D) e di oligoelementi (zinco, selenio, ecc.) (25). La cirrosi epatica, inoltre, altera il metabolismo e la capacità di riserva delle vitamine per cui è possibile riscontrare in questi pazienti deficit di tiamina, pirrossi-

dina e vitamina A, D, E, K. Un apporto vitaminico adeguato deve essere sempre incluso nel regime nutrizionale del paziente con epatopatia cronica.

**Tipologia dell'intervento nutrizionale.** La "supplementazione dietetica" tende a promuovere un incremento del contenuto calorico giornaliero in quei malati nei quali la richiesta energetica totale non è soddisfatta da un adeguato introito alimentare. Questo risultato può essere raggiunto o aumentando il numero dei pasti (26, 27) o utilizzando integratori alimentari. In presenza di encefalopatia epatica si dovranno prediligere alimenti vegetali (28) o integratori alimentari ricchi in AAR (29, 30). L'uso di supplementi di AAR è capace di promuovere un migliore bilancio azotato (31, 32). La "nutrizione enterale" mediante sonda può essere utile nei pazienti che non raggiungono un'assunzione adeguata per os. La presenza di varici esofagee non è di per se una controindicazione al sondino.

Un effetto significativo sulla mortalità è stato dimostrato in pazienti cirrotici ospedalizzati e gravemente malnutriti quando la nutrizione enterale viene protratta per più di 3 mesi (33). La "nutrizione parenterale", le cui indicazioni sono state di recente ribadite in ambito gastroenterologico (34), dovrà essere invece utilizzata solo dopo aver dimostrato l'impossibilità di realizzare la supplementazione alimentare o la nutrizione enterale. La nutrizione parenterale perioperatoria, in soggetti sottoposti a resezione epatica per carcinoma epatocellulare, risulta in grado di migliorare lo stato nutrizionale e la mortalità (35).

### **Insufficienza epatica acuta**

L'insufficienza epatica acuta induce effetti metabolici analoghi a quelli di altre malattie associate ad una risposta di fase acuta. Gli effetti di questa patologia sullo stato nutrizionale possono dipendere da due fattori: a) la durata della malattia; b) la preesistenza di una forma di epatite cronica. Non sono riportati studi controllati in questi malati e non è nota la loro capacità metabolica di utilizzare proteine e lipidi.

Anche se recenti osservazioni dimostrano che l'insufficienza epatica acuta si associa ad una riduzione dei livelli di acidi grassi essenziali (36). L'intervento nutrizionale dovrà essere di tipo parenterale, precoce, adeguato e equilibrato tra calorie e protidi; in presenza di ipoglicemia è opportuno prediligere il glucosio (80% delle calorie non proteiche) associato a soluzioni ricche di aminoacidi ramificati (AAR) ed a basso contenuto di Aminoacidi Aromatici (AAA), quali fonti rispettivamente calorica e proteica. I livelli plasmatici di lattato, glucosio e trigliceridi potranno essere seguiti per valutare l'utilizzazione dei substrati (23).

### **Trapianto di fegato**

Esiste concordanza di opinioni sul fatto che la malnutrizione possa influenzare negativamente l'outcome del trapianto epatico; tuttavia la malnutrizione non viene considerata una controindicazione assoluta al trapianto di fegato (37). I possibili vantaggi di un regime nutrizionale artificiale specifico nel post trapianto sono stati valutati da numerosi studi. Reilly (38) ha paragonato l'utilizzo per 7 giorni di due regimi di nutrizione parenterale (35 Kcal/kg/die ed 1.5g di proteine/kg/die) in un gruppo di 28 pazienti cirrotici immediatamente dopo il trapianto di fegato, l'uno con amminoacidi standard e l'altro con l'aggiunta di una formula arricchita di amminoacidi a catena ramificata, rispetto ad un gruppo di controllo (glucosata 10%). Entrambi i gruppi trattati, hanno presentato un miglioramento della funzionalità della muscolatura respiratoria, un incremento del bilancio di azoto nel periodo postoperatorio ed una più breve degenza in terapia intensiva. Hasse (39) invece confrontando un supporto nutrizionale, somministrato attraverso sondino nasogastrico 12 ore dopo il trapianto di fegato, con una soluzione convenzionale a base di elettroliti somministrata per via endovenosa ha dimostrato che la nutrizione enterale si accompagna ad un minor numero di infezioni (21% vs. 47%), in particolare virali e batteriche sebbene i costi per la degenza ospedaliera, il numero di ore di supporto respiratorio e le giornate di degenza in ospedale ed in terapia intensiva non siano risultate diverse nei due gruppi di pazienti (40). Infine Wicks (41) ha dimostrato che, in questi pazienti, la nutrizione enterale e quella parenterale presentano un'efficacia e tollerabilità simili.

Esistono due studi prospettici controllati che hanno valutato l'efficacia di un supplemento nutrizionale, somministrato prima dell'intervento chirurgico, sul decorso dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Uno studio (42) ha riguardato 19 bambini con grave insufficienza epatica paragonando due supplementazioni enterali altamente energetiche una delle quali arricchita in aminoacidi a catena ramificata. Questa supplementazione ha consentito un incremento del peso e dell'altezza, del contenuto totale corporeo di potassio, della circonferenza media del braccio e della plica sottoscapolare rispetto alle supplementazioni con aminoacidi standard; tuttavia l'incidenza di complicanze post-operatorie è stata la stessa nei due gruppi. Anche negli adulti (43) una supplementazione orale (750 Kcal/die; 20 g di proteine, 33.5 g di lipidi) in aggiunta alla dieta orale spontanea pur determinando il miglioramento di alcuni parametri nutrizionali prima del trapianto, non è riuscita ad influenzare il decorso post-trapianto né la sopravvivenza.

In sintesi fino ad oggi, nessuno studio ha dimostrato

che un intervento nutrizionale perioperatorio sia capace di influenzare il decorso a breve ed a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. L'esiguità dei dati disponibili in letteratura non permette quindi di affermare con certezza l'utilità e l'efficacia di un intervento nutrizionale pre-operatorio o post-operatorio in questi pazienti.

### **Raccomandazioni pratiche**

- 1) Valutare sempre lo stato nutrizionale del paziente con insufficienza epatica non tralasciando la stima degli introiti alimentari e la misurazione della BEE per individuare i pazienti ipermetabolici (B).
- 2) Considerare come indicazione all'intervento nutrizionale non solo la presenza di malnutrizione ma anche la presenza di una condizione clinica che predispone alla compromissione dello stato nutrizionale (B).
- 3) Scegliere l'intervento nutrizionale più adeguato prediligendo il seguente ordine: supplementazione orale, nutrizione enterale, nutrizione parenterale (B).
- 4) Utilizzare la nutrizione parenterale solo quando la nutrizione enterale non è tollerata (B).
- 5) Nei pazienti con patologia epatica acuta l'intervento nutrizionale parenterale deve essere precoce, adeguato ed equilibrato tra calorie e protidi; soltanto nel periodo di gravissimo deficit epatico in caso di ipoglicemia conviene prediligere il glucosio (80% delle calorie non proteiche) associato a soluzioni ricche di AAR ed a basso contenuto di AAA, quali fonti rispettivamente calorica e proteica (B).
- 6) Il paziente con epatopatia cronica in fase di compenso ha le stesse necessità caloriche dei controlli. Nei pazienti con complicanze andrà considerata una quota più elevata pari a circa 30-35 Kcal/kg/die. In entrambe le tipologie di pazienti la richiesta calorica risulta coperta da una maggiore ossidazione di lipidi (40% delle calorie non proteiche). I pazienti senza encefalopatia devono ricevere un apporto di protidi anche superiore al normale (1.0-1.5 g/kg/die) per assicurare un buon equilibrio azotato. La presenza o il rischio di encefalopatia epatica impongono un'integrazione della miscela nutrizionale con AAR (0.2 g/kg di peso) (B).
- 7) Nel paziente candidato al trapianto di fegato non va dimenticata la valutazione nutrizionale prima del trapianto e, specie nei soggetti severamente malnutriti, può essere di una certa utilità un trattamento nutrizionale preoperatorio che può migliorare il decorso post-chirurgico. Un supporto nutrizionale post-trapianto sembrerebbe essere appropriato in tutti i pazienti fino a quando il paziente non sia in grado di alimentarsi spontaneamente (B).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mendenhall LL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie nutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984; 76: 211-2.
2. Muller MJ. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 33.
3. Italian Multicentre Cooperative Project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. *J. Hepatol* 1994; 21: 317-25.
4. Merli, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23: 1041-6.
5. Guglielmi FW, Panella C, Francavilla A. Problematiche nutrizionali e nutrizione artificiale nel paziente cirrotico. *RINPE* 2001; 19 (3): 163-9.
6. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-50.
7. Merli M, Romiti A, Riggio O, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN* 1987; 11: S130-4.
8. Loguercio C, Sava E, Marmo R, del Vecchio Blanco C, Coltorti M. Malnutrition in cirrhotic patients: anthropometric measurements as a method of assessing nutritional status. *Br J Clin Pract* 1990; 44 (3): 98-101.
9. Panella C, Guglielmi F.W, Francavilla A. Nutritional status in cirrhosis: role of bioelectric impedance analysis. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 125-30.
10. Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Bioelectric impedance analysis: experience on male patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 1991; 13: 892-5.
11. Panella C, Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Francavilla A. Whole body and segmental bioelectrical parameters in chronic liver disease: comparison of gender and disease stage. *Hepatology* 1995; 21: 352-8.
12. Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Pietrini L, Panarese A, Panella C, Francavilla A. The RXc graph in the evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 1999, 873: 105-11.
13. Madden A, Bradbury W, Morgan M. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26: 40-8.
14. Corrao G, Ferrari PA, Galatola G. Exploring the role of diet in modifying the effect of known disease determinants: application to risk factors of liver cirrhosis. *Am J Epidem* 1995; 142: 1136-46.
15. Sarin S, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan R. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroint* 1997; 92: 777-83.
16. Romiti A, Merli M, Martorano M, et al. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 118-23.
17. Merli M, Caschera M, Piat C, Pinto G, Diofebi M, Riggio O. Effect of lactulose and lactitol administration on fecal fat excretion in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 125-7.
18. Dolz C, Raurich JM, Ibàñez J, Obrador A, Marsè P, Gayà J. Ascites increased the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 100: 738-44.
19. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 119-25.
20. Riggio O, Merli M, Leonetti F, et al. Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses. *Metabolism* 1997; 46: 840-3.
21. Guglielmi FW, Mastronuzzi T, De Marco, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Oxidative metabolism in cirrhotic patients without or with hepatocellular carcinoma: effects of malnutrition. *Hepatology* 1992; 16: 1144-9.
22. Riggio O, Merli M, Romiti A, et al. Early osptrandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in cirrhotics patients. *JPEN* 1992; 16 (5): 445-50.
23. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, Waselmann S, Boker KHW, Schwarze M. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1194-201.
24. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clinical Nutrition* 1997; 11: 43-55.
25. Riggio O, Merli M, Capocaccia L. Zinc and other trace elements in liver cirrhosis. *It. J. Gastroenterol.* 1991; 23:386-91.
26. Swart GR, Zillikens MC, Vunre JK, Van dea Berg JWO. Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver *Br. Med. J* 1989; 299:1202-3.
27. Verboeket-van de Venne WPHG, Westerp KR, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effect of pattern of food intake. *Gut* 1995; 36: 110-6.
28. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diet on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects *Gastroenterology* 1985; 89: 538-44.
29. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched aminoacid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984; 4: 279-87.
30. Egberts E-H, Schomerus H, Haster W, Jurgens. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology* 1985; 88: 887-95.
31. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1990; 11: 92-101.
32. Plauth M, Egberts E-H, Hamster W, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Hepatol* 1993; 17: 308-14.

33. Cabrè E, Gonzales-Huix F, Abad-Lucruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-20.
34. American Gastroenterological Association, Clinical Practice and Practice. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 966-9.
35. Fan ST, Lo CMLECS, Chu K-M, Liu C-L, Wong J. Perioperative nutritional supporting patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med* 1994; 331: 1547-52.
36. Burke PA, Ling PR, Forse RA, Lewis DW, Jenkins R, Bistrian BR. Sites of conditional essential fatty acid deficiency in end stage liver disease. *JPEN* 2001; 25 (4): 188-93.
37. Weiman A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): S289-91.
38. Reilly J, Metha R, Teperman L, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN* 1990; 14 (4): 386-91.
39. Hasse J, Blue LS, Liepa GU, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN* 1995; 19 (6): 437-43.
40. Pescovitz MD, Metha PL, Leapman SB, Milgrom ML, Jindal RM, Filo RS. Tube jejunostomy in liver transplant recipients. *Surgery* 1995; 117: 642-7.
41. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344: 837-40.
42. Chin SE, Sheperd RW, Thomas BJ, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 158-63.
43. Le Cornu K, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69 (7): 1364-9.