



THE EUROPEAN
SOCIETY
FOR CLINICAL
NUTRITION
AND
METABOLISM



LINEA GUIDA PRATICA ESPEN

NUTRIZIONE CLINICA NELLE MALATTIE DI FEGATO

Linea guida pratica ESPEN: Nutrizione Clinica nelle malattie di fegato

Stephan C. Bischoff^{a*}, William Bernal^b, Srinivasan Dasarathy^c, Manuela Merli^d, Lindsay D. Plank^e, Tatjana Schütz^f, Mathias Plauth^g, Michela Zanetti^h, Sergio Risoⁱ

Documento basato su:

ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease

Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC.

Clin Nutr. 38:485-521, 2019

^a Department for Clinical Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

^b Institute of Liver Studies, King's College Hospital, London, United Kingdom

^c Division of Gastroenterology and Hepatology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

^d Gastroenterology and Hepatology Unit, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

^e Department of Surgery, University of Auckland, Auckland, New Zealand

^f IFB Adiposity Diseases, Leipzig University Medical Centre, Leipzig, Germany

^g Department of Internal Medicine, Municipal Hospital of Dessau, Dessau, Germany

^h Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste, Italia

ⁱ SCDO Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, AOU Maggiore della Carità di Novara, Italia

Per corrispondenza:

Dott. Sergio Riso, SCDO Scienza dell'Alimentazione e Dietetica, AOU Maggiore della Carità di Novara, Italia. tel: 0321-3732174, e-mail: sergio.riso@maggioreosp.novara.it

Parole chiave

Malnutrizione, sarcopenia, insufficienza epatica acuta, steatosi epatica, steatoepatite alcolica, cirrosi, trapianto, chirurgia

Abbreviazioni

ALF, insufficienza epatica acuta; ASH, steatoepatite alcolica; BCAA, aminoacidi a catena ramificata; TC, tomografia computerizzata; DXA, densitometria a raggi X a doppia energia; HE, encefalopatia epatica; IBW, peso ideale; ICU, unità di terapia intensiva; IFALD, insufficienza intestinale associata a malattia epatica; LTx, trapianto di fegato; MCT, trigliceridi a catena media; MedD, dieta mediterranea; MRT, tomografia a risonanza magnetica; NAFL/NAFLD, steatosi epatica su base non-alcolica; NASH, steatoepatite su base non-alcolica; NE, nutrizione enterale; NP, nutrizione parenterale; ONS, integratori alimentari orali; PEG, gastrostomia endoscopica percutanea; PNAC, colestasi associata alla nutrizione parenterale; PNALD, malattia epatica associata alla nutrizione parenterale; REE, spesa energetica a riposo.

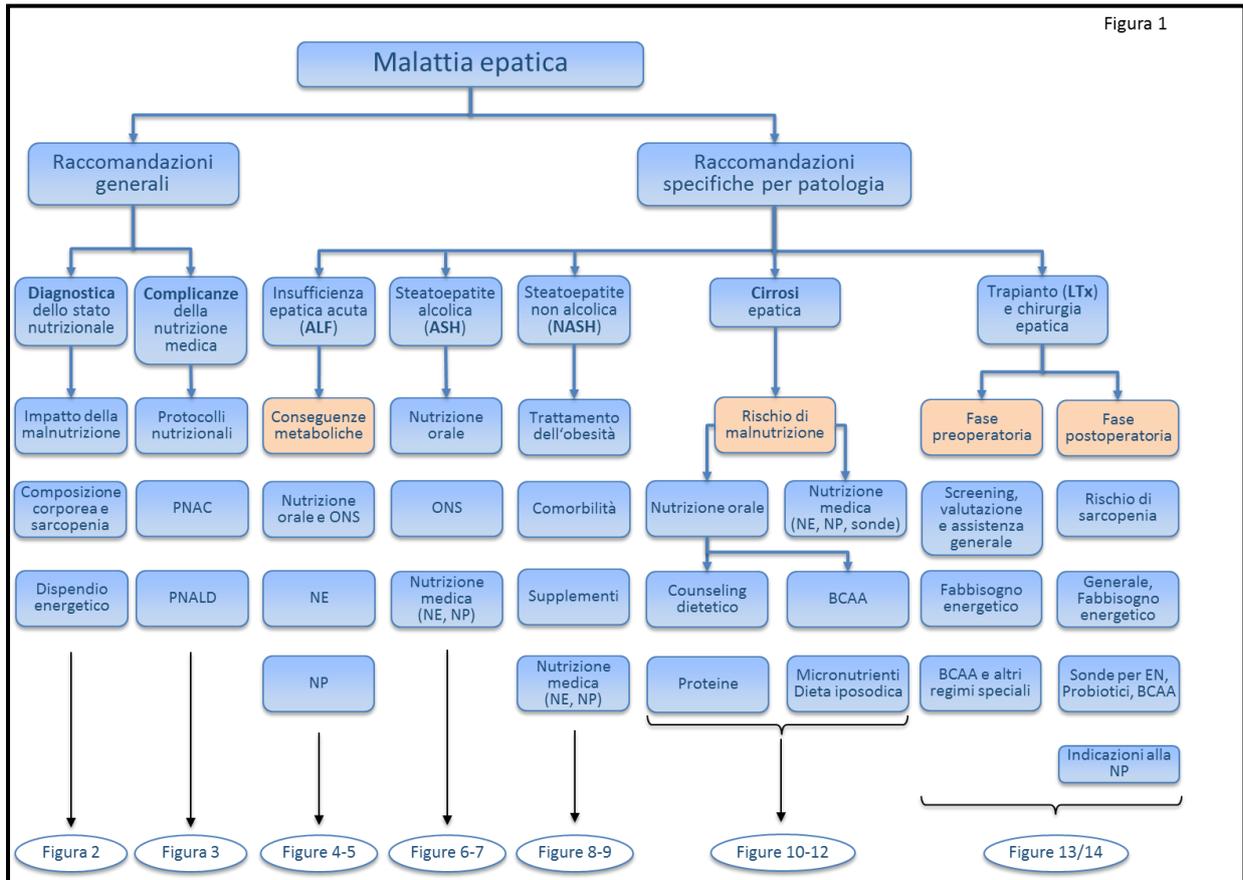
Abstract

Le linee guida pratiche sono basate sulle attuali linee guida scientifiche ESPEN sulla Nutrizione Clinica nelle Malattie del Fegato. Sono state ridotte e trasformate in diagrammi di flusso per un più facile utilizzo nella pratica clinica. Le linee guida sono indirizzate a tutti i professionisti inclusi medici, dietisti, nutrizionisti e infermieri che lavorano con pazienti con malattia cronica di fegato. Sono presentate un totale di 103 dichiarazioni e raccomandazioni accompagnate da brevi commenti per la gestione nutrizionale e metabolica dei pazienti con (i) insufficienza epatica acuta, (ii) steatoepatite alcolica, (iii) steatosi epatica non alcolica, (iv) cirrosi epatica, e (v) chirurgia / trapianto di fegato. Le raccomandazioni relative alla malattia sono precedute da raccomandazioni generali sulla diagnostica dello stato nutrizionale nei pazienti epatopatici e sulle complicanze epatiche associate alla nutrizione medica.

Introduzione

È noto che la nutrizione ha un ruolo prognostico e terapeutico centrale nella gestione dei pazienti con malattia epatica. Pertanto, dal 1997 ESPEN ha prodotto linee guida scientifiche su questo argomento. Per migliorare l'implementazione e la diffusione di queste linee guida nella pratica clinica, è stata creata una versione abbreviata basata sulla più recente linea guida ESPEN sulla nutrizione clinica nelle malattie del fegato (1). Oltre ad abbreviare i commenti, le raccomandazioni sono state raggruppate in modo diverso in base alle cinque principali malattie del fegato aventi una forte relazione con la nutrizione, tra cui l'insufficienza epatica acuta (ALF), la steatoepatite su base alcolica e non-alcolica (ASH e NASH), la cirrosi epatica, il trapianto di fegato (LTx) e altri interventi di chirurgia epatica. Inoltre, abbiamo integrato il testo con diagrammi di flusso come supporto alla guida nella terapia nutrizionale e per consentire la produzione di versioni online della linea guida in versione app o web (Figura 1). Questa linea guida ha lo scopo di affrontare questioni clinicamente rilevanti nella gestione nutrizionale e metabolica dei pazienti adulti con malattia epatica. Gli utenti target della linea guida sono gli operatori sanitari coinvolti nella cura di pazienti con malattie epatiche, ad es. medici specialisti coinvolti nella gestione delle malattie del fegato, medici di famiglia, farmacisti, infermieri, dietologi, nutrizionisti, nonché i direttori medici e gli amministratori di unità per la cura delle epatopatie.

Figura 1

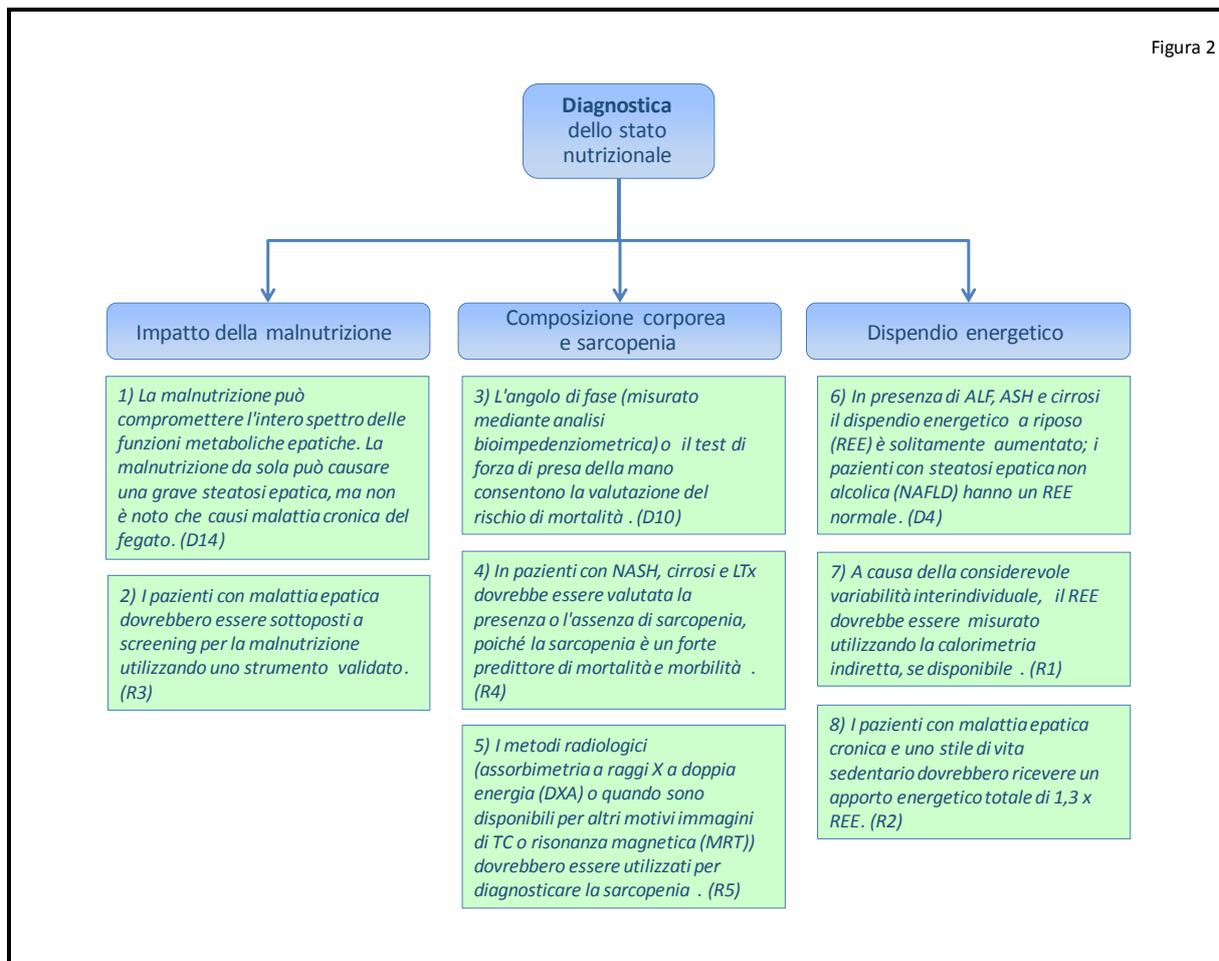


Metodologia

La presente linea guida pratica consiste di 85 raccomandazioni e 17 dichiarazioni, tutte basate sulle attuali linee guida ESPEN sulla nutrizione clinica nelle malattie del fegato, versioni pratica (2) e scientifica (1). La linea guida originale è stata abbreviata restringendo i commenti alle prove di efficacia raccolte e alla letteratura su cui sono basate le raccomandazioni. Le raccomandazioni non sono state modificate, ma raccomandazioni e dichiarazioni sono state riordinate e raggruppate per entità nosologiche. Più rilevante, la presentazione del contenuto è stata trasformata in una presentazione grafica costituita da diagrammi di flusso per il processo decisionale, ove possibile. La linea guida originale è stata sviluppata secondo la procedura operativa standard (POS) per le linee guida ESPEN (3). Questa POS è orientato alla metodologia della Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La letteratura è stata ricercata e classificata con un punteggio da 1 a 4 in base al livello di evidenza e le raccomandazioni sono state create e classificate in quattro classi (A/B/0/GPP). Tutte le raccomandazioni non sono state solo basate sulle prove di efficacia, ma sono state anche sottoposte a un processo di consenso, da cui è derivata una percentuale di accordo (%). Quando possibile, sono stati coinvolti rappresentanti di diverse professioni (medici, dietisti, infermieri, altri) e rappresentanti dei pazienti. Il processo di produzione delle linee guida è stato finanziato esclusivamente dalla società ESPEN. La sintesi e la diffusione delle linee guida sono state finanziate in parte da UEG (United European Gastroenterology) e in parte da ESPEN. Per ulteriori dettagli sulla metodologia, vedere la versione completa delle linee guida ESPEN (1) e la POS ESPEN (3).

1 Raccomandazioni generali

1.1 Diagnostica dello stato nutrizionale (Figura 2)



1.1.1 Impatto della nutrizione

1) La malnutrizione può compromettere l'intero spettro delle funzioni metaboliche epatiche. La malnutrizione da sola può causare una grave steatosi epatica, ma non è noto che causi malattia cronica del fegato. (Dichiarazione 14, forte consenso 100%)

Commento

Una grave malnutrizione nei bambini può causare steatosi epatica che in generale è completamente reversibile con la rialimentazione. Nei bambini con Kwashiorkor, sembra esserci un disadattamento associato a una degradazione meno efficiente dei lipidi e

all'ossidazione degli acidi grassi rispetto ai bambini con marasma. Potrebbe non essere osservata una compromissione della rimozione degli acidi grassi dal fegato.

2) I pazienti con malattia epatica dovrebbero essere sottoposti a screening per la malnutrizione utilizzando uno strumento validato. (Raccomandazione 3, grado B, forte consenso 93%)

Commento

NRS-2002 e MUST sono strumenti validati per lo screening del rischio di malnutrizione nei pazienti ospedalizzati (4, 5) e sono raccomandati da ESPEN. Il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool è stato sviluppato come strumento di screening per la malnutrizione nei pazienti con malattia epatica. In un confronto diretto, il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool è risultato più sensibile di NRS-2002 nell'identificare i pazienti epatopatici a rischio di malnutrizione (6). NRS-2002 è stato generalmente considerato utile per identificare i pazienti cirrotici malnutriti con carcinoma epatocellulare (7). Secondo una recente revisione, nessuno degli strumenti di screening disponibili è stato validato rigorosamente nei pazienti con cirrosi, cosicché il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool rimane la migliore opzione attualmente disponibile (8).

1.1.2 Composizione corporea e sarcopenia

3) L'angolo di fase (misurato mediante analisi bioimpedenziometrica) o il test di forza di presa della mano consentono la valutazione del rischio di mortalità. (Dichiarazione 10, forte consenso 93%)

Commento

Il test di forza di presa della mano è un buon indicatore del tasso di complicanze a un anno (9). Il test di forza di presa della mano sembra uno strumento valido per misurare l'efficacia dell'intervento nutrizionale (10). I valori di reattanza e resistenza ottenuti con la bioimpedenziometria possono essere utilizzati per calcolare l'angolo di fase o la massa cellulare corporea come misure della massa e della funzione cellulare per la valutazione nutrizionale. Nella cirrosi epatica, un basso angolo di fase è associato ad un aumento della mortalità come in molte altre patologie (11).

4) In pazienti con NASH, cirrosi e LTx dovrebbe essere valutata la presenza o l'assenza di sarcopenia, poiché la sarcopenia è un forte predittore di mortalità e morbilità. (Raccomandazione 4, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Nei pazienti con cirrosi in lista d'attesa per il trapianto, l'aumento della mortalità è stato associato a una compromissione della funzione muscolare in termini di test del cammino di 6 minuti, test di forza di presa della mano e short physical performance battery test, ma non alla perdita di massa muscolare espressa come indice muscolare scheletrico derivato dalla tomografia computerizzata (TC) (12). Nei pazienti con cirrosi, è stato dimostrato che la fragilità – espressa come declino funzionale valutato dalla forza della presa, dalla velocità dell'andatura, dall'alzarsi da una sedia o dal short physical performance battery– si associa a un aumento del rischio di complicazioni che richiedono il ricovero in ospedale (13) o alla morte o all'esclusione dalla lista d'attesa (14, 15).

5) I metodi radiologici (assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) o quando sono disponibili per altri motivi immagini di TC o risonanza magnetica (MRT)) dovrebbero essere utilizzati per diagnosticare la sarcopenia. (Raccomandazione 5, grado B, forte consenso 100%)

Commento

La sarcopenia è la caratteristica chiave della malnutrizione nei pazienti con cirrosi e può essere valutata con metodi radiologici (DXA, TC) per rilevare la perdita di massa muscolare o con test da sforzo o test del cammino di 6 minuti per rilevare la funzionalità muscolare. La sarcopenia può essere diagnosticata quando si verifica una perdita di massa o di funzione muscolare. L'area muscolare scheletrica può essere misurata nelle immagini TC a livello della terza (16) o della quarta vertebra lombare (17), normalizzandola per la statura. È stato dimostrato che l'area del muscolo scheletrico a livello di L3 è correlata linearmente con la massa muscolare dell'intero corpo (18). La perdita di massa muscolare scheletrica alla TC è stata associata ad un aumento della mortalità nei pazienti con cirrosi (16, 17, 19), nei pazienti obesi con cirrosi (20), nei pazienti con cirrosi in lista di attesa per il trapianto (21) e nei pazienti sottoposti a trapianto ortotopico di fegato (22-24).

1.1.3 Spesa energetica

6) In presenza di ALF, ASH e cirrosi il dispendio energetico a riposo (REE) è solitamente aumentato; i pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD) hanno un REE normale (Dichiarazione 4, consenso 90%)

Commento

Gli studi su pazienti affetti da ALF che utilizzavano la calorimetria indiretta hanno mostrato un aumento di REE rispettivamente del 18% o del 30% rispetto a controlli sani (25, 26). Pertanto, in termini di REE, i pazienti con ALF non sono diversi dai pazienti in condizioni critiche per altre eziologie. Nei pazienti con ASH, la relazione tra REE misurato e previsto non era diverso da quella degli individui sani o dei pazienti con cirrosi epatica. Tuttavia, se correlato alla loro ridotta massa muscolare, REE nei pazienti con ASH era chiaramente superiore a quello dei controlli sani. Negli alcolisti senza evidenza biochimica di malattia epatica –ma non nei pazienti con cirrosi alcolica– è stato osservato un aumento di REE (25,8 vs 20,8 kcal×kg⁻¹×d⁻¹) (27). Allo stesso modo, negli etilisti con steatosi epatica, ASH o cirrosi il consumo eccessivo di alcol era associato a un aumento di REE (26%). Nella NAFLD/ASH, è difficile tracciare un quadro chiaro, perché le popolazioni di pazienti studiate variano per presenza o assenza di sovrappeso/obesità, infiammazione cronica o sindrome metabolica.

7) A causa della considerevole variabilità interindividuale, il REE dovrebbe essere misurato utilizzando la calorimetria indiretta, se disponibile. (Raccomandazione 1, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Quando disponibile, la calorimetria indiretta dovrebbe essere utilizzata per misurare REE, poiché in un singolo paziente REE misurato può differire notevolmente dai valori stimati (28). Nei pazienti cirrotici REE misurato è superiore a quella previsto in una percentuale che può arrivare al 35% dei casi (ipermetabolismo) ed è inferiore al valore previsto nel 18% dei pazienti (29, 30). Nella cirrosi epatica l'ipermetabolismo è stato associato a una ridotta sopravvivenza libera da eventi e a esiti sfavorevoli dopo il trapianto (29, 31) e sembra regredire con il miglioramento della composizione corporea (32). Come metodo meno costoso, valido e rapido è stata proposta la calorimetria portatile (33). I calorimetri portatili, che misurano solo il consumo di ossigeno e

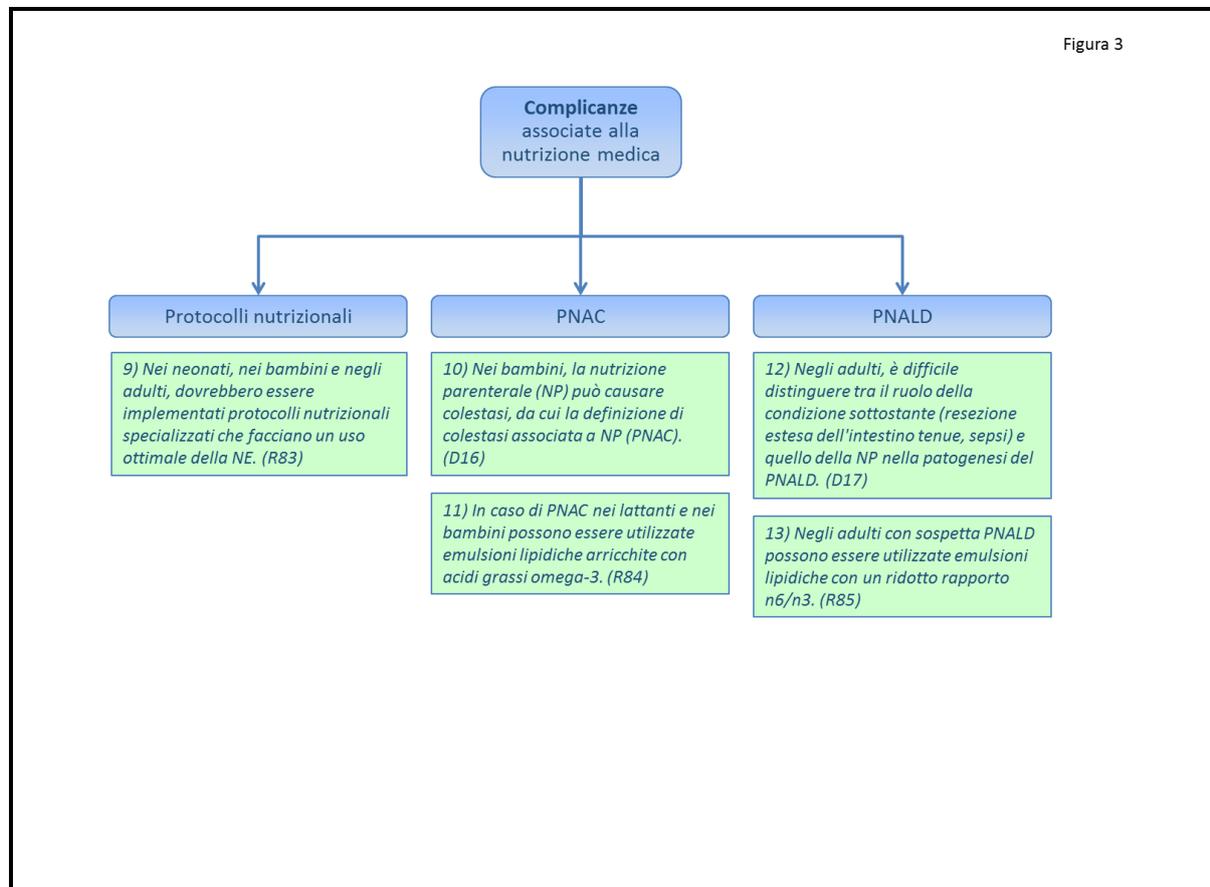
calcolano il dispendio energetico assumendo un quoziente respiratorio di 0,85, sono più accurati delle equazioni predittive per determinare REE.

8) I pazienti con malattia epatica cronica e uno stile di vita sedentario dovrebbero ricevere un apporto energetico totale di 1,3 x REE. (Raccomandazione 2, grado B, consenso 81%)

Commento

Le stime del dispendio energetico totale ($32 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) indicano che il fabbisogno energetico nelle 24 ore dei pazienti con cirrosi ammonta a circa 1,3 x REE misurato ($24 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) (34, 35). Anche la termogenesi indotta dalla dieta e il costo energetico di una determinata attività fisica, nei pazienti stabili con cirrosi non mostrano alcuna deviazione dai valori ottenuti negli individui sani. Tuttavia, il livello di attività fisica spontanea è notevolmente inferiore nei pazienti con cirrosi. È probabile che l'aumento del fabbisogno energetico nella malattia avanzata sia bilanciato da una ridotta attività fisica che riflette lo scadimento delle condizioni generali. Nei cirrotici senza ascite, il peso corporeo effettivo dovrebbe essere utilizzato per il calcolo del metabolismo basale. Nei pazienti con ascite dovrebbe essere utilizzato il peso ideale rapportato all'altezza, nonostante uno studio su una serie di dieci pazienti con cirrosi (di cui solo quattro sono stati completamente valutati) (36) abbia suggerito di non omettere la massa dell'ascite nel calcolo della spesa energetica. I pazienti sottoposti a trapianto di fegato in media hanno un fabbisogno energetico simile a quello della maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore (37).

1.2 Complicanze associate alla nutrizione medica (Figura 3)



1.2.1 Protocolli nutrizionali

9) Nei neonati, nei bambini e negli adulti, dovrebbero essere implementati protocolli nutrizionali specializzati che facciano un uso ottimale della NE. (Raccomandazione 83, Grado B, forte consenso 92%)

Commento

Nei neonati e nei lattanti, una serie di studi suggerisce che l'istituzione di protocolli nutrizionali specializzati sia utile per ottenere la riabilitazione intestinale. Tali protocolli mirano a limitare l'infusione di lipidi a base di soia, a massimizzare l'assunzione orale ed enterale e a somministrare la NP ciclica. Uno studio retrospettivo ha mostrato che dopo l'implementazione delle linee guida sulla nutrizione si è determinata una riduzione dei tempi senza nutrizione, una durata più breve del supporto con NP e un'incidenza significativamente inferiore di neonati che hanno sviluppato PNALD (38). In un'analisi multivariata, il verificarsi di episodi settici (odds

ratio 3,23), i giorni con somministrazione di lipidi $> 2,5 \text{ g xkg}^{-1}\text{xd}^{-1}$ (odds ratio 1,04) e un numero di giorni pari a 60 con somministrazione massimale di lipidi (odds ratio 10) sono risultati elementi chiave per lo sviluppo di PNAC (39).

1.2.2 PNAC

10) Nei bambini la nutrizione parenterale (NP) può causare colestasi, da cui la definizione di colestasi associata a NP (PNAC). (Dichiarazione 16, forte consenso 92%)

Commento

A causa delle diverse caratteristiche della PNAC nei neonati e nei bambini e della malattia epatica associata alla NP (PNALD) negli adulti, la PNAC è considerata un'eccezione in queste linee guida sulla nutrizione nei pazienti epatopatici adulti. L'effetto benefico di protocolli nutrizionali specializzati che limitano la quantità di lipidi infusi nei neonati, nei bambini e negli adulti evidenzia il ruolo chiave della NP nello sviluppo della colestasi (vedi anche punti 11-13). Un secondo fattore indipendente che causa danno epatico è l'entità della perdita di massa intestinale, come mostrato nel fondamentale lavoro di Stanko e colleghi che ha dimostrato un'associazione del danno epatico con l'estensione della resezione intestinale ma non con la NP (40). Pertanto, la malattia epatica associata a insufficienza intestinale (IFALD) e la PNALD sono due entità difficili da separare nel singolo paziente e si verificano in una percentuale che raggiunge il 60% nei bambini e l'85% nei neonati che necessitano di NP a lungo termine per insufficienza intestinale (41, 42). Mentre gli adulti hanno maggiori probabilità di sviluppare solo la steatosi, i bambini e i neonati sono più suscettibili al danno epatocellulare o alla colestasi, probabilmente a causa dell'imaturità del metabolismo e del trasporto biliare. Ciò si riflette nel fatto che il termine PNAC sia stato frequentemente utilizzato nella letteratura pediatrica (43), mentre il termine PNALD è stato utilizzato sia nei pazienti adulti che pediatrici. Nei neonati e nei bambini la mortalità è elevata (fino al 40%), tanto che la PNAC è diventata una delle principali indicazioni per la LTx in età pediatrica (43). Negli adulti, l'incidenza della IFALD/PNALD avanzata varia dallo 0% al 50% e la mortalità dallo 0% al 22% (42). Il verificarsi di IFALD/PNALD progressiva è un'indicazione accettata per il trapianto di intestino tenue tempestivo e salvavita (44).

11) In caso di PNAC nei lattanti e nei bambini possono essere utilizzate emulsioni lipidiche arricchite con acidi grassi omega-3. (Raccomandazione 84, grado 0, forte consenso 100%)

Commento

È stato proposto che emulsioni lipidiche contenenti olio di pesce come fonte di trigliceridi possano essere protettive nella PNAC/PNALD. Ciò è stato valutato in una serie di pubblicazioni in cui un'emulsione di olio di pesce al 100% è stata infusa a una velocità fino a $1,0 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ mentre l'emulsione di semi di soia è stata somministrata a velocità fino a $4,0 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$, non si può pertanto escludere che la quantità di lipidi infusi piuttosto che la loro composizione abbia determinato il miglioramento dell'esito osservato (45, 46). In un'analisi retrospettiva di 51 pazienti pediatrici con cirrosi e PNALD, l'utilizzo di un'emulsione lipidica a base di olio di pesce è stato accompagnato da una risoluzione della colestasi nel 76% dei casi (47). Uno studio randomizzato e controllato che ha confrontato un'emulsione di olio di pesce al 100% con un'emulsione lipidica di semi di soia, somministrate entrambe alla dose di $1,0 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$, è stato interrotto in anticipo a causa di un'incidenza inaspettatamente bassa di PNAC (48). Nessun paziente ha sviluppato una carenza di acidi grassi ed entrambi i regimi sono risultati ben tollerati e sicuri.

Utilizzando un approccio diverso, la riduzione dei lipidi a base di soia è stata ottenuta aggiungendo un'emulsione di olio di pesce (49) o utilizzando emulsioni lipidiche costituite da una miscela di lipidi a base di semi di soia e di trigliceridi a catena media (MCT) (50), oppure una miscela basata su un'emulsione di olio di pesce e un'emulsione di olio di oliva di semi di soia (51), oppure lipidi a base di semi di soia, olio di oliva, lipidi MCT e olio di pesce (50). In studi randomizzati controllati che hanno confrontato un'emulsione lipidica SMOF (a base di semi di soia, olio d'oliva, lipidi MCT e olio di pesce) con un'emulsione a base di semi di soia, l'emulsione SMOF contenente olio di pesce si è dimostrata sicura e più efficace nel ridurre i livelli di bilirubina o lo stress ossidativo (52).

1.2.3 PNALD

12) Negli adulti, è difficile distinguere tra il ruolo della condizione sottostante (resezione estesa dell'intestino tenue, sepsi) e quello della NP nella patogenesi del PNALD. (Dichiarazione 17, forte consenso, 100%)

Commento

Il danno epatico colestatico si verifica in circa il 50% dei pazienti in NP domiciliare a lungo termine. Nel 1985, Bowyer e colleghi (53) descrissero la steatoepatite in nove pazienti su 60

sottoposti a NP a lungo termine. Il danno epatico è persistito per una mediana di 15 mesi e in tre pazienti è progredito in cirrosi. Stanko e colleghi (40) hanno studiato una popolazione di adulti che erano stati in NP per un anno. Hanno trovato enzimi epatici normali in coloro che avevano subito una perdita intestinale nulla o solo modesta, mentre 4/6 pazienti con perdita massiccia di intestino hanno sviluppato colestasi progressiva e steatoepatite da quattro a dieci mesi dopo l'inizio della NP. La loro osservazione ha dimostrato che il danno epatico può verificarsi non solo come sequela della NP – condizione definita PNALD - ma anche per insufficienza intestinale - condizione definita IFALD. Nella pratica clinica una chiara distinzione tra IFALD o PNALD il più delle volte è difficile. Si ritiene che la patogenesi di IFALD/PNALD sia multifattoriale e includa fattori come il disturbo del ciclo enteroepatico degli acidi biliari, l'infezione sistemica, la proliferazione batterica, l'assenza di nutrienti enterali e la composizione della NP. Sia la mancanza, sia l'eccesso di componenti specifici della NP sono sospettati di poter causare la PNALD. La composizione in acidi grassi delle emulsioni lipidiche così come la carenza di colina e la tossicità del manganese sono state collegate al verificarsi di steatosi epatica e colestasi negli adulti e nei bambini.

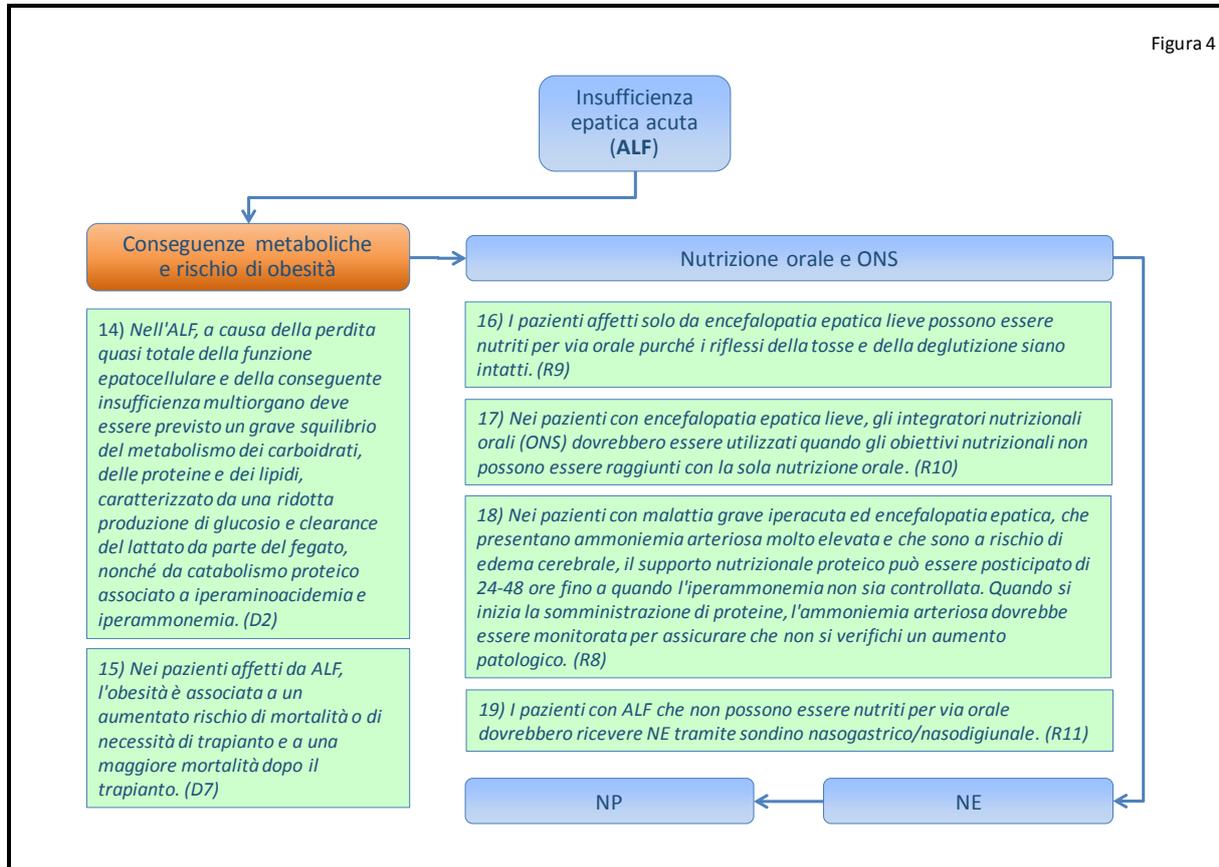
13) Negli adulti con sospetta PNALD possono essere utilizzate emulsioni lipidiche con un ridotto rapporto n6/n3. (Raccomandazione 85, grado 0, forte consenso 92%)

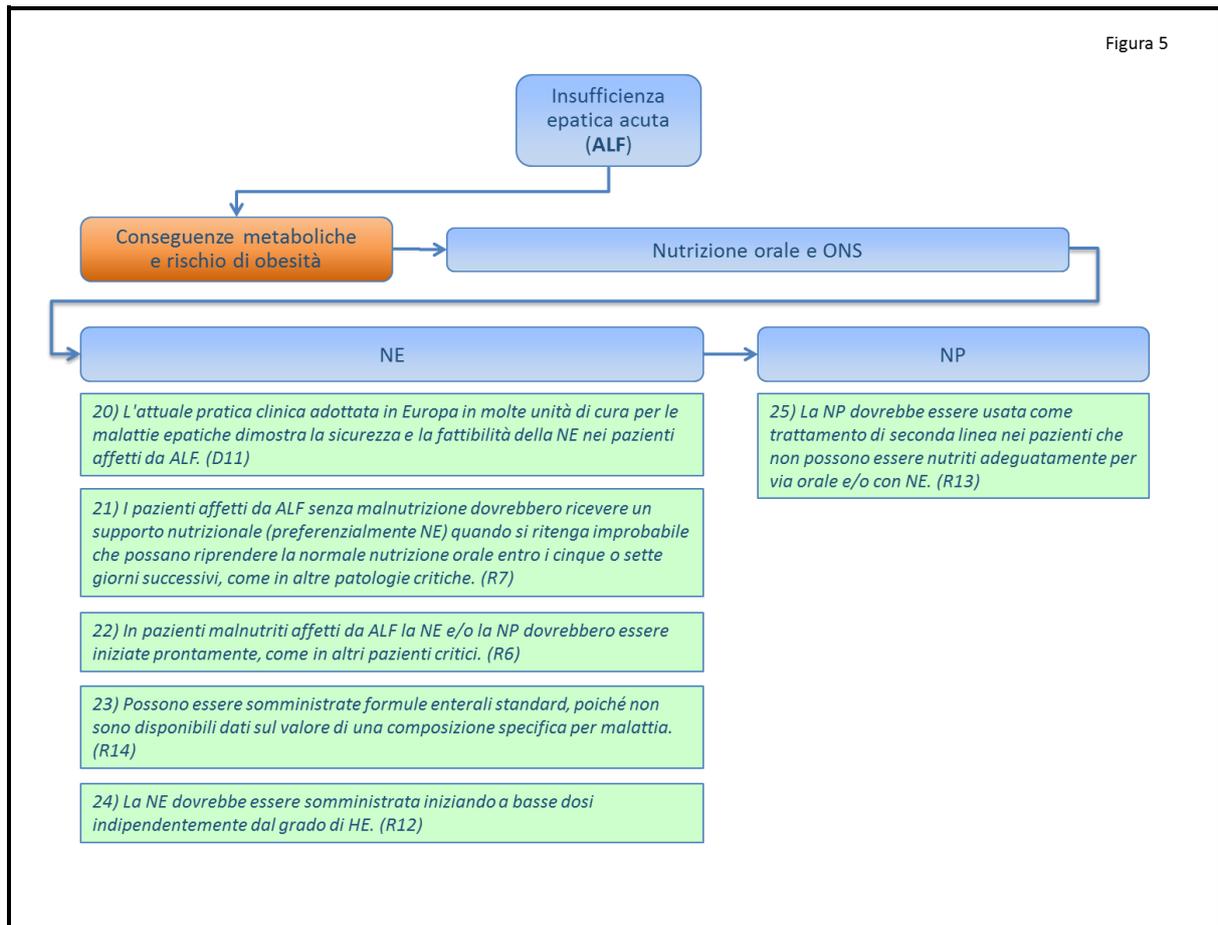
Commento

Negli adulti sono disponibili dati limitati sull'effetto della modifica della quantità e/o della composizione dei lipidi parenterali in corso di PNALD. Anche negli adulti è stato suggerito di limitare i lipidi a base di semi di soia a $\leq 1,0 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ (54). La sostituzione di lipidi a base di semi di soia con un'emulsione di olio di pesce al 100% si è dimostrata efficace nella PNALD (55, 56). In una serie di 15 pazienti, l'aggiunta di un'emulsione di olio di pesce a un'emulsione lipidica a base di semi di soia è stata associata alla reversibilità della PNALD confermata da biopsia (57). In un caso, l'uso di un'emulsione di olio di pesce associata a un regime di NP a base di olio d'oliva è stato associato a una riduzione della steatosi epatica e dell'infiammazione (58). In generale, sono necessari più dati prima che possa essere raccomandato l'uso routinario di emulsioni lipidiche contenenti olio di pesce per il trattamento della PNALD.

2 Raccomandazioni specifiche per patologia

2.1 Insufficienza epatica acuta (ALF) (Figure 4 e 5)





2.1.1 Conseguenze metaboliche e rischio di obesità

14) Nell'ALF, a causa della perdita quasi totale della funzione epatocellulare e della conseguente insufficienza multiorgano deve essere previsto un grave squilibrio del metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei lipidi, caratterizzato da una ridotta produzione di glucosio e clearance del lattato da parte del fegato, nonché da catabolismo proteico associato a iperaminoacidemia e iperammonemia. (Dichiarazione 2, forte consenso 100%)

Commento

Nell'ALF, i livelli plasmatici di amminoacidi sono aumentati da 3 a 4 volte. Il pattern amminoacidico è caratterizzato da una diminuzione degli amminoacidi a catena ramificata (BCAA) e da un aumento del triptofano e degli amminoacidi aromatici e solforati. L'ipoglicemia è una caratteristica pericolosa dell'ALF e si ritiene che sia conseguente a (a) un esaurimento del glicogeno epatico, (b) un'alterata gluconeogenesi dovuta alla perdita di epatociti e (c) iperinsulinemia dovuta a maggiore secrezione e ridotta degradazione. Nell'ALF, i tessuti splancnici mostrano alterazioni che vanno dal rilascio netto di glucosio all'assorbimento

netto di glucosio (59). Questi cambiamenti sono accompagnati da una ridotta tolleranza al glucosio, caratterizzata da una riduzione del 50% della velocità di eliminazione del glucosio sistemico, da una sensibilità all'insulina notevolmente ridotta (fino al 15% dei controlli) e da un aumento dei livelli ematici di glucagone (60). Contrariamente alle osservazioni nei pazienti con sepsi, nella ALF i tessuti splancnici non estraggono ma piuttosto rilasciano acidi grassi liberi e la chetogenesi è ridotta (61).

15) Nei pazienti affetti da ALF, l'obesità è associata a un aumentato rischio di mortalità o di necessità di trapianto e una maggiore mortalità dopo il trapianto. (Dichiarazione 7, forte consenso 96%)

Commento

Sono disponibili solo dati molto limitati sull'effetto dello stato nutrizionale sul decorso e sulla prognosi della ALF. Obesi e gravemente obesi hanno mostrato un rischio maggiore di 1,6 e 1,9 volte di trapianto o morte per ALF. I pazienti obesi hanno mostrato un rischio 3,4 volte maggiore di mortalità dopo il trapianto. In una piccola serie retrospettiva, i pazienti in sovrappeso sono risultati più esposti alla ALF (62).

2.1.2 Nutrizione orale e ONS

16) I pazienti affetti solo da encefalopatia epatica lieve possono essere nutriti per via orale purché i riflessi della tosse e della deglutizione siano intatti. (Raccomandazione 9, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sulla ALF a supporto di questa raccomandazione.

17) Nei pazienti con encefalopatia epatica lieve, gli integratori nutrizionali orali (ONS) dovrebbero essere utilizzati quando gli obiettivi nutrizionali non possono essere raggiunti con la sola nutrizione orale. (Raccomandazione 10, grado GPP, consenso 85%)

Commento

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sulla ALF a supporto di questa raccomandazione.

18) Nei pazienti con malattia grave iperacuta ed encefalopatia epatica, che presentano ammoniemia arteriosa molto elevata e che sono a rischio di edema cerebrale, il supporto nutrizionale proteico può essere posticipato di 24-48 ore fino a quando l'iperammonemia non sia controllata. Quando si inizia la somministrazione di proteine, l'ammoniemia arteriosa deve essere monitorata per assicurare che non si verifichi un aumento patologico. (Raccomandazione 8, grado GPP, consenso 90%)

Commento

I pazienti con ALF iperacuta e ammoniemia arteriosa elevata e sostenuta (> 150 µMol/l) possono essere maggiormente a rischio di edema cerebrale e sviluppo di ipertensione endocranica (63, 64). In questo contesto specifico in cui la compromissione della funzione epatica può essere di breve durata ma molto severa, la somministrazione di proteine può aumentare ulteriormente i livelli di ammonio e aumentare il rischio di edema cerebrale. La loro somministrazione può essere posticipata per un breve periodo di tempo (24-48 ore) fino a un miglioramento della funzionalità epatica e, una volta iniziata, dovrebbe essere monitorata l'ammoniemia arteriosa.

19) I pazienti con ALF che non possono essere nutriti per via orale dovrebbero ricevere NE tramite sondino nasogastrico/nasodigiunale. (Raccomandazione 11, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Secondo le linee guida ESICM (65) la NE a basso dosaggio dovrebbe essere iniziata non appena gli squilibri metabolici acuti che pongono a rischio immediato di vita il paziente siano stati controllati, con o senza strategie di supporto epatico, indipendentemente dal grado di encefalopatia. Devono essere monitorati i livelli di ammonio arteriosi.

2.1.3 NE

20) *L'attuale pratica clinica adottata in Europa in molte unità di cura per le malattie epatiche dimostra la sicurezza e la fattibilità della NE nei pazienti affetti da ALF. (Dichiarazione 11, forte consenso 100%)*

Commento

Vedi il commento al punto 19.

21) *I pazienti affetti da ALF senza malnutrizione dovrebbero ricevere un supporto nutrizionale (preferenzialmente NE) quando si ritenga improbabile che possano riprendere la normale nutrizione orale entro i cinque o sette giorni successivi, come in altre patologie critiche. (Raccomandazione 7, grado GPP, forte consenso 96%)*

Commento

Vedi il commento al punto 19.

22) *In pazienti malnutriti affetti da ALF la NE e/o la NP dovrebbero essere iniziate prontamente, come in altri pazienti critici. (Raccomandazione 8, grado GPP, forte consenso 96%)*

Commento

In generale, le decisioni su quando iniziare il supporto nutrizionale e quale percorso utilizzare vengono prese in conformità con le raccomandazioni per il supporto nutrizionale in altri gruppi di pazienti affetti da malattia critica. In base al decorso clinico, possono essere identificati tre sottotipi di ALF. Nell'insufficienza epatica "iperacuta" l'insorgenza dell'encefalopatia epatica si verifica entro sette giorni dalla comparsa dell'ittero e il più delle volte i pazienti guariscono prontamente con la sola terapia medica o dopo il trapianto, oppure vanno incontro a decesso subito dopo l'insorgenza della malattia. A causa della breve durata della malattia nella maggior parte dei pazienti, si ritiene che il supporto nutrizionale svolga un ruolo relativamente minore: la prognosi è più favorevole in questo sottotipo. Nell'insufficienza epatica "acuta" l'intervallo tra l'insorgenza di encefalopatia epatica dopo che il paziente è diventato itterico è compreso tra 8 e 28 giorni, mentre nell'insufficienza epatica "subacuta" questo intervallo è compreso tra 29 e 72 giorni. In questi ultimi due sottotipi di ALF è più spesso necessario il supporto nutrizionale precoce.

23) Possono essere somministrate formule enterali standard, poiché non sono disponibili dati sul valore di una composizione specifica per malattia. (Raccomandazione 14, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Non ci sono studi pubblicati che confrontino le formule enterali in pazienti con ALF. In altri pazienti in condizioni critiche, si consiglia di evitare l'uso di tutte le formule speciali nell'ambito della terapia intensiva medica e di formule specifiche per patologia in terapia intensiva chirurgica. Le miscele per NE arricchite con BCAA sono usate raramente nel trattamento dei pazienti con ALF e non ci sono evidenze che il loro impiego migliori gli esiti clinici rispetto a formulazioni standard con proteine intere in altri pazienti critici con malattia epatica (66, 67).

24) La NE dovrebbe essere somministrata iniziando a basse dosi indipendentemente dal grado di HE. (Raccomandazione 12, grado GPP, consenso 80%)

Commento

Vedi il commento al punto 19.

2.1.4 NP

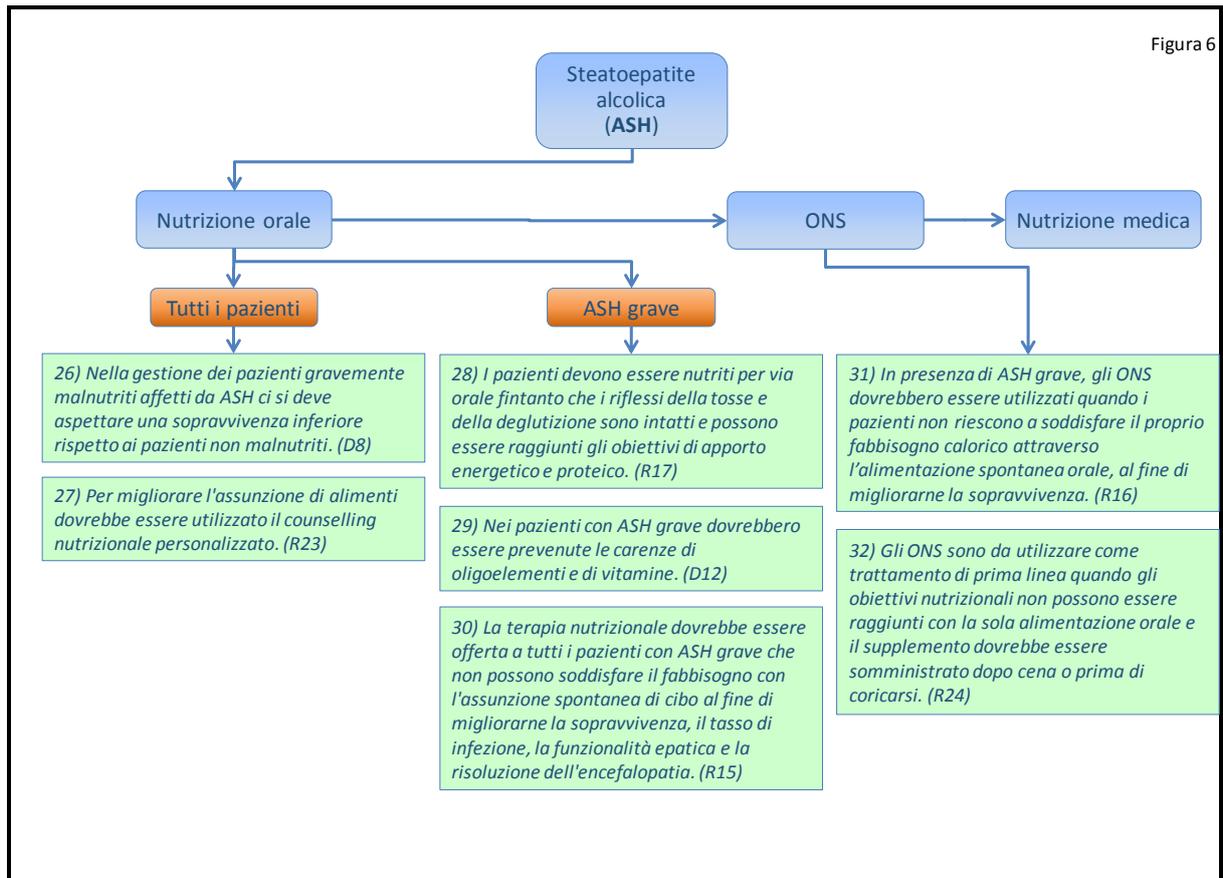
25) La NP dovrebbe essere usata come trattamento di seconda linea nei pazienti che non possono essere nutriti adeguatamente per via orale e/o con NE. (Raccomandazione 13, grado GPP, consenso 90%)

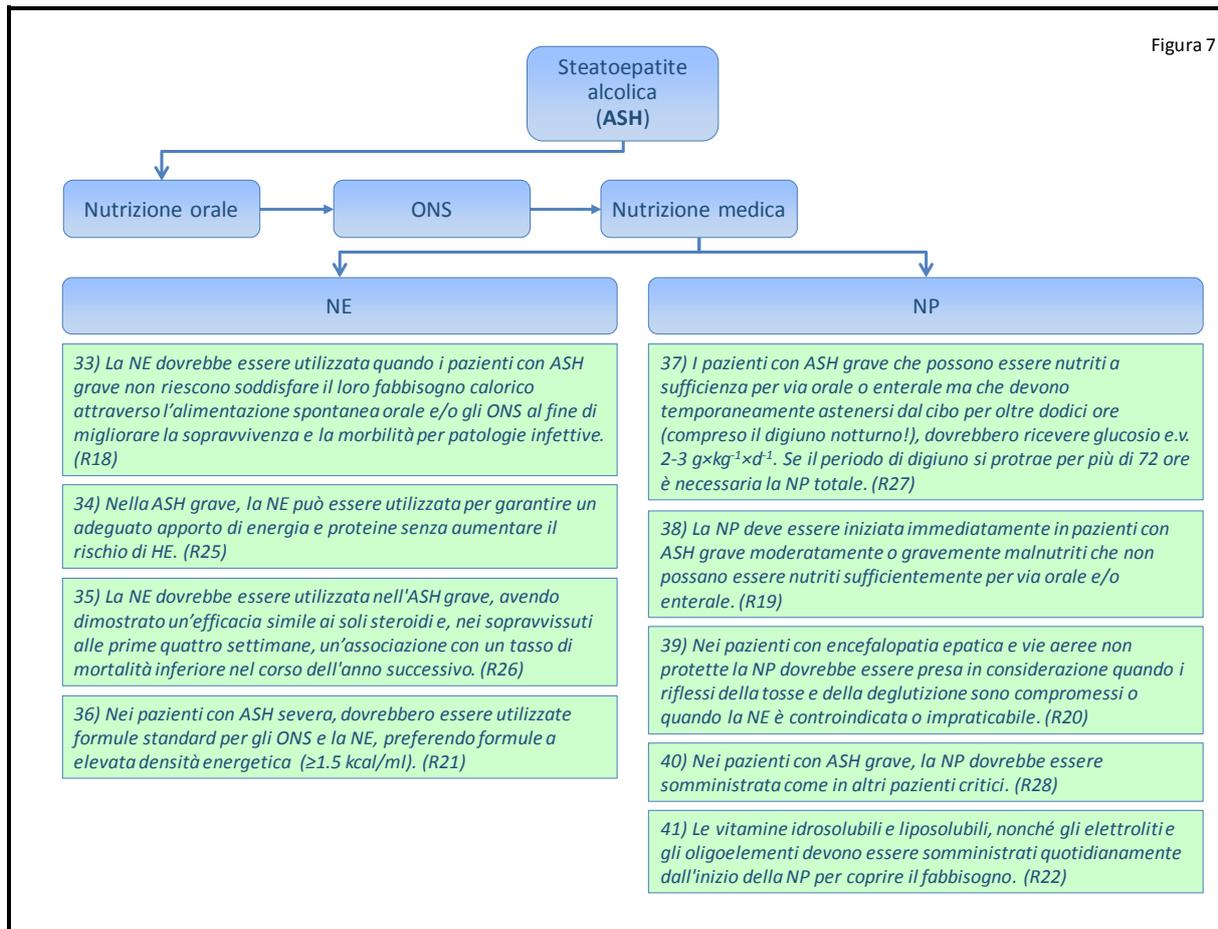
Commento

Non ci sono evidenze sperimentali in pazienti con ALF a supporto di queste raccomandazioni e la pratica adottata rispecchia quella impiegata in altre forme di malattia epatica e di malattia critica. Nella maggior parte dei pazienti con ALF l'impiego della NE è pratico e sicuro e le formule possono essere somministrate in quantità paragonabili a quelle utilizzate in altre patologie critiche. Come documentato sopra (vedi punto 22), un piccolo sottogruppo di pazienti iperacuti può essere a rischio transitorio di peggioramento dell'iperammoniemia se esposto ad elevati carichi proteici e quindi potrebbe essere intollerante a una NE a pieno dosaggio nella fase iniziale di malattia. In altri pazienti critici che richiedono una terapia di supporto

nutrizionale, la NP non porta alcun chiaro vantaggio rispetto alla NE e può aumentare le complicanze infettive: lo stesso discorso può essere fatto in caso di ALF.

2.2 Steatoepatite alcolica (ASH) (Figure 6 e 7)





2.2.1 Nutrizione orale

2.2.1.1 Tutti i pazienti

26) Nella gestione dei pazienti gravemente malnutriti affetti da ASH ci si deve aspettare una sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti non malnutriti. (Dichiarazione 8, forte consenso 100%)

Commento

I pazienti malnutriti affetti da ASH hanno evidenziato un tasso più elevato di morbilità e mortalità nei dati combinati dello studio American Veteran Affairs (68-70). I dati di questo studio hanno evidenziato una chiara associazione tra una scarsa assunzione di alimenti e un'elevata mortalità (68) e questo risultato è stato confermato di recente (71).

27) Per migliorare l'assunzione di alimenti dovrebbe essere utilizzato il counselling nutrizionale personalizzato. (Raccomandazione 23, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Non ci sono studi che abbiano valutato il beneficio di una terapia nutrizionale individualizzata rispetto alla dieta libera o all'integrazione nutrizionale con $30-35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e $1,2-1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine. Tuttavia, date le indicazioni alla restrizione di sodio, liquidi e altri substrati a seconda delle condizioni di comorbidità come l'insufficienza renale o il diabete mellito, è probabile che un programma nutrizionale personalizzato e strutturato sia di maggiore beneficio rispetto a una dieta libera.

2.2.1.2 ASH grave

28) I pazienti devono essere nutriti per via orale fintanto che i riflessi della tosse e della deglutizione sono intatti e possono essere raggiunti gli obiettivi di apporto energetico e proteico. (Raccomandazione 17, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

La supplementazione nutrizionale nell'ASH grave si basa su dati quasi universali secondo cui questi pazienti sono caratterizzati da una scarsa assunzione di alimenti per via orale e da un ridotto apporto calorico e proteico, che contribuiscono alla mortalità e alla morbidità (68, 69). Pertanto, esiste un forte razionale a provvedere ad una alimentazione adeguata. Tuttavia, quando è possibile raggiungere un'adeguata assunzione orale, non sembra esserci alcun vantaggio specifico nel ricorrere a metodiche artificiali. In effetti, la NP si associa a un maggiore rischio di complicanze inclusa l'infezione (72). Sono documentati anche vantaggi dell'assunzione orale di una dieta normale rispetto alla NE o alla NP sull'integrità della mucosa intestinale e, da dati più recenti, sul mantenimento di un microbiota intestinale protettivo; entrambi questi fattori forniscono benefici in termini di incidenza di infezioni che possono influenzare la mortalità.

29) Nei pazienti con ASH grave dovrebbero essere prevenute le carenze di oligoelementi e di vitamine. (Dichiarazione 12, forte consenso 100%)

Commento

Esistono numerosi studi osservazionali che dimostrano carenze di micronutrienti in pazienti con disturbi da abuso di alcol ed epatopatia alcolica, e studi molto limitati sulla ASH (73-75).

A causa della scarsa assunzione di alimenti per via orale che precede la malattia acuta, si dovrebbe prevedere una carenza di micronutrienti, che dovrebbero essere integrati nei pazienti con ASH grave. Sulla base delle attuali evidenze, non è possibile dare indicazioni su quali pazienti debbano sottoporsi a screening del rischio di malnutrizione o se sia necessario assicurare una integrazione universale dei micronutrienti. In base alla frequenza della carenza di vitamine del gruppo B, dello zinco e della vitamina D, la loro integrazione può essere utile. La somministrazione orale di preparati multivitaminici con zinco è ragionevole nei casi di ASH grave perché la carenza è frequente e l'integrazione orale empirica è meno costosa delle misurazioni di laboratorio per stabilire la carenza prima di integrare i singoli micronutrienti. La supplementazione di tiamina viene utilizzata di routine nella pratica clinica per prevenire l'encefalopatia di Wernicke e la psicosi di Korsakoff.

30) La terapia nutrizionale dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti con ASH grave che non possono soddisfare il fabbisogno con l'assunzione spontanea di cibo al fine di migliorarne la sopravvivenza, il tasso di infezione, la funzionalità epatica e la risoluzione dell'encefalopatia. (Raccomandazione 15, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Dati consistenti hanno dimostrato che la malnutrizione, definita da svariati strumenti di valutazione, è prevalente nella maggioranza (50-100%) dei pazienti con ASH grave (68, 69, 76). La presenza di malnutrizione è un predittore indipendente di mortalità e influisce negativamente sulla risposta ai corticosteroidi e all'oxandrolone solo nella ASH moderata ma non nella forma grave (68, 77, 78). Nella ASH grave, il ridotto apporto calorico è associato a una maggiore mortalità e tassi di complicanze più elevati. In questi pazienti l'introito orale è ridotto e, pertanto, è necessaria un'integrazione per mantenere un adeguato apporto calorico e proteico. In svariati studi randomizzati, l'integrazione nutrizionale somministrata per mantenere il necessario apporto calorico ha dimostrato di ridurre l'incidenza di infezioni, di facilitare una risoluzione più rapida dell'encefalopatia epatica e di migliorare la funzionalità del fegato. Nello studio multicentrico più recente, un ridotto apporto calorico ($21,5 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) è risultato associato a peggiori esiti clinici, indipendentemente dal trattamento (71, 79). Anche nei pazienti ASH astinenti, l'apporto calorico tende ad essere significativamente ridotto e un maggiore apporto calorico può migliorare gli esiti (68, 80); tuttavia, non esistono studi randomizzati

controllati che supportino un miglioramento della sopravvivenza associato alla supplementazione nutrizionale confrontata alla sola dieta orale ad libitum.

2.2.2 ONS

31) In presenza di ASH grave, gli ONS dovrebbero essere utilizzati quando i pazienti non riescono a soddisfare il proprio fabbisogno calorico attraverso l'alimentazione spontanea orale, al fine di migliorarne la sopravvivenza. (Raccomandazione 16, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Nei pazienti con epatite alcolica grave, l'assunzione orale è costantemente ridotta (68, 69, 76). Confrontando gruppi di pazienti sottoposti a trattamenti controllati, la supplementazione nutrizionale migliora il rischio di infezioni e la mortalità acuta, in particolare, in termini di decessi ospedalieri, rispetto all'alimentazione orale libera (81-83). La nutrizione enterale o integrata è stata studiata nell'epatite alcolica grave, ma non sono stati uniformemente descritti benefici in termini di mortalità. Tuttavia, questi dati devono essere interpretati alla luce di altri studi che hanno dimostrato come un apporto calorico $<21,5 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ risulti associato a una mortalità più elevata (71). Esiste un forte consenso tra gli esperti sul fatto che nei pazienti con scarsa assunzione orale dovrebbe essere offerta l'integrazione nutrizionale, che può fornire un vantaggio in termini di sopravvivenza (83).

32) Gli ONS sono da utilizzare come trattamento di prima linea quando gli obiettivi nutrizionali non possono essere raggiunti con la sola alimentazione orale e il supplemento dovrebbe essere somministrato dopo cena o prima di coricarsi. (Raccomandazione 24, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Un ridotto introito orale è associato a una mortalità più elevata ed è probabile che la somministrazione di integratori nutrizionali determini una risoluzione più rapida dell'encefalopatia epatica e dell'iperbilirubinemia e si associ a un rischio di infezione inferiore. Va anche ricordato che la ASH grave rappresenta uno stato ipermetabolico. Questi dati supportano l'uso dei supplementi per assicurare un adeguato apporto calorico e proteico. Poiché sono stati riportati dati convincenti a favore di uno spuntino a tarda sera nei pazienti con cirrosi epatica, inclusa la cirrosi alcolica (84), è ragionevole estendere questi risultati per supportare

l'uso dei supplementi orali dopo cena o prima di coricarsi in modo da ridurre la durata del digiuno notturno.

2.2.3 Nutrizione medica

2.2.3.1 NE

33) La NE dovrebbe essere utilizzata quando i pazienti con ASH grave non riescono soddisfare il loro fabbisogno calorico attraverso l'alimentazione spontanea orale e/o gli ONS al fine di migliorare la sopravvivenza e la morbilità per patologie infettive. (Raccomandazione 18, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Nella ASH grave la mortalità è più elevata quando l'apporto calorico è ridotto (71). Nella maggior parte degli studi randomizzati l'integrazione con calorie extra non ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei pazienti con malnutrizione, ma sono stati riportati tassi di infezione inferiori (83). Nonostante i risultati negativi di una serie di studi, il consenso tra gli esperti è che nei pazienti con ASH grave che non riescono a raggiungere un apporto calorico adeguato per via orale, l'assunzione di supplementi orali può fornire un vantaggio in termini di sopravvivenza, specialmente nel gruppo con malnutrizione moderata (68). La guarigione dalle infezioni è risultata migliore con la nutrizione supplementare, ma non è noto se sia inferiore l'insorgenza di nuove infezioni. Dato che nei pazienti non etilisti con malattia epatica l'insufficiente assunzione orale e la malnutrizione sono associate a un maggior rischio di infezione, si può ritenere che un miglior apporto nutrizionale orale possa ridurre il rischio di infezione nella ASH grave, sebbene non esistano dati pubblicati a sostegno di questa tesi.

34) Nella ASH grave, la NE può essere utilizzata per garantire un adeguato apporto di energia e proteine senza aumentare il rischio di HE. (Raccomandazione 25, grado 0, forte consenso 92%)

Commento

La NE si è dimostrata efficace nel fornire una nutrizione adeguata ai pazienti con cirrosi alcolica (85) e cirrosi con encefalopatia epatica di grado I-III (86). In uno studio, dieci pazienti hanno ricevuto una miscela arricchita di BCAA pari a 70 g di proteine al giorno e l'encefalopatia è

migliorata (86). In un altro studio a 16 pazienti sono stati somministrati $1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine utilizzando una formula enterale a base di caseina (85). Analogamente, un basso apporto proteico è risultato associato a un peggioramento dell'encefalopatia epatica in 136 pazienti, mentre i pazienti con un maggiore apporto proteico hanno mostrato un miglioramento dello stato mentale (87).

35) La NE dovrebbe essere utilizzata nell'ASH grave, avendo dimostrato un'efficacia simile ai soli steroidi e, nei sopravvissuti alle prime quattro settimane, un'associazione con un tasso di mortalità inferiore nel corso dell'anno successivo. (Raccomandazione 26, grado B, consenso 85%)

Commento

Uno studio randomizzato che ha messo a confronto gli steroidi da soli con la NE totale non ha dimostrato differenze nella mortalità, ma ha evidenziato una mortalità precoce nei soggetti trattati con steroidi (79). La mortalità nei pazienti con encefalopatia epatica è risultata simile nei bracci trattati con NE e con steroidi, ma non è stato riportato se vi fossero differenze fra i gruppi nella risoluzione dell'encefalopatia epatica (79). In altri studi che non hanno riportato alcun beneficio della NE in termini di sopravvivenza, la NE è risultata associata a un maggiore miglioramento dell'encefalopatia epatica e a riduzione della bilirubinemia (85). Anche se nella ASH grave il beneficio degli steroidi è stato messo in dubbio (88), uno studio controllato randomizzato su pazienti con ASH grave ha mostrato una mortalità con simile nei pazienti trattati con NE totale e in quelli trattati con steroidi per 28 giorni. Tuttavia, lo studio ha evidenziato una mortalità più precoce durante i 28 giorni di trattamento per i pazienti in trattamento con NE rispetto a quelli trattati con steroidi. Il follow-up a lungo termine ha evidenziato una maggiore mortalità infezione-correlata nel gruppo trattato con steroidi (79). Gli autori hanno concluso che dovrebbe essere preso in considerazione un possibile effetto sinergico degli steroidi e della NE nella ASH grave. In uno studio recente, il confronto specifico della NE con gli steroidi e della nutrizione convenzionale con gli steroidi non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza della NE rispetto agli steroidi (71). Tuttavia, la mortalità in entrambi i gruppi è risultata più elevata in caso di apporto calorico inferiore, suggerendo che la NE possa fornire un vantaggio di sopravvivenza nelle fasi iniziali dell'ASH (71, 79).

36) Nei pazienti con ASH severa, dovrebbero essere utilizzate formule standard per gli ONS e la NE, preferendo formule a elevata densità energetica ($\geq 1,5 \text{ kcal} \times \text{ml}^{-1}$). (Raccomandazione 21, grado GPP, forte consenso 92%)

Commento

Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato protocolli nutrizionali specifici in studi pazienti con ASH grave. Tali protocolli includono l'uso di miscele di BCAA, diete a base di proteine vegetali, immunonutrizione con integrazione di arginina. I dati pubblicati hanno valutato solo gli amminoacidi per via endovenosa, le soluzioni parenterali commerciali o il glucosio per via endovenosa che non hanno dimostrato benefici sulla mortalità nei pazienti critici (89). Uno studio randomizzato controllato in pazienti sottoposti a LTx ha riportato che l'immunonutrizione non fornisce alcun vantaggio terapeutico specifico (90). In caso di ASH grave, non sono disponibili studi controllati che dimostrino i vantaggi di formule speciali rispetto a una formula standard. L'uso di supplementi ad elevata densità calorica può ridurre la somministrazione di fluidi nei pazienti con restrizione ai liquidi. Tali supplementi riducono anche la durata della somministrazione.

2.2.3.2 NP

37) I pazienti con ASH grave che possono essere nutriti a sufficienza per via orale o enterale ma che devono temporaneamente astenersi dal cibo per oltre dodici ore (compreso il digiuno notturno!), dovrebbero ricevere glucosio e.v. a $2-3 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$. Se il periodo di digiuno si protrae per oltre 72 ore è necessaria la NP totale. (Raccomandazione 27, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Nei cirrotici, dopo un digiuno notturno le riserve di glicogeno sono esaurite e le condizioni metaboliche sono simili al digiuno prolungato in individui sani. È stato dimostrato che nei pazienti cirrotici uno spuntino a base di carboidrati a tarda sera o l'assunzione notturna di ONS si associa a un miglioramento del metabolismo proteico (91, 92). Non ci sono dati equivalenti nei pazienti con ASH grave, ma sembra lecito ritenere che anche in questi pazienti esista una simile deplezione del glicogeno, con tutte le conseguenze sul metabolismo proteico. Pertanto, nei pazienti con ASH grave si raccomanda di evitare il digiuno per più di dodici ore e di avviare tempestivamente l'infusione di glucosio o di NP ipocalorica per via periferica.

Nei pazienti che necessitano di un tale intervento è raccomandata la NP standard ma, sulla base della maggior parte dei dati pubblicati, è improbabile che possa migliorare la mortalità.

38) La NP deve essere iniziata immediatamente in pazienti con ASH grave moderatamente o gravemente malnutriti che non possano essere nutriti sufficientemente per via orale e/o enterale. (Raccomandazione 19, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

La supplementazione nutrizionale con miscele di aminoacidi o calorie riduce i tassi di infezione e favorisce la risoluzione dell'encefalopatia epatica, ma gli effetti benefici sulla sopravvivenza sono stati riportati solo in pazienti con ASH moderata, non in quelli con ASH grave (77, 78, 80, 82, 83, 85). La NP può includere l'infusione di aminoacidi e/o glucosio e la NP per via periferica o centrale, per supportare l'apporto nutrizionale nei pazienti in cui l'apporto orale è insufficiente. Svitati studi hanno valutato formule parenterali diverse, per lo più basate su aminoacidi o glucosio; in sette di questi studi tali trattamenti sono stati randomizzati in pazienti con ASH. Uno studio ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza per gli aminoacidi per via endovenosa, ma questo risultato non è stato confermato in alcun altro studio (80). Sono disponibili dati limitati sull'impatto del solo intervento nutrizionale sull'istologia epatica nella ASH grave. Nessuno studio ha valutato la progressione verso la cirrosi, ma gli aminoacidi per via endovenosa, somministrati da soli o insieme al glucosio, sono risultati associati a una maggiore risoluzione dell'infiltrazione lipidica (82) o della ialinosi di Mallory (93). Il miglioramento o la regressione della ialinosi di Mallory può essere predittivo di un minor tasso di progressione. Revisioni sistematiche e meta-analisi suggeriscono anche che l'integrazione nutrizionale migliori i tassi di risoluzione dell'encefalopatia epatica (82, 83).

39) Nei pazienti con encefalopatia epatica e vie aeree non protette la NP dovrebbe essere presa in considerazione quando i riflessi della tosse e della deglutizione sono compromessi o quando la NE è controindicata o impraticabile. (Raccomandazione 20, grado GPP, accordo di maggioranza 72%)

Commento

Non ci sono evidenze dirette sul ruolo della NP nel sottogruppo di pazienti con encefalopatia epatica e/o vie aeree non protette e riflessi protettivi compromessi. Anche se alcuni autori

raccomandano l'uso della NP in pazienti encefalopatici o in condizioni critiche con tosse o riflesso del vomito alterati (94), altri non credono nell'uso della NP nei pazienti con ASH (95).

40) Nei pazienti con ASH grave, la NP dovrebbe essere somministrata come in altri pazienti critici. (Raccomandazione 28, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

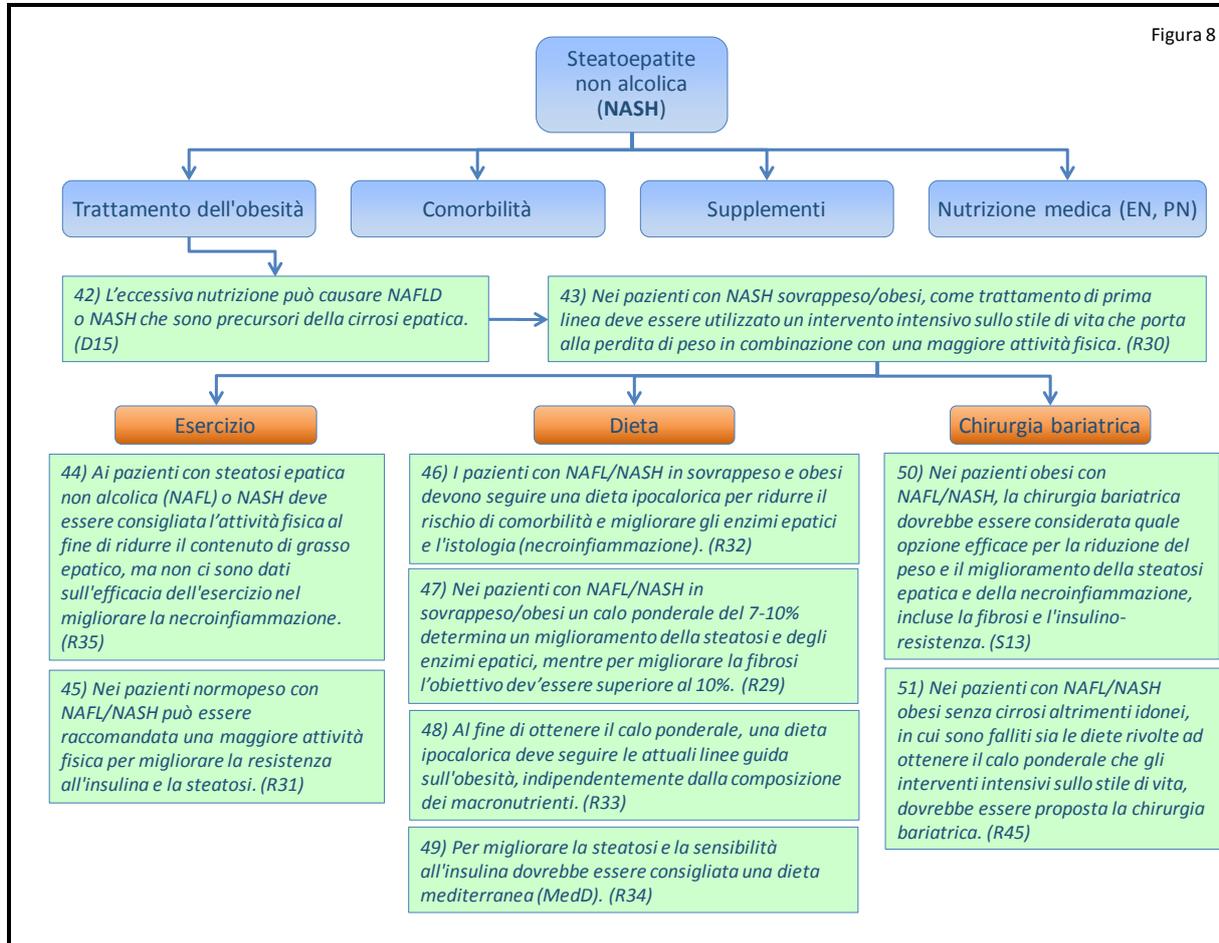
Anche se non ci sono studi randomizzati che abbiano confrontato le diverse formule, velocità o componenti della NP, alcune conclusioni possono essere derivate dall'uso della NP nei pazienti critici. È probabile che un approccio multidisciplinare possa fornire benefici e non ci sono prove a sostegno dei vantaggi di una formula nutrizionale specifica nella ASH grave. Non essendoci vantaggi rispetto al tipo di soluzione parenterale utilizzata, per la NP nei pazienti con ASH grave è quindi raccomandata la pratica standard.

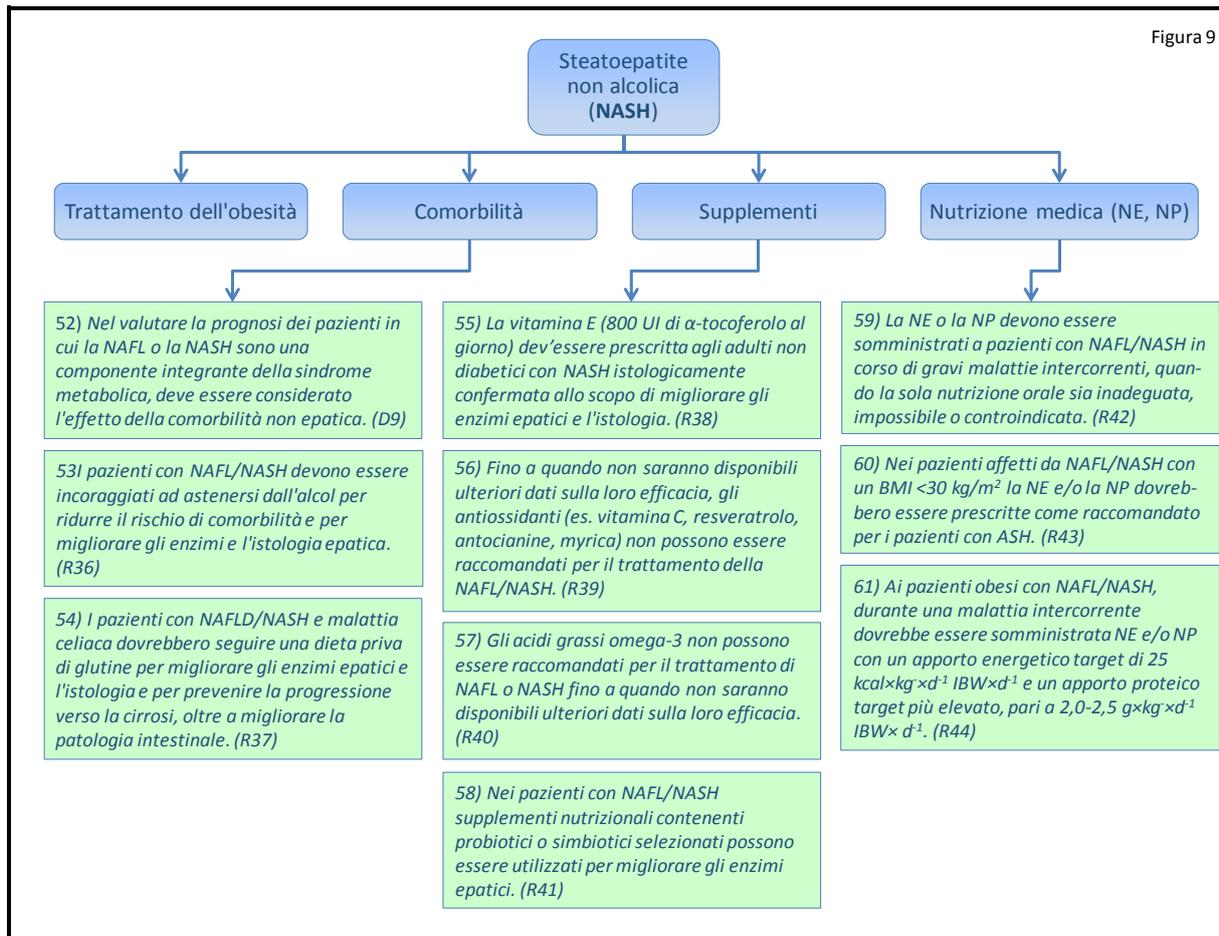
41) Le vitamine idrosolubili e liposolubili, nonché gli elettroliti e gli oligoelementi devono essere somministrati quotidianamente dall'inizio della NP per coprire il fabbisogno. (Raccomandazione 22, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Nei pazienti con ASH grave, data la riduzione pressoché universale dell'introito alimentare, vi è un'elevata prevalenza di carenza di micronutrienti che hanno effetti negativi sulle risposte fisiologiche allo stress e alle infezioni. Pertanto, devono essere somministrati vitamine e oligoelementi per fornire almeno le quantità giornaliere raccomandate. In questo gruppo di pazienti ad alto rischio sembra prudente somministrare una prima dose di tiamina prima di iniziare la NP al fine di prevenire l'encefalopatia di Wernicke o la sindrome da rialimentazione. L'integrazione dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti in NP, anche quando la carenza non sia stata documentata. Poiché è probabile che la NP sia a breve termine, il rischio di eventi avversi dovuti alla integrazione a lungo termine di vitamine e micronutrienti è basso anche se non vengono quantificate le concentrazioni sieriche. Vitamine specifiche, comprese le vitamine A, D e K, devono essere somministrate insieme a tiamina, acido folico e piridossina per correggere la carenza.

2.3 Steatoepatite non alcolica (NASH) (Figure 8 e 9)





2.3.1 Trattamento dell'obesità

42) L'eccessiva nutrizione può causare NAFLD o NASH che sono precursori della cirrosi epatica. (Dichiarazione 15, forte consenso 100%)

Commento

Le evidenze disponibili sono esaminate nei successivi punti 43-61 del capitolo 2.3 sulla NASH.

43) Nei pazienti con NASH sovrappeso/obesi, come trattamento di prima linea deve essere utilizzato un intervento intensivo sullo stile di vita che porta alla perdita di peso in combinazione con una maggiore attività fisica. (Raccomandazione 30, grado A, forte consenso 100%)

Commento

È stato dimostrato che un cambiamento dello stile di vita con conseguente perdita di peso moderata (<5%) migliora l'accumulo di grasso epatico solo quando la dieta ipocalorica è stata

implementata assieme all'esercizio fisico, ma non se viene implementata la sola dieta ipocalorica (96, 97). Il cambiamento dello stile di vita con una perdita di peso del 5-10% ha dimostrato di migliorare l'istologia quando sono stati implementati dieta ipocalorica ed esercizio fisico (98-102). Le analisi dei sottogruppi indicano che l'entità della perdita di peso sembra essere correlata all'entità del miglioramento istologico. Un profondo miglioramento di steatosi, infiammazione e ballooning epatocellulare è stato osservato già per una perdita di peso superiore al 7-9% (98, 100, 101), mentre solo una perdita di peso > 10% è risultata associata al miglioramento della fibrosi (102). In un trial sistematico, un simile grado di negativizzazione del bilancio energetico ottenuto mediante la sola riduzione dell'introito o combinando la restrizione calorica con un aumento del dispendio energetico (esercizio) ha prodotto la stessa perdita di peso (-10%) e lo stesso miglioramento degli indici relativi all'accumulo epatico di lipidi, ALT e sensibilità insulinica (103). Tuttavia, nei pazienti in sovrappeso/obesi con NAFLD la disponibilità ad affrontare i cambiamenti dello stile di vita è bassa, con solo il 10% che lavora sul cambiamento o si prepara a farlo.

2.3.1.1 Esercizio

44) Ai pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFL) o NASH deve essere consigliata l'attività fisica al fine di ridurre il contenuto di grasso epatico, ma non ci sono dati sull'efficacia dell'esercizio nel migliorare la necroinfiammazione. (Raccomandazione 35, grado A, forte consenso 100%)

Commento

Le misurazioni non invasive dimostrano in modo convincente una riduzione dei trigliceridi intraepatici e viscerali nei soggetti che si limitano a fare esercizio senza perdere peso (104-106). Tre mesi di allenamento di resistenza hanno dimostrato un miglioramento l'indice epatorenale all'ecografia come indice di steatosi epatica in assenza di modifiche degli enzimi epatici, dei trigliceridi sierici o dell'HOMA-IR (107). Nei pazienti motivati sembra utile ed efficace raccomandare l'esercizio, che offre una vera e propria opzione terapeutica per la gestione dei pazienti magri con NAFLD in cui non è possibile raccomandare la perdita di peso. Ad oggi non ci sono dati sull'effetto del solo esercizio sulle caratteristiche istologiche della NASH in termini di ballooning, infiammazione e soprattutto fibrosi.

45) Nei pazienti normopeso con NAFL/NASH può essere raccomandata una maggiore attività fisica per migliorare la resistenza all'insulina e la steatosi. (Raccomandazione 31, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Per la piccola percentuale di pazienti con NAFL/NASH normopeso non è possibile formulare raccomandazioni sulla base di studi di intervento. Poiché l'esercizio da solo ha dimostrato di migliorare il contenuto di grasso epatico e la resistenza all'insulina nei pazienti NAFL/NASH in sovrappeso/obesi (104-107), sembra plausibile raccomandare l'esercizio in individui normopeso per il miglioramento della steatosi e della resistenza all'insulina. Allo stesso modo, dovrebbe essere considerata una riduzione del consumo di bevande zuccherate con fruttosio.

2.3.1.2 Dieta

46) I pazienti con NAFL/NASH in sovrappeso e obesi devono seguire una dieta ipocalorica per ridurre il rischio di comorbidità e migliorare gli enzimi epatici e l'istologia (necroinfiammazione). (Raccomandazione 32, grado A, forte consenso 100%)

Commento

In uno studio multicentrico randomizzato, le diete ipocaloriche sono risultate efficaci e sicure nel ridurre il peso corporeo e nel migliorare la NAFLD nell'arco di dodici settimane (108). In altri studi, una dieta ipocalorica è risultata efficace nell'ottenere una perdita di peso di almeno il 5% e il miglioramento della NAFLD (103, 109, 110). I dati di due studi suggeriscono che la restrizione dei carboidrati nella dieta sia più efficace della restrizione calorica complessiva nell'ottenere una perdita di peso a breve termine (due settimane) e una riduzione dei trigliceridi epatici (111, 112), mentre Kirk et al. hanno riportato la stessa diminuzione dei lipidi intraepatici dopo 11 settimane utilizzando diete a basso o ad alto contenuto di carboidrati (113). Inoltre, un altro studio ha mostrato gli stessi effetti benefici indipendentemente dal fatto che la dieta fosse a basso contenuto di lipidi o a basso contenuto di carboidrati (114). Due studi hanno riportato gli effetti benefici di una dieta povera di grassi saturi (115, 116). In uno studio prospettico su diabetici obesi, che ha messo a confronto diete isocaloriche ad alto contenuto di proteine animali o vegetali, è stata osservata una diminuzione del grasso intraepatico e della resistenza all'insulina dopo 6 settimane (117). Vedi anche punto 48.

47) Nei pazienti con NAFL/NASH in sovrappeso/obesi un calo ponderale del 7-10% determina un miglioramento della steatosi e degli enzimi epatici, mentre per migliorare la fibrosi l'obiettivo dev'essere superiore al 10%. (Raccomandazione 29, grado A, forte consenso 96%)

Commento

Indipendentemente da come viene ottenuta, la perdita di peso generalmente riduce la steatosi epatica (118-120). I risultati della valutazione di biopsie accoppiate in pazienti con NASH che hanno ottenuto una perdita di peso indicano che solo un sostanziale calo ponderale ($\geq 9-10\%$) si associa a un miglioramento della fibrosi o addirittura alla piena risoluzione della NASH (98, 102, 121-127). Una perdita di peso inferiore si associa al miglioramento della steatosi, dell'infiammazione e degli enzimi epatici, ma non della fibrosi (101, 102, 114, 128, 129). Due meta-analisi hanno sottolineato il potenziale della chirurgia bariatrica per migliorare la fibrosi nella NASH (130, 131) Vedi anche punti 50 e 51.

48) Al fine di ottenere il calo ponderale, una dieta ipocalorica deve seguire le attuali linee guida sull'obesità, indipendentemente dalla composizione dei macronutrienti. (Raccomandazione 33, grado A, forte consenso 93%)

Commento

Il counselling nutrizionale dei pazienti con NAFLD in sovrappeso e obesi dovrebbe essere effettuato in conformità con le attuali linee guida per la gestione dietetica dell'obesità. Non ci sono evidenze solide a sostegno di una particolare composizione della dieta ipocalorica per uso esclusivo nei pazienti con NAFL/NASH. Il consumo di caffè, tuttavia, sembra avere più probabilmente un effetto benefico che dannoso, soprattutto nei pazienti con malattia epatica cronica, con una quantità stimata di tre o quattro tazzine al giorno per massimizzare la riduzione del rischio per vari outcome di salute. È stato ipotizzato che la crescente prevalenza dell'obesità negli ultimi quattro decenni sia correlata a un aumento del consumo di fruttosio alimentare e sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio come dolcificante nelle bevande analcoliche e in altri alimenti (132) Rispetto ai controlli, nei pazienti con NAFLD sono stati osservati un maggior consumo di fruttosio e un incremento della fruttochinasi epatica e dell'mRNA per l'acido grasso sintasi (133). Un elevato consumo di fruttosio può aumentare il rischio di NASH

e fibrosi avanzata, sebbene questo rischio potrebbe essere legato ad altri fattori più comuni nei pazienti con NAFLD, come l'assunzione di calorie in eccesso, stili di vita scorretti e comportamenti sedentari (118, 134). Le evidenze disponibili, tuttavia, non sono sufficientemente solide per trarre conclusioni riguardo effetti specifici del fruttosio, consumato come ingrediente di una dieta normocalorica, nel favorire la NAFLD (135, 136). Vedi anche punto 46.

49) Per migliorare la steatosi e la sensibilità all'insulina dovrebbe essere consigliata una dieta mediterranea (MedD). (Raccomandazione 34, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Sono disponibili numerosi studi interventistici (137-139) e osservazionali (140, 141) che suggeriscono che la MedD abbia effetti benefici sul peso corporeo, sulla sensibilità all'insulina, sulla steatosi e sulla fibrosi epatica, purtuttavia senza una chiara evidenza di un effetto preventivo sull'insorgenza della NAFLD. Esiste, tuttavia, una consistente quantità di evidenze cliniche a sostegno dell'effetto benefico della MedD in termini di riduzione del rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari e diabete, condizioni che condividono fattori eziologici comuni con la NAFLD, come la resistenza all'insulina e l'obesità (142). Una maggiore aderenza alla MedD non riduce la probabilità di sviluppare una NAFLD, ma è associata a un minor grado di resistenza all'insulina e a una minore gravità dell'epatopatia nei pazienti con NAFLD (140). Rispetto ai correnti consigli dietetici, in soggetti insulino-resistenti con NAFLD la MedD riduce la steatosi epatica e migliora la sensibilità all'insulina, anche quando non determina calo ponderale (143).

2.3.1.3 Chirurgia bariatrica

50) Nei pazienti obesi con NAFL/NASH, la chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata quale opzione efficace per la riduzione del peso e il miglioramento della steatosi epatica e della necroinfiammazione, incluse la fibrosi e l'insulino-resistenza. (Dichiarazione 13, forte consenso 100%)

Commento

Diversi studi hanno documentato l'effetto della chirurgia bariatrica sull'istologia epatica rilevata con biopsia pre e post-intervento (121-123, 125, 126, 144). Chiaramente, la profonda perdita di peso ottenuta con questo approccio ha il potenziale per risolvere la NASH in una percentuale che arriva fino all'80-100% dei casi e di migliorare considerevolmente la fibrosi, risultato - quest'ultimo - di maggior rilievo per la sopravvivenza del paziente (145). Inoltre, la chirurgia bariatrica può migliorare la sensibilità all'insulina, tanto che una percentuale considerevole di pazienti diabetici non necessita più del trattamento antidiabetico.

51) Nei pazienti con NAFL/NASH obesi senza cirrosi altrimenti idonei, in cui sono falliti sia le diete rivolte ad ottenere il calo ponderale che gli interventi intensivi sullo stile di vita, dovrebbe essere proposta la chirurgia bariatrica. (Raccomandazione 45, grado B, forte consenso 100%)

Commento

L'intervento sullo stile di vita, sebbene efficace in alcuni pazienti, spesso non è sufficiente per ottenere un calo ponderale a lungo termine e la risoluzione della NASH. Attualmente, nessun trattamento farmacologico si è dimostrato efficace, ma sono in fase di studio molte molecole. La chirurgia bariatrica è una potenziale opzione di trattamento nella NAFLD, in particolare nella sua forma progressiva, NASH. Non ci sono studi clinici controllati randomizzati sistematici che abbiano valutato le diverse procedure di chirurgia bariatrica per trattare specificamente la NAFLD o la NASH. Una revisione sistematica e una meta-analisi di 15 studi che riportano i dati di 766 biopsie epatiche pre e post-intervento hanno mostrato che la percentuale complessiva di pazienti con miglioramento o risoluzione era del 92% nella steatosi, dell'81% nella steatoepatite, del 66% nella fibrosi e del 70% per la completa risoluzione della NASH (130). La mortalità perioperatoria della chirurgia bariatrica è inferiore nei pazienti senza cirrosi rispetto ai pazienti con cirrosi compensata o scompensata (rispettivamente 0,3%, 0,9% e 16,3%) (146). Le linee guida europee congiunte di EASL, EASD ed EASO affermano che, nei pazienti che non rispondono ai cambiamenti dello stile di vita e alla farmacoterapia, la chirurgia bariatrica è un'opzione per ridurre il peso e le complicanze metaboliche, con risultati stabili negli esiti a lungo termine (118).

2.3.2 Comorbilità

52) Nel valutare la prognosi dei pazienti in cui la NAFL o la NASH sono una componente integrante della sindrome metabolica, deve essere considerato l'effetto della comorbilità non epatica. (Dichiarazione 9, forte consenso 100%)

Commento

Nella NAFLD, la mortalità generale e cardiovascolare sono più elevate rispetto alla popolazione generale. La NAFLD è associata a un aumento del tasso standardizzato di mortalità rispetto alla popolazione generale e le malattie epatiche attualmente si collocano dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie come causa di morte. Una condizione di obesità grave prima del LTx è associata a una maggiore prevalenza di comorbilità (diabete, ipertensione), cirrosi criptogenetica e aumento della mortalità per complicanze infettive, malattie cardiovascolari e cancro (147, 148). Il rischio e la condizione di diabete di tipo 2 manifesto sono associati a una NAFLD più grave, alla progressione verso la NASH, alla fibrosi avanzata e all'insorgenza di carcinoma epatocellulare (149, 150), indipendentemente dalle transaminasi sieriche. I pazienti con NAFLD hanno anche un rischio aumentato (fino a 5 volte) di sviluppare il diabete di tipo 2 dopo aggiustamento per diversi fattori di confondimento metabolici e relativi allo stile di vita (151). Pertanto, le linee guida europee raccomandano che gli individui con NAFLD siano sottoposti a screening per il diabete e che i pazienti con diabete di tipo 2 siano valutati per la presenza di NAFLD indipendentemente dalle transaminasi sieriche (118).

53) I pazienti con NAFL/NASH devono essere incoraggiati ad astenersi dall'alcol per ridurre il rischio di comorbilità e per migliorare gli enzimi e l'istologia epatica. (Raccomandazione 36, grado A, forte consenso 100%)

Commento

In una revisione sistematica e meta-analisi, Rehm e colleghi hanno analizzato 17 studi per analizzare se esista un pattern continuo dose-effetto o un valore soglia o un effetto legato al sesso o degli endpoint (morbilità vs mortalità) legati all'assunzione di alcol (152). Gli autori hanno concluso che esiste una soglia per la morbilità da cirrosi ma non per la mortalità, indipendentemente dal sesso. Una volta che ci sono segni di epatopatia di qualsiasi eziologia, viene suggerita l'astinenza a causa del rischio relativo di mortalità più elevato per qualsiasi dose assunta (152). Inoltre, in presenza di NAFL o NASH i rischi possono essere aggravati

dall'interazione con i farmaci assunti in associazione con fattori relativi alla sindrome metabolica. A differenza della popolazione generale, nei pazienti con NAFLD l'uso di alcol potrebbe non ridurre il rischio di malattie cardiovascolari (153).

54) I pazienti con NAFLD/NASH e malattia celiaca dovrebbero seguire una dieta priva di glutine per migliorare gli enzimi epatici e l'istologia e per prevenire la progressione verso la cirrosi, oltre a migliorare la patologia intestinale. (Raccomandazione 37, grado B, forte consenso 96%)

Commento

I pazienti celiaci sono a maggior rischio di malattia epatica prima o dopo la diagnosi di malattia celiaca. Secondo un'analisi sistematica (154), l'hazard ratio per l'insorgenza di NAFL/NASH è 2,8 (95% CI 2,0-3,8) nei pazienti affetti da celiachia e anche più alto nel sottogruppo dei bambini (HR 4,6; 95% CI 2,3-0,1). Esistono diversi report sul miglioramento o persino sulla normalizzazione delle transaminasi, con tassi di risposta fino al 75%-100% dopo l'istituzione di una dieta priva di glutine (155-159). La disamina di una serie di casi in Finlandia ha riportato il caso di quattro pazienti con grave malattia epatica riferiti al centro trapianti in cui durante la valutazione è stata diagnosticata la celiachia. Tutti i pazienti hanno risposto alla dieta priva di glutine e in due pazienti con elevata aderenza alla dieta la malattia di fegato si è risolta completamente (160). Su cinque pazienti statunitensi con cirrosi epatica e malattia celiaca, ALT, AST e bilirubina sono migliorati nei quattro pazienti aderenti alla dieta; il punteggio MELD è peggiorato in un paziente con cirrosi NASH ma è migliorato nei restanti tre (161). Esiste un'associazione tra celiachia e epatopatia autoimmune (epatite autoimmune, colangite biliare primitiva), ove la restrizione del glutine sembra avere un ruolo nel ridurre il rischio di complicanze (malassorbimento, osteoporosi, cancro).

2.3.3 Supplementi

55) La vitamina E (800 UI di α -tocoferolo al giorno) dev'essere prescritta agli adulti non diabetici con NASH istologicamente confermata allo scopo di migliorare gli enzimi epatici e l'istologia. (Raccomandazione 38, grado B, forte consenso 100%)

Commento

L'efficacia della vitamina E come antiossidante per migliorare le anomalie biochimiche e/o istologiche della NASH è stata studiata in una serie di studi (100, 162, 163). Vi è, tuttavia, una grande eterogeneità tra queste sperimentazioni in termini di potenza dello studio, criteri di inclusione, dosaggi e formulazioni della vitamina E utilizzata, utilizzo aggiuntivo di altri antiossidanti o altri farmaci e dati istologici per valutare gli esiti. Nonostante queste limitazioni, è possibile trarre le seguenti conclusioni relative agli adulti con NASH: 1. L'uso della vitamina E è associato a un miglioramento degli enzimi epatici (diminuzione di ALT, AST), 2. Studi che hanno valutato le caratteristiche della NASH con biopsia epatica pre e post-intervento hanno dimostrato un miglioramento su steatosi, infiammazione, ballooning e risoluzione della steatoepatite nei pazienti trattati con vitamina E rispetto ai controlli, e 3. La vitamina E ha un effetto limitato o nullo sulla fibrosi epatica. Nel più numeroso studio randomizzato controllato (studio PIVENS) l'endpoint primario predefinito è stato raggiunto in un numero significativamente maggiore di partecipanti che ricevevano vitamina E per via orale (800 IU×d⁻¹ per due anni) rispetto al placebo (42% contro 19%, p <0,001, number needed to treat = 4,4) (163). Nuove analisi sullo stesso studio hanno dimostrato che l'impatto sull'ALT era più frequente nei soggetti trattati con vitamina E ed era associato al NAFLD Activity Score (NAS), ma non ai punteggi della fibrosi (164). È interessante notare che la vitamina E ha avuto un effetto aggiuntivo sul miglioramento dell'ALT e degli score NAS e fibrosi ottenuti attraverso una perdita di peso > 2,0 kg (164).

56) Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati sulla loro efficacia, gli antiossidanti (es. vitamina C, resveratrolo, antocianine, myrica) non possono essere raccomandati per il trattamento della NAFL/NASH. (Raccomandazione 39, grado 0, forte consenso 100%)

Commento

Il resveratrolo orale (3000 mg) per otto settimane non ha avuto effetto sulla resistenza all'insulina, sulla steatosi, sulla distribuzione del grasso addominale e sui lipidi plasmatici o sull'attività antiossidante. Nel gruppo del resveratrolo, tuttavia, i livelli di ALT e AST sono aumentati significativamente (165). In un altro studio, la somministrazione di resveratrolo (2 x 150 mg di per os per tre mesi) si è associata a un miglioramento di AST, ALT, LDL e colesterolo totale, HOMA-IR e mediatori dell'infiammazione (166). In pazienti sovrappeso, una capsula da 500 mg di resveratrolo insieme all'intervento sullo stile di vita è stato più efficace del solo intervento sullo

stile di vita in termini di miglioramento di ALT, delle citochine infiammatorie e della steatosi epatica (167, 168). In una popolazione di pazienti cinesi normopeso con diagnosi ecografica di NAFLD, il succo di myrica contenente alti livelli di polifenoli non ha avuto effetto su misure antropometriche e HOMA-IR (169). In uno studio pilota controllato randomizzato, la somministrazione del flavonoide antocianina (320 mg per os per dodici settimane) si è associata alla diminuzione dell'ALT e della glicemia a 2 ore dal carico orale di glucosio (170). È stato riportato che la supplementazione orale di coenzima Q10 è in grado di ridurre la circonferenza della vita, i livelli sierici di AST e la capacità antiossidante ematica totale (171). Studi epidemiologici hanno riportato che i pazienti con NAFLD assumono una dose giornaliera di vitamina C inferiore a quella raccomandata, suggerendo un'associazione tra abitudini alimentari, malattia e carenza di vitamina C. Gli studi randomizzati controllati attualmente disponibili non hanno evidenziato un effetto della vitamina C superiore a quello del placebo. Pertanto, il ruolo della vitamina C nella NAFLD dovrebbe essere studiato in futuri trial adeguatamente controllati. Bassi livelli di colina sono stati implicati nella patogenesi della malattia epatica associata a NP, di cui alcune caratteristiche morfologiche sono simili alla NAFLD/NASH (172). Un'analisi secondaria dei questionari alimentari di 664 partecipanti a tre studi della NASH Clinical Research Network ha evidenziato che nelle donne in postmenopausa una diminuzione dell'assunzione di colina era associata ad aumento della fibrosi (173). Su questa linea, i dati suggeriscono che un maggiore apporto alimentare di colina possa essere associato a un minor rischio di NAFLD. D'altra parte, nella NASH è stata osservata una stretta relazione tra i livelli plasmatici di colina libera e il grado di steatosi epatica e fibrosi (174). Non sono disponibili dati da studi di intervento sulla colina. Rispetto al placebo, l'integrazione orale di L-carnitina (1 g due volte al giorno per 24 settimane) è risultata efficace nel ridurre TNF- α e proteina C reattiva e nel migliorare funzionalità epatica, glicemia, profilo lipidico, HOMA-IR e le manifestazioni istologiche della NASH (175). In uno studio in doppio cieco controllato con placebo su pazienti diabetici con NAFLD, la somministrazione orale di carnitina-orotato (3 x 824 mg per dodici settimane) è risultata associata a un miglioramento significativo di ALT, steatosi epatica e HbA1c (176). Trattandosi di risultati preliminari, la L-carnitina non può ancora essere raccomandata.

57) Gli acidi grassi omega-3 non possono essere raccomandati per il trattamento di NAFL o NASH fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati sulla loro efficacia. (Raccomandazione 40, grado 0, forte consenso 100%)

Commento

Nei pazienti affetti solo da NAFLD, è stata documentata una tendenza al miglioramento nell'accumulo epatico di lipidi dopo trattamento con 4 g di acidi grassi omega-3 (177). Tuttavia, uno studio multicentrico su 243 pazienti con NASH confermata da biopsia, che ha confrontato due regimi di dosaggio di acido etil-eicosapentanoico (1.800 mg/die o 2.700 mg/die) con il placebo, non ha rilevato alcun effetto su enzimi epatici, resistenza all'insulina, adiponectina, cheratina 18, proteina C-reattiva, acido ialuronico e istologia epatica (178). In uno studio controllato più piccolo, la somministrazione di 3 g di acidi grassi omega-3 ha migliorato il contenuto epatico di lipidi ma non la NASH di 2 punti (179). In uno studio che ha confrontato l'effetto di 4 g di acidi grassi omega-3 e dapagliflozin somministrati da soli o in combinazione, solo la combinazione è risultata più efficace del placebo nel ridurre il livello di lipidi intraepatici (180). Gli autori di una revisione sistematica con meta-analisi hanno concluso che nei pazienti con NAFLD gli acidi grassi omega-3 riducono il grasso epatico, ma la dose ottimale non è ancora stata determinata e sono necessari studi meglio controllati (181). In una recente revisione sistematica, tuttavia, gli autori hanno concluso che i PUFA marini n-3 sono probabilmente uno strumento importante per il trattamento della NAFLD, ma sono necessari ulteriori studi per confermarlo (182). Gli autori di un'altra meta-analisi hanno concluso che gli acidi grassi poliinsaturi della serie omega-3 sono utili nella gestione dietetica dei pazienti con NAFLD ma sono inefficaci per quanto riguarda il miglioramento dell'istologia epatica nei pazienti con NASH (183).

58) Nei pazienti con NAFL/NASH supplementi nutrizionali contenenti probiotici o simbiotici selezionati possono essere utilizzati per migliorare gli enzimi epatici. (Raccomandazione 4I, grado 0, consenso 89%)

Commento

Una revisione sistematica ha identificato nove studi clinici randomizzati che hanno valutato probiotici, prebiotici o simbiotici nel trattamento della NAFLD nell'adulto di cui sei sono stati esclusi a causa di problemi metodologici (184). Uno studio controllato randomizzato in doppio cieco su 30 pazienti con NAFLD diagnosticata con biopsia, dopo tre mesi di trattamento ha evidenziato una diminuzione significativa, ma molto modesta, di ALT, AST e γ GT associata al probiotico ma non al placebo (185). Un confronto tra probiotici e trattamento standard ha dimostrato una diminuzione dei trigliceridi intraepatici (spettroscopia MR) e dell'AST sierica

nei dieci pazienti del gruppo trattato con probiotico (186). Uno studio su pazienti con NASH comprovata da biopsia che ha confrontato la somministrazione per 24 settimane di *Bifidobacterium longum* con frutto-oligosaccaridi associata alla modifica dello stile di vita con la sola modifica dello stile di vita, ha evidenziato un miglioramento di AST, marcatori di infiammazione, HOMA-IR, endotossina sierica e istologia della NASH in entrambi i gruppi, ma maggiore nel gruppo con simbiotico (187). In uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo, 52 pazienti con NAFLD sono stati randomizzati ad assumere due volte al giorno per 28 settimane una capsula contenente simbiotici o placebo in aggiunta alla modifica dello stile di vita. Nel gruppo che ha assunto simbiotici, i livelli ematici di ALT, AST, γ GT, PCR e citochine infiammatorie sono diminuiti in misura maggiore rispetto al gruppo trattato con placebo (188). È stato riportato che, rispetto allo yogurt convenzionale, il consumo per 8 settimane di 300 g/die di uno yogurt contenente probiotici ha migliorato gli enzimi epatici nei pazienti con NAFLD (189).

2.3.4 Nutrizione medica (NE, NP)

59) La NE o la NP devono essere somministrati a pazienti con NAFL/NASH in corso di gravi malattie intercorrenti, quando la sola nutrizione orale sia inadeguata, impossibile o controindicata. (Raccomandazione 42, grado GPP, forte consenso 96%)

Commento

Non ci sono dati da studi di terapia nutrizionale che abbiano affrontato questo punto. Un'analisi sul database del Korea National Health and Nutrition Examination Survey ha rilevato che il 12% dei soggetti affetti da NAFLD era sarcopenico e, cosa interessante, il loro BMI era significativamente più alto di quello degli individui non sarcopenici (190). Inoltre, la sarcopenia era costantemente associata a una significativa fibrosi epatica. Sulla base delle numerose pubblicazioni sul ruolo prognostico di uno scarso consumo di cibo, nei pazienti ospedalizzati in generale e nei pazienti con ASH o cirrosi epatica in particolare, gli esperti raccomandano il supporto nutrizionale anche nei pazienti con NAFLD/NASH che non riescono a raggiungere un adeguato apporto alimentare in corso di gravi malattie intercorrenti. Inoltre, in questo gruppo di pazienti sono fortemente incoraggiati lo screening del rischio di malnutrizione e un'appropriate valutazione nutrizionale.

60) Nei pazienti affetti da NAFL/NASH con un BMI <30 kg/m² la NE e/o la NP dovrebbero essere prescritte come raccomandato per i pazienti con ASH. (Raccomandazione 43, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Vedere il commento al punto 59 e il commento ai punti 33, 34, 38 e 40 su NE/NP nei pazienti con ASH.

61) Ai pazienti obesi con NAFL/NASH, durante una malattia intercorrente dovrebbe essere somministrata NE e/o NP con un apporto energetico target di 25 kcal×kg⁻¹ IBW×d⁻¹ e un apporto proteico target più elevato, pari a 2,0-2,5 g×kg⁻¹ IBW×d⁻¹. (Raccomandazione 44, grado GPP, accordo di maggioranza, 71%)

Commento

Un numero crescente (30-35%) di pazienti adulti ricoverati in terapia intensiva è obeso e almeno il 5% è patologicamente obeso. Il supporto nutrizionale di questi pazienti è impegnativo e uno degli aspetti più difficili nella nutrizione clinica. L'obesità ha un impatto sull'incidenza e sulla gravità delle comorbilità e sugli esiti clinici del paziente. Secondo le linee guida ASPEN, tali pazienti dovrebbero essere trattati secondo i principi di base della nutrizione in terapia intensiva mirando ad un elevato apporto proteico (2,0-2,5 g×kg⁻¹ IBW×d⁻¹) per la conservazione della massa magra ma a regime ipocalorico (25 kcal×kg⁻¹ IBW×d⁻¹) finalizzato alla riduzione della massa grassa e alla resistenza all'insulina (191). Nell'ambito del gruppo di consenso, vi è stato un limitato accordo su questa raccomandazione a causa delle deboli evidenze disponibili. Tuttavia, di fronte al crescente numero di pazienti obesi con NAFL/NASH, il riferimento alle linee guida di terapia intensiva ASPEN è stato considerato appropriato.

2.4 Cirrosi epatica (Figure 10,11 e 12)

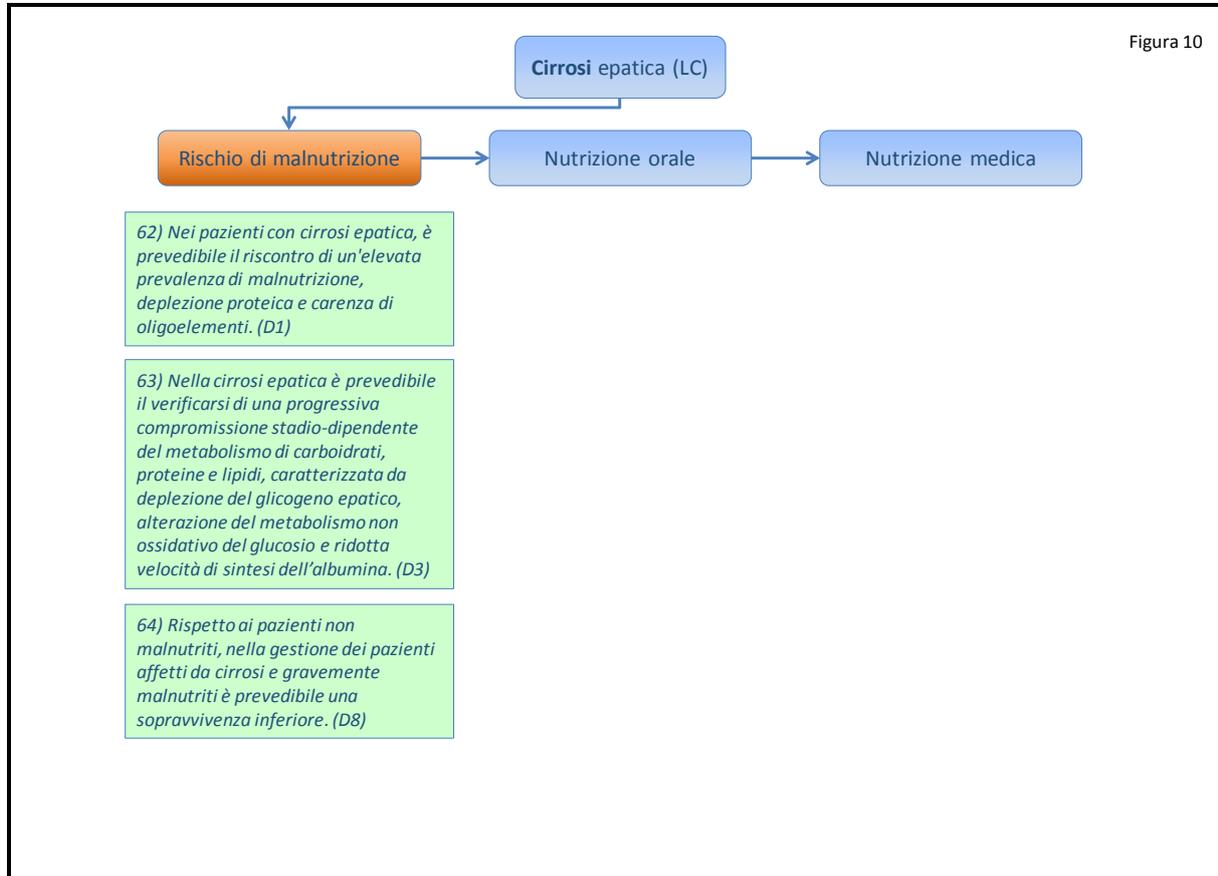
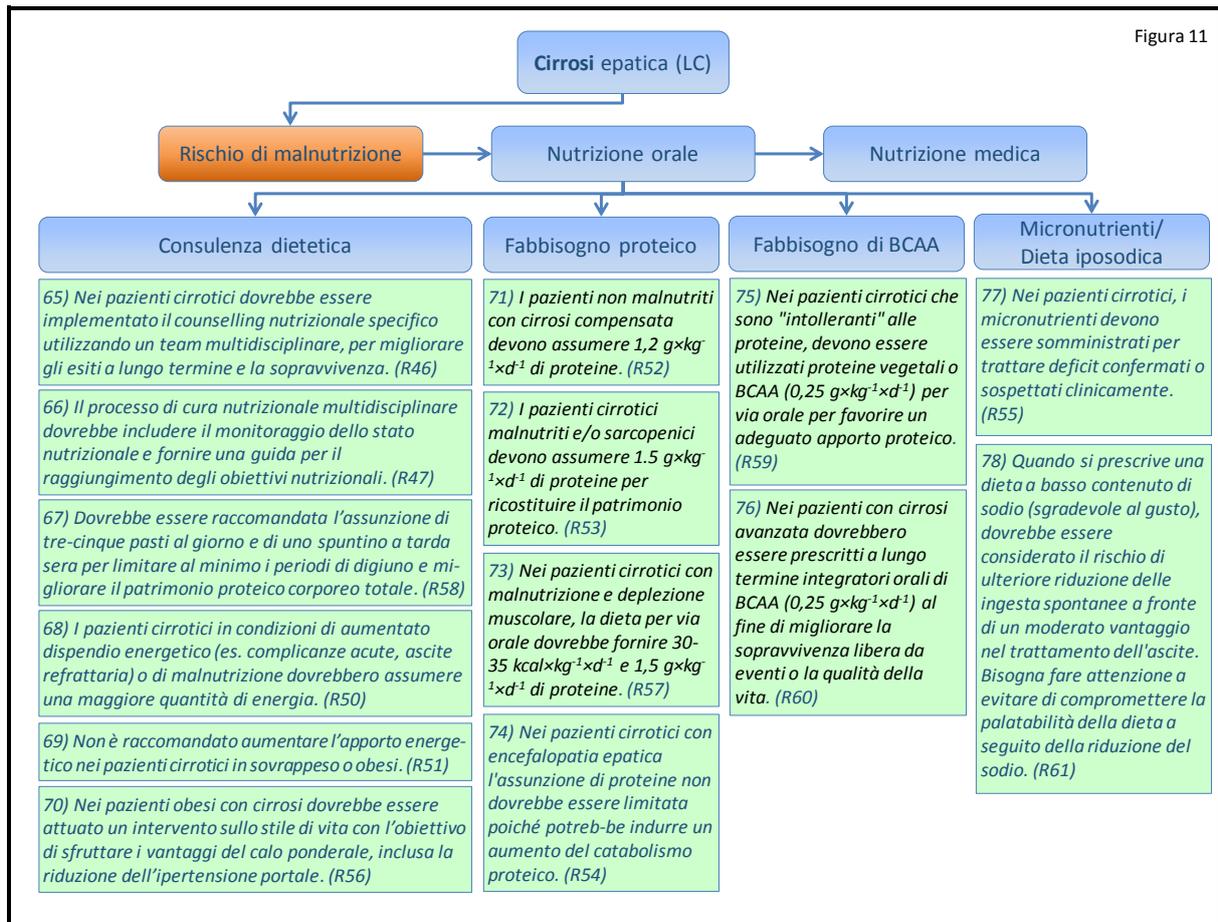
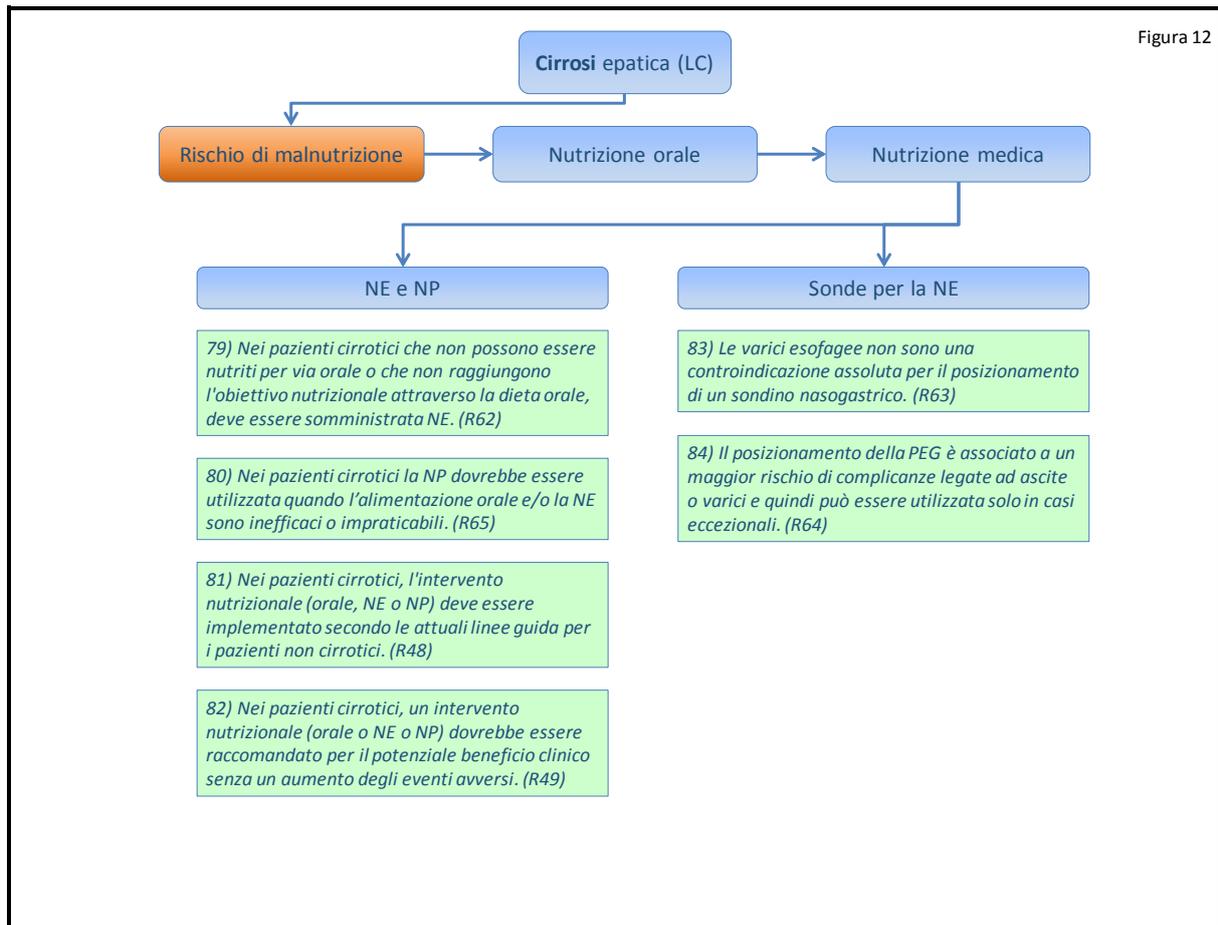


Figura 11





2.4.1 Rischio di malnutrizione

62) Nei pazienti con cirrosi epatica, è prevedibile il riscontro di un'elevata prevalenza di malnutrizione, deplezione proteica e carenza di oligoelementi. (Dichiarazione 1, forte consenso, 100%)

Commento

Nella cirrosi epatica, la prevalenza e la gravità della malnutrizione energetica proteica di tipo misto sono correlate allo stadio clinico della malattia epatica cronica, e oscilla dal 20% nei pazienti con malattia ben compensata a oltre il 60% nei pazienti con cirrosi avanzata. L'eziologia della malattia epatica di per sé non sembra influenzare la prevalenza e il grado di malnutrizione e deplezione proteica, e la maggiore prevalenza e il grado più profondo di malnutrizione negli alcolisti probabilmente derivano da fattori aggiuntivi tra cui uno stile di vita scorretto e le difficoltà socio-economiche. La composizione corporea dei cirrotici è profondamente alterata e caratterizzata da deplezione proteica e accumulo di acqua corporea totale, che può manifestarsi anche in pazienti con malattia in stadio iniziale (Child-Pugh classe

A) (192-194). Ciò si accompagna alla ritenzione di sodio ed è quindi raramente associato a ipernatriemia. Si verifica frequentemente una perdita di potassio, magnesio, fosfato e altri minerali intracellulari. La carenza di vitamine idrosolubili, principalmente vitamine del gruppo B, è comune nella cirrosi, specialmente quella di origine alcolica. La carenza di vitamine liposolubili è stata osservata nella steatorrea correlata alla colestasi, nella carenza di sali biliari e negli etilisti. Nella cirrosi, la malnutrizione è associata a una maggiore prevalenza di ascite e sindrome epatorenale, a una maggiore durata della degenza e a costi ospedalieri più alti (195), nonché a una mortalità più elevata (194). In diversi studi descrittivi, sono riportati tassi più elevati di morbilità (23, 196, 197) e mortalità (24, 31, 197-199) in pazienti con malnutrizione preoperatoria e/o sarcopenia sottoposti a trapianto per malattia epatica cronica allo stadio terminale.

63) Nella cirrosi epatica è prevedibile il verificarsi di una progressiva compromissione stadio-dipendente del metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi, caratterizzata da deplezione del glicogeno epatico, alterazione del metabolismo non ossidativo del glucosio e ridotta velocità di sintesi dell'albumina. (Dichiarazione 3, forte consenso, 100%)

Commento

Nella cirrosi, in fase post-assorbimento il tasso di ossidazione del glucosio è ridotto e il tasso di produzione di glucosio epatico è basso nonostante l'aumento della gluconeogenesi, a causa di una deplezione del glicogeno epatico (200). Pertanto, dopo un digiuno notturno le condizioni metaboliche sono simili a quelle della deprivazione alimentare prolungata in individui sani (201). La resistenza all'insulina influisce sul metabolismo del muscolo scheletrico: la captazione e l'utilizzo non ossidativo del glucosio (come ad esempio la sintesi del glicogeno) sono ridotti, mentre l'ossidazione del glucosio e la produzione di lattato sono normali dopo apporto di glucosio. Circa il 15-37% dei pazienti sviluppa un diabete manifesto che è associato a una prognosi sfavorevole (202, 203). L'utilizzo di substrati ossidativi è caratterizzato da un aumento del tasso di ossidazione dei lipidi a digiuno e dal frequente verificarsi di insulino-resistenza (anche nei pazienti Child-Pugh classe A) (201, 204). Nella cirrosi, i livelli plasmatici di acidi grassi essenziali e polinsaturi sono diminuiti e questa riduzione è correlata allo stato nutrizionale e alla gravità della malattia epatica (205, 206). Nella cirrosi è stato osservato un turnover proteico normale o aumentato a causa di un aumento del catabolismo e/o di una ridotta sintesi delle proteine. Il grado di sintesi

dell'albumina, ma non del fibrinogeno, è correlato ai test di funzionalità epatica e agli stadi clinici della cirrosi. Tuttavia, i cirrotici in fase di stabilità sono apparentemente capaci di una efficiente ritenzione di azoto e di una significativa sintesi di massa magra in seguito all'aumentata assunzione di proteine durante la rialimentazione orale (34).

64) *Rispetto ai pazienti non malnutriti, nella gestione dei pazienti affetti da cirrosi e gravemente malnutriti è prevedibile una sopravvivenza inferiore. (Dichiarazione 8, forte consenso 100%)*

Commento

In pazienti affetti da cirrosi e grave malnutrizione, un certo numero di studi ha riportato una maggiore morbilità e mortalità (194, 207), nonché una mortalità più elevata dopo LTx (31, 196, 199, 207-210). Nei pazienti con cirrosi e malnutrizione, i dati riguardo a una maggiore prevalenza di encefalopatia epatica sono controversi (204, 211).

2.4.2 Nutrizione orale

2.4.2.1 Consulenza dietetica

65) *Nei pazienti cirrotici dovrebbe essere implementato il counselling nutrizionale specifico utilizzando un team multidisciplinare, per migliorare gli esiti a lungo termine e la sopravvivenza. (Raccomandazione 46, grado GPP, forte consenso 100%)*

Commento

La terapia nutrizionale dovrebbe essere parte della gestione dei pazienti con cirrosi. Il counselling nutrizionale specifico ha il potenziale per modificare il comportamento dei pazienti e dovrebbe includere l'educazione sui benefici di una dieta sana adattata alle condizioni cliniche e affrontare problemi specifici. Quando sia necessario modificare le prescrizioni nutrizionali in risposta alla gravità della malattia, il counselling nutrizionale può aiutare ad affrontare questi cambiamenti. Un piccolo studio retrospettivo monocentrico ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza quando i pazienti con cirrosi hanno ricevuto counselling nutrizionale specifico rispetto a nessun counselling (212). Gli autori hanno anche riportato che il counselling basato sul coinvolgimento di un team multidisciplinare comprendente medici, infermieri, farmacisti e

dietisti è stata associato a una migliore sopravvivenza rispetto al counselling erogato da una sola professione (212).

66) *Il processo di cura nutrizionale multidisciplinare dovrebbe includere il monitoraggio dello stato nutrizionale e fornire una guida per il raggiungimento degli obiettivi nutrizionali. (Raccomandazione 47, voto GPP, forte consenso 95%)*

Commento

Vedi il commento al punto 65.

67) *Dovrebbe essere raccomandata l'assunzione di tre-cinque pasti al giorno e di uno spuntino a tarda sera per limitare al minimo i periodi di digiuno e migliorare il patrimonio proteico corporeo totale. (Raccomandazione 58, grado B, forte consenso 100%)*

Commento

Sulla base dei dati pubblicati disponibili, i pazienti dovrebbero ricevere un apporto energetico di $30-35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e un apporto proteico di $1.2-1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$. In uno studio prospettico di buona qualità che ha misurato l'azoto corporeo totale, la somministrazione notturna di ONS ha dimostrato di essere più efficace nel migliorare il patrimonio proteico rispetto a quella diurna (91). In uno studio precedente, uno spuntino a base di carboidrati a tarda sera aveva dimostrato di migliorare il metabolismo delle proteine nella cirrosi (92, 213). Nella loro revisione sistematica, Tsien e colleghi (84) hanno dimostrato che uno spuntino a tarda sera migliorava il bilancio dell'azoto, indipendentemente dalla composizione o dal tipo di formulazione utilizzata, concludendo che accorciare i periodi di digiuno con uno spuntino a tarda sera può essere una strategia promettente per invertire la resistenza anabolica e la sarcopenia della cirrosi.

68) *I pazienti cirrotici in condizioni di aumentato dispendio energetico (es. complicanze acute, ascite refrattaria) o di malnutrizione dovrebbero assumere una maggiore quantità di energia. (Raccomandazione 50, grado GPP, forte consenso, 100%)*

Commento

In generale, il fabbisogno energetico dei pazienti con cirrosi compensata non è superiore a quello degli individui sani (vedi punti 8 e 10). Inoltre, i pazienti con cirrosi dimostrano ridotti

livelli di attività fisica (33) e quindi un minore dispendio energetico legato a tale attività. Durante il decorso naturale della malattia, i pazienti cirrotici tendono a ridurre spontaneamente l'apporto alimentare (85, 214). Ciò è di particolare rilevanza nel sottogruppo (fino al 35% dei pazienti) che presenta cirrosi ipermetabolica (29, 30) o cirrosi avanzata con complicanze che possono aumentare la spesa energetica. Pertanto, è raccomandato effettuare la misurazione della spesa energetica ogni volta che sia possibile (vedere la raccomandazione 1). La nutrizione orale, la NE o la NP sono state utilizzate in studi a breve e lungo termine in pazienti cirrotici scompensati e/o malnutriti, dimostrando alcuni vantaggi sia in termini di morbilità che di mortalità.

69) Non è raccomandato aumentare l'apporto energetico nei pazienti cirrotici in sovrappeso o obesi. (Raccomandazione 51, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

La proporzione di pazienti sovrappeso o obesi affetti da cirrosi è aumentata anche nelle coorti in lista di attesa per il trapianto (12, 215, 216). Nella malattia epatica cronica, l'obesità è stata identificata come un fattore di rischio indipendente per peggiori esiti clinici (217, 218). È stato suggerito che l'obesità possa promuovere l'ipertensione portale. Nei pazienti con cirrosi, l'ipertensione portale è risultata migliorata con un intervento sullo stile di vita, utilizzando una dieta ipocalorica e aumentando l'esercizio fisico per 16 settimane (219). Pertanto, non è raccomandato aumentare l'apporto energetico nei pazienti cirrotici obesi.

70) Nei pazienti obesi con cirrosi dovrebbe essere attuato un intervento sullo stile di vita con l'obiettivo di sfruttare i vantaggi del calo ponderale, inclusa la riduzione dell'ipertensione portale. (Raccomandazione 56, grado B, forte consenso 100%).

Commento

Un recente studio multicentrico non controllato su 50 pazienti in sovrappeso/obesità ($BMI \geq 26$ kg/m^2) con cirrosi compensata (219) ha valutato la risposta a un intervento di 16 settimane basato su una dieta ipocalorica normoproteica e 60 min/settimana di attività fisica supervisionata. Questo intervento sullo stile di vita ha ridotto significativamente il peso corporeo (media, $-5,0 \pm 4,0$ kg). Questi pazienti hanno anche ottenuto una diminuzione significativa dell'ipertensione portale valutata attraverso il gradiente di pressione venosa

epatica. Non sono stati riportati dati per altri risultati. Se confermati, questi risultati supporterebbero fortemente l'intervento sullo stile di vita nei pazienti cirrotici obesi.

2.4.2.2 Fabbisogno proteico

71) I pazienti non malnutriti con cirrosi compensata devono assumere $1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine. (Raccomandazione 52, grado B, forte consenso 100%)

Commento

I pazienti cirrotici malnutriti e sarcopenici sono caratterizzati da una deplezione proteica, sia a causa di un elevato catabolismo delle proteine corporee totali, sia per una ridotta sintesi proteica muscolare (192, 220). Un incremento dell'assunzione di proteine è generalmente ben tollerato e sicuro nei pazienti cirrotici e migliora l'anabolismo proteico come dimostrato in studi precedenti (34, 221). In un piccolo gruppo di pazienti cirrotici malnutriti attentamente seguiti, una rialimentazione adeguata è stata in grado di indurre un aumento significativo della sintesi proteica (222). Vedi anche punto 72.

72) I pazienti cirrotici malnutriti e/o sarcopenici devono assumere $1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine per ricostituire il patrimonio proteico. (Raccomandazione 53, grado B - Forte consenso 100%)

Commento

I pazienti cirrotici sarcopenici, compresi quelli con obesità sarcopenica, possono necessitare di un apporto proteico più elevato in combinazione con l'esercizio fisico per ricostituire la massa muscolare. Negli studi di intervento che hanno implementato un elevato apporto proteico è stato osservato un miglioramento della circonferenza muscolare del braccio, della forza di presa della mano e dell'albumina (10, 223-226). La somministrazione notturna di ONS è risultata associata a un miglioramento del patrimonio proteico totale (91), ampliando le precedenti osservazioni relative all'effetto benefico di uno spuntino a base di carboidrati o proteine a tarda sera nei pazienti con cirrosi (92, 213, 221).

73) Nei pazienti cirrotici con malnutrizione e deplezione muscolare, la dieta per via orale dovrebbe fornire $30-35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e $1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine. (Raccomandazione 57, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Vedi il commento al punto 67.

74) Nei pazienti cirrotici con encefalopatia epatica l'assunzione di proteine non dovrebbe essere limitata poiché potrebbe indurre un aumento del catabolismo proteico. (Raccomandazione 54, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Un sottogruppo molto selezionato di pazienti con cirrosi, definiti intolleranti alle proteine, sviluppa encefalopatia con un normale apporto proteico, ma questo sembra essere un fenomeno storico poiché tali pazienti si incontrano raramente al giorno d'oggi. Sulla base di numerosi studi è stato suggerito che la restrizione proteica potrebbe non essere un obbligo per la prevenzione dell'encefalopatia epatica (85, 87, 222). Come dimostrato in un trial randomizzato controllato di Cordoba et al (227), la restrizione proteica non ha alcun vantaggio sul decorso clinico dell'encefalopatia epatica acuta e può aumentare il catabolismo proteico. Dopo questo studio il dogma di prescrivere la restrizione proteica per i pazienti affetti da cirrosi con encefalopatia epatica è stato definitivamente abbandonato e tutti gli sforzi in questi pazienti si sono concentrati sul raggiungimento di un adeguato apporto proteico.

2.4.2.3 Fabbisogno di BCAA

75) Nei pazienti cirrotici che sono "intolleranti" alle proteine, devono essere utilizzati proteine vegetali o BCAA ($0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) per via orale per favorire un adeguato apporto proteico. (Raccomandazione 59, grado B, consenso 89%)

Commento

Escludendo gli studi che hanno utilizzato ONS arricchiti con BCAA, una meta-analisi ha rilevato una mortalità ridotta nell'analisi di un sottogruppo (228). Dopo il trattamento con successo dell'ipertensione portale mediante stent-shunt intraepatico transgiugulare (TIPS), i

pazienti con cirrosi che si alimentavano per bocca (secondo le raccomandazioni ESPEN) sono stati in grado di migliorare la loro composizione corporea (32, 229).

Nel caso molto raro di un paziente affetto da cirrosi “intollerante alle proteine” che sviluppa encefalopatia quando ingerisce quantità normali di proteine miste, può essere utile una dieta a base di proteine vegetali. Le revisioni hanno affrontato questo problema (230) ma non ci sono dati da studi randomizzati controllati che abbiano confrontato regimi isocalorici e isoproteici. Uno studio (231) non era controllato e in uno studio più recente la terapia nutrizionale che utilizzava una dieta a base di proteine vegetali è stata confrontata con nessuna terapia (232).

76) Nei pazienti con cirrosi avanzata dovrebbero essere prescritti a lungo termine integratori orali di BCAA ($0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) al fine di migliorare la sopravvivenza libera da eventi o la qualità della vita. (Raccomandazione 60, grado B, consenso 89%)

Commento

Non sono disponibili dati da studi che abbiano confrontato una formula enterale standard e una formula enterale arricchita con BCAA in pazienti con cirrosi. Le formule arricchite con BCAA, tuttavia, sono state utilizzate in studi che dimostrano il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti gravemente malnutriti affetti da ASH e cirrosi (68, 69, 233, 234) o dello stato mentale in un gruppo altamente selezionato di pazienti con encefalopatia affetti da cirrosi con intolleranza alle proteine (235). Nei due studi con maggiore numerosità (174 e 646 pazienti) la supplementazione orale di BCAA (12 e 24 mesi) è risultata utile per prevenire l'insufficienza epatica progressiva e per migliorare i marcatori surrogati e la qualità della vita (236, 237). Nei pazienti con cirrosi dopo un episodio di encefalopatia epatica, l'integrazione di BCAA per dodici mesi ha migliorato l'encefalopatia epatica minima e la massa muscolare, ma il numero di recidive non è risultato inferiore rispetto al gruppo di controllo (238). Negli studi che riportano effetti benefici sullo stato mentale e/o sul metabolismo delle proteine, i BCAA sono stati somministrati a dosi di $0,20\text{-}0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ (236, 237, 239, 240) o $30 \text{ g} \times \text{d}^{-1}$ (235, 238). In una meta-analisi Cochrane, è stato riscontrato un effetto benefico complessivo dei BCAA sullo stato mentale (241) ma sussistono questioni irrisolte riguardo alla metodologia usata (242, 243). Nella maggior parte dei Paesi, tuttavia, i supplementi orali di BCAA non vengono rimborsati, cosicché la combinazione di costo e palatabilità potrebbe influenzare la compliance.

2.4.2.4 Micronutrienti / Dieta iposodica

77) Nei pazienti cirrotici, i micronutrienti devono essere somministrati per trattare deficit confermati o sospettati clinicamente. (Raccomandazione 55, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

I pazienti con cirrosi possono presentare carenze di vitamine idrosolubili, in particolare tiamina, e vitamine liposolubili come la vitamina D (244, 245). Non ci sono studi che abbiano valutato sistematicamente il fabbisogno di micronutrienti nella cirrosi. Come in altre condizioni, la somministrazione di micronutrienti non ha alcun effetto terapeutico dimostrato, eccetto la prevenzione o la correzione degli stati carenziali. Gli integratori di zinco e vitamina A migliorando la disgeusia possono indirettamente migliorare l'assunzione di cibo e lo stato nutrizionale (246, 247). In pazienti con epatopatia alcolica e non alcolica sono state osservate carenze di zinco e selenio. Un'importante associazione tra encefalopatia epatica e carenza di zinco è stata descritta in alcuni report (248, 249). Studi controllati randomizzati, tuttavia, non hanno mostrato alcun effetto terapeutico della supplementazione orale di zinco sull'encefalopatia epatica (250-252). La supplementazione orale di zinco può aumentare la capacità di produzione di urea dopo la normalizzazione dei ridotti livelli plasmatici (253). Seguendo un approccio pragmatico, è raccomandata una supplementazione liberale nelle prime due settimane di supporto nutrizionale, dato che il dosaggio di laboratorio di un oligoelemento specifico o di una carenza vitaminica può essere costoso e ritardare l'inizio dell'integrazione. A causa dell'elevata prevalenza di malnutrizione, i pazienti con cirrosi sono a rischio di sviluppare sindrome da rialimentazione e carenza di tiamina.

78) Quando si prescrive una dieta a basso contenuto di sodio (sgradevole al gusto), dovrebbe essere considerato il rischio di ulteriore riduzione delle ingestie spontanee a fronte di un moderato vantaggio nel trattamento dell'ascite. Bisogna fare attenzione a evitare di compromettere la palatabilità della dieta a seguito della riduzione del sodio. (Raccomandazione 61, grado GPP - consenso 78%)

Commento

Sulla base della fisiopatologia dell'ascite, si raccomanda di solito un moderato apporto di sodio con la dieta (60 mmol/die). Questo potenziale beneficio potrebbe essere controbilanciato da una

riduzione nell'apporto di energia e proteine a causa della scarsa palatabilità di tale dieta (254, 255). Pertanto, è necessario prestare molta attenzione nel garantire una nutrizione adeguata quando si prescrive una dieta iposodica. Nei pazienti cirrotici con ascite sottoposti a dieta iposodica, i tassi di morbilità e mortalità sono risultati inferiori nei soggetti che hanno ricevuto una dieta equilibrata con BCAA, con o senza supporto di NP, rispetto a quelli a cui era raccomandata la sola dieta iposodica (256).

2.4.3 Nutrizione medica

2.4.3.1 NE e NP

79) Nei pazienti cirrotici che non possono essere nutriti per via orale o che non raggiungono l'obiettivo nutrizionale attraverso la dieta orale, deve essere somministrata NE. (Raccomandazione 62, grado B, forte consenso 100%)

Commento

Vi sono ampie evidenze che indicano che l'obiettivo principale dovrebbe essere quello di garantire un apporto nutritivo quantitativamente adeguato (85, 233). Se i requisiti nutrizionali non possono essere soddisfatti dalla sola nutrizione orale o in combinazione con gli ONS, allora è necessaria la NE. È stato dimostrato che la NE migliora la funzionalità epatica e la sopravvivenza (85, 233). Un recente trial multicentrico randomizzato non ha dimostrato alcun effetto a un anno sulla sopravvivenza o sulla funzionalità epatica utilizzando una NE a formula standard per una media di 2,8 settimane, seguita dalla raccomandazione di assumere ONS per due mesi (257). Gli autori, tuttavia, non hanno fornito dati sull'aderenza al trattamento con ONS. L'assunzione totale di energia durante la NE è stata valutata solo in un sottogruppo superando del 28% l'assunzione raccomandata ($3292 \pm 781 \text{ kcal} \times \text{d}^{-1}$) e ha sollevato domande sugli effetti dannosi della sovralimentazione. Nella loro meta-analisi, Ney et al (228) hanno riscontrato una riduzione della mortalità nell'analisi dei sottogruppi in tre dei quattro studi sugli ONS inclusi, ma non per l'intero gruppo dei sei studi analizzati. La loro analisi, tuttavia, è inficiata dall'inclusione di uno studio avente come obiettivo soli tre giorni di NE (258) e dall'esclusione di due studi controllati pertinenti (85, 233) senza alcun valido motivo.

80) Nei pazienti cirrotici la NP dovrebbe essere utilizzata quando l'alimentazione orale e/o la NE sono inefficaci o impraticabili. (Raccomandazione 65, grado B, forte consenso 100%)

Commento

L'indicazione per la NP nei pazienti con cirrosi che non possono essere nutriti per via orale o con NE è conforme alle raccomandazioni per i pazienti non cirrotici (94). Si deve prestare attenzione per evitare infezioni dei cateteri venosi poiché questi pazienti sono più esposti alle infezioni e alla sepsi. Val la pena di menzionare due aspetti specifici della cirrosi. Nella cirrosi, i lipidi infusi vengono eliminati dal plasma e ossidati a velocità simile a quelle degli individui sani. Nei lattanti e nei bambini, le emulsioni contenenti olio di pesce sembrano essere associate a un minor rischio di colestasi e danno epatico (vedi punti 10,11). Al momento, non ci sono dati su esiti clinici che dimostrino un beneficio di tali emulsioni nei pazienti adulti con cirrosi. Per quanto riguarda la composizione delle soluzioni di aminoacidi, in pazienti con cirrosi compensata può essere utilizzata una soluzione standard. Le soluzioni amminoacidiche specifiche a “formula epatica” finalizzate alla correzione dello squilibrio aminoacidico plasmatico sono soluzioni aminoacidiche complete ad alto contenuto di BCAA (35-45%) ma a basso contenuto di triptofano, aminoacidi aromatici e solforati e sono state sviluppate per la cirrosi pazienti con encefalopatia epatica manifesta. L'efficacia delle soluzioni di BCAA o arricchite con BCAA è stata studiata in studi controllati molto eterogenei (259, 260) i cui risultati sono contraddittori. Le meta-analisi di questi studi hanno dimostrato un miglioramento dello stato mentale associato alle soluzioni arricchite di BCAA, ma nessun sicuro beneficio sulla sopravvivenza (242, 261).

81) Nei pazienti cirrotici, l'intervento nutrizionale (orale, NE o NP) deve essere implementato secondo le attuali linee guida per i pazienti non cirrotici. (Raccomandazione 48, grado A, consenso 89%)

Commento

In linea di principio, le indicazioni differenziali per la nutrizione orale, NE o NP nei pazienti con cirrosi non sono diverse da quelle trattate nelle linee guida per i pazienti non cirrotici. Va notato, tuttavia, che i pazienti con cirrosi mostrano tipicamente una deplezione del glicogeno epatico e ricorrono al catabolismo proteico per la gluconeogenesi molto prima rispetto ai pazienti non cirrotici, cioè già dopo il digiuno notturno (vedere il capitolo 1 raccomandazioni generali). Pertanto, l'avvio tempestiva della nutrizione è di primaria importanza per fornire substrati metabolici e per l'anabolismo proteico.

82) Nei pazienti cirrotici, un intervento nutrizionale (orale o NE o NP) dovrebbe essere raccomandato per il potenziale beneficio clinico senza un aumento degli eventi avversi. (Raccomandazione 49, voto GPP, forte consenso 100%)

Commento

Come commentato in precedenza, una serie di studi sulla terapia nutrizionale nei pazienti con cirrosi ha dimostrato un miglioramento degli esiti clinici, inclusa la sopravvivenza. Recenti meta-analisi, tuttavia, non hanno confermato un beneficio in termini di sopravvivenza (81-83, 228). Metodologicamente, queste meta-analisi sono gravate da vari limiti, come l'aver mescolato cirrosi e ASH o l'aver incluso studi basati su tre soli giorni di nutrizione o di aver escluso studi pertinenti senza una chiara ragione.

2.4.3.2 Sonde per la NE

83) Le varici esofagee non sono una controindicazione assoluta per il posizionamento di un sondino nasogastrico. (Raccomandazione 63, grado 0, forte consenso 100%)

Commento

In dieci pazienti con encefalopatia epatica acuta di grado I-II, la nutrizione con sondino nasogastrico utilizzando una formula enterale arricchita di BCAA ha avuto successo nella risoluzione dell'encefalopatia epatica senza complicazioni dovute al sanguinamento delle varici (86). Non ci sono evidenze nella corrente letteratura (85, 233, 258, 262) che le varici esofagee rappresentino un rischio inaccettabile per l'uso di sondini nasogastrici di piccolo calibro per NE.

84) Il posizionamento della PEG è associato a un maggior rischio di complicanze legate ad ascite o varici e quindi può essere utilizzata solo in casi eccezionali. (Raccomandazione 64, grado 0, forte consenso 100%)

Commento

Secondo le linee guida europee (263), il posizionamento di una sonda da nutrizione attraverso la PEG è controindicato in presenza di gravi disturbi della coagulazione (INR > 1,5, PTT > 50 s, piastrine < 50.000/mm³) e ascite grave. Secondo queste linee guida, non è stato osservato alcun aumento della morbilità quando la PEG è stata utilizzata in presenza di ascite da lieve a moderata. Tuttavia, in una serie di 26 casi si sono verificati due decessi come diretta conseguenza

dell'inserimento della PEG (264). Va tenuto presente che, nella cirrosi, l'ipertensione portale può portare ad un aumento del numero di vasi gastrici ectasici, che possono diventare fonte di emorragia significativa se lesionati durante l'inserimento della PEG.

2.5 Trapianto di fegato (LTx) e chirurgia epatica (Figure 13 e 14)

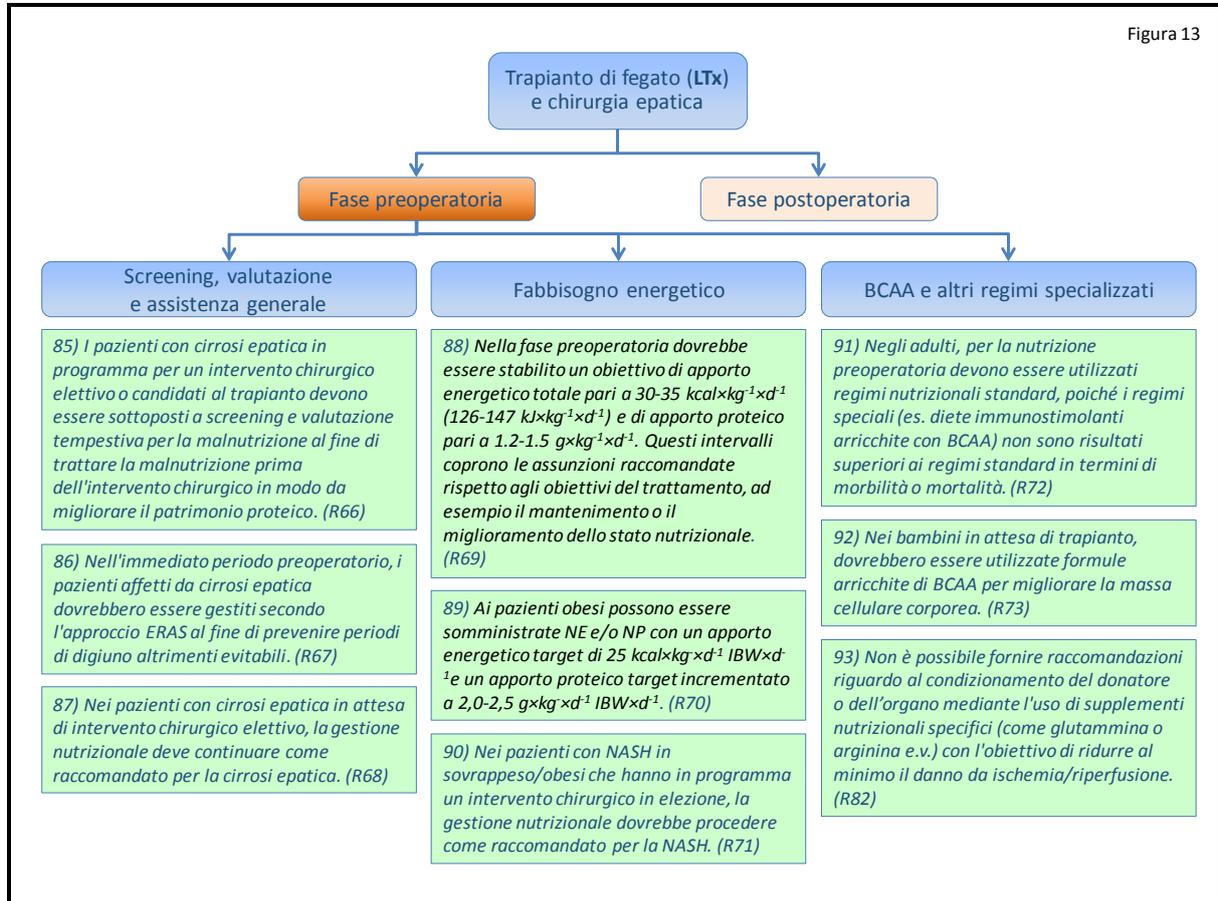
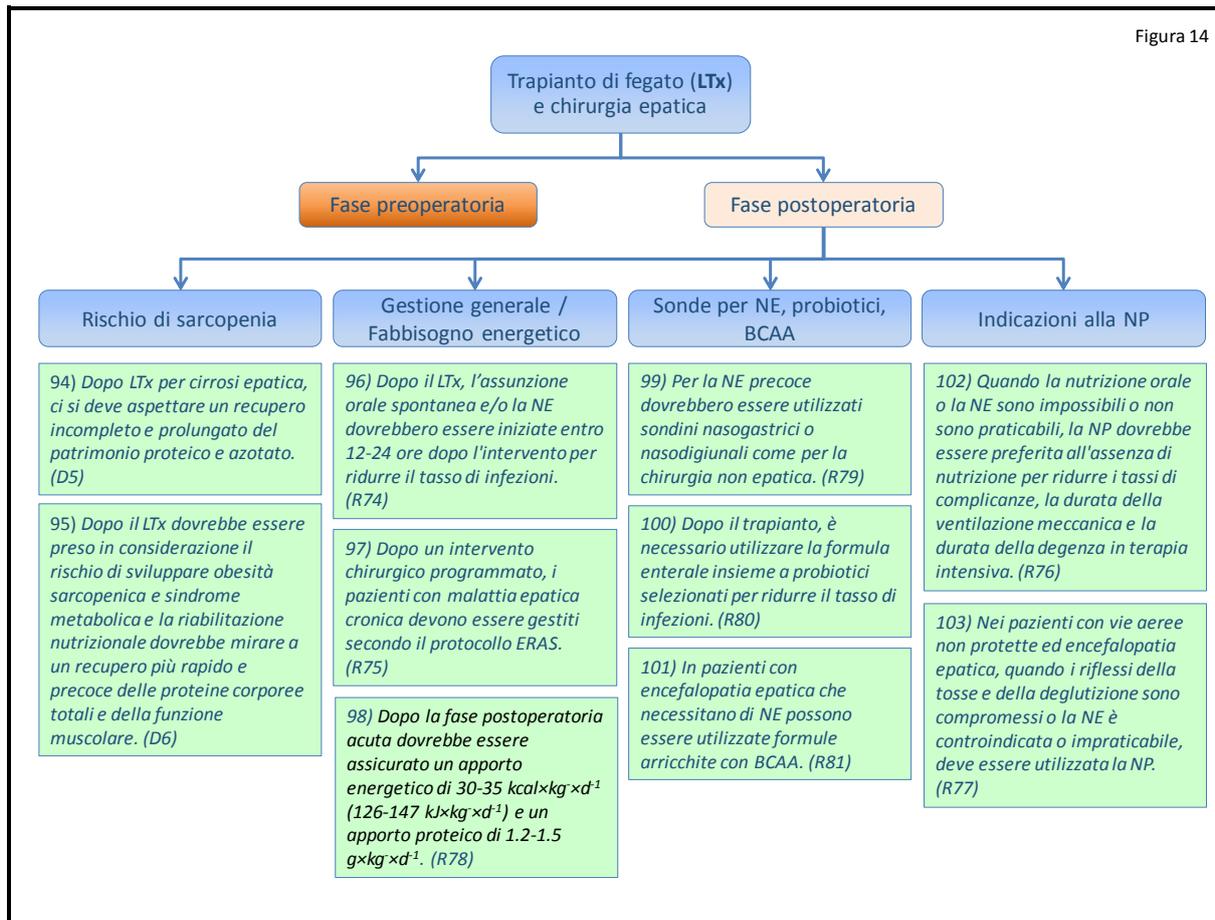


Figura 14



2.5.1 Fase preoperatoria

2.5.1.1 Screening, valutazione e assistenza generale

85) I pazienti con cirrosi epatica in programma per un intervento chirurgico elettivo o candidati al trapianto devono essere sottoposti a screening e valutazione tempestiva per la malnutrizione al fine di trattare la malnutrizione prima dell'intervento chirurgico in modo da migliorare il patrimonio proteico. (Raccomandazione 66, grado B, forte consenso, 100%)

Commento

I pazienti malnutriti affetti da cirrosi sottoposti a chirurgia addominale hanno un rischio più elevato di morbilità e mortalità postoperatoria (265, 266). Numerosi studi descrittivi hanno mostrato una maggiore morbilità e mortalità nei pazienti cirrotici con malnutrizione proteica sottoposti a LTx (31, 199, 208-210, 267-269). Recentemente, la sarcopenia e la fragilità hanno dimostrato di comportare un aumento del rischio di morbilità e mortalità sia durante l'attesa che dopo il trapianto (12, 13, 15, 16, 21-24, 197, 216, 234). I pazienti in lista d'attesa sono a rischio a causa di un'assunzione di cibo insufficiente e quelli che consumano una dieta a basso

contenuto proteico ($<0,8 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) hanno una mortalità aumentata (270). I dati di uno studio pilota suggeriscono che il supporto nutrizionale preoperatorio migliori lo stato proteico totale e riduca i tassi di infezione postoperatoria (271), ma non ci sono studi controllati che dimostrino che l'intervento nutrizionale preoperatorio migliori gli esiti clinici.

86) *Nell'immediato periodo preoperatorio, i pazienti affetti da cirrosi epatica dovrebbero essere gestiti secondo l'approccio ERAS al fine di prevenire periodi di digiuno altrimenti evitabili. (Raccomandazione 67, voto GPP, forte consenso 100%)*

Commento

I pazienti con cirrosi presentano una deplezione del glicogeno epatico e quindi è consigliabile prestare molta attenzione ad accorciare i periodi senza assunzione di nutrienti al fine di evitare l'attivazione della gluconeogenesi da proteine muscolari in pazienti già impoveriti di proteine. Anche nella chirurgia epatica, l'adozione dei protocolli ERAS migliora la morbilità e la durata della degenza quando, tra le altre misure, ai pazienti vengono somministrati liquidi contenenti carboidrati fino a due ore prima dell'intervento, e vengono assicurati alimentazione precoce e mobilizzazione (37, 272, 273).

87) *Nei pazienti con cirrosi epatica in attesa di intervento chirurgico elettivo, la gestione nutrizionale deve continuare come raccomandato per la cirrosi epatica. (Raccomandazione 68, grado GPP, forte consenso 100%)*

Commento

I pazienti cirrotici che hanno in programma un intervento chirurgico dovrebbero essere gestiti come i pazienti non obesi con cirrosi, utilizzando gli stessi target per l'assunzione di energia e proteine. Sia la presenza di iponutrizione ($\text{BMI} < 18,5 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$) che di obesità grave ($\text{BMI} > 40 \text{ kg} \times \text{m}^{-2}$) prima del LTx sono associate ad un aumento della mortalità e della morbilità (147, 148).

2.5.1.2 Fabbisogno energetico

88) *Nella fase preoperatoria dovrebbe essere stabilito un obiettivo di apporto energetico totale pari a $30\text{-}35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ ($126\text{-}147 \text{ kJ} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) e di apporto proteico pari a $1.2\text{-}1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$. Questi intervalli coprono le assunzioni raccomandate rispetto agli obiettivi del*

trattamento, ad esempio il mantenimento o il miglioramento dello stato nutrizionale. (Raccomandazione 69, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Si vedano i commenti ai punti 71-73.

89) Ai pazienti obesi possono essere somministrate NE e/o NP con un apporto energetico target di $25 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1} \text{ IBW} \times \text{d}^{-1}$ e un apporto proteico target incrementato a $2,0\text{-}2,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1} \text{ IBW} \times \text{d}^{-1}$. (Raccomandazione 70, voto GPP, forte consenso 93%)

Commento

L'obesità grave prima del LTx è associata a una maggiore prevalenza di comorbidità (diabete, ipertensione), cirrosi criptogenetica e aumento della mortalità per complicanze infettive, malattie cardiovascolari e cancro (147, 148). In questo gruppo di pazienti, la presenza e l'entità dell'ascite sembrano aumentare con il grado di obesità e sottraendo la quantità di liquido ascitico drenato può essere calcolato il "BMI secco" (147, 274). Alcuni ricercatori hanno dimostrato che l'obesità grave era associata a un aumento della morbilità e della mortalità anche quando i pazienti erano classificati in base al "BMI secco" (147), mentre altri studi hanno evidenziato che sarebbe la quantità di ascite e non il BMI ad aumentare il rischio di mortalità (274) oppure non hanno affrontato questo tema (148). Inoltre, nella malattia epatica cronica l'obesità è un fattore di rischio indipendente per esiti clinici sfavorevoli (217, 218).

90) Nei pazienti con NASH in sovrappeso/obesi che hanno in programma un intervento chirurgico in elezione, la gestione nutrizionale dovrebbe procedere come raccomandato per la NASH. (Raccomandazione 71, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Vedi il commento al punto 89.

2.5.1.3 BCAA e altri regimi specializzati

91) Negli adulti, per la nutrizione preoperatoria devono essere utilizzati regimi nutrizionali standard, poiché i regimi speciali (es. diete immunostimolanti arricchite con BCAA) non

sono risultati superiori ai regimi standard in termini di morbilità o mortalità. (Raccomandazione 72, grado A, forte consenso 100%)

Commento

Nei pazienti con cirrosi in attesa di trapianto il counselling nutrizionale associato agli ONS ha dimostrato la stessa efficacia rispetto al solo counselling nutrizionale (225). Uno studio randomizzato controllato su pazienti affetti da cirrosi sottoposti a trapianto non ha evidenziato alcun vantaggio nell'utilizzo, per il supporto nutrizionale preoperatorio, di ONS speciali immunostimolanti rispetto a ONS standard (90). Tuttavia, in uno studio randomizzato controllato l'uso di probiotici nel periodo di attesa del trapianto è risultato associato a un minor numero di infezioni, a una diminuzione più rapida di ALT e AST e a livelli di bilirubina inferiori in fase postoperatoria rispetto ai controlli (275). Gli studi non randomizzati di Kaido et al hanno dimostrato un minor numero di infezioni postoperatorie nei pazienti trapiantati che avevano ricevuto ONS arricchiti con BCAA in fase preoperatoria (276, 277). Un'analisi retrospettiva ha evidenziato una riduzione della batteriemia postoperatoria nei pazienti trapiantati che ricevevano una supplementazione orale di BCAA (278).

92) Nei bambini in attesa di trapianto, dovrebbero essere utilizzate formule arricchite di BCAA per migliorare la massa cellulare corporea. (Raccomandazione 73, grado B, forte consenso 93%)

Commento

I pazienti pediatrici trapiantati con malattia epatica prevalentemente colestatica che avevano ricevuto formule arricchite con BCAA hanno migliorato la massa cellulare corporea (279).

93) Non è possibile fornire raccomandazioni riguardo al condizionamento del donatore o dell'organo mediante l'uso di supplementi nutrizionali specifici (come glutammina o arginina e.v.) con l'obiettivo di ridurre al minimo il danno da ischemia/riperfusion. (Raccomandazione 82, voto GPP, forte consenso 100%)

Commento

I dati sugli animali indicano che la somministrazione di una nutrizione equilibrata utilizzando quantità moderate di carboidrati, lipidi (acidi grassi a catena lunga e possibilmente olio di pesce)

e aminoacidi a un donatore di fegato in stato di morte cerebrale si associa a un'aumentata probabilità di migliore funzionalità dell'organo trapiantato (280). Nell'uomo, il valore del condizionamento del donatore o dell'organo con l'obiettivo di ridurre il danno da ischemia/riperfusionazione mediante la somministrazione di alte dosi di arginina o glutammina è attualmente sconosciuto.

2.5.2 Fase postoperatoria

2.5.2.1 Rischio di sarcopenia

94) Dopo LTx per cirrosi epatica, ci si deve aspettare un recupero incompleto e prolungato del patrimonio proteico e azotato. (Dichiarazione 5, forte consenso 100%)

Commento

Plank e colleghi hanno descritto come immediatamente dopo l'intervento chirurgico si determini una perdita di 1,0 kg di proteine corporee totali (equivalenti a 5,0 kg di muscolo scheletrico), principalmente dal muscolo scheletrico, e come questa perdita non risulti ancora reintegrata a distanza di dodici mesi (281). In uno studio che ha utilizzato il calcolo del potassio corporeo totale con follow-up a 24 mesi dopo LTx, è stata osservata una iniziale perdita postoperatoria della massa cellulare corporea senza alcun aumento successivo (282). Come equivalente funzionale, Selberg e colleghi (283, 284) hanno dimostrato che la captazione del glucosio e il suo utilizzo non ossidativo da parte del muscolo scheletrico non si erano normalizzati fino a oltre dodici mesi dopo il LTx. Non sorprende che la funzione dei muscoli respiratori non fosse tornata alla normalità fino a un anno dopo il trapianto (281).

95) Dopo il LTx dovrebbe essere preso in considerazione il rischio di sviluppare obesità sarcopenica e sindrome metabolica e la riabilitazione nutrizionale dovrebbe mirare a un recupero più rapido e precoce delle proteine corporee totali e della funzione muscolare. (Dichiarazione 6, forte consenso 100%)

Commento

Dopo il trapianto, molti pazienti diventano obesi e sviluppano la sindrome metabolica. Gli studi hanno dimostrato un aumento della massa grassa, una persistenza della sarcopenia e un ridotto utilizzo del glucosio da parte del muscolo scheletrico. Questi risultati mostrano che il trapianto

d'organo da solo non normalizza il problema metabolico in questi pazienti (285). Durante il periodo trascorso in lista d'attesa per il trapianto, i pazienti con cirrosi sono caratterizzati da livelli di attività fisica molto ridotti, elevata fatigue, ridotte qualità della vita e capacità di esercizio in funzione dello stadio della malattia (215) e perdita progressiva di massa muscolare. I partecipanti a un protocollo di esercizio fisico strutturato di 12 settimane hanno ottenuto un miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti e della qualità della vita (286). Dopo il trapianto, il livello di attività, la qualità della vita e la capacità di esercizio in generale non migliorano fino a un livello normale, tuttavia, i pazienti trapiantati che partecipano a un protocollo strutturato di esercizio e nutrizione dimostrano un aumento significativamente maggiore in termini di VO_2 max e qualità della vita (287).

2.5.2.2 Gestione generale / Fabbisogno energetico

96) Dopo il LTx, l'assunzione orale spontanea e/o la NE dovrebbero essere iniziate entro 12-24 ore dopo l'intervento per ridurre il tasso di infezioni. (Raccomandazione 74, grado B, forte consenso 100%)

Commento

La NE iniziata già dodici ore dopo l'intervento è risultata associata a un tasso di infezioni inferiore rispetto all'assenza di un supporto nutrizionale medico (288). In un confronto diretto tra NP e NE precoce, entrambe le strategie si sono dimostrate ugualmente efficaci nel mantenimento dello stato nutrizionale (289). Dopo l'intervento si verifica una notevole perdita di proteine e i pazienti rimangono in un bilancio azotato negativo per un periodo prolungato (90, 281, 290), rendendo necessario un aumento dell'apporto proteico o amminoacidico. Sono state descritte assunzioni di proteine o aminoacidi di $1,2-1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ (290).

97) Dopo un intervento chirurgico programmato, i pazienti con malattia epatica cronica devono essere gestiti secondo il protocollo ERAS. (Raccomandazione 75, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Confronta i commenti ai punti 86 e 96.

98) Dopo la fase postoperatoria acuta dovrebbe essere assicurato un apporto energetico di 30-35 kcal×kg×d⁻¹ (126-147 kJ×kg×d⁻¹) e un apporto proteico di 1.2-1.5 g×kg×d⁻¹. (Raccomandazione 78, voto GPP, forte consenso 100%)

Commento

Confronta i commenti ai punti 71-73.

2.5.2.3 Sonde per NE, probiotici, BCAA

99) Per la NE precoce dovrebbero essere utilizzati sondini nasogastrici o nasodigiunali come per la chirurgia non epatica. (Raccomandazione 79, grado B, forte consenso 100%)

Commento

I pazienti trapiantati che hanno ricevuto una NE precoce dodici ore dopo l'intervento chirurgico hanno sviluppato meno infezioni virali e miglior bilancio azotato rispetto a quelli che non hanno ricevuto alcun supporto nutrizionale medico (288). Rispetto alla NP, la NE ha ridotto i tassi di complicanze e i costi nei pazienti trapiantati (289). Nei soggetti adulti trapiantati di fegato sono state utilizzate per la NE precoce formule di proteine intere con (291-294) o senza pre- e probiotici (288, 295, 296) o formule a base di peptidi. Le formule sono state somministrate tramite sondino nasogastrico o nasodigiunale (288, 289, 293, 295) o tramite catetere da digiunostomia (291) inseriti durante la laparotomia.

100) Dopo il trapianto, è necessario utilizzare la formula enterale insieme a probiotici selezionati per ridurre il tasso di infezioni. (Raccomandazione 80, grado B, consenso 86%)

Commento

La somministrazione perioperatoria di pre- e probiotici (*Lactobacillus* spp. e altri batteri che metabolizzano l'acido lattico) rispetto ai prebiotici è risultata associata a una riduzione delle complicanze infettive (293). Una recente meta-analisi (297) che includeva tale studio e due ulteriori studi randomizzati che avevano utilizzato un unico *Lactobacillus* sp. (292) e due *Lactobacillus* spp. più *Bifidobacterium* sp. (291) hanno dimostrato un tasso di infezione ridotto con i pre- e probiotici.

101) In pazienti con encefalopatia epatica che necessitano di NE possono essere utilizzate formule arricchite con BCAA. (Raccomandazione 81, grado 0, accordo di maggioranza 79%)

Commento

Una recente meta-analisi (241) ha dimostrato che i BCAA assunti per via orale o enterale hanno dimostrato maggiori benefici per l'encefalopatia epatica nella cirrosi rispetto ai controlli isoproteici. Ad oggi, la questione se le formule arricchite di BCAA o altri componenti speciali della formula possano prevenire l'obesità sarcopenica nei sopravvissuti a lungo termine di LTx non è stata affrontata negli studi.

2.5.2.4 Indicazioni alla NP

102) Quando la nutrizione orale o la NE sono impossibili o non sono praticabili, la NP dovrebbe essere preferita all'assenza di nutrizione per ridurre i tassi di complicanze, la durata della ventilazione meccanica e la durata della degenza in terapia intensiva. (Raccomandazione 76, grado B, consenso 86%)

Commento

Dopo il trapianto, la NP postoperatoria è risultata superiore all'infusione di liquidi ed elettroliti nel ridurre la durata della ventilazione meccanica e della degenza in terapia intensiva (298). Dopo la chirurgia addominale non finalizzata al trapianto, i pazienti con cirrosi hanno un ridotto tasso di complicanze e un migliore bilancio dell'azoto se ricevono supporto nutrizionale invece di soli liquidi ed elettroliti (299, 300). La NE (tramite digiunostomia) è risultata associata a un migliore bilancio dell'azoto a 7 giorni rispetto alla NP/NE sequenziali (300).

103) Nei pazienti con vie aeree non protette ed encefalopatia epatica, quando i riflessi della tosse e della deglutizione sono compromessi o la NE è controindicata o impraticabile, deve essere utilizzata la NP. (Raccomandazione 77, voto GPP, forte consenso 100%)

Commento

Vedi il commento al punto 39.

Conflitto d'interesse

I membri esperti del gruppo di lavoro sono stati accreditati dall'ESPEN Guidelines Group, dall'ESPEN Education and Clinical Practice Committee e dal Comitato Esecutivo ESPEN. Tutti i membri esperti hanno dichiarato i propri conflitti di interesse individuali secondo le regole dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Gli eventuali conflitti segnalati sono stati esaminati dai responsabili delle linee guida ESPEN e, in caso di dubbi, dal Comitato Esecutivo ESPEN. Nessuno dei membri del gruppo di esperti è stato escluso dal gruppo di lavoro o dalla co-autorship a causa di gravi conflitti. I moduli di conflitto di interessi sono archiviati presso l'ufficio delle linee guida ESPEN e possono essere esaminati dai membri ESPEN con interesse legittimo su richiesta al Comitato Esecutivo ESPEN.

Ringraziamenti

Gli autori esprimono la loro gratitudine ad Anna Schweinlin per l'assistenza esperta in questo progetto di linee guida.

Ringraziamo anche Cees Smit per la sua partecipazione come rappresentante dei pazienti alla conferenza di consenso finale nell'aprile 2017 e per i suoi consigli sul manoscritto.

Bibliografía

1. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38:485-521.
2. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020.
3. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clin Nutr.* 2015;34:1043-51.
4. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-36.
5. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr.* 2008;27:340-9.
6. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Gortzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1735-43.
7. Schutte K, Tippelt B, Schulz C, Rohl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr.* 2015;34:1122-7.
8. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017;65:1044-57.
9. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition.* 2005;21:113-7.
10. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27:48-56.
11. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2017;9:401-8.
12. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation.* 2016;100:1692-8.
13. Dunn MA, Josbeno DA, Tevar AD, Rachakonda V, Ganesh SR, Schmotzer AR, et al. Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1768-75.
14. Lai JC. Defining the threshold for too sick for transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:127-32.
15. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, Lai JC. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol.* 2017;23:899-905.
16. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:166-73, 73.e1.
17. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:85-93.
18. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3:269-75.
19. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Imai K, Suetsugu A, Takai K, et al. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014;44:218-28.
20. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:126-35.
21. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014;60:1151-7.
22. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3103-11.
23. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1172-80.
24. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2010;211:271-8.
25. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 1993;105:1515-21.
26. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med.* 2000;28:649-54.
27. Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten C, Pitchumoni C. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *The American journal of clinical nutrition.* 1986;44:323-9.
28. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology.* 1999;30:655-64.

29. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition*. 2007;23:398-403.
30. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis-. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69:1194-201.
31. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997;25:652-7.
32. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol*. 2004;40:228-33.
33. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:426-33.
34. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1995;74:557-67.
35. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr*. 1993;69:665-79.
36. Dolz C, Raurich JM, Ibanez J, Obrador A, Marse P, Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1991;100:738-44.
37. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36:623-50.
38. Tillman EM, Norman JL, Huang EY, Lazar LF, Crill CM. Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before and after the implementation of feeding guidelines. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:234-7.
39. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:596-602.
40. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1987;92:197-202.
41. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006;130:S70-7.
42. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35:247-307.
43. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:321-6.
44. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60:17-25.
45. Calkins KL, Dunn JC, Shew SB, Reyner L, Farmer DG, Devaskar SU, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:682-92.
46. Le HD, de Meijer VE, Zurakowski D, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34:477-84.
47. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'Loughlin A A, et al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. *Ann Surg*. 2015;261:172-9.
48. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:693-701.
49. Sant'Anna AM, Altamimi E, Clause RF, Saab J, Mileski H, Cameron B, et al. Implementation of a multidisciplinary team approach and fish oil emulsion administration in the management of infants with short bowel syndrome and parenteral nutrition-associated liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:277-80.
50. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:1161-7.
51. Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HE. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with omega-6/9 lipid emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:587-95.
52. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:514-21.
53. Bowyer BA, Fleming CR, Ludwig J, Petz J, McGill DB. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9:11-7.
54. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132:525-32.
55. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:274-80.

56. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. *Nutrition*. 2013;29:356-8.
57. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr*. 2012;31:217-23.
58. Pironi L, Colecchia A, Guidetti M, Belluzzi A, D'Errico A. Fish oil-based emulsion for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an adult patient. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2010;5:e243-e6.
59. Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2000;118:1131-9.
60. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest*. 1986;16:193-7.
61. Clemmesen JO, Høy C-E, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol*. 2000;33:941-8.
62. Canbay A, Chen SY, Gieseler RK, Malago M, Karliova M, Gerken G, et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1516-20.
63. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29:648-53.
64. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jørgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:21-7.
65. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43:380-98.
66. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159-211.
67. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7595-603.
68. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*. 1993;17:564-76.
69. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19:258-65.
70. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:213-8.
71. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology*. 2016;150:903-10.e8.
72. Koretz RL. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:208-14.
73. Anty R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, Huet PM, et al. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of Alcoholic Steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39:1027-33.
74. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the Evidence for the Banana Bag: Evidence-Based Recommendations for the Management of Alcohol-Associated Vitamin and Electrolyte Deficiencies in the ICU. *Crit Care Med*. 2016;44:1545-52.
75. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:5-12.
76. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19:635-41.
77. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1200-8.
78. Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, Fiellin DA, Smith GS, Simon D, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1209-18.
79. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000;32:36-42.
80. Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet*. 1980;2:1276-7.
81. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012: Cd008344.
82. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:463-7.

83. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35:2072-8.
84. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:430-41.
85. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology.* 1992;102:200-5.
86. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7:346-50.
87. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:152-8.
88. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372:1619-28.
89. Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, Antonelli M. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anestesiol.* 2016;82:320-31.
90. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. *Hepatology.* 2015;61:639-47.
91. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008;48:557-66.
92. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* 1995;36:110-6.
93. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:871-5.
94. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28:436-44.
95. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:315-34; quiz 35.
96. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:535-43.
97. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5813-9.
98. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology.* 2009;49:80-6.
99. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53:413-9.
100. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48:119-28.
101. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121-9.
102. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.
103. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1355-62.
104. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:96-102.e3.
105. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009;50:1105-12.
106. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55:1738-45.
107. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2014;20:4382-92.
108. Lin WY, Wu CH, Chu NF, Chang CJ. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition.* 2009;25:1129-36.
109. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2010;26:1094-9.
110. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2156-63.

111. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1048-52.
112. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care.* 2007;30:1075-80.
113. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology.* 2009;136:1552-60.
114. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology.* 2011;53:1504-14.
115. Aller R, de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1041-7.
116. Utzschneider KM, Bayer-Carter JL, Arbuckle MD, Tidwell JM, Richards TL, Craft S. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr.* 2013;109:1096-104.
117. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnnow T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology.* 2017;152:571-85.e8.
118. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402.
119. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142:1592-609.
120. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med.* 2003;115:554-9.
121. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:368-73.
122. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg.* 2014;260:893-8; discussion 8-9.
123. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg.* 2006;16:1278-86.
124. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:623-8.
125. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015;149:379-88; quiz e15-6.
126. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg.* 2005;15:1154-60.
127. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52:589-93.
128. Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1072-81.
129. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:639-44.
130. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1396-402.
131. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:164.
132. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation.* 2009;119:1322-34.
133. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:993-9.
134. Volynets V, Machann J, Kuper MA, Maier IB, Spruss A, Konigsrainer A, et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. *Eur J Nutr.* 2013;52:527-35.
135. Chiu S, Sievenpiper J, De Souza R, Cozma A, Mirrahimi A, Carleton A, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:416.
136. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis-. *The American journal of clinical nutrition.* 2014;100:833-49.

137. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:404-12.
138. Perez-Guisado J, Munoz-Serrano A. The effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *J Med Food*. 2011;14:677-80.
139. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015;34:86-8.
140. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33:678-83.
141. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2016;8:1459-65.
142. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:453-7.
143. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59:138-43.
144. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137:532-40.
145. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389-97.e10.
146. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:897-901.
147. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Jr., Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*. 2009;15:968-77.
148. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35:105-9.
149. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56:943-51.
150. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274-85.
151. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1174-97.
152. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29:437-45.
153. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, Ajmera V, Lewis CE, Carr JJ, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;153:1260-72. e3.
154. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol*. 2015;62:1405-11.
155. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Ozer E. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:424-7.
156. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22:833-6.
157. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet*. 1977;2:270-2.
158. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:656-62.
159. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:283-8.
160. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122:881-8.
161. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, Lopez R, Bennett AE, Barnes DS, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;61:558-63.
162. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659-68.
163. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675-85.
164. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:134-43.
165. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2092-103.e1-6.

166. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47:226-32.
167. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2015;114:796-803.
168. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res.* 2014;34:837-43.
169. Guo H, Zhong R, Liu Y, Jiang X, Tang X, Li Z, et al. Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2014;30:198-203.
170. Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e758.
171. Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med Res.* 2014;45:589-95.
172. Buchman AL. The addition of choline to parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137:S119-28.
173. Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:892-900.
174. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatology Res.* 2012;42:757-66.
175. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1338-45.
176. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA, et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2015;38:1245-52.
177. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014;60:1211-21.
178. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology.* 2014;147:377-84.e1.
179. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2015;62:190-7.
180. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnstrom M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2018;61:1923-34.
181. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;56:944-51.
182. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr.* 2018;37:37-55.
183. Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, West S, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev.* 2018;76:581-602.
184. Buss C, Valle-Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Hepatol.* 2014;13:482-8.
185. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:1090-5.
186. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12:256-62.
187. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:545-53.
188. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:535-42.
189. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014;97:7386-93.
190. Lee YH, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Hepatology.* 2016;63:776-86.

191. McClave SA, Kushner R, Van Way CW, 3rd, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:88s-96s.
192. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1257-66.
193. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology.* 1993;105:1839-45.
194. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 1999;16:36-48.
195. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International.* 2009;29:1396-402.
196. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2000;70:1347-52.
197. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:113-21.
198. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008;86:1077-83.
199. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1994;57:469-72.
200. Owen OE, Reichle FA, Mozzoli MA, Kreulen T, Patel MS, Elfenbein IB, et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1981;68:240-52.
201. Owen O, Trapp V, Reichard G, Mozzoli M, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *The Journal of clinical investigation.* 1983;72:1821-32.
202. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1994;20:119-25.
203. Müller M, Pirlich M, Balks H, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. *Clin Chem Lab Med.* 1994;32:749-58.
204. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver International.* 2007;27:1194-201.
205. Cabre E, Abad-Lacruz A, Nunez M, González-Huix F, Fernandez-Banares F, Gil A, et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88.
206. Cabre E, Nunez M, Gonzalez-Huin F, Fernandez-Banares F, Abad A, Gil A, et al. Clinical and nutritional factors predictive of plasma lipid unsaturation deficiency in advanced liver cirrhosis: a logistic regression analysis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88.
207. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001;17:445-50.
208. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int.* 1997;10:369-74.
209. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2010;30:208-14.
210. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc.* 1990;22:1560-3.
211. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28:281-4.
212. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2013;29:1418-21.
213. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol.* 1993;17:377-83.
214. Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27:239-47.
215. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2016;22:1324-32.
216. Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology.* 2016;63:574-80.
217. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54:555-61.
218. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology.* 2009;137:549-57.

219. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genesca J, Ardevol A, Augustin S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65:1293-305.
220. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:2018-29.
221. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ*. 1989;299:1202-3.
222. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1997;77:197-212.
223. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr*. 1994;72:937-46.
224. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition*. 1997;13:613-21.
225. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1364-9.
226. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005;24:751-9.
227. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43.
228. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:672-9.
229. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2442-7.
230. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2016;31:1289-94.
231. Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:231-8.
232. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:454-60.e3; quiz e33.
233. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Banares F, 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.
234. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015;31:193-9.
235. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4:279-87.
236. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1792-801.
237. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:705-13.
238. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, Planas M, Cardenas G, Gomez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1081-8.
239. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11:92-101.
240. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Torok M, Muller PH, Brand O, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol*. 1993;17:308-14.
241. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd001939.
242. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:Cd001939.
243. Plauth M, Schutz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:61-6.
244. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues. *Dig Liver Dis*. 2015;47:819-25.
245. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:8-15.

246. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1984;38:203-14.
247. Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand.* 1979;205:361-6.
248. Grungreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol.* 1988;26:409-15.
249. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology.* 1991;100:1114-8.
250. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med.* 1993;2:414-6.
251. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 1984;2:493-5.
252. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1204-8.
253. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology.* 1996;23:1084-92.
254. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver.* 2012;6:355-61.
255. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int.* 2015;35:1508-15.
256. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:813-22.
257. Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R, Nguyen-Khac E, et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1166-74.
258. de Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci.* 1997;42:536-41.
259. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, Kohler O, Melgaard B, et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10:291-6.
260. Wahren J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escoffier JM, Gauthier AP, et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology.* 1983;3:475-80.
261. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989;97:1033-42.
262. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. *Clin Nutr.* 1984;3:63-6.
263. Loser C, Aschl G, Hebuterne X, Mathus-Vliegen EM, Muscaritoli M, Niv Y, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition--percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr.* 2005;24:848-61.
264. Baltz JG, Argo CK, Al-Osaimi AM, Northup PG. Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:1072-5.
265. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg.* 1984;199:648-55.
266. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition.* 2002;18:978-86.
267. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2003;17:401-11.
268. Shaw BW, Jr., Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985;5:385-93.
269. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health.* 1991;27:295-9.
270. Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient protein intake is associated with increased mortality in 630 patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:530-6.
271. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre-and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005;24:288-96.
272. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford).* 2013;15:245-51.
273. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2014;16:699-706.

274. Leonard J, Heimbach J, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant*. 2008;8:667-72.
275. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36:1530-9.
276. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2012;28:1104-8.
277. Kaido T, Mori A, Oike F, Mizumoto M, Ogura Y, Hata K, et al. Impact of pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57:1489-92.
278. Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17:1073-80.
279. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, 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.
280. Singer P, Cohen J, Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation. *Nutrition*. 2001;17:948-52.
281. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg*. 2001;234:245-55.
282. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Soo S, Roman F, Smith MA, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver*. 1998;18:173-9.
283. Selberg O, Burchert W, Vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91:1897-902.
284. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1030-40.
285. Schutz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreyman G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition*. 2012;28:378-83.
286. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1966-75.
287. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6:1896-905.
288. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19:437-43.
289. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet*. 1994;344:837-40.
290. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, Porayko MK, Wahlstrom HE, Janzow DJ, et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:225-30.
291. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg*. 2011;201:498-502.
292. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74:123-7.
293. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125-30.
294. Zhang Y, Chen J, Wu J, Chalson H, Merigan L, Mitchell A. Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2013;2:142.
295. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, et al. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition. *J Am Coll Surg*. 2012;214:288-95.
296. Kim JM, Joh JW, Kim HJ, Kim SH, Rha M, Sinn DH, et al. Early Enteral Feeding After Living Donor Liver Transplantation Prevents Infectious Complications: A Prospective Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1771.
297. Sawas T, Al Halabi S, Hernaes R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1567-74.e3; quiz e143-4.
298. Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990;14:386-91.
299. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;331:1547-52.
300. Hu QG, Zheng QC. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol*. 2003;9:843-6.

