

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η διαίτα στις ηπατικές παθήσεις

Καθώς το ήπαρ κατέχει κομβική θέση στη ρύθμιση του μεταβολισμού, οι διαταραχές της λειτουργίας του συνεπάγονται μεταβολές στον βασικό μεταβολικό ρυθμό, στη θρέψη και στην επάρκεια των μικρο- και μακρο-θρεπτικών συστατικών. Η υποθρεψία είναι η συχνότερη και μάλιστα αναστρέψιμη επιπλοκή της κίρρωσης, ιδιαίτερα της αλκοολικής. Η υποθρεψία της ηπατικής νόσου απαντάται στο 20% των αντιρροπούμενων και στο 50–100% των μη αντιρροπούμενων κίρρωτικών, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα συννοσηρότητας και υποβάθμισης της ποιότητας ζωής τους. Ως ηπατική καχεξία αναφέρονται μαζί η σαρκοπενία και η λιποπενία. Σε κίρρωση από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος διαπιστώνεται σαρκοπενική παχυσαρκία (κυρίως κοιλιακή). Τα αίτια της υποθρεψίας/καχεξίας στην κίρρωση του ήπατος είναι η μειωμένη πρόσληψη τροφής, η δυσαπορρόφηση ή και η κακή πέψη, η αυξημένη ανάγκη ενέργειας που παρουσιάζει ο μεταβολισμός και ο αυξημένος καταβολισμός. Η σαρκοπενία ως αποτέλεσμα της μειωμένης πρωτεϊνικής σύνθεσης και κυρίως του καταβολισμού των πρωτεϊνών σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας, ιδίως στους κίρρωτικούς ασθενείς τελικού σταδίου και στους μεταμοσχευθέντες. Η αξιολόγηση της θρέψης στους ηπατοπαθείς βάσει ανθρωπομετρικών κριτηρίων καθίσταται δύσκολη λόγω της ύπαρξης, σε αρκετές περιπτώσεις, ασκίτη και οιδημάτων. Η αξονική τομογραφία κοιλίας και η διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία με ακτίνες Χ (dual X-ray absorptiometry, DEXA) είναι οι πλέον αξιόπιστες για την εκτίμηση της θρέψης. Οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες στους κίρρωτικούς υπολογίζονται σε 35–45 kcal/kg. Οι θερμίδες αυτές πρέπει να προσλαμβάνονται υπό τη μορφή λίπους (25–30% των ημερήσιων θερμίδων) και υδατανθράκων (45–65%), ενώ αυξημένες πρέπει να είναι οι πρωτεΐνες (1,2–1,5 g/kg). Περιορισμός της πρόσληψης πρωτεΐνης έχει θέση μόνο στην οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια και για λίγες μόνο ημέρες. Η προσθήκη στη διαίτα αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου, καθώς και η συχνή σίτιση βελτιώνουν την κατάσταση θρέψης και την έκβαση των ασθενών. Η χρήση λευκίνης και αναστολέων της μυοστατίνης αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρώπινου σώματος με εξωκρινή (παραγωγή και έκκριση χολής) και ενδοκρινή (παραγωγή γλυκόζης, γλυκογόνου, λευκωματίνης κ.λπ.) λειτουργία. Πρόκειται για το χημικό εργοστάσιο του σώματος που ενορχηστρώνει την ομοιοστασία του οργανισμού (μεταβολισμός-ενέργεια). Στο ήπαρ εξουδετερώνονται οι τοξικές ουσίες, μεταβολίζονται τα φάρμακα και παράγονται η χολή (διευκολύνει την πέψη των τροφών) και τα απαραίτητα συστατικά για τη ζωή, ελέγχοντας τον μεταβολισμό (της γλυκόζης, –είναι ο γλυκοστάτης του οργανισμού μας– των πρωτεϊνών, των λιπών κ.λπ.) και την παραγωγή ενέργειας. Το ήπαρ πραγματοποιεί περισσότε-

ρες από 500 λειτουργίες. Γι' αυτό, δεν υπάρχει και ούτε θα υπάρξει τεχνητό ήπαρ στο προβλεπόμενο μέλλον.

Στις επιπλοκές λοιπόν της ηπατικής νόσου περιλαμβάνονται και οι διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης. Η υποθρεψία έχει μεγάλη κλινική σημασία, αφού είναι η συχνότερη και μάλιστα αναστρέψιμη επιπλοκή της κίρρωσης, ιδιαίτερα της αλκοολικής. Αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου του ήπατος, μειώνει την επιβίωση, προκαλεί ευπάθεια στις μικροβιακές λοιμώξεις λόγω ανοσιακής καταστολής και σχετίζεται άμεσα με τις επιπλοκές της κίρρωσης, τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ήπατος και την ποιότητα ζωής.¹ Ο Child αναγνώριζε από το 1964 τη σημασία της θρέψης ως

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(1):10–26
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(1):10–26

Η. Μάνη,
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Nutrition in liver disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διατροφή
Κίρρωση
Σαρκοπενία
Υποθρεψία

Υποβλήθηκε 29.3.2016
Εγκρίθηκε 3.4.2016

προγνωστικού παράγοντα της επιβίωσης των κίρρωτικών ασθενών.²

2. ΟΞΕΙΑ ΙΟΓΕΝΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα αυτοπεριορίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις εντός ολίγων εβδομάδων. Συνιστώνται ανάπαυση, σύμφωνα με τη διάθεση του ασθενούς, άλιπος δίαιτα εάν παρουσιαστούν ναυτία και έμετοι και αποφυγή των οιοπνευματωδών ποτών και των μη απαραίτητων για τη ζωή φαρμάκων. Η ανάπαυση και η δίαιτα δεν επιταχύνουν την ανάρρωση και δεν προφυλάσσουν από την εξέλιξη σε χρονιότητα. Μετά τους 6 μήνες και εφόσον η οξεία ηπατίτιδα αυτοϊάθηκε, επιτρέπεται η κοινωνική χρήση αιθυλικής αλκοόλης.

Η οξεία (κεραυνοβόλος) ηπατική ανεπάρκεια, η σοβαρότερη επιπλοκή της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, είναι υπερκαταβολική κατάσταση. Συχνά παρατηρείται υπογλυκαιμία που οφείλεται σε εξαφάνιση των αποθηκών γλυκογόνου στο ήπαρ, διαταραχή της νεογλυκογένεσης και υπερινσουλιναίμια. Η υπογλυκαιμία πάντοτε πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των διαταραχών του επιπέδου ή του περιεχομένου της συνείδησης ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Στις περιπτώσεις αυτές, η υπογλυκαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα με τη χορήγηση 200–250 g γλυκόζης, που αρκούν για τις ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού, υπό τη μορφή ενδοφλέβιων διαλυμάτων γλυκόζης 10% ή 20% ή και μεγαλύτερης συγκέντρωσης σε περιπτώσεις κατά τις οποίες απαιτείται περιορισμός των υγρών λόγω συνύπαρξης υπονατριάμιας.³ Επίσης, συστήνεται ο περιορισμός της πρόσληψης πρωτεϊνών με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.⁴ Συχνά, απαιτείται χρήση υπερθερμιδικών εντερικών ή παρεντερικών σκευασμάτων. Μπορεί να επιχειρηθεί η ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων (0,9–1 g/kg σωματικού βάρους) και αμινοξέων, με έμφαση στα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου.³

3. ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η δίαιτα των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα είναι ελεύθερη. Οι παλαιότερα συνιστώμενες δίαιτες (αποφυγή λιπαρών τροφών, σοκολάτας, αβγών, κόκκινου κρέατος κ.λπ.) δεν ωφελούν, αφού δεν προλαμβάνουν την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροια, περιορίζεται το λίπος της τροφής. Η χορήγηση βιταμινών και «ηπατοπροστατευτικών» βοτάνων δεν βοηθά.

Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση είναι μέχρι στιγμής η αποφυγή της αιθυλικής αλκοόλης

και της κοιλιακής παχυσαρκίας. Ιδιαίτερα για την παχυσαρκία, πληθαίνουν τα δεδομένα όσον αφορά στη σχέση της με τη βαρύτητα της χρόνιας νόσου και την εξέλιξη σε κίρρωση. Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, ιδιαίτερα στις ιογενείς ηπατίτιδες, με συνέπεια την πρόκληση στεάτωσης του ήπατος, στεατοηπατίτιδας και κατ'επέκταση την περαιτέρω επιδείνωση της ίνωσης.⁵ Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι η σπλαγχνική παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερο ικκό φορτίο και περισσότερο επηρεασμένη ιστολογική εικόνα στην ηπατική βιοψία σε ασθενείς με ηπατίτιδα C γονότυπου 1.⁶

4. ΚΙΡΡΩΣΗ

Η κίρρωση συχνά συνοδεύεται από μειωμένη θρέψη (protein energy malnutrition – ηπατική υποθρεψία/καχεξία). Είναι ανεξάρτητη της αιτιολογίας, αλλά οι βαρύτερες μορφές αφορούν στην αλκοολική και στις χολοστατικές μορφές. Διαπιστώνεται στο 20% των αντιρροπούμενων και στο 50–100% των μη αντιρροπούμενων κίρρωτικών. Η μεγάλη διακύμανση οφείλεται στις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται. Όταν βασίζεται σε ανθρωπομετρικές δοκιμασίες είναι χαμηλότερη (αλλά πενταπλάσια από άλλους ασθενείς), ενώ σε εργαστηριακές είναι μεγαλύτερη.^{7,8} Αξίζει να αναφερθεί ότι το πρότυπο απώλειας βάρους διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Στις γυναίκες, η απώλεια αφορά πρωτίστως στον λιπώδη ιστό, προσομοιάζοντας την εικόνα υποθρεψίας της χρόνιας νόσου, ενώ στους άρρενες κίρρωτικούς παρατηρείται εκσεσημασμένη απώλεια μυϊκής μάζας, όπως στη σήψη. Έτσι, καχεξία παρατηρείται στο 28% των γυναικών και στο 63% των ανδρών.^{9,10} Η αιτία για την εν λόγω διαφορά δεν έχει αποσαφηνιστεί, ενδέχεται όμως να οφείλεται στις μεταβολές των επιπέδων των φυλετικών ορμονών που παρατηρούνται στην προχωρημένη ηπατική νόσο και πιο συγκεκριμένα στον υπογοναδισμό των αρρένων.¹¹

Κλινικά, η υποθρεψία εκδηλώνεται με απώλεια βάρους και με μεγάλη μείωση της μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης (σαρκοπενία – sarcopenia). Η σαρκοπενία διακρίνεται σε πρωτοπαθή (ηλικιακή) και σε δευτεροπαθή (π.χ. κίρρωτική). Συνυπάρχει μείωση του υποδόριου και του σπλαγχνικού λίπους (λιποπενία – adipopenia). Ως ηπατική καχεξία αναφέρονται μαζί η σαρκοπενία και η λιποπενία. Σε κίρρωση από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος διαπιστώνεται σαρκοπενική παχυσαρκία (κυρίως κοιλιακή).¹²

4.1. Αιτιολογία

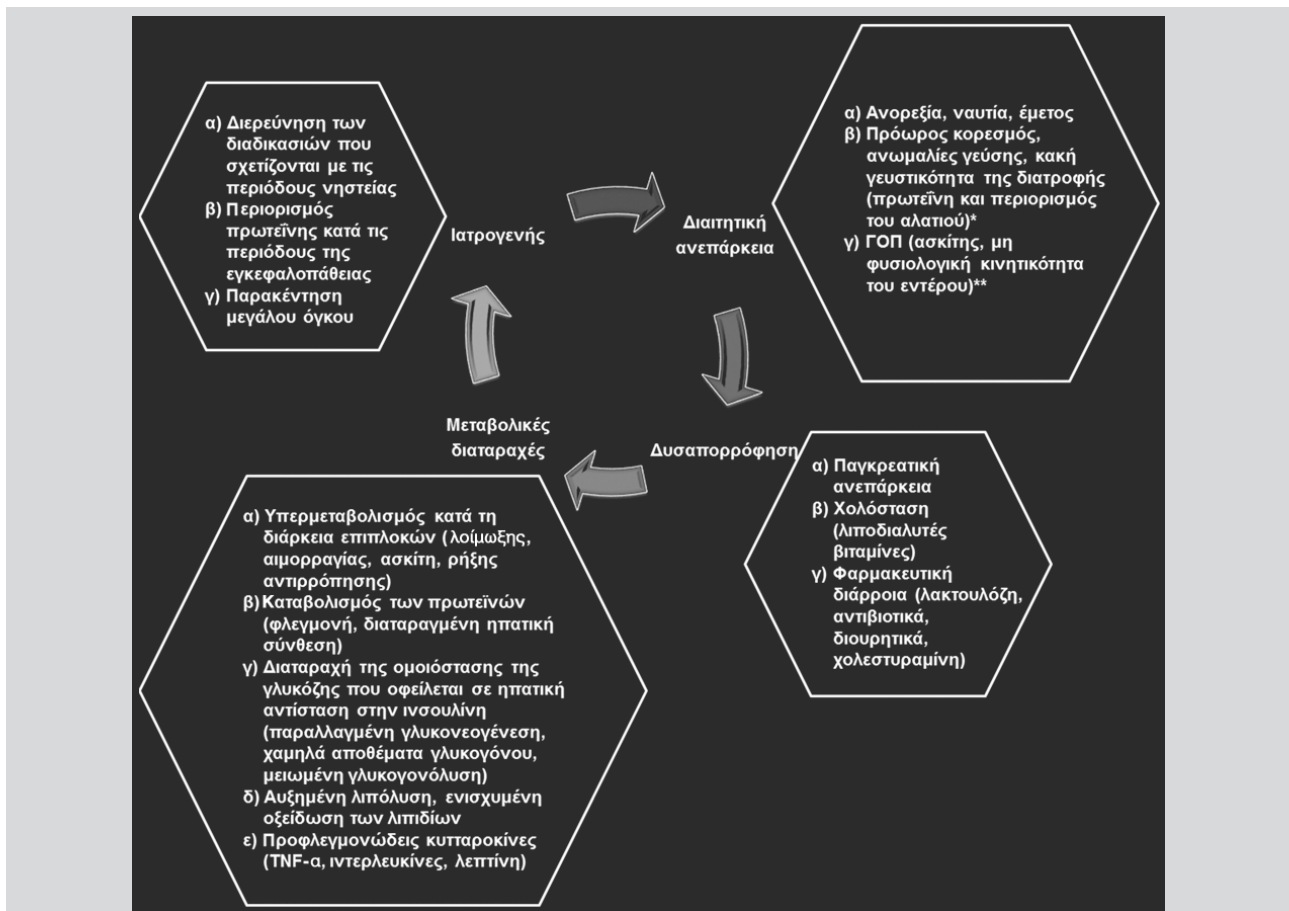
Τα αίτια της υποθρεψίας/καχεξίας στην κίρρωση του ήπατος είναι η μειωμένη πρόσληψη τροφής, η δυσασπο-

ρόφηση ή και η κακή πέψη, η αυξημένη ανάγκη ενέργειας που παρουσιάζει ο μεταβολισμός και ο αυξημένος καταβολισμός (εικ. 1).⁷

Τα αίτια μειωμένης πρόσληψης τροφής (υπολειπόμενη σίτιση) στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η ναυτία (55%), οι έμετοι, η δυσγευσία από έλλειψη ψευδαργύρου, η ανορεξία (87%, λόγω αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών της φλεγμονής-παράγοντα νέκρωσης του όγκου και των ανασταλτών της όρεξης-λεπτίνης), η γαστροπάρεση, η μειωμένη εντερική κινητικότητα, η υπερανάπτυξη μικροβίων, η άναλος δίαιτα, τα πολύπλοκα διαιτολόγια, το πρόωρο αίσθημα κορεσμού λόγω του ασκίτη, η πεπτική ελκοπάθεια και οι συχνές λοιμώξεις. Η υποθρεψία είναι πλέον εκσεσημασμένη στους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση και οφείλεται στην κακή διατροφή των συγκεκριμένων ατόμων, με συχνή παρουσία αβιταμινώσεων και μεγαλοβλαστικής αναιμίας από έλλειψη φυλλικού οξέος. Πρέπει να σημειωθεί ότι η κατάχρηση οινόπνευματος μπορεί να συντηρεί το σωματικό βάρος, αφού δίνει 7 kcal ανά g αιθυλικής αλκοόλης.⁷

Τα αίτια δυσαπορρόφησης ή και κακής πέψης στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι η χολόσταση με τη συνοδό στεατόρροια και έλλειψη χολικών αλάτων, η συνυπάρχουσα στο 20% των αλκοολικών κίρρωτικών χρόνια παγκρεατίτιδα, η βλάβη του εντερικού βλεννογόνου με απώλεια λευκωμάτων από το πεπτικό σύστημα, οι πυλαισοσθηματικές αναστομώσεις που επιτρέπουν στις θρεπτικές ουσίες να παρακάμπτουν το ήπαρ και η χρόνια λήψη λακτουλόζης και νεομυκίνης.⁷

Στην κίρρωση, ο μεταβολισμός είναι συχνά αυξημένος (>120%).⁷ Ο επιπολασμός του υπερμεταβολισμού κυμαίνεται στο 4–34%. Χαρακτηρίζεται από αυξημένες ανάγκες σε θερμίδες και πρωτεΐνες, καθώς και από διαταραχές των οδών του φυσιολογικού μεταβολισμού, με προεξάρχουσες εκείνες της γλυκόζης και των πρωτεϊνών.⁷ Πιο αναλυτικά, παρατηρείται αύξηση στον ρυθμό της νεογλυκογένεσης. Εν μέρει, αυτό είναι επακόλουθο της μειωμένης ικανότητας του ήπατος να αποθηκεύσει, να συνθέσει και να αποδομήσει το γλυκογόνο.^{7,13} Παράλληλα, παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη



Εικόνα 1. Συχνότερες αιτίες υποσιτισμού στους ασθενείς με τελικού σταδίου κίρρωση (από Cheung et al, τροποποιημένο).⁷ ΓΟΠ: Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση.

με αποτέλεσμα τη συχνή εμφάνιση υπεργλυκαιμίας μετά το γεύμα (δυσανεξία της γλυκόζης των ηπατοπαθών) και την αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας.¹⁴ Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε μειωμένη χρήση γλυκόζης στην περιφέρεια, σε ελαττωμένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και περαιτέρω σε μείωση των αποθηκών γλυκογόνου. Επί πλέον, η αύξηση της γλυκαγόνης ως αποτέλεσμα της μειωμένης ηπατικής αποδόμησής της αυξάνει επί πλέον τη νεογλυκογένεση, ενώ δεν φαίνεται να διατηρεί τη φυσιολογική δράση της ως επαγωγέας της γλυκογονόλυσης.^{7,15} Ως τελικό αποτέλεσμα, ως εναλλακτική πηγή ενέργειας χρησιμοποιείται η αύξηση της νεογλυκογένεσης με οξείδωση των λιπών και καταβολισμό των πρωτεϊνών προς χρήση των απαραίτητων αμινοξέων (κυρίως λευκίνη). Είναι χαρακτηριστικό ότι μετά από ολονύκτια νηστεία ο καταβολισμός λίπους και πρωτεΐνης των κίρρωτικών αντιστοιχεί σε εκείνο των υγιών ενηλίκων μετά από 2–3 ημέρες νηστείας.¹³

Η κίρρωση είναι καταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, αφού χρησιμοποιούνται οι πρωτεΐνες ως πηγή ενέργειας καταβολιζόμενες στους μυς. Ο αυξημένος καταβολισμός αποδίδεται στην αύξηση των κατεχολαμινών λόγω διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Επί πλέον, η παρουσία ασκίτη, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και των λοιμώξεων, που είναι πολύ συχνές στους κίρρωτικούς ασθενείς, επιδεινώνουν τον υπερκαταβολισμό.⁷

Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών είναι από τους βασικούς

μηχανισμούς πρόκλησης της σαρκοπενίας στην κίρρωση. Η διατήρηση της μυϊκής μάζας εξασφαλίζεται με την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της αποδόμησης, όπως και μεταξύ του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των δορυφόρων μυϊκών κυττάρων.¹⁶ Η πρωτεϊνική σύνθεση ελαττώνεται ως αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα ο οποίος μιμείται την ινσουλίνη-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), του υπογοναδισμού στα προχωρημένα στάδια κίρρωσης και της αναστολής της δράσης της πρωτεΐνης στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mamalian target of rapamycin, mTOR), που συμμετέχει στη ρύθμιση της πρωτεϊνικής σύνθεσης.¹⁷ Παράλληλα, τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών και κυρίως του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) επάγουν τη δράση του μονοπατιού ουμπικουΐτινης-πρωτεοσώματος, που θεωρείται το βασικό μονοπάτι πρωτεόλυσης για τους μυς.¹⁸ Ο άλλος μηχανισμός πρωτεϊνικής αποδόμησης είναι η αυτοφαγία, καταβολική διαδικασία επαγόμενη από την ύπαρξη κυτταρικού stress. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπεραμμωναιμία των κίρρωτικών, καθώς και τα παράγωγα της αιθυλικής αλκοόλης επάγουν το εν λόγω μονοπάτι συμβάλλοντας στην εκδήλωση της σαρκοπενίας.^{18,19} Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα μυστατίνης, πρωτεΐνης της υπεροικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor beta, TGF-β), προκαλούν μείωση στον ρυθμό πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των μυοβλαστών (εικ. 2).¹⁷



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης σαρκοπενίας στην κίρρωση (από Lang et al, τροποποιημένο, Tharaliya et al, τροποποιημένο και Qiu et al τροποποιημένο).¹⁷⁻¹⁹ IGF-1: Insulin-like growth factor-1 (αυξητικός παράγοντας μιμούμενος την ινσουλίνη-1), MTOR: Mechanistic target of rapamycin (μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης), TNF-α: Tumor necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου-α).

Επί πλέον, στην κίρρωση, η υποθρεψία και η δυσαπορρόφηση οδηγούν σε ποικίλης βαρύτητας έλλειψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων επάγοντας την εμφάνιση των ειδικών για την κάθε ανεπάρκεια κλινικών εκδηλώσεων. Οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν έλλειψη βιταμινών, ιόντων, ιχνοστοιχείων A, D, E, B₁, φυλλικού, Ca, Mg, Se, Zn. Οι διαταραχές αυτές προκαλούνται από ανορεξία, δυσαπορρόφηση λιπών (κυρίως χολόσταση αλλά και ηπατική ανεπάρκεια ή συνοδό παγκρεατική), χρήση διουρητικών και κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.⁷

Από τις πλέον μελετημένες είναι η έλλειψη βιταμίνης D που παρατηρείται ευρέως σε ασθενείς με κίρρωση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, και η οποία σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου.²⁰ Εκτιμάται ότι το 92% των ασθενών έχουν μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, με το 1/3 αυτών να παρουσιάζει σοβαρή έλλειψη (<7 ng/mL).²¹ Τα χαμηλά επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25-hydroxy-vitamin D) οφείλονται κυρίως στην εντερική δυσαπορρόφηση, στις μεταβολές στην εντεροηπατική κυκλοφορία της και στην αυξημένη νεφρική της απέκκριση, παρά στη μειωμένη ικανότητα υδροξυλίωσής της στο ήπαρ. Η βιταμίνη D συμβάλλει καθοριστικά στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου του οργανισμού, ρυθμίζοντας την απορρόφηση και την αποβολή του από το πεπτικό σύστημα και τους νεφρούς, αντίστοιχα. Επί πλέον, η βιταμίνη D ασκεί επίδραση στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού καθώς και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη D δρα ως ανοσορρυθμιστική ορμόνη ενεργοποιώντας τα μονοκύτταρα, διεγείροντας την κυτταρικά επαγόμενη ανοσία και επιδρώντας στην παραγωγή αντισωμάτων και στη σύνθεση κυτταροκινών.²²

4.2. Διάγνωση

Η εκτίμηση των θερμιδικών αναγκών γίνεται με την κατανάλωση της ενέργειας σε ηρεμία (resting energy expenditure), που υποδηλώνει τις αναγκαίες θερμίδες για τη διατήρηση των βασικών λειτουργιών χωρίς μυϊκή άσκηση ή πέψη. Υπολογίζεται με την εξίσωση Harris-Benedict [άνδρες=66+(βάρος, kg×13,7)+(ύψος, cm×5)-(ηλικία, γ×6,8), γυναίκες=65,5+(βάρος, kg×9,6)+(ύψος, cm×1,7)-(ηλικία, γ×4,7)]. Προσοχή όμως χρειάζεται στον υπολογισμό του ξηρού σωματικού βάρους όταν υπάρχει οίδημα ή ασκίτης.²³

Άλλες διαθέσιμες, αλλά πιο δύσχρηστες μέθοδοι στην κλινική πράξη είναι το αναπνευστικό πηλίκο, ο υπολογισμός των ημερήσιων αναγκών σε πρωτεΐνες, καθώς επίσης η άμεση και η έμμεση θερμιδομετρία. Η άμεση θερμιδομετρία (direct calorimetry) έχει ως βάση τη μέτρηση της ολικής απώλειας ενέργειας με τη μορφή θερμότητας από το σώμα, ενώ δεν προσμετρά την κατανάλωση ενέργειας

για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος και τον σχηματισμό υψηλής ενέργειας χημικών δεσμών. Η έμμεση θερμιδομετρία (indirect calorimetry) εκτιμά τον μεταβολικό ρυθμό, μετρώντας την κατανάλωση οξυγόνου και τον σχηματισμό διοξειδίου του άνθρακα.²⁴ Υποσύνολο της έμμεσης θερμιδομετρίας είναι και το αναπνευστικό πηλίκο (respiratory quotient, RQ), δηλαδή ο λόγος του όγκου του διοξειδίου του άνθρακα ο οποίος αποβάλλεται προς τον όγκο του οξυγόνου που προσλαμβάνεται. Στη βιβλιογραφία απαντάται συχνά και ο όρος μη πρωτεϊνικό αναπνευστικό πηλίκο (non-protein respiratory quotient, nrRQ), όταν το RQ διορθώνεται ώστε να μην προσμετρά τη συμβολή των πρωτεϊνών στην παραγωγή ενέργειας. Στην κίρρωση, η αύξηση στην οξειδωση των λιπαρών οξέων και η ελάττωση στην οξείδωση της γλυκόζης οδηγούν σε μείωση του nrRQ.²⁵ Ο nrRQ είναι χρήσιμος δείκτης ανίχνευσης κίρρωσης σε ασθενείς που παρακολουθούνται για λιπώδη νόσο του ήπατος.²⁶ Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι αποτελεί και προγνωστικό δείκτη επιβίωσης, καθώς σε ασθενείς με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας τιμές nrRQ <85 μετά από ολονύκτια κατάκλιση και νηστεία σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση.²⁷ Αξίζει να επισημανθεί ότι στους κίρρωτικούς ασθενείς η πρόγνωση συσχετίζεται μόνο με την απώλεια μυϊκού ιστού, ενώ ο λιπώδης, ανεξαρτήτως της κατανομής του, δεν επηρεάζει την έκβαση. Στόχος λοιπόν είναι πρωτίστως η αναγνώριση της σαρκοπενίας.

Η ηπατική καχεξία (υποθρεψία) είναι πολύ συχνή αλλά δύσκολη στη διάγνωση, αφού δεν υπάρχει άριστη μέθοδος προσδιορισμού και παρακολούθησής της.²⁸ Η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης των ηπατοπαθών, καθώς και των άλλων ομάδων ασθενών, βασίζεται στη γενική κλινική εκτίμηση της θρέψης (subjective global assessment, SGA). Στοιχεία από το ιστορικό και την κλινική εξέταση χρησιμοποιούνται για την κατάταξη του ασθενούς στις κατηγορίες: φυσιολογική θρέψη, μέτρια θρέψη/υποψία υποθρεψίας, σοβαρή υποθρεψία. Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται είναι η σίτιση, η απόλυτη αλλαγή του σωματικού βάρους και ο ρυθμός με τον οποίο επέρχεται αυτή, η παρουσία γαστρεντερικών συμπτωμάτων, η μεταβολή στη λειτουργικότητα του ασθενούς, καθώς και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης για απώλεια λίπους ή μυϊκής μάζας και την παρουσία οιδημάτων και ασκίτη. Η μυϊκή μάζα εκτιμάται κλινικά καλύτερα στον τετρακέφαλο και στον δελτοειδή μυ, ενώ το υποδόριο λίπος στον θώρακα και στον τρικέφαλο.²⁹

Ο πλέον εύχρηστος τρόπος εκτίμησης της θρέψης στην κλινική πράξη είναι οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Υπάρχει πληθώρα απόψεων ως προς τον δείκτη με τη βέλτιστη ευαισθησία στην αναγνώριση της υποθρεψίας, ιδιαίτερα στην κίρρωση όπου ο ασκίτης και τα οίδημα προκαλούν εγγενή σφάλματα στις μετρήσεις. Ο δείκτης

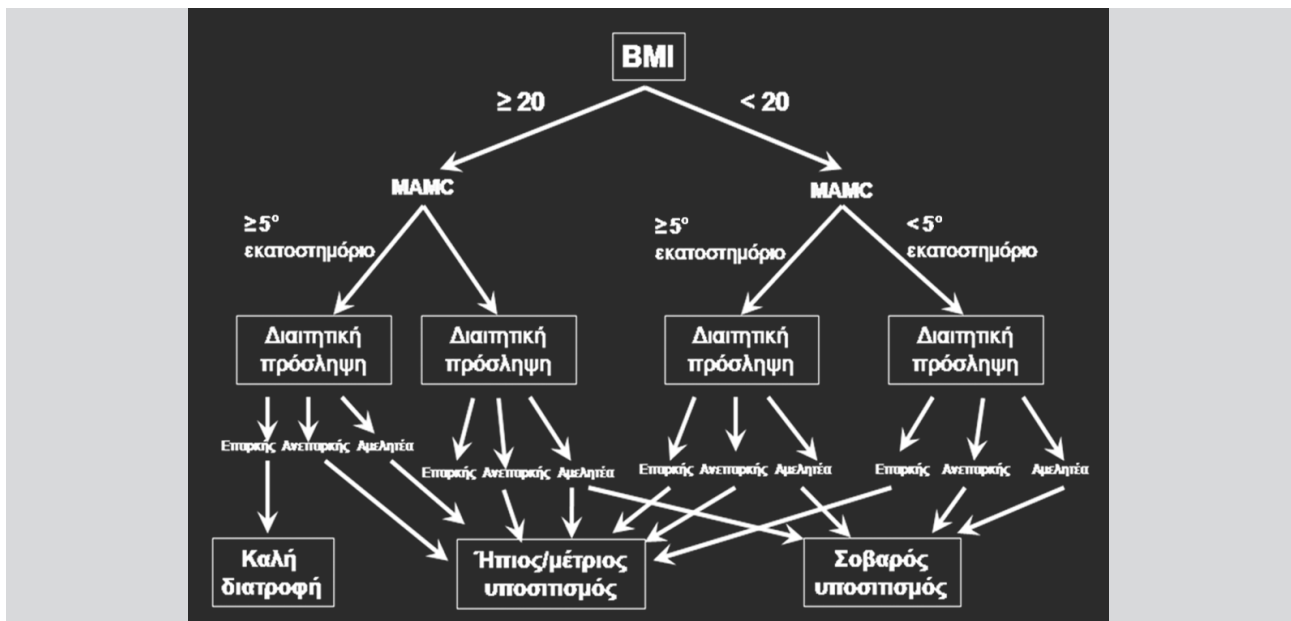
μάζας σώματος (body mass index, BMI) έχει ευαισθησία μόλις 40% στην ανίχνευση υποθρεψίας σε κίρρωτικούς με υπό τάση ασκίτη.³⁰ Ασφαλέστερη εκτίμηση προκύπτει από τη χρήση άλλων δεικτών, όπως το πάχος της δερματικής πτυχής στον τρικέφαλο μυ (triceps skinfold thickness, TSF), η περίμετρος του βραχίονα (mid-arm circumference, MAC) και η περίμετρος του μύος στον βραχίονα (mid-arm muscle circumference, MAMC). Η εκατοστιαία αναλογία σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές του γενικού πληθυσμού των AC και AMC παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τις τιμές του ηρQR. Επί πλέον, οι τιμές AC <95% σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση.³¹ Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και από άλλες μελέτες, στις οποίες η σοβαρή και η μέτρια υποθρεψία, όπως καταδεικνύεται από τις χαμηλές τιμές MAMC και TSF, σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση,³² με τους ασθενείς που παρουσιάζουν τιμές μικρότερες από την 5η εκατοστιαία θέση να εμφανίζουν 4 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου στους 24 μήνες.³³ Μια ακόμη μέθοδος με αμφιλεγόμενη όμως αξιοπιστία είναι η δοκιμασία της δύναμης της λαβής με δυναμόμετρο (grip strength test with the hand dynamometer). Υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες υποθρεψίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο,³⁴ σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.³⁵ Αντίθετα, σε μεταγενέστερες μελέτες, η εν λόγω μέθοδος απέτυχε να αναγνωρίσει τους ασθενείς με υποθρεψία.³⁶

Καθώς οι ανθρωπομετρικές μέθοδοι εξαρτώνται ως ένα σημείο από την τεχνική και την εμπειρία του εξετα-

στή, γίνονται προσπάθειες για εύρεση πιο αντικειμενικών μεθόδων εκτίμησης της θρέψης. Ο αλγόριθμος του νοσοκομείου Royal Free (Royal Free Hospital-Subjective Global Assessment index), μια παραλλαγή του SGA, συνδυάζει τις ανθρωπομετρικές μεθόδους με στοιχεία για την ενεργειακή πρόσληψη (εικ. 3).³⁷ Ο αλγόριθμος αναγνωρίζει τους ασθενείς με υποθρεψία με ευαισθησία ανάλογη των απεικονιστικών μεθόδων, ενώ εμφανίζει και ισχυρή συσχέτιση με τη θνητότητα.³⁸

Η πλέον αξιόπιστη τεχνική για την εκτίμηση της συνολικής μυϊκής μάζας είναι η μελέτη των μυών με αξονική τομογραφία, υπερέχοντας τόσο των ανθρωπομετρικών μεθόδων όσο και των λοιπών απεικονιστικών.^{39,40} Στις περισσότερες μελέτες, οι μυϊκές ομάδες που χρησιμοποιούνται είναι οι παρασπονδυλικές μύες, ιδίως οι ψοϊτες,⁴¹ με τομές στο ύψος των οσφυϊκών σπονδύλων 3 και 4 και του ομφαλού,³⁹ καθώς και οι κοιλιακοί μύες (δείκτης σκελετικών μυών – skeletal muscle index).

Άλλη μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος είναι η διπλής ενέργειας απορροφησιμετρία με ακτίνες X (dual X-ray absorptiometry, DEXA), με κάποιους συγγραφείς να τη θεωρούν ως μέθοδο εκλογής.⁴² Όμως, οι κίρρωτικοί ασθενείς τείνουν να κατακρατούν υγρά, γεγονός που μεταβάλλει την πυκνότητα των ιστών και το κλάσμα ύδατος στους ελεύθερους λίπους ιστούς, προκαλώντας ενδεχομένως σφάλματα στις μετρήσεις.⁴³ Σε περιπτώσεις όμως χωρίς κατακράτηση, η διαφορά στην εκτίμηση σε σχέση με τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις προσεγγίζει μόλις το 5%.⁴⁴



Εικόνα 3. Αλγόριθμος κατάταξης της θρέψης του Νοσοκομείου Royal Free του Λονδίνου (από Morgan et al, τροποποιημένο).³⁷ BMI: Body mass index (δείκτης μάζας σώματος), MAMC: Mid-arm muscle circumference (περίμετρος του μέσου του βραχίονα).

Η βιοηλεκτρική ανάλυση σύνθετης αντίστασης (bio-electrical impedance analysis, BIA) είναι άλλη μια μέθοδος για την εκτίμηση της σύστασης σε νερό, λίπος και μυς. Είναι απλή, ταχεία, μη επεμβατική, αλλά ακατάλληλη σε κίρρωτικούς με ασκίτη.⁴⁵

Τέλος, αδρή εκτίμηση της θρέψης μπορεί να γίνει από τον εργαστηριακό έλεγχο (λευκωματίνες, κρεατινίνη ορού). Όμως, οι χαμηλές λευκωματίνες του ορού σημαίνουν συχνά μειωμένη συνθετική ικανότητα του ήπατος και όχι κακή διατροφή.⁴⁶ Η κρεατινίνη ορού και ούρων 24ώρου είναι μειωμένη στους κίρρωτικούς λόγω ελάττωσης της μυϊκής μάζας.

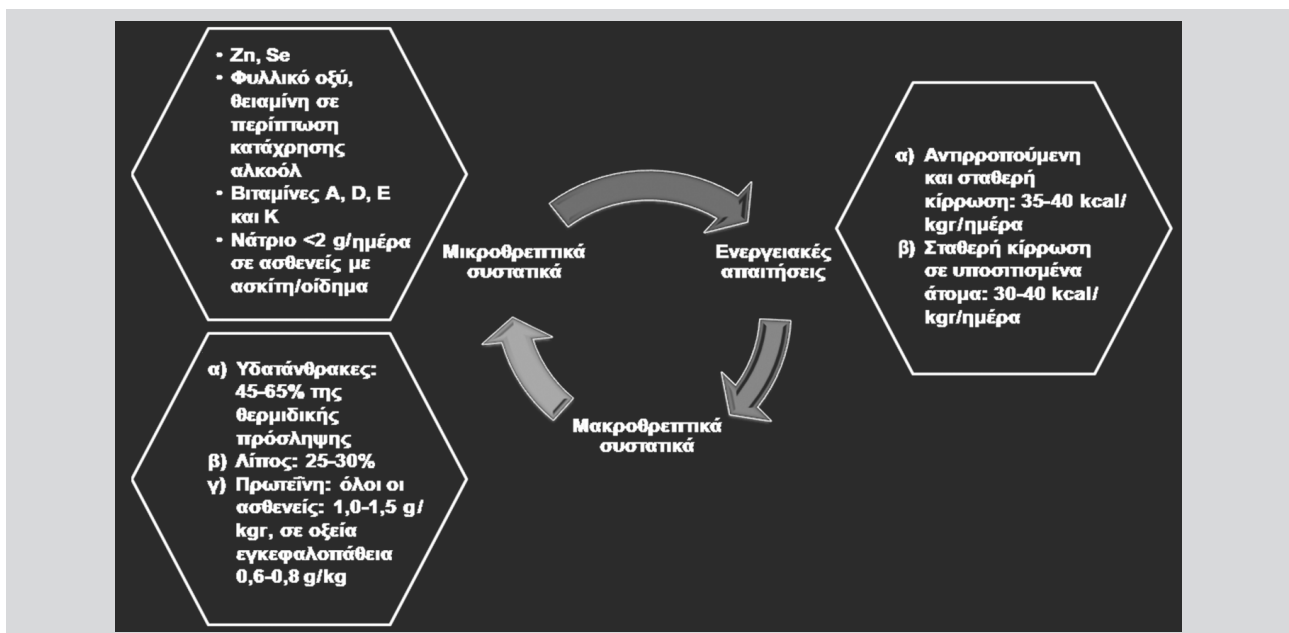
4.3. Θεραπεία

Οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες στους κίρρωτικούς υπολογίζονται σε 35–45 kcal/kg. Οι θερμίδες αυτές πρέπει να προσλαμβάνονται υπό τη μορφή λίπους (25–30% των ημερήσιων θερμίδων) και υδατανθράκων (45–65%), ενώ αυξημένες πρέπει να είναι οι πρωτεΐνες (1,2–1,5 g/kg). Ο υπολογισμός γίνεται με βάση τον BMI (BMI <22/kg/m² χωρίς ασκίτη, 23 kg/m² με μέτριο ασκίτη, 25 kg/m² με μεγάλο ασκίτη) (εικ. 4).^{47,48} Συστήνονται συχνά γεύματα με έμφαση στο πρόγευμα και στη λήψη τροφής πριν από την κατάκλιση το βράδυ, που αποτρέπουν τη νεογλυκογένεση, ενώ ευνοούν την πρωτεϊνοσύνθεση.⁴⁹ Η τοποθέτηση διασφαγιδιτικής διηπατικής πυλαιοσυστηματικής ενδοπρόθεσης (transjugular intrahepatic porto-systemic stent, TIPSS) μπορεί

να βελτιώσει την πρόγνωση της κίρρωσης, βελτιώνοντας τη θρέψη.⁵⁰ Μάλιστα, μελέτη δείχνει ότι η τοποθέτηση TIPSS μπορεί να αντιστρέψει τη σαρκopenία τόσο στους εγγύς όσο και στους μυς της περιφέρειας, γεγονός που σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης, ανεξάρτητα από το MELD ή το Child's score.⁵¹ Μελλοντικά, μπορεί να βοηθήσει η χορήγηση λευκίνης ή ανταγωνιστών της μυοστατίνης, όπως η φολλιστατίνη.⁵²

Το 60–80% των κίρρωτικών παρουσιάζει δυσανεξία στη γλυκόζη, αφού έχουν φυσιολογικό σάκχαρο αίματος νηστείας, ενώ 2 ώρες μετά από το γεύμα παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία η οποία μπορεί και να φθάνει σε επίπεδα που θέτουν τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα είναι αυξημένα.¹⁴ Ποσοστό 10–15% των κίρρωτικών, που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της ηπατικής νόσου, παρουσιάζει κλινικά έκδηλο ΣΔ με γλυκοζουρία και υπεργλυκαιμία νηστείας. Η συχνότητα του ΣΔ είναι 2–4 φορές μεγαλύτερη στους κίρρωτικούς από τον υπόλοιπο πληθυσμό, συχνότερα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.⁵³

Καθώς το ήπαρ είναι η κύρια πηγή γλυκόζης σε καταστάσεις νηστείας, θα αναμενόταν ασθενείς με κίρρωση του ήπατος να παρουσίαζαν υπογλυκαιμία τη νύκτα ή σε περιόδους παρατεταμένης νηστείας. Όμως, υπάρχουν μεγάλες εφεδρείες. Σοβαρή υπογλυκαιμία νηστείας παρουσιάζεται σε περιπτώσεις βαριάς και μαζικής νέκρωσης των ηπατοκυττάρων (κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια), της οποίας αποτελεί συχνή και σημαντική επιπλοκή, και



Εικόνα 4. Διατροφικές συστάσεις σε ασθενείς με τελικού σταδίου κίρρωση (από Plauth et al [EPSEN guidelines], τροποποιημένο και Delich et al [ASPEN guidelines], τροποποιημένο).^{47,48} Ζη: Ψευδάργυρος, Se: Σελήνιο.

πολύ σπανιότερα σε τελικό στάδιο κίρρωσης.³ Συμπτωματική αντιδραστική υπογλυκαιμία, 3–4 ώρες μετά τη λήψη πλούσιου σε γλυκόζη γεύματος, μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Σε κίρρωτικούς με αντίσταση στην ινσουλίνη, οι υδατάνθρακες πρέπει να αποτελούν το 45–65% των ημερήσιων θερμίδων. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων, που μόνο υπογλυκαιμία μπορεί να προσθέσουν στο πρόβλημα των ασθενών. Σε σημαντική υπεργλυκαιμία χορηγείται ινσουλίνη. Επίσης, χρειάζεται προσοχή στην υπογλυκαιμία που συχνά (50%) επιπλέκει τις λοιμώξεις των κίρρωτικών.⁷

Εκτός από τη δυσχέρεια στη διάγνωση της καχεξίας, η θερμιδική κάλυψη των κίρρωτικών δεν λαμβάνεται πάντοτε υπόψη από τους κλινικούς ιατρούς. Αυτό οφείλεται στον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου ηπατικής εγκεφαλοπάθειας από τη χορήγηση λευκωμάτων, υπονατριάμιας από αραίωση με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, λοιμώξεων από τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες κ.λπ.⁵⁴

Μείωση του νατρίου της τροφής είναι αναγκαία όταν υπάρχει οίδημα ή ασκίτης. Απαιτείται προσοχή στη μείωση όχι μόνο του άλατος αλλά και του νατρίου που περιέχεται στη σόδα του φαγητού, η οποία χρησιμοποιείται ευρύτατα στην παρασκευή των γλυκών. Με την πρόσθετη χορήγηση κάποιου διουρητικού, η περιεκτικότητα της τροφής σε νάτριο μπορεί να αυξηθεί ώστε να βελτιωθεί η όρεξη του ασθενούς. Η παρουσία υπονατριάμιας αποτελεί ένδειξη μείωσης του προσλαμβανόμενου ύδατος (υπονατριάμια από αραίωση). Για κάθε κίρρωτικό ασθενή θα πρέπει να ακολουθείται πρωτόκολλο παρακολούθησης της θρέψης χωρίς όμως να λησμονείται ότι τα πολύπλοκα διαιτολόγια κουράζουν τους ασθενείς, οι οποίοι συχνά δεν τα ακολουθούν.⁷

Σε κίρρωτικούς ασθενείς με κίρρους οισοφάγου, δεν προκαλείται ρήξη τους από τη σκληρή τροφή. Η διαίτα μπορεί να είναι η συνήθης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοσκοπική θεραπεία των κίρρων, η διαίτα πρέπει να είναι ελαφρά για λίγες ημέρες μετά από τη συνεδρία λόγω της πρόκλησης έλκους στον οισοφάγο.⁵⁵ Στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είναι συχνή η διαπίστωση έλκους του στομάχου ή και του δωδεκαδακτύλου. Συνιστάται η αποφυγή των μη στερινοειδών αντιφλεγμονωδών και η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, όταν διαπιστωθεί η παρουσία του. Η συνήθης διαίτα του πεπτικού έλκους (γαλακτοκομικά κ.λπ.) δεν βοηθά ιδιαίτερα.⁵⁶

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι αποτέλεσμα (α) της συνδυασμένης επίδρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) τοξινών που προέρχονται από το έντερο (αμμωνία, γλουταμίνη, α-κετογλουταμικό, μερκαπτάνες, βιολογικά

δραστικές αμίνες) και παρακάμπτουν το ήπαρ και (β) της αυξημένης ευπάθειας του ΚΝΣ των κίρρωτικών ασθενών. Η οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια, που αποτελεί τη συχνότερη μορφή εγκεφαλοπάθειας, χαρακτηρίζεται από παροδικά επεισόδια διαταραχών του επιπέδου και του περιεχομένου της συνείδησης, τα οποία οφείλονται σε αναστρέψιμα εκλυτικά αίτια (αιμορραγία πεπτικού, διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών, λοιμώξεις, φάρμακα, δυσκοιλιότητα, χειρουργικές επεμβάσεις), με φυσιολογικά χρονικά μεσοδιαστήματα. Η χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια χαρακτηρίζεται από προοδευτική και μη αναστρέψιμη συμπτωματολογία. Τέλος, άτυπες νευροψυχιατρικές διαταραχές των κίρρωτικών ασθενών αποδίδονται σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια.⁵⁷ Σε ασθενείς με οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια συνιστάται η διακοπή λήψης πρωτεϊνών για λίγες ημέρες και η χορήγηση 1.600 θερμίδων την ημέρα (κυρίως υδατάνθρακες). Ακολουθεί προοδευτική αύξηση του λευκώματος της τροφής κατά 20 g/48 ώρες, με στόχο τη χορήγηση της μεγαλύτερης κατά το δυνατό ποσότητας πρωτεϊνών χωρίς να εμφανίζονται νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα. Θα πρέπει να μην περιορίζεται το λεύκωμα της τροφής για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω της προκαλούμενης επιδείνωσης της ήδη διαταραγμένης θρέψης. Η κλασική διαίτα των ασθενών με χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει 40–60 g λευκώματος την ημέρα.^{58,59} Προτιμάται το λεύκωμα φυτικής προέλευσης, που περιέχει λιγότερα αρωματικά αμινοξέα, αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου, απομακρύνει τις αζωτούχες ουσίες και οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή αμμωνίας.⁶⁰ Ο λόγος αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (ισολευκίνη, λευκίνη, βαλίνη)/αρωματικά (φαιτυλαλανίνη, τυροσίνη, τρυπτοφάνη) αμινοξέα είναι μειωμένος στην κίρρωση με ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια. Αυτό οφείλεται σε χρησιμοποίηση, κατά προτεραιότητα, των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου από τους σκελετικούς μυς. Οι εν λόγω δύο ομάδες αμινοξέων ανταγωνίζονται σε συστήματα μεταφοράς στο ΚΝΣ. Η επικράτηση των αρωματικών συνδέεται με την παρουσία εγκεφαλοπάθειας.⁶¹ Αναμένονται μελέτες αυξημένης χορήγησης λευκίνης και ανταγωνιστών της μυοστατίνης. Τα συμπληρώματα αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου είναι ακριβά και δεν είναι ευρέως διαθέσιμα. Επίσης, έχει φανεί ότι ενώ βελτιώνουν την κλινική εικόνα στην ήπια εγκεφαλοπάθεια και συμβάλλουν στη διατήρηση της μυϊκής μάζας, δεν είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη επόμενων επεισοδίων⁶² και δεν έχουν επίδραση στην επιβίωση.⁶³ Εάν είναι αδύνατη η χορήγηση λευκώματος λόγω της πρόκλησης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, μόνη λύση αποτελεί η μεταμόσχευση του ήπατος. Τέλος, η χορήγηση συμπληρωμάτων ψευδαργύρου αυξάνει την πρόσληψη αμμωνίας από τους σκελετικούς μυς και ενδεχομένως και τη μετατροπή της σε γλουταμίνη μέσω επαγωγής της δράσης της συνθετάσης της γλουταμίνης. Τα επίπεδα ψευδαργύρου

εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα αμμωνίας ορού ($r=-0,78$, $p<0,05$).⁶⁴ Ακόμη, μια μελέτη συσχετίζει τον ψευδάργυρο με αύξηση της δραστηριότητας της ηπατικής τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης που συμμετέχει στο μονοπάτι μετατροπής της αμμωνίας σε ουρία, αποδίδοντας σε αυτό την παρατηρούμενη μείωση των επιπέδων αμμωνίας.⁶⁵ Τα ανωτέρω είναι συμβατά με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης κατά την οποία εξετάστηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης ψευδαργύρου για 3 μήνες. Παρατηρήθηκε ότι μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης η πτώση στις τιμές της αμμωνίας κυμάνθηκε στο 30%.⁶⁶ Ενδέχεται, επομένως, τα συμπληρώματα ψευδαργύρου να μειώνουν την εμφάνιση επεισοδίων εγκεφαλοπάθειας, αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης άποψης.

5. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Οι βασικοί άξονες της θεραπευτικής αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι η σταδιακή απώλεια βάρους, η σωματική άσκηση και η αντιμετώπιση των παραγόντων του καρδιομεταβολικού κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη-υπεργλυκαιμία, υπέρταση). Σε όλους τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ συνιστάται μεσογειακή διατροφή.⁶⁷

Στους κίρρωτικούς ασθενείς απαιτείται προσοχή προκειμένου να μη χάνουν μυϊκή μάζα αλλά λιπώδη ιστό. Υπάρχουν αναφορές ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με χρόνια νοσήματα (χρόνια νεφρική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικιωμένοι, καρκινοπαθείς) επιβιώνουν περισσότερο από τους λιπόσαρκους με μυϊκή ατροφία («επιδημιολογικό παράδοξο»)⁶⁸. Μια πιθανή ερμηνεία είναι η ιδιότητα του λιπώδους ιστού να παράγει αντιπονεκτίνες (adiponectins) και διαλυτούς υποδοχείς του TNF- α , οδηγώντας έτσι σε μείωση των βιολογικών επιδράσεων του TNF- α . Υπάρχει ακόμη η υπόθεση «ενδοτοξίνης-λιποπρωτεΐνης», κατά την οποία τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης δρουν προστατευτικά λόγω της ικανότητας των λιποπρωτεϊνών να δεσμεύουν τις κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες.⁶⁸

Στη διατήρηση και τη βελτίωση της μυϊκής μάζας συμβάλλει και η άσκηση. Όμως χρειάζεται προσοχή, αφού σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση η άσκηση αυξάνει την πίεση στο πυλαίο σύστημα και συνεπώς τον κίνδυνο για κίρρωση.^{69,70}

6. ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ

Το οινόπνευμα έχει ευρεία τοξική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό προκαλώντας βλάβες σε διάφορα όργανα. Το ήπαρ κατέχει κύρια θέση στην παθογένεια

των νοσημάτων που σχετίζονται με την κατανάλωση του οινοπνεύματος, γι' αυτό και οι διαταραχές των διαφόρων οργάνων συνήθως εξελίσσονται παράλληλα σε χρόνο και βαθμό με τη βλάβη του ήπατος.⁷¹ Η τοξική επίδραση του οινοπνεύματος ενισχύεται από τον υποσιτισμό που συνήθως συνυπάρχει καθώς και τη δυσαπορρόφηση βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Είναι δοσοεξαρτώμενη, εξαρτάται από το φύλο και τροποποιείται από γενετικούς παράγοντες, καθώς και από την ευαισθησία του οργάνου-στόχου.⁷²

Τα κύρια όργανα ή τα συστήματα που βλάπτονται είναι το ήπαρ, το νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα και το γαστρεντερικό σύστημα. Συχνές είναι επίσης οι αιματολογικές διαταραχές όπως η αναιμία, οι μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών, η θρομβοπενία, οι διαταραχές της θρέψης, οι ανεπάρκειες των βιταμινών, κυρίως του συμπλέγματος Β και του φυλλικού οξέος, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία και υπασβεστιαίμια), ενώ διαπιστώνονται επίσης ορμονικές διαταραχές, δερματολογικές διαταραχές, καθώς και εκδηλώσεις από το αναπνευστικό και το μυοσκελετικό σύστημα. Η κατάχρηση του οινοπνεύματος προδιαθέτει σε λοιμώξεις, κυρίως του αναπνευστικού και σε φυματίωση. Θεωρείται ακόμη παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων όπως του στοματοφάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του μαστού, του ήπατος, ενώ, τέλος, η κατανάλωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρα βλαπτικά στο έμβρυο.⁷³

Η χρόνια κατάχρηση του οινοπνεύματος προκαλεί συχνά διαταραχές της θρέψης και ανεπάρκειες βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Αυτό είναι αποτέλεσμα αφ' ενός της μη πρόσληψης τροφής καθώς το οινόπνευμα καλύπτει τις καθημερινές ενεργειακές ανάγκες (7,1 cal/g) ενώ μειώνεται το αίσθημα της πείνας και αφ' ετέρου της διαταραχής της πέψης, της απορρόφησης, του μεταβολισμού (μείωση της σύνθεσης και της αύξησης του καταβολισμού κυρίως των πρωτεϊνών), καθώς και της αποθήκευσης των διαφόρων θρεπτικών συστατικών, που προκαλούνται από την άμεση ή την έμμεση (συνυπάρχουσα ηπατική νόσος, εντερική ή παγκρεατική βλάβη) επίδραση του οινοπνεύματος. Ο βαθμός του υποσιτισμού εξαρτάται από την ποσότητα της καταναλωθείσας αλκοόλης, την ποιότητα της προσλαμβανόμενης τροφής, από γενετικούς παράγοντες, καθώς και την παρουσία και τη σοβαρότητα των συννοσηροτήτων. Η αλκοολική κίρρωση, πριν από δύο αιώνες, αναφερόταν ως θρεπτική κίρρωση (nutritional cirrhosis) λόγω της συνύπαρξης καχεξίας. Ο κίνδυνος αυξάνει σημαντικά όταν το οινόπνευμα αποτελεί >30% της συνολικής πρόσληψης θερμίδων.^{74,75}

Η θερμιδική περιεκτικότητα ενός αλκοολούχου ποτού αποτελείται από θερμίδες που προσδίδει η αιθανόλη και

από θερμίδες των υπολοίπων συστατικών του. Τα άτομα που πίνουν μέτριες ποσότητες οινοπνεύματος (έως 20 g/ημέρα) τυπικά δεν μειώνουν την πρόσληψη της τροφής. Με την αύξηση όμως των επιπέδων της κατανάλωσης οινοπνεύματος, το ποσοστό των θερμίδων που προέρχεται από τα τρόφιμα μειώνεται καθώς τα άτομα λαμβάνουν έως και 50% των ημερήσιων θερμίδων τους από το οινόπνευμα. Η ναυτία, ο έμετος και το κοιλιακό άλγος που σχετίζονται με γαστρίτιδα μπορεί επίσης να συμβάλλουν στη μείωση της πρόσληψης τροφής. Το οινόπνευμα αυξάνει ακόμα τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό και των κυτταροκινών (π.χ. TNF-α), που συμμετέχουν στην πρόκληση ανορεξίας.^{74,75}

Σημαντική στην εμφάνιση της υποθρεψίας είναι και η παρατηρούμενη διαταραχή του μεταβολισμού υδατανθράκων και λιπιδίων. Παρατηρείται αύξηση των μεταβολικών ισοζυγίων και μείωση στην οξειδωση των τριγλυκεριδίων, που οδηγεί σε παγίδευση λίπους στα ηπατοκύτταρα και αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στην περιφέρεια. Διαταραχή εμφανίζεται και στον μεταβολισμό της γλυκόζης, με πρώιμη εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε ελάττωση της πρόσληψης γλυκόζης από τους μύς και συνακόλουθη μείωση στην παραγωγή γλυκογόνου, ενώ η μη μεταβολικά ωφέλιμη παραγωγή γαλακτικού από τη γλυκόζη διατηρείται.⁷⁴

Η έλλειψη βιταμινών είναι συχνό φαινόμενο στην κατανάλωση οινοπνεύματος, ακόμη και χωρίς υποκείμενη ηπατική νόσο.⁷⁶ Η πιο συχνή έλλειψη βιταμίνης είναι της θειαμίνης (B1), που παρατηρείται μέχρι και στο 80% των αλκοολικών, η οποία αφ' ενός δεν προσλαμβάνεται επαρκώς ή δεν απορροφάται, αλλά κυρίως καταναλώνεται κατά τον μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης και σχετίζεται με το σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, με καρδιακή νόσο (beriberi heart disease) και ενδεχομένως με πολυνευροπάθειες. Η κατανάλωση της B1 επιδεινώνεται με τη χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως και αυξάνεται έτσι ο κίνδυνος εκδήλωσης εγκεφαλοπάθειας Wernicke. Συνεπώς, σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να προηγείται η χορήγηση της θειαμίνης. Άλλες ελλείψεις βιταμινών είναι αυτές του φυλλικού οξέος (μη πρόσληψη, κακή απορρόφηση), της πυριδοξίνης (B6, μη πρόσληψη, μείωση μετατροπής σε ενεργό μορφή, αύξηση καταβολισμού) με νευρολογικές, αιματολογικές και δερματολογικές συνέπειες, της νιασίνης (B3, κατανάλωση κατά τον μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης) με εμφάνιση πελλάγρας, και της ριβοφλαβίνης (B2, μη πρόσληψη κυρίως) με εμφάνιση φλεγμονών στον στοματοφάρυγγα, νευροπάθειες, αναιμία, δερματίτιδα. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχει έλλειψη βιταμίνης D και A λόγω μη πρόσληψης, δυσαπορρόφησης, χρόνιας ηπατικής νόσου αλλά και άμεσης επίδρασης του οινοπνεύματος (στον μεταβολισμό της βιταμίνης A) (πίν. 1). Όσον αφορά στα ιχνοστοιχεία που

ανεπαρκούν, εκτός από το μαγνήσιο, το ασβέστιο, τον φωσφόρο και το κάλιο που ήδη αναφέρθηκαν, μπορεί να υπάρχει και έλλειψη ψευδαργύρου και σιδήρου.^{75,77} Ειδικότερα για τον σίδηρο θα πρέπει να αναφερθεί ότι εκτός από έλλειψη, η οποία συνήθως οφείλεται σε απώλεια αίματος από τον πεπτικό σωλήνα και σε ανεπαρκή πρόσληψή του, μπορεί να υπάρχει, αντίθετα, αύξηση κυρίως όταν τα αλκοολούχα ποτά που καταναλώνονται έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε σίδηρο.

Η αντιμετώπιση της υποθρεψίας στην αλκοολική νόσο μπορεί να σχεδιαστεί βάσει του σταδίου της (πίν. 2).⁷⁴

Στην αλκοολική ηπατίτιδα, η θνητότητα προσεγγίζει το 50% τον πρώτο μήνα. Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης συνίστανται στη διακοπή της κατανάλωσης οινοπνεύματος και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της.⁷⁸ Η διατροφική υποστήριξη φαίνεται να προσφέρει οφέλη, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες κατηγορίες αλκοολικών ασθενών.⁷⁹ Μελέτες συγκρίνουν την επίδραση στη θνητότητα της χρήσης κορτικοστεροειδών σε σχέση με την ολική εντερική διατροφή μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, ενώ η εντερική σίτιση σχετίζεται με πιο αυξημένη θνητότητα στην οξεία φάση, τα κορτικοστεροειδή σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση τις εβδομάδες μετά τη θεραπεία, κυρίως λόγω λοιμώξεων.⁸⁰ Μεταγενέστερη μελέτη σε 13 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα προτείνει την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών και ολικής εντερικής διατροφής.⁸¹ Το όφελος στην επιβίωση από την επαρκή διατροφική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή διαφάνηκε και σε μεγάλη μελέτη μετα-ανάλυσης με 666 ασθενείς. Η βαρύτητα της υποθρεψίας συσχετίστηκε όχι μόνο με τη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών αλλά και με την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες.⁸²

Αναφορικά με την παρεντερική διατροφή, τα δεδομένα είναι λίγα και προέρχονται από παλιές μελέτες. Υπάρχουν ωστόσο ενδείξεις ότι ενώ σχετίζεται με ταχύτερη αποκατάσταση της ηπατικής βιοχημείας και της λειτουργίας στη σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, δεν μεταβάλλει τη θνητότητα στην οξεία φάση.⁸³

Με βάση τις μέχρι τώρα ενδείξεις, η δίαιτα υψηλής πρωτεϊνικής και θερμιδικής αξίας, αν και δεν έχει τεκμηριωμένο όφελος στην επιβίωση, βοηθά στη μείωση της επίπτωσης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ιδιαίτερα όταν προστίθενται αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου.⁸⁴

7. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η κατάσταση της θρέψης είναι κεφαλαιώδους σημασίας για τους ασθενείς που αναμένεται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος, επηρεάζοντας τη νοσηρότητα και

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών (από Gramlich et al, τροποποιημένο).⁷⁵

	Σημεία	Ελλείψεις	
<i>Μαλλιά</i>	Αλωπεκία	Υποθρεψία/καχεξία	
	Ευθραυστότητα	Βιοτίνη, υποθρεψία/καχεξία	
	Αλλαγή χρώματος	Υποθρεψία/καχεξία	
	Ξηρότητα	Βιταμίνη Ε και Α	
<i>Δέρμα</i>	Περιοχές ομοιάζουσες με ακμή	Βιταμίνη Α	
	Θηλακιδώδης κεράτωση	Βιταμίνη Α	
	Ξηρότητα	Βιταμίνη Α	
	Εκχυμώσεις/ενδοδερμικές πετέχειες	Βιταμίνη C ή K	
	Ερύθημα (ιδιαίτερα μετά από έκθεση στον ήλιο)	Νιασίνη	
	Υπέρχρωση δέρματος	Νιασίνη	
	Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (μύτη, φρύδια, μάτια)	Βιταμίνη Β2, Β6, νιασίνη	
	Δερματίτιδα οσχέου	Νιασίνη, βιταμίνη Β2, Β6	
	<i>Μάτια</i>	Γωνιακή βλεφαρίτιδα	Βιταμίνη Β2
		Κερατοειδική επαναγγείωση	Βιταμίνη Β2
Κηλίδες Bitot		Βιταμίνη Α	
Ξηρότητα επιπεφυκότα, κερατομαλακία		Βιταμίνη Α	
<i>Στόμα</i>	Γωνιακή στοματίτιδα	Βιταμίνη Β12, Β2, Β6	
	Ατροφικές θηλές	Νιασίνη	
	Ουλορραγία	Βιταμίνη C	
	Γωνιακή χειλίτιδα	Βιταμίνη Β2, Β6	
	Γλωσσίτιδα	Νιασίνη, φυλλικό, βιταμίνη Β12, Β2, Β6	
	Πορφυρή γλώσσα (magenta tongue)	Βιταμίνη Β2	
<i>Άκρα</i>	Ραιβογονία, βλαισοποδία, διαπλάτυση μεταφύσεων	Βιταμίνη D	
	Απώλεια εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών κάτω άκρων	Βιταμίνη Β1, Β12	

Πίνακας 2. Διατροφική υποστήριξη στην αλκοολική νόσο του ήπατος βάσει του σταδίου της (από Stickel et al, τροποποιημένο).⁷⁴

Κατάσταση	Αλκοολική ηπατίτιδα	Κίρρωση χωρίς υποθρεψία	Κίρρωση με υποθρεψία	Ασκήτης/οιδήματα
Στόχος	Αποφυγή λοίμωξης, εγκεφαλοπάθειας, υποθρεψίας	Πρόληψη υποθρεψίας	Πρόληψη ρήξης αντιρρόπησης	Αποσυμφόρηση Πρόληψη λοίμωξης
Θερμίδες (kcal/kg)	40	35	35–40	
Πρωτεΐνες (g/kg)	1,5–2	1,3–1,5	1,5–2	
Υδατάνθρακες (g/kg)	4–5	4–5	3–4	
Λίπδια (g/kg)	1–2	1–1,5	2–2,5	
Υγρά/ηλεκτρολύτες			Περιορισμός υγρών 2–2,5 L/ημέρα	Περιορισμός υγρών σε 1–1,5 L/ημέρα Περιορισμός νατρίου
Βιταμίνες/ιχνοστοιχεία	Υποκατάσταση ελλείψεων		Βιταμίνες Β συμπλέγματος Βιταμίνη C και K Θειαμίνη	

kg: Kilogram (χιλιόγραμμα), g: Gram (γραμμάριο), kcal: Kilocalorie (χιλιοθερμίδα)

τη θνητότητα, ανεξάρτητα από το MELD score,⁸⁵ γεγονός που έχει καταδειχθεί σε σειρά μελετών.^{86,87} Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης του ήπατος είναι πολύ καλύτερα όταν διεξάγεται πριν μειωθούν σημαντικά οι μυϊκές μάζες των κίρρωτικών ασθενών. Τα σημεία επιδείνωσης της θρέψης αποτελούν ένδειξη μεταμόσχευσης του ήπατος.⁸⁸ Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, οι ακραίες τιμές BMI αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα για τη μετά τη μεταμόσχευση επιβίωση.⁸⁹ Στους λιποβαρείς ασθενείς, ο θάνατος ήταν απότοκος αιμορραγικών επιπλοκών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων, ενώ οι παχύσαρκοι παρουσίαζαν περισσότερες λοιμώξεις και διαγιγνώσκονταν πιο συχνά με καρκίνο που οδηγούσε στον θάνατο.⁸⁹ Σε άλλη μελέτη σε 248 ασθενείς, η σαρκοπενία συσχετίστηκε με υψηλότερο αριθμό μετεγχειρητικών επιπλοκών και παράταση του χρόνου νοσηλείας, αλλά όχι με δυσμενέστερη πρόγνωση.⁹⁰

Υπολογίζεται ότι το 70% των υποψηφίων για μεταμόσχευση παρουσιάζουν σημεία καχεξίας. Η διαχείριση των εν λόγω ασθενών καθίσταται δυσχερής από το γεγονός ότι πέραν της υπερκαταβολικής κατάστασης (15–33,8% μεγαλύτερη από τον φυσιολογικό μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας), οι ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη συνθετική ικανότητα από το ήπαρ, δυσαπορρόφηση και διαταραχές της πέψης (πρώιμο κορεσμό και συχνά μειωμένη όρεξη). Η προσέγγισή τους περιλαμβάνει διατροφολογική εκτίμηση και υποστήριξη με εντερική ή σπανιότερα και παρεντερική σίτιση.⁹¹

Έτσι, ασθενείς που αναμένεται να μεταμοσχευτούν, πρέπει να υποβάλλονται σε δίαιτα θετικού ισοζυγίου αζώτου σε μια προσπάθεια βελτίωσης της μυϊκής μάζας προκειμένου να μπορέσουν να αντεπεξέλθουν στις μετεγχειρητικές ανάγκες (αναπνευστήρας, λοιμώξεις κ.ά.). Υπάρχουν δεδομένα ότι η προσθήκη στη διατροφή συμπληρωμάτων αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού (branched-chain amino acid, BCAA) βελτιώνει τη μετά τη μεταμόσχευση θνητότητα. Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιθανόν να επηρεάζουν την πρωτεϊνοσύνθεση, την έκκριση του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα, την παραγωγή γλουταμίνης και να μειώνουν την πρωτεόλυση. Σε 55 κίρρωτικούς ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης, η προσθήκη BCAA συσχετίστηκε με μικρότερες μεταβολές των επιπέδων της ολικής χολερυθρίνης, της λευκωματίνης και του MELD score, αλλά και με λιγότερες επιπλοκές της νόσου, όπως ρήξη κιστών οισοφάγου και εκδήλωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου κατά την τριετή παρακολούθηση (14,8% έναντι 30,4%).⁹² Έτσι, η προσθήκη τους μπορεί να αυξήσει το περιθώριο παραμονής σε λίστα μεταμόσχευσης και να μειώσει τη μετά τη μεταμόσχευση θνητότητα, διατηρώντας καλύτερο επίπεδο ηπατικής λειτουργίας.⁹⁶ Ενδείξεις υπάρχουν και για τα οφέλη της στοιχειακής

δίαιτας, ιδιαίτερα όσον αφορά στη χορήγηση βιταμίνης D. Η έγκαιρη χορήγηση βιταμίνης D στην περίοδο πριν από τη μεταμόσχευση συσχετίστηκε με μείωση της πιθανότητας οξείας απόρριψης του μοσχεύματος λόγω της ανοσορρυθμιστικής δράσης της.⁹³

Αναφορικά με τη μετά τη μεταμόσχευση περίοδο, σύμφωνα με μελέτη, παρεντερική διατροφή που περιέχει πρωτεΐνη, λίπος, υδατάνθρακες και διακλαδισμένης αλυσού αμινοξέα με ή χωρίς αλανυλ-γλουταμίνη δεν έχει ευεργετική επίδραση στη βελτίωση της επιβίωσης στο 1ο και στα 3 έτη από τη μεταμόσχευση συγκρινόμενο με τη χορήγηση διαλύματος 5% δεξτρόζης και φυσιολογικού ορού. Επί πλέον, η εντερική θρεπτική υποστήριξη με ανοσοδιατροφικά συμπληρώματα φάνηκε να μην έχει κάποια επίδραση στην εμφάνιση της ανοσολογικής απόρριψης μοσχεύματος συγκρινόμενη με τα κλασικά θερμιδικά συμπληρώματα.⁹⁴ Ο συνδυασμός της εντερικής διατροφής με την παρεντερική διατροφή και τη χορήγηση γλουταμίνης-διπεπτιδίου μειώνει τον χρόνο νοσηλείας σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση παρεντερικής διατροφής.⁶³ Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα για τη συγχορήγηση παρεντερικής διατροφής με αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσού αλλά και με ω-3 λιπαρά οξέα.⁶³ Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση προβιοτικών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο λοίμωξης στη μετά τη μεταμόσχευση περίοδο, ελαττώνοντας τη βακτηριακή μετατόπιση.⁹⁵

Στο πλαίσιο των γενικότερων μεταβολικών αλλαγών που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση, η διατροφική πρόσληψη βελτιώνεται τάχιστα, όπως γρήγορη είναι και η αύξηση του λιπώδους ιστού, ενώ η μυϊκή μάζα αποκαθίσταται με πιο βραδύ ρυθμό.⁹⁶ Η αύξηση του σωματικού βάρους λόγω εναπόθεσης λίπους, ιδιαίτερα τον 1ο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας για απόρριψη του μοσχεύματος.⁹⁷ Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί να συνυπάρχει σαρκοπενία λόγω και της δράσης των αναστολέων της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) που ευοδώνουν την απώλεια μυϊκής μάζας και διακόπτουν την αναγέννηση.

Αναφορικά με την επίπτωση του ΣΔ, περίπου 4–6% των ανωτέρω ασθενών θα παρουσιάσει βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος. Πολλοί ασθενείς είτε παραμένουν διαβητικοί είτε αναπτύσσουν πρώτη φορά ΣΔ μετά τη μεταμόσχευση, με τη συνολική επίπτωση του ΣΔ να κυμαίνεται σε ποσοστό 30–40%.⁵³ Σε πρωτοεμφανιζόμενο ΣΔ, το 80% εκδηλώνεται τον 1ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση, ενώ 12% μετά το 1ο έτος παρακολούθησης. Ο ΣΔ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση λόγω θανάτου από λοιμώξεις και ανεπάρκειας του μοσχεύματος εξ αιτίας χρόνιας απόρριψης και καθυστερημένης θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας.⁹⁸ Παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία

του δότη και του λήπτη, η αφρικανική φυλή του λήπτη, το ιστορικό κίρρωσης, το ιστορικό ΣΔ του δότη και η χρήση τακρόλιμους αντί κυκλοσπορίνης με σκοπό την ανοσοκαταστολή. Το μόσχευμα ζώντος δότη δρα προστατευτικά ως προς την εμφάνιση ΣΔ.⁹⁹

Η μεταμόσχευση σχετίζεται με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, καθώς η βαγοτομή κατά τη διάρκεια της επέμβασης έχει συσχετιστεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Καθοριστική είναι και η συμβολή της φαρμακευτικής αγωγής. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω μείωσης της παραγωγής ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος, αύξησης της νεογλυκογένεσης και μείωσης της περιφερικής κατανάλωσης γλυκόζης. Επίσης, οι αναστολείς καλσινευρίνης συμβάλλουν στη διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη μέσω της μείωσης της παραγωγής και της έκκρισης της ινσουλίνης (από τοξικότητα στα β κύτταρα του παγκρέατος) και της επαγωγής αντίστασης στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμίας.⁵³

Εκτός όμως από την εμφάνιση ΣΔ, παρατηρείται και αύξηση της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου μετά τη μεταμόσχευση (44–58% των ασθενών στους 6 μήνες). Η επίπτωση της υπέρτασης αυξάνεται από 15% σε 60–70%, ενώ η υπερλιπιδαιμία, αν και ασυνήθιστη πριν από τη μεταμόσχευση, παρατηρείται στο 50–70% των ασθενών μετά από αυτή. Η καρδιαγγειακή νόσος η οποία σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο είναι η αιτία για το 19–42% των θανάτων που δεν οφείλονται σε ηπατική βλάβη μετά τη μεταμόσχευση, με τον κίνδυνο θανάτου να αυξάνεται κατά δύο φορές στην υποομάδα ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο.⁵³

Η αντιμετώπιση των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (ΣΔ, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ακολουθεί τις ίδιες αρχές με εκείνες του γενικού πληθυσμού.¹⁰⁰ Μόνο η ορλιστάτη (Xenical) έχει κάποια επίδραση στην απώλεια σωματικού βάρους, αλλά είναι πιθανόν να επηρεάζει την απορρόφηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, οπότε συχνά αποφεύγεται.

8. ΠΑΙΔΙΑ

Η διατροφική διαχείριση του βρέφους και του παιδιού με ηπατική νόσο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της ηπατικής νόσου.

Στην οξεία ηπατίτιδα δεν απαιτείται ειδική διατροφική

προσέγγιση, με εξαίρεση τα διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα που ενδέχεται να είναι ωφέλιμα στη διαχείριση της οξείας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε παιδιά με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.

Στην κίρρωση, το πρωτεϊνικό κυρίως έλλειμμα αποτελεί αιτία καθυστερημένης ανάπτυξης στο 60% των παιδιατρικών ασθενών.¹⁰¹ Η διατροφική προσέγγιση καθορίζεται από την ύπαρξη ή όχι χολόστασης, αφού σε αυτή την περίπτωση απαιτούνται αυξημένες ποσότητες λιποδιαλυτών βιταμινών και συμπληρωμάτων τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου για την επίτευξη της βέλτιστης ανάπτυξης. Πρόκληση αποτελεί και η διατροφική αντιμετώπιση παιδιών με κίρρωση χωρίς ίκτερο λόγω του συνυπάρχοντος υπερμεταβολισμού, της εντεροπάθειας και της αυξημένης οξείδωσης πρωτεϊνών. Ορισμένα νοσήματα του μεταβολισμού που οδηγούν σε νόσο του ήπατος (γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη, νόσος του Wilson) έχουν συγκεκριμένες διατροφικές απαιτήσεις.¹⁰¹

Αναφορικά με τη μεταμόσχευση στον παιδιατρικό πληθυσμό, η πριν από την επέμβαση διατροφική κατάσταση σχετίζεται με τη μετά τη μεταμόσχευση νοσηρότητα και θνητότητα. Καθώς τα περισσότερα κέντρα εκτιμούν την επιβίωση στο 1ο έτος σε ποσοστό 90–95% και στα 5 έτη στο 80–85%, καθίσταται αναγκαία η έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση της υποθρεψίας, με στόχο την καλύτερη έκβαση και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής.¹⁰¹

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα νεότερα δεδομένα για την παθοφυσιολογία της υποθρεψίας, ιδίως της σαρκοπενίας, στην ηπατική νόσο ενδέχεται να εμπλέξουν περισσότερο παραμέτρους της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού στην ηπατική βλάβη, αλλά και μοριακά μονοπάτια κυτταρικού θανάτου. Στο επίκεντρο των ερευνών βρίσκεται ο ρόλος του συστήματος συμπεριλαμβανόμενης πρωτεοσώματος αλλά και ο μηχανισμός της αυτοφαγίας.¹⁸ Αναφορικά με την αντιμετώπιση της υποθρεψίας, η γενική αρχή που εφαρμόζεται είναι η χρήση υδατανθράκων και λιπών ως τα βασικά ενεργειακά υποστρώματα στην καθημερινή διατροφή. Οι πρωτεΐνες περιορίζονται μόνο στην οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια και για λίγες μόνο ημέρες προς αποφυγή επιδείνωσης της σαρκοπενίας. Τέλος, τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου είναι το πλέον υποσχόμενο συμπλήρωμα διατροφής σε ασθενείς με χρόνια ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

ABSTRACT

Nutrition in liver disease

I. MANI, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, "Hippokraton" General Hospital, School of Medicine,
National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(1):10–26

As the liver is a crucial modulator of metabolism, liver dysfunction results in changes in the basic metabolic rate, the nutritional status and the adequacy of the available micro- and macronutrients. Malnutrition is the most common, potentially reversible complication of cirrhosis, especially in the case of alcoholic etiology. It occurs in 20% of decompensated and 50–100% of non-decompensated cases of cirrhosis, representing a significant cause of comorbidity and deterioration of the quality of life of patients with cirrhosis of the liver. The term hepatic cachexia is used to describe both sarcopenia and lipopenia. Another manifestation is sarcopenic obesity, especially abdominal, seen in the cirrhosis of nonalcoholic fatty liver disease. The causes of malnutrition and cachexia in liver cirrhosis are reduced food intake, malabsorption and or poor digestion and increased energy needs resulting from altered metabolic rate and increased catabolism. Sarcopenia, which is caused by reduced protein synthesis, but mainly by an increased catabolic rate, is associated with the severity of the liver disease. It is also an independent risk factor for morbidity and mortality, particularly in end-stage cirrhosis and in liver transplant patients. Assessment of the nutritional status in patients with liver disease is difficult using traditional tools such as anthropometric criteria because of the presence of ascites and edema in many cases. Imaging tests, particularly abdominal computed tomography (CT) scan and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) are the most accurate. The daily caloric needs in patients with cirrhosis are estimated to be 35–45 kcal/kg. Calorie intake must be ingested in the form of fat (25–30% of daily calories) and carbohydrates (45–65%), and it is of great importance to also enhance protein consumption (1.2–1.5 g/kg). Restriction of protein intake is indicated only in the case of hepatic encephalopathy and only for a limited time. In addition, studies show that supplementation with branched chain amino acids and frequent feeding improve the nutritional status and optimize the clinical outcome. Potential therapeutic strategies such as the use of leucine and inhibitors of myostatin are still under investigation.

Key words: Cirrhosis, Malnutrition, Nutrition, Sarcopenia

Βιβλιογραφία

1. CALY WR, STRAUSS E, CARRILHO FJ, LAUDANNA AA. Different degrees of malnutrition and immunological alterations according to the aetiology of cirrhosis: A prospective and sequential study. *Nutr J* 2003, 2:10
2. CHILD CG, TURCOTTE JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964, 1:1–85
3. SCHÜTZ T, BECHSTEIN WO, NEUHAUS P, LOCHS H, PLAUTH M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. *Clin Nutr* 2004, 23:975–982
4. TERAN JC. Nutrition and liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep* 1999, 1:335–340
5. RUSU E, JINGA M, ENACHE G, RUSU F, DRAGOMIR AD, ANCUTA I ET AL. Effects of lifestyle changes including specific dietary intervention and physical activity in the management of patients with chronic hepatitis C – a randomized trial. *Nutr J* 2013, 12:119
6. PETTA S, AMATO M, CABIBI D, CAMMÀ C, DI MARCO V, GIORDANO C ET AL. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology* 2010, 52:1543–1552
7. CHEUNG K, LEE SS, RAMAN M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10:117–125
8. CAREGARO L, ALBERINO F, AMODIO P, MERKEL C, BOLOGNESI M, ANGELI P ET AL. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:602–609
9. 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, 85:1257–1266
10. MENG QH, YU HW, LI J, WANG JH, NI MM, FENGYM ET AL. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients. *Hepatogastroenterology* 2010, 57:845–851
11. SINCLAIR M, GOW PJ, GROSSMANN M, ANGUS PW. Review article: Sarcopenia in cirrhosis – aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016,

- 43:765–777
12. MUSCARITOLI M, ANKER SD, ARGILÉS J, AVERSA Z, BAUER JM, BIOLO G ET AL. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010, 29:154–159
 13. OWEN OE, REICHLER 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, 68:240–252
 14. KALAITZAKIS E, BOSAEUS I, OHMAN L, BJÖRNSSON E. Altered postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin in liver cirrhosis: Correlations with energy intake and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:808–815
 15. PETRIDES AS, DE FRONZO RA. Failure of glucagon to stimulate hepatic glycogenolysis in well-nourished patients with mild cirrhosis. *Metabolism* 1994, 43:85–89
 16. McCULLOUGH AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transpl* 2000, 6(Suppl 1):S85–S96
 17. LANG T, STREPPER T, CAWTHON P, BALDWIN K, TAAFFE DR, HARRIS TB. Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010, 21:543–559
 18. THAPALIYA S, RUNKANA A, McMULLEN MR, NAGY LE, McDONALD C, NAGA PRASAD SV ET AL. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. *Autophagy* 2014, 10:677–690
 19. QIU J, TSIEN C, THAPALAYA S, NARAYANAN A, WEIHL CC, CHING JK ET AL. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012, 303:E983–E993
 20. MIROLIAEE A, NASIRI-TOOSI M, KHALILZADEH O, ESTEGHAMATI A, ABDOLLAHI A, MAZLOUMI M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: A cross-sectional study. *Hepatol Int* 2010, 4:634–640
 21. ARTEH J, NARRA S, NAIR S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010, 55:2624–2628
 22. SUNEETHA PV, SARIN SK, GOYAL A, KUMAR GT, SHUKLA DK, HISSAR S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. *J Hepatol* 2006, 44:856–863
 23. KIEN CL, UGRASBUL F. Prediction of daily energy expenditure during a feeding trial using measurements of resting energy expenditure, fat-free mass, or Harris-Benedict equations. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:876–880
 24. FERRANNINI E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism* 1988, 37:287–301
 25. MERLI M, RIGGIO O, ROMITI A, ARIOSTO F, MANGO L, PINTO G ET AL. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990, 12:106–112
 26. KORENAGA K, KORENAGA M, TERAMOTO F, SUZUKI T, NISHINA S, SAKI K ET AL. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2013, 43:1284–1294
 27. TAJIKA M, KATO M, MOHRI H, MIWA Y, KATOT, OHNISHI H ET AL. Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002, 18:229–234
 28. LOCHS H, PLAUTH M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support – the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999, 2:345–349
 29. DETSKY AS, McLAUGHLIN JR, BAKER JP, JOHNSTON N, WHITTAKER S, MENDELSON RA ET AL. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987, 11:8–13
 30. CAMPILLO B, PAILLAUD E, UZAN I, MERLIER I, ABDELLAOUI M, PERENEC J ET AL. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: Influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr* 2004, 23:551–559
 31. TERAKURA Y, SHIRAKI M, NISHIMURA K, IWASA J, NAGAKI M, MORIWAKI H. Indirect calorimetry and anthropometry to estimate energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010, 56:372–379
 32. 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, 17:445–450
 33. KALMAN DR, SALTZMAN JR. Nutrition status predicts survival in cirrhosis. *Nutr Rev* 1996, 54:217–219
 34. AMPARO FC, CORDEIRO AC, CARRERO JJ, CUPPARI L, LINDHOLM B, AMODEO C ET AL. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2013, 23:283–287
 35. PISKORZ L, LESIAK T, BROCKI M, KLIMEK-PISKORZ E, SMIGIELSKI J, MISIAK P ET AL. Biochemical and functional indices of malnutrition in patients with operable, non-microcellular lung cancer. *Nutr Hosp* 2011, 26:1025–1032
 36. HAVERKORT EB, BINNEKADE JM, DE HAAN RJ, VAN BOKHORST-DEVAN DER SCHUEREN MA. Handgrip strength by dynamometry does not identify malnutrition in individual preoperative outpatients. *Clin Nutr* 2012, 31:647–651
 37. MORGAN MY, MADDEN AM, SOULSBY CT, MORRIS RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006, 44:823–835
 38. GUNSAR F, RAIMONDO ML, JONES S, TERRENI N, WONG C, PATCH D ET AL. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:563–572
 39. CRUZ RJ Jr, DEW MA, MYASKOVSKY L, GOODPASTER B, FOX K, FONTES P ET AL. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: Going beyond the BMI. *Transplantation* 2013, 95:617–622
 40. GIUSTO M, LATTANZI B, ALBANESE C, GALTIERI A, FARCOMENI A, GIANNELLI V ET AL. Sarcopenia in liver cirrhosis: The role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015, 27:328–334
 41. DURAND F, BUYSE S, FRANCOZ C, LAOUÉANAN C, BRUNO O, BELGHITI J ET AL. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014, 60:1151–1157
 42. HARADA A. Evaluation of muscle mass using dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Calcium* 2013, 23:361–364
 43. MADDEN AM, MORGAN MY. The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition* 1997, 13:40–45

44. FIORE P, MERLI M, ANDREOLI A, DE LORENZO A, MASINI A, CIUFFA L ET AL. A comparison of skinfold anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of body fat in cirrhotic patients. *Clin Nutr* 1999, 18:349–351
45. MADDEN AM, MORGAN MY. A comparison of skinfold anthropometry and bioelectrical impedance analysis for measuring percentage body fat in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994, 21:878–883
46. PIQUET MA, OLLIVIER I, GLORO R, CASTEL H, TIENGOU LE, DAO T. Nutritional indices in cirrhotic patients. *Nutrition* 2006, 22:216–217
47. PLAUTH M, CABRÉ E, RIGGIO O, ASSIS-CAMILO M, PIRLICH M, KONDRUP J ET AL. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006, 25:285–294
48. DELICH PC, SIEPLER JK, PARKER P. The ASPEN nutrition support core curriculum: A case based approach – the adult patient. In: Gottschlich MM (ed) *Liver disease*. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Silver Spring (MD), 2007:540–557
49. 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, 48:557–566
50. DASARATHY J, ALKHOURI N, DASARATHY S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: A critical review of literature. *Liver Int* 2011, 31:1250–1258
51. 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
52. AMTHOR H, NICHOLAS G, MCKINNELL I, KEMP CF, SHARMA M, KAMBADUR R ET AL. Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol* 2004, 270:19–30
53. WATT KD, CHARLTON MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol* 2010, 53:199–206
54. GUNDLING F, SEIDL H, PEHL C, SCHMIDT T, SCHEPP W. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrhosis? A survey of current practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009, 21:756–761
55. LO GH, LIN CW, HSU YC. A controlled trial of early versus delayed feeding following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Chin Med Assoc* 2015, 78:642–647
56. SATHAR SA, KUNNATHUPARAMBIL SG, SREESH S, NARAYANAN P, VINAYAKUMAR KR. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: Prevalence and association with portal hypertensive gastropathy. *Ann Gastroenterol* 2014, 27:48–52
57. NGUYEN DL, MORGAN T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: A point of view. *Hepatol Int* 2014, 8:447–451
58. SEYMOUR CA, WHELAN K. Dietary management of hepatic encephalopathy. *Br Med J* 1999, 318:1364–1365
59. AMODIO P, BEMEUR C, BUTTERWORTH R, CORDOBA J, KATO A, MONTAGNESE S ET AL. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013, 58:325–336
60. WEBER FL Jr, MINCO D, FRESARD KM, BANWELL JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985, 89:538–544
61. FISCHER JE, BALDESSARINI RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971, 2:75–80
62. LES I, DOVAL E, GARCÍA-MARTÍNEZ R, PLANAS M, CÁRDENAS G, GÓMEZ 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, 106:1081–1088
63. GLUUD LL, DAM G, LES I, CÓRDOBA J, MARCHESINI G, BORRE M ET AL. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, 9:CD001939
64. YOSHIDA Y, HIGASHI T, NOUSO K, NAKATSUKASA H, NAKAMURA SI, WATANABE A ET AL. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001, 55:349–355
65. RIGGIO O, MERLI M, CAPOCACCIA L, CASCHERA M, ZULLO A, PINTO G ET AL. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992, 16:785–789
66. KATAYAMA K, SAITO M, KAWAGUCHI T, ENDO R, SAWARA K, NISHIGUCHI S ET AL. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014, 30:1409–1414
67. RYAN MC, ITSIOPOULOS C, THODIS T, WARD G, TROST N, HOFFERTH S ET AL. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013, 59:138–143
68. KALANTAR-ZADEH K, HORWICH TB, OREOPOULOS A, KOVESDY CP, YOUNESSI H, ANKER SD ET AL. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007, 10:433–442
69. GARCÍA-PAGÁN JC, SANTOS C, BARBERÁ JA, LUCA A, ROCA J, RODRIGUEZ-ROISIN R ET AL. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1996, 111:1300–1306
70. BERZIGOTTI A, SARAN U, DUFOUR JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology* 2016, 63:1026–1040
71. PREEDY VR, PETERS TJ, WHY H. Metabolic consequences of alcohol dependency. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997, 16:235–256
72. MEZEY E. Alcoholic liver disease: Roles of alcohol and malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1980, 33:2709–2718
73. NATARAJAN SK, PACHUNKA JM, MOTT JL. Role of microRNAs in alcohol-induced multi-organ injury. *Biomolecules* 2015, 5:3309–3338
74. STICKEL F, HOEHN B, SCHUPPAN D, SEITZ HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:357–373
75. GRAMLICH L, TANDON P, RAHMAN A. Nutritional status in patients with sustained heavy alcohol use. *UpToDate* 2016
76. GLÓRIA L, CRAVO M, CAMILO ME, RESENDE M, CARDOSO JN, OLIVEIRA AG ET AL. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: Relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:485–489

77. BÉMEUR C, BUTTERWORTH RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014, 4:141–150
78. BUI HAN SH. Alcoholic hepatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001, 4:511–516
79. GRIFFITH CM, SCHENKER S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2006, 29:296–306
80. CABRÉ E, RODRÍGUEZ-IGLESIAS P, CABALLERÍA J, QUER JC, SÁNCHEZ-LOMBRAÑA JL, PARÉS 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
81. ALVAREZ MA, CABRÉ E, LORENZO-ZÚÑIGA V, MONTOLIU S, PLANAS R, GASSULL MA. Combining steroids with enteral nutrition: A better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16:1375–1380
82. MENDENHALL C, ROSELLE GA, GARTSIDE P, MORITZ T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A re-examination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, 19:635–641
83. SIMON D, GALAMBOS JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988, 7:200–207
84. ANTAR R, WONG P, GHALI P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2012, 26:463–467
85. VAN VUGT JL, LEVOLGER S, DE BRUIN RW, VAN ROSMALEN J, METSELAAR HJ, IJZERMANS JN. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016, doi: 10.1111/ajt.13732 [Epub ahead of print]
86. FERREIRA LG, ANASTÁCIO LR, CORREIA MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13:554–561
87. THULUVATH PJ. Morbid obesity and gross malnutrition are both poor predictors of outcomes after liver transplantation: What can we do about it? *Liver Transpl* 2009, 15:838–841
88. MONTANO-LOZA AJ. Muscle wasting: A nutritional criterion to prioritize patients for liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014, 17:219–225
89. 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, 15:968–977
90. MONTANO-LOZA AJ. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014, 20:1424
91. MARTIN P, DiMARTINI A, FENG S, BROWN R Jr, FALLON M. AASLD Practice Guideline. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014, 59:1144–1165
92. KAWAMURA E, HABU D, MORIKAWA H, ENOMOTO M, KAWABE J, TAMORI A ET AL. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: Validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl* 2009, 15:790–797
93. BITETTO D, FABRIS C, FALLETTI E, FORNASIERE E, FUMOLO E, FONTANINI E ET AL. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation. *Liver Int* 2010, 30:417–444
94. LANGER G, GROSSMANN K, FLEISCHER S, BERG A, GROTHUES D, WIENKE A ET AL. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 8:CD007605
95. SHETH AA, GARCIA-TSAO G. Probiotics and liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42(Suppl 2):S80–S84
96. MERLI M, GIUSTO M, RIGGIO O, GENTILI F, MOLINARO A, ATTILI AF ET AL. Improvement of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver transplantation. *e-SPEN Journal* 2011, 6:e142–e147
97. DUCLOUX D, KAZORY A, SIMULA-FAIVRE D, CHALOPIN JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005, 5:2922–2928
98. MOON JI, BARBEITO R, FARADJI RN, GAYNOR JJ, TZAKIS AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006, 82:1625–1628
99. KUO HT, SAMPAIO MS, YE X, REDDY P, MARTIN P, BUNNAPRADIST S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010, 89:1134–1140
100. WATT KDS. Obesity and metabolic complications of liver transplantation. *Liver Transplant* 2010, 16(Suppl 2):S65–S71
101. PROTHEROE SM. Feeding the child with chronic liver disease. *Nutrition* 1998, 14:796–800

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr