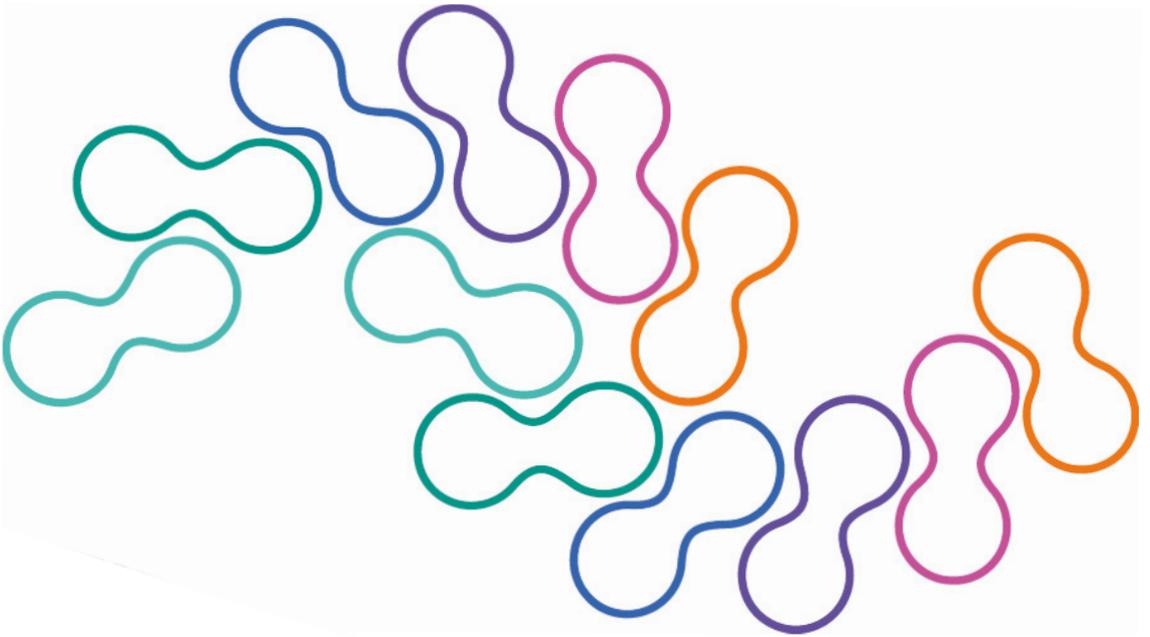


QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Nutrizione clinica nella malattia epatica cronica

Sergio Riso



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Nutrizione clinica nella malattia epatica cronica

Sergio Riso

Struttura Complessa Scienza dell'Alimentazione e Dietetica,
A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara

Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri
Medicina Interna
Pier Carlo Salari
Pediatria
Massimo Mari
Psichiatria

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Pojoncini - Sales Manager
Tel. 050 3130218 - fpojoncini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato - Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori - Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2022, n. 2.

Introduzione

La cirrosi epatica si caratterizza per un'elevata predisposizione allo sviluppo di malnutrizione, sarcopenia e fragilità, entità tra loro intercorrelate e spesso coesistenti nello stesso paziente. Tuttavia, ciascuna di esse presenta caratteristiche distintive che impongono diversi approcci diagnostici e in parte anche terapeutici.

La **malnutrizione** è una sindrome clinica che deriva da uno squilibrio (carenza o eccesso) di nutrienti con effetti negativi su volume e composizione corporea, funzione fisica e outcome clinico. Nella cirrosi la prevalenza della malnutrizione, nello specifico per difetto, si correla allo stadio clinico della malattia, passando dal 20% nei pazienti con malattia ben compensata a oltre il 60% nella cirrosi avanzata.

Sarcopenia e fragilità sono manifestazioni fenotipiche della malnutrizione. Nella letteratura geriatrica la **sarcopenia** è definita come una sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e funzione (forza muscolare e performance fisica) mentre la **fragilità** viene considerata come una sindrome contraddistinta da ridotta riserva fisiologica e aumentata vulnerabilità nei confronti di stressori. All'interno di un modello multidimensionale di fragilità globale si riconoscono aspetti fisici, psicologici, multimorbilità e disabilità.

In realtà, nella maggior parte degli studi effettuati nei pazienti con cirrosi, la sarcopenia è stata operativamente inquadrata soprattutto come alterazione della massa muscolare mentre, per quanto riguarda la fragilità, si è fatto principalmente riferimento alla componente dominante rappresentata dal fenotipo fisico (di cui la sarcopenia è un fattore chiave) e che si manifesta come perdita di funzione muscolare.

La prevalenza della sarcopenia è del 30-70% nei pazienti con malattia epatica avanzata. La fragilità, sulla base del tipo di definizione, metodo di valutazione e severità di malattia, è

riscontabile nel 17-43% dei pazienti ambulatoriali e fino al 38-68% dei pazienti ricoverati in ospedale.

Malnutrizione, sarcopenia e fragilità si correlano con l'outcome clinico del paziente.

La presenza di malnutrizione si associa a un'aumentata prevalenza di ascite e sindrome epatorenale, a maggior durata della degenza, mortalità e costi ospedalieri. Sono invece riconducibili alla presenza di sarcopenia un aumento della mortalità prima e dopo trapianto epatico, un maggior rischio di scompenso epatico e di infezioni, ospedalizzazioni prolungate e una peggior qualità di vita. Anche la fragilità è stata fortemente correlata a mortalità, sia in un setting ambulatoriale che ospedaliero, ma pure nel post-trapianto. Inoltre, essa si associa ad altri esiti come ricoveri, riammissioni ospedaliere, degenze prolungate, cadute, depressione, disabilità, peggior qualità di vita e aumentati costi sanitari ¹.

Sarcopenia e fragilità: fattori eziologici

I fattori eziologici responsabili di sarcopenia e fragilità sono numerosi e spesso intercorrelati tra loro. Possono agire indirettamente tramite lo sviluppo di malnutrizione, che rimane la principale causa di sarcopenia e fragilità, ma anche in maniera diretta (Fig. 1). Pertanto, **tra i fattori eziologici, oltre alla malnutrizione, si possono distinguere: fattori cirrosi-correlati, fattori sistemici, inattività fisica, fattori ambientali e organizzativi** ¹.

Malnutrizione

La malnutrizione rappresenta il principale fattore eziologico dei fenotipi clinici rappresentati da fragilità e sarcopenia. Tra le principali cause di **malnutrizione** si riconosce la riduzione dell'intake dovuta a una serie di fattori comprendenti sazietà precoce (da ascite), anoressia, nausea, vomito, disgeusia, scarsa palatabilità delle diete (es. dieta iposodica o

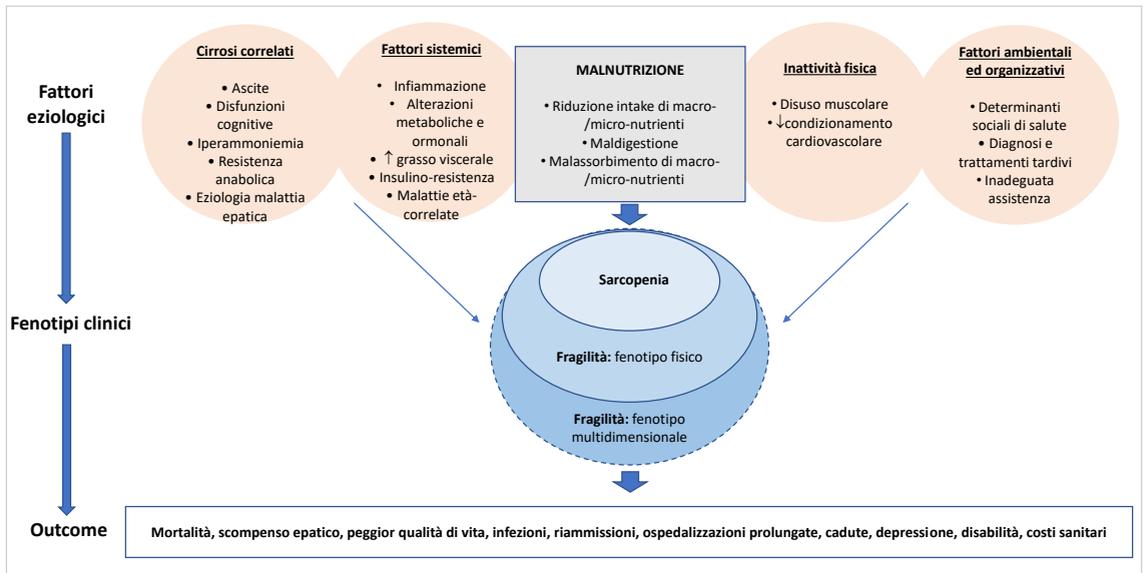


Figura 1.

Fattori che contribuiscono allo sviluppo di malnutrizione, fragilità, sarcopenia e loro correlazioni (da Lai et al., 2021, mod.)¹.

a basso contenuto in potassio), alterato livello di coscienza, restrizione idrica e digiuno per trattamenti e ospedalizzazioni. **La riduzione dell'intake e il malassorbimento sono responsabili del deficit di alcuni micronutrienti. In particolare nei pazienti con epatopatia alcool-correlata è riportata la carenza di folati, tiamina, zinco, magnesio, selenio, vitamina D (Vit. D) e vitamina E.** Il deficit di zinco, un cofattore del ciclo dell'urea, attraverso il quale viene metabolizzato l'ammonio, si associa a encefalopatia epatica (EE), fragilità e sarcopenia. Il deficit di zinco, ma anche di magnesio, viene esacerbato dall'utilizzo di diuretici. La carenza di magnesio si associa a una ridotta performance cognitiva e minore forza muscolare. Un contributo importante al deficit di micronutrienti è dato anche dalla colestasi, responsabile di alterazioni del circolo enteroepatico dei sali biliari, con conseguente malassorbimento di acidi grassi a lunga catena e carenza di vitamine liposolubili. La carenza di Vit. D, dovuta anche alla ridotta idros-

silazione a livello epatico e alla ridotta sintesi della proteina legante la Vit. D (*vitamin D-binding protein*, DBP), è particolarmente evidente nei pazienti con cirrosi e può contribuire a sviluppo e progressione della fragilità. Altre cause di maldigestione e malassorbimento sono rappresentate da shunt portosistemico, deficit di enzimi pancreatici, sovracrescita batterica intestinale (*small intestine bacterial overgrowth*, SIBO), alterazione del microbiota ed enteropatia.

Fattori cirrosi-correlati

La cirrosi conduce a fragilità e sarcopenia attraverso varie modalità. Con il peggiorare della funzione epatica si assiste a un progressivo **aumento dell'ammoniemia** dovuto principalmente ad **alterazione del ciclo dell'urea** (per ridotta attività dell'enzima ornitina transcarbamilasi, da deficit del cofattore zinco) e conseguente ridotta capacità di conversione in urea dell'ammonio proveniente dalla degradazione batterica intestinale di ammine, aminoacidi, purine e urea. Un secondo meccanismo è

rappresentato dallo **shunt portosistemico** (es. shunt spleno-renale e gastro-renale) e dal passaggio diretto dell'ammonio nella circolazione sistemica. Il muscolo non possiede il sistema enzimatico necessario per attivare il ciclo dell'urea, ma attraverso la glutammina-sintetasi (con lo zinco come cofattore) è in grado di trasformare il glutatione in glutammina, utilizzando l'ammonio. Tuttavia, per garantire la disponibilità di glutatione, il muscolo utilizza gli **aminoacidi a catena ramificata (branched-chain amino acids, BCAA)**

non per la sintesi proteica muscolare bensì come donatori di gruppo aminico nei confronti dell' α -chetoglutarato (α -KG). Ne derivano una riduzione dei livelli circolanti di BCAA per maggior trasporto all'interno del muscolo e un aumento del rilascio di glutammina nel sangue. Tuttavia il catabolismo della glutammina a livello dei tessuti viscerali comporta una maggior produzione di ammonio e l'ingresso di un circolo vizioso con effetti patologici sul muscolo. L'uscita dell' α -KG dal ciclo di Krebs (cataplerosi) è altresì responsabile di una disfunzione mitocondriale caratterizzata da minor produzione di adenosin-trifosfato (ATP), a cui contribuiscono anche gli effetti tossici dell'iperammoniemia.

L'eziologia della malattia epatica si correla alla sarcopenia con una diversa prevalenza: 80% nella cirrosi di origine alcolica e fino al 60% nelle cirrosi da steatoepatite non alcolica (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), da epatite cronica C e da epatiti autoimmuni.

I pazienti con cirrosi alcool-correlata, rispetto ad altre eziologie, presentano una più rapida riduzione della massa muscolare. L'alcool contribuisce all'insorgenza di sarcopenia favorendo l'autofagia muscolare, inibendo l'attività dei proteasomi e riducendo l'ormone IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*).

Invece i pazienti con cirrosi secondaria a NASH possono essere ad aumentato rischio di sarcopenia per gli effetti additivi dell'insulino-resistenza e dell'infiammazione sistemica cronica.

Anche le **complicanze dell'ipertensione portale** contribuiscono alla malnutrizione e alla disfunzione muscolare. L'encefalopatia epatica (EE) si associa ad anoressia, riduzione dell'attività fisica e frequenti ricoveri. L'ascite contribuisce all'anoressia, alla sazietà precoce, all'aumento della spesa energetica a riposo (*resting energy expenditure*, REE) e alla riduzione dell'attività fisica. Sia la EE che l'ascite si associano strettamente alla fragilità.

Fattori sistemici

Nei pazienti con cirrosi si riscontrano elevati livelli circolanti di marcatori infiammatori come IL-1, IL-6, proteina C-reattiva e TNF- α .

Questa infiammazione sistemica cronica è sostenuta da una endotossitemia di basso grado che può derivare da una maggiore permeabilità intestinale, da una ridotta clearance epatica del lipopolisaccaride, dallo shunt portosistemico e da alterazioni del microbiota intestinale legate alla cirrosi.

L'infiammazione può favorire lo sviluppo di fragilità, sarcopenia e relative complicanze attraverso una riduzione della sintesi proteica muscolare e un maggior catabolismo.

Anche una riduzione dei livelli circolanti di **testosterone** può avere un ruolo nello sviluppo e nella progressione della sarcopenia. Bassi livelli di testosterone sono stati effettivamente osservati solo nei pazienti sarcopenici maschi.

Nel paziente cirrotico anche la presenza di **obesità** si correla a fragilità e sarcopenia. L'obesità è associata ad alterazioni metaboliche, accumulo di grasso viscerale, insulino-resistenza e resistenza anabolica. Quasi un terzo dei pazienti con obesità e cirrosi soddisfa i criteri per la sarcopenia sulla base della valutazione della massa muscolare attraverso l'indice di muscolo scheletrico (*skeletal muscle index*, SMI). Invece, per quanto riguarda la funzione muscolare, l'obesità non sembra associarsi a un aumento del tasso di fragilità. Tuttavia, uno studio multicentrico effettuato su

pazienti cirrotici in attesa di trapianto di fegato ha recentemente dimostrato l'esistenza di una significativa correlazione tra obesità e fragilità sugli esiti clinici: i pazienti in attesa di trapianto con un indice di massa corporea BMI ≥ 35 kg/m² e fragili presentano un rischio 3 volte maggiore di mortalità rispetto ai pazienti con analogo BMI ma non fragili ².

Nei soggetti anziani con cirrosi, è di frequente riscontro la combinazione di una sarcopenia primaria (correlata all'invecchiamento) con una sarcopenia secondaria (correlata a malattie croniche). Questa forma mista di sarcopenia si associa, nei pazienti ospedalizzati, a una maggior probabilità di morte e a un maggior utilizzo di risorse.

Inattività fisica

L'inattività fisica e la sedentarietà sono particolarmente comuni nei pazienti con cirrosi e si associano a fragilità e sarcopenia ma anche a mortalità, soprattutto nei pazienti in lista di attesa per trapianto. Un certo numero di studi ha dimostrato che aumentando l'attività fisica in associazione al counseling nutrizionale si ottengono effetti benefici rispetto a funzione/massa muscolare e capacità funzionali.

Fattori ambientali e organizzativi

La ridotta disponibilità alimentare, dovuta a fattori sociali come povertà e isolamento, si associa a malattia epatica avanzata nei pazienti con steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Inoltre le difficoltà economiche riducono la possibilità di assistenza tramite caregiver, con conseguente minor monitoraggio e ridotta aderenza alle terapie (es. lattulosio per EE). Infine non è da sottovalutare il fatto che la complessità gestionale del paziente con cirrosi richiede tempi di visita adeguati e che non sempre vi è la possibilità di offrire un approccio multimodale e multidisciplinare che contempli la presenza di un medico esperto in Nutrizione Clinica e di un Dietista.

Valutazioni diagnostiche

Malnutrizione

Tutti i pazienti con cirrosi devono essere sottoposti a un precoce **screening della malnutrizione**. Diversi test di screening sono stati utilizzati. Tuttavia la loro utilità clinica risulta limitata dagli effetti della ritenzione idrica sul peso e di conseguenza sul BMI. **A oggi il test preferibile è rappresentato dal *Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool* (RFH-NPT), che prende in considerazione sia parametri metabolici che nutrizionali** ³. I pazienti vengono classificati in tre categorie di rischio nutrizionale (basso, moderato e alto) sulla base della combinazione di:

- 1) presenza di epatite acuta o necessità di supporto nutrizionale enterale;
- 2) BMI basso, calo ponderale o riduzione dell'intake;
- 3) presenza di un sovraccarico di liquidi che interferisce con la capacità di alimentarsi.

È importante sottolineare che il *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), uno degli screening suggeriti da ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), è inserito all'interno dell'RFH-NPT per i pazienti che non hanno un accumulo di liquidi (Fig. 2). È stato dimostrato che i pazienti riconosciuti ad alto rischio di malnutrizione, in base a questo test di screening, presentano esiti clinici peggiori, tra cui minor sopravvivenza, deterioramento della funzionalità epatica e peggior qualità di vita. Il miglioramento del punteggio durante il follow-up si associa invece a una maggior sopravvivenza ¹.

Nel paziente che risulta a rischio di malnutrizione deve essere effettuata una attenta valutazione nutrizionale, finalizzata a confermare la presenza di malnutrizione e definirne la severità. La valutazione della massa muscolare riveste un ruolo cardine nell'assessment nutrizionale. Ne è dimostrazione il fatto che ESPEN ha inserito tra i recenti criteri GLIM (*Global Leadership Initiative on*

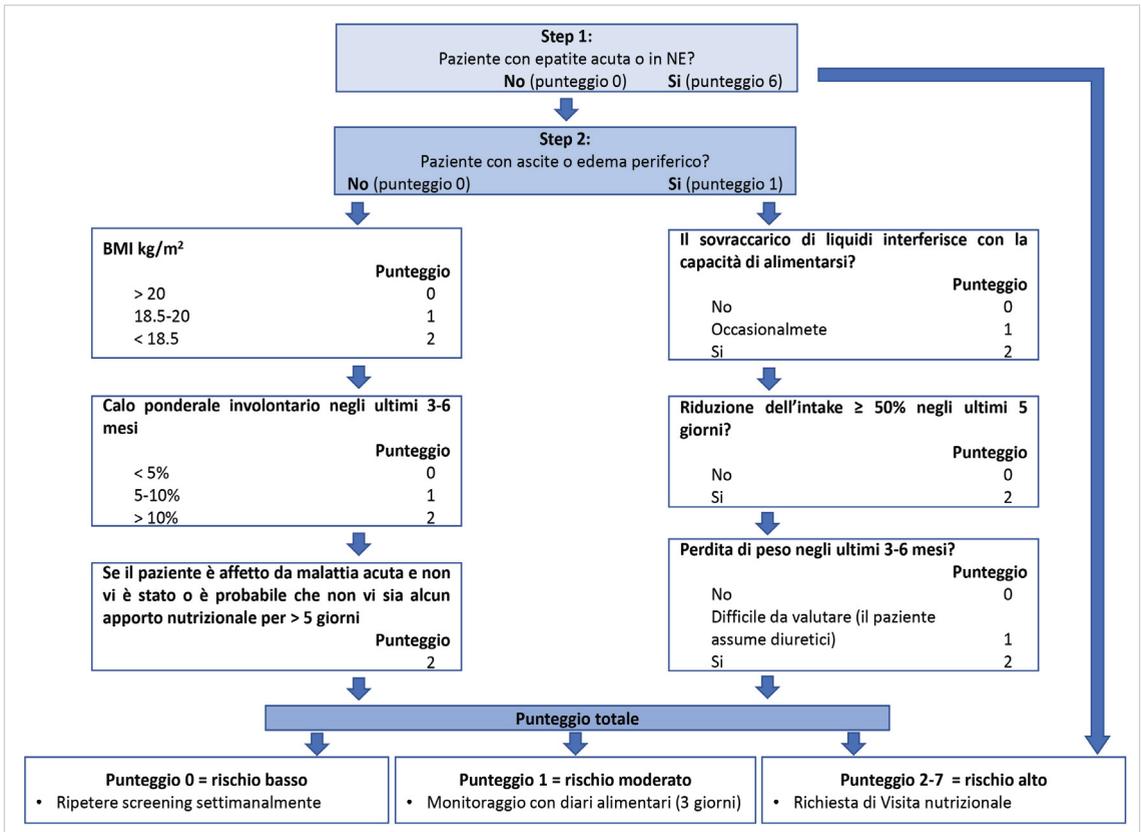


Figura 2.

Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT).

Malnutrition) per la diagnosi di malnutrizione anche la presenza di sarcopenia^{4,5}. Più precisamente la perdita di peso, un basso BMI e la riduzione della massa muscolare sono stati classificati come criteri fenotipici mentre la riduzione dell'assunzione/assimilazione di cibo e la presenza di malattia acuta/inflammatione sono stati inseriti tra i criteri eziologici. Per la diagnosi di malnutrizione è richiesta la combinazione di almeno un criterio fenotipico e di un criterio eziologico.

A completamento della valutazione dello stato nutrizionale trova indicazione la determinazione quantitativa dell'intake, peraltro anch'essa inserita tra i criteri eziologici GLIM. A tal fine

può essere utilizzato il **diario alimentare** per un periodo di 3 giorni. Questo strumento è preferibile al recall delle 24 ore stante i deficit di attenzione e memoria che si possono riscontrare in questi pazienti. Tramite il diario alimentare si possono ottenere altre importanti informazioni come la qualità degli alimenti assunti, l'eventuale utilizzo di supplementi nutrizionali orali, l'apporto di liquidi e sodio e infine il numero e l'orario dei pasti.

Sarcopenia e fragilità

Parallelamente alla valutazione della malnutrizione deve essere effettuata la valutazione della sarcopenia e della fragilità.

La tecnica di diagnostica per immagini come

la **tomografia computerizzata (TC) rappresenta il gold standard per la valutazione della massa muscolare**, ma il costo e l'esposizione alle radiazioni ionizzanti rendono improponibile l'uso routinario della TC per questo scopo. Tuttavia, quando la TC addominale viene eseguita per altri motivi clinici, come nei pazienti con carcinoma epatocellulare o per pianificazione chirurgica (es. trapianto, epatetomia) oppure nei pazienti in cui la valutazione della funzione muscolare non sia effettuabile (es. pazienti critici), allora questo tipo di esame può effettivamente essere preso in considerazione, ricorrendo a specifici software. La massa muscolare è convenzionalmente riportata come SMI, calcolando a livello di L3 l'area muscolare scheletrica totale (muscoli psoas, paraspinali e addominali) normalizzata all'altezza. La TC è l'unica metodica con specifici cut-off validati ($< 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nell'uomo e $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ nella donna) che altresì correlano con la mortalità durante il periodo di attesa per trapianto ⁶.

La valutazione della massa muscolare **mediante risonanza magnetica (RM)** fornisce le stesse informazioni della TC ma trattasi di una metodica più costosa e in genere meno disponibile.

Una metodica sicura, rapida, accessibile, ripetibile, applicabile anche al letto del malato e che richiede un addestramento minimo è rappresentato dalla BIA (*bioelectrical impedance analysis*). La valutazione della massa magra mediante BIA, inclusa la BIA segmentale, si correla discretamente alla massa muscolare e si associa a mortalità. Tuttavia i dati devono essere interpretati con cautela data l'instabilità dello stato idratativo di questi pazienti. La misurazione dell'angolo di fase ha comunque una buona affidabilità anche in presenza di ascite.

Altre metodiche di valutazione della massa muscolare, come la **DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry)** o le **misure antropometriche** (es. circonferenza muscolare del braccio o area muscolare del braccio) possono avere

limitazioni dovute alla ritenzione di liquidi in certi compartimenti corporei.

Infine, è possibile ricorrere all'**esame ecografico** del muscolo psoas. Tuttavia, questa metodica, benché sicura, rapida, accessibile e ripetibile, richiede una certa esperienza da parte dell'operatore e manca di standardizzazione.

La valutazione della quantità della massa muscolare dovrebbe essere integrata da misurazioni di tipo funzionale e di performance fisica, tra cui: handgrip (HG), velocità del cammino, SPPB (short physical performance battery) e test della sedia.

L'utilizzo dell'**handgrip** per la valutazione della forza muscolare è stato inserito tra i criteri diagnostici della sarcopenia per i pazienti con malattia epatica all'interno delle linee guida proposte da EASL (*European Association for the Study of Liver*) oltre che da ESPEN. L'**HG** è ritenuto uno strumento particolarmente utile in quanto misura rapida, validata ed economica, utilizzabile anche al letto del malato e che si correla con la mortalità ⁷.

È stato dimostrato che la forza muscolare si riduce più precocemente della massa muscolare, suggerendo quindi che possa essere una misura più sensibile dello stato di salute muscolare.

Alcune di queste misurazioni (handgrip, test della sedia e test dell'equilibrio) fanno parte del Liver Frailty Index (LFI), strumento finalizzato alla valutazione specifica della fragilità fisica nella cirrosi.

Tuttavia, per l'effettuazione di questi test è richiesta la partecipazione attiva da parte del paziente. Ciò può limitarne l'utilizzo in situazioni di grave scompenso o di malattia acuta. In questi casi possono essere di maggior utilità clinica le metodiche di valutazione della massa muscolare.

Più genericamente la misurazione della fragilità fisica può essere effettuata tramite la valutazione delle attività di vita quotidiana (*activities of daily living*, ADLs) o il *Karnofsky Performance Status* (KPS) mentre per la fragilità nella sua globalità multidimensionale si può ricorrere al

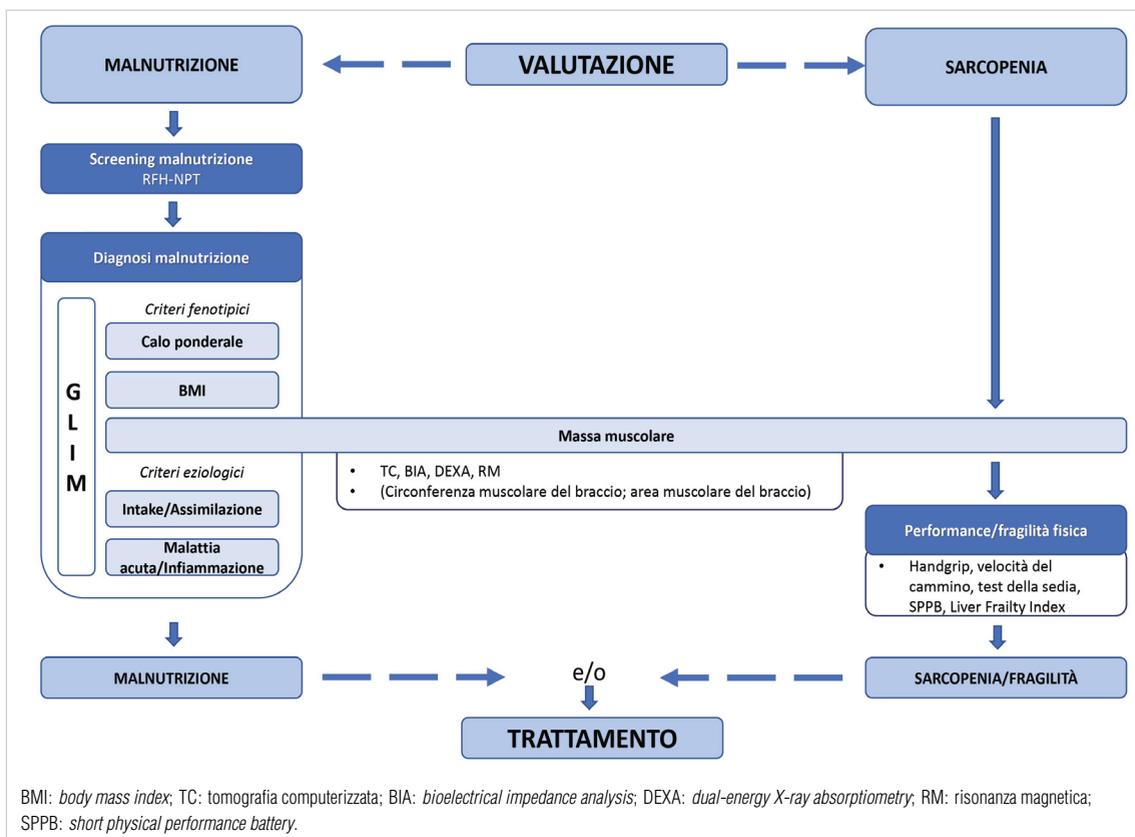


Figura 3.

Algoritmo di valutazione della malnutrizione e della sarcopenia/fragilità.

Clinical Frailty Scale (CFS). Comunque, a oggi non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di uno strumento di valutazione della fragilità rispetto a un altro, salvo considerare il contesto clinico d'applicazione.

Tutti i pazienti con cirrosi dovrebbero essere valutati per la presenza di malnutrizione, sarcopenia e fragilità sia alla prima visita che periodicamente durante il follow-up.

Nei pazienti con cirrosi compensata può essere sufficiente una rivalutazione annuale, mentre i pazienti con cirrosi scompensata o in trattamento nutrizionale possono beneficiare di una valutazione più frequente (ogni 2-3 mesi). Un possibile algoritmo pratico per la valutazio-

ne clinica di queste condizioni è rappresentato nella Figura 3.

Intervento nutrizionale

Uno degli elementi cardine di una prescrizione nutrizionale personalizzata è rappresentato dalla definizione del fabbisogno calorico. In genere il fabbisogno calorico di un paziente con cirrosi compensata non è superiore a quello di un individuo sano. Inoltre il paziente con malattia epatica cronica avanzata ha un ridotto livello di attività fisica e conseguentemente una minor spesa energetica. Tuttavia non deve essere dimenticato che il fabbisogno calorico

può essere aumentato in un sottogruppo di pazienti ipermetabolici (fino al 35% dei pazienti con cirrosi) e in quelli con complicanze acute o ascite refrattaria. Pertanto, la calorimetria indiretta per la determinazione della spesa energetica a riposo è fortemente raccomandata. In assenza di tale metodica si possono utilizzare equazioni predittive come quella di Harris-Benedict oppure quelle basate sul peso. **Le linee guida ESPEN raccomandano, nel soggetto non obeso (BMI < 30 kg/m²), un apporto calorico giornaliero di 30-35 Kcal/kg di peso attuale³. Tuttavia nei pazienti scompensati, con encefalopatia epatica e/o ascite refrattaria, il fabbisogno calorico giornaliero può superare anche le 35 kcal/kg di peso.**

Nei pazienti con ritenzione di liquidi, si dovrebbe far riferimento a un peso secco, che può essere stimato utilizzando valutazioni soggettive basate sul peso post-paracentesi oppure sottraendo una percentuale di peso in base alla quantità di ritenzione di liquidi (lieve, 5%; moderata, 10%; grave, 15%; più un ulteriore 5% in presenza di edema bilaterale sino alle ginocchia). Nei soggetti affetti da obesità, sebbene manchino dati precisi, vi è tendenza a rimodulare l'apporto di energia in funzione del BMI e considerare un peso di ideale di riferimento¹. Le raccomandazioni sull'apporto calorico vengono pertanto modificate a 25-35 kcal/kg/die per individui con BMI 30-40 kg/m² e 20-25 kcal/kg/die per individui con BMI ≥ 40 kg/m². In alternativa può essere proposta una moderata riduzione dell'assunzione calorica giornaliera di 500-800 kcal (comunque non meno del 70% dell'intake calorico abituale)⁸.

Tutte le linee guida sono concordi nel raccomandare un apporto proteico giornaliero da 1,2 a 1,5 g/kg di peso^{1,3,8}. Questi apporti sono sicuri, non peggiorano l'encefalopatia epatica e migliorano l'anabolismo proteico. Il maggior intake proteico deve essere garantito ai pazienti malnutriti e/o sarcopenici (compresi quelli con obesità sarcopenica). In presenza di obesità, anche nella definizione degli ap-

porti proteici, si suggerisce di fare riferimento al peso ideale¹.

Si consiglia di evitare periodi di digiuno prolungato (> 6 ore), suddividendo le calorie giornaliere in 3 pasti principali (colazione, pranzo e cena) e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e tarda sera)^{1,3,8}. Nonostante i primi dati a favore di uno spuntino serale a base di carboidrati per ridurre il catabolismo proteico associato al digiuno notturno, più recentemente è stato dimostrato che gli effetti benefici sul bilancio azotato e sul turnover proteico sono riscontrabili a prescindere dalla composizione e tipo di snack³.

Nei pazienti con ascite può essere considerata la liberalizzazione dall'eventuale trattamento con dieta iposodica (5 g/die di sale aggiunto) nel momento in cui, per scarsa palatabilità, si riscontra una riduzione dell'intake orale.

Deve essere incoraggiata l'assunzione di diverse fonti proteiche. In particolare, oltre alla carne, è consigliato il consumo di latticini e proteine vegetali, che secondo recenti dati di letteratura sembrano avere effetti favorevoli sull'encefalopatia epatica. Le proteine vegetali sono ricche in BCAA e possono esercitare un'azione benefica attraverso la rimozione di una mole di ammonio per ogni mole di BCAA. Viceversa le proteine animali sono ricche in aminoacidi aromatici che non essendo metabolizzati a livello muscolare possono peggiorare l'encefalopatia epatica attraverso l'incremento dei livelli di ammonio.

Nel caso di pazienti "intolleranti alle proteine" e che sviluppano EE in seguito all'assunzione di normali quantità di proteine di tipo misto possono essere indicate le proteine vegetali, supplementate per via orale con **0,25 g/kg/die di BCAA** per raggiungere il fabbisogno proteico. Una supplementazione orale a lungo termine con 0,25 g/kg/die di BCAA dovrebbe essere prescritta nei pazienti con cirrosi avanzata per ridurre gli eventi clinici e migliorare la qualità di vita³.

È importante comunque sottolineare che i pazienti cirrotici, per inappetenza e/o nausea,

spesso non sono in grado di raggiungere un'adeguata assunzione di proteine con l'alimentazione naturale. In questi casi, per conservare la massa muscolare, il ricorso a una supplementazione proteica rappresenta un metodo pratico che permette il raggiungimento del fabbisogno.

Gli aminoacidi ramificati, in particolare la leucina, esercitano una potente azione di stimolo sulla sintesi proteica muscolare.

Nei pazienti cirrotici la supplementazione orale con BCAA si è dimostrata efficace nel potenziare la via anabolica mTOR oltre a ridurre l'espressione della miostatina e i markers dell'autofagia ⁹.

Il trattamento con BCAA è in grado di migliorare anche alcuni parametri utilizzati per la valutazione della sarcopenia, soprattutto la circonferenza muscolare del braccio, oltre che HG e plica tricipitale ¹⁰.

È opportuno comunque sottolineare che la diversa efficacia della supplementazione con BCAA riscontrata nei vari studi può ragionevolmente essere ricondotta ad alcuni bias come l'ampia variabilità nella durata dell'intervento (3-14 mesi), le piccole dimensioni dei campioni (da 9 a 174 pazienti), la presenza di pazienti con albuminemia ≤ 3.5 g/dL, le differenze di somministrazione in termini di timing e dosi (12-30 g/die).

Una maggior efficacia sembra riscontrarsi quando la supplementazione di BCAA/leucina è associata al miglioramento di alcuni parametri metabolici oppure all'esercizio fisico.

Secondo un recente studio, solo i soggetti con miglioramento dei livelli sierici di albumina e della sensibilità al glucosio, dopo somministrazione di **BCAA**, presentano una riduzione dell'accumulo intramuscolare di tessuto adiposo e la preservazione della massa muscolare (valutata come SMI) ¹¹.

Invece, Roman et al. hanno riscontrato un aumento della circonferenza della parte inferiore della coscia quando la somministrazione di 10 g/die **leucina** è stata associata a un periodo di 12 settimane di allenamento aerobico di

intensità moderata, a conferma di una possibile resistenza anabolica muscolare ¹².

Il miglioramento della sarcopenia attraverso l'esercizio fisico potrebbe essere spiegato dalla stimolazione della via mTOR, dall'inibizione dell'apoptosi muscolare attraverso la diminuzione dei livelli locali di TNF- α , dalla stimolazione della capacità ossidativa mitocondriale e dall'aumento del flusso sanguigno al muscolo ¹³.

Effetti benefici sulla sarcopenia si sono osservati, oltre che con la leucina, anche con un suo metabolita, il **β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)**. Dal momento che la maggior parte dell'HMB è sintetizzata nel fegato a partire dalla leucina e che l'attivazione dell'ossidazione della leucina nel muscolo scheletrico provoca una diminuzione dei suoi livelli circolanti, un deficit di HMB è sicuramente ipotizzabile nella cirrosi. Si presume che HMB possieda un profilo terapeutico più favorevole rispetto alla leucina, in particolare necessità di dosi inferiori per la sintesi proteica muscolare ed emivita più lunga. Secondo un recente studio, la supplementazione orale con 3 g/die di HMB per 12 settimane si è dimostrata efficace nel migliorare la performance fisica (test della sedia, *six-minute walk test*), la massa muscolare (valutazione ecografica a livello del muscolo quadricipite) e la fragilità fisica (LFI) ¹⁴.

È importante indagare sulla presenza di deficit di micronutrienti (soprattutto vitamine idro- e liposolubili e zinco) e, come in ogni altra condizione patologica, supplementare in presenza di carenze documentate o sospettate clinicamente ³.

Una supplementazione orale con Vit. D deve essere effettuata in presenza di livelli sierici < 20 ng/ml ⁸. In ogni caso la carenza di **vitamina D** costituisce un fattore predittivo indipendente di sarcopenia e si rapporta con la severità della malattia epatica e la mortalità. La supplementazione con questa vitamina è in grado di migliorare la sarcopenia nella popolazione geriatrica trattata con leucina. Ciò sembra correlarsi alla regolazione della proli-

ferazione e differenziazione dei mioblasti attraverso i recettori della vitamina D espressi nelle fibre muscolari. Secondo un recente studio, la supplementazione con vitamina D (2000 UI di Vit. D3 al giorno) per 12 mesi in pazienti con cirrosi scompensata già in trattamento con BCAA rappresenta una sicura opzione terapeutica per prevenire e migliorare la perdita di massa muscolare (valutata come SMI) e la forza muscolare (valutata tramite HG)¹⁵.

Il deficit di **zinco** è di comune riscontro nei pazienti con cirrosi in seguito a riduzione dell'intake, malassorbimento e aumentata escrezione urinaria dovuta al frequente utilizzo di diuretici. Questo micronutriente agisce a livello epatico e muscolare come cofattore di processi enzimatici deputati all'eliminazione dell'ammonio. La supplementazione di zinco si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di ammonio, aumentare la performance nei test psicometrici (nella EE di grado lieve) e infine migliorare la disgeusia e indirettamente intake e stato nutrizionale^{3,16,17}.

Nei pazienti che non sono in grado di raggiungere i fabbisogni con l'alimentazione orale, nonostante i supplementi nutrizionali orali, può essere considerata la nutrizione enterale (NE) tramite sondino naso-gastrico (effettuando uno stretto monitoraggio per il rischio di sanguinamento in caso di recente chiusura di varici esofagee). La nutrizione parenterale invece deve essere riservata ai pazienti intolleranti alla NE e con intake orale inadeguato.

Nella Figura 4 viene riassunto l'intervento nutrizionale nel paziente con cirrosi.

Disbiosi e probiotici

L'intestino, nella sua funzione di barriera, influisce sull'intero organismo controllando il passaggio di sostanze tossiche, allergeni e microrganismi patogeni verso la circolazione sistemica. Un primo tipo di barriera, fisica e biologica, è rappresentato dallo strato mucoso, con la maggior parte dei batteri nella parte più esterna, mentre più internamente si

riscontrano i peptidi ad azione antimicrobica secreti dalle cellule di Paneth, responsabili dell'immunità intestinale innata. Una seconda barriera, di tipo fisico, è rappresentata dalle cellule epiteliali intestinali, saldamente unite tra loro tramite le giunzioni serrate. Infine, nella sottostante lamina propria, è riconoscibile una terza barriera, di tipo biologico, costituita da macrofagi e linfociti B e T.

L'esistenza di un asse intestino-fegato permette di comprendere meglio la fisiopatologia della cirrosi ma anche della sarcopenia.

Nel paziente con cirrosi si riscontra frequentemente **disbiosi, una condizione caratterizzata da riduzione della diversità del microbiota dovuta a diminuzione delle specie e del numero di batteri, con conseguente compromissione dell'integrità della barriera intestinale.**

Una caratteristica comune ai pazienti con cirrosi è la riduzione delle specie batteriche benefiche autoctone (es. *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae* e *Clostridiales Incertae Sedis XIV*) e/o l'aumento delle specie patogene (es. *Enterobacteriaceae* e *Bacteroidaceae*). È dimostrato che la severità della disbiosi si correla con la progressione della malattia epatica.

Evidenze sempre più consistenti sottolineano l'importanza della disbiosi come principale trigger patogenetico dell'aumentata permeabilità intestinale e della relativa traslocazione batterica nello sviluppo e progressione della malattia epatica cronica.

L'aumentata permeabilità intestinale si associa a infiammazione cronica, responsabile di un marcato incremento dei livelli sierici e muscolari di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α , IL-1 e IL-6, responsabili di un aumento del REE, malnutrizione calorico-proteica e atrofia muscolare per stimolo dell'autofagia e dell'ipermetabolismo proteico. L'infiammazione inibisce anche l'asse ipotalamo-ipofisario determinando nei cirrotici maschi una riduzione del testosterone circolante, ormone anabolico a livello muscolare.

INTERVENTO NUTRIZIONALE

Calorie: se possibile utilizzare calorimetria indiretta. In alternativa 30-35 Kcal/kg/die considerando un peso secco. Nel paziente obeso (riferendosi a un peso ideale) 25-35 kcal/kg/die se BMI 30-40 kg/m² e 20-25 kcal/kg/die se BMI \geq 40 kg/m²
 OPPURE riduzione dell'assunzione calorica giornaliera di 500-800 kcal.

Proteine: 1,2-1,5 g/kg/die (nel paziente obeso considerare un peso ideale).

Timing: suddividere le calorie giornaliere in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattina, pomeriggio e tarda sera).

Incoraggiare il consumo di proteine di origine vegetale e da latticini.

Nei pazienti «intolleranti alle proteine» o non in grado di raggiungere il fabbisogno proteico: supplementazione orale con 0,25 g/kg/die di BCAA.

Nella prevenzione e trattamento della sarcopenia: BCAA, leucina, HMB.

Supplementazione di micronutrienti (in particolare Vit. D e zinco) in presenza di carenze documentate o sospettate clinicamente.

BMI: body mass index; BCAA: branched chain amino acids; HMB: β -hydroxy- β -methylbutyrate

Figura 4.

Intervento nutrizionale in sintesi.

Nella malattia epatica avanzata, anche l'iperensione portale può contribuire a un aumento della permeabilità intestinale e di conseguenza, attraverso l'incremento della traslocazione batterica, danneggiare ulteriormente la funzione epatica.

La progressiva disfunzione epatica comporta una riduzione della sintesi di IGF-1, un ormone responsabile degli effetti anabolici muscolari dell'ormone della crescita (*growth hormone*, GH). Inoltre nelle fasi avanzate della malattia epatica cronica si osserva anche a una riduzione dei depositi di glicogeno e di conseguenza un'aumentata ossidazione di BCAA per la produzione di energia durante la fase di digiuno. L'ossidazione di BCAA è sostenuta anche dalla detossificazione dell'ammonio.

Tra le cause dell'iperammoniemia riscontrabile nel paziente con cirrosi, oltre agli shunt

porto-sistemici e la ridotta ureagenesi, si può considerare anche la presenza intestinale di alcuni batteri, come lo *Streptococcus salivarius*, in grado di decomporre l'urea in ammonio. **È stato dimostrato che l'iperammoniemia può essere responsabile di sarcopenia attraverso l'incremento dell'espressione della miostatina, ad azione inibente sulla proliferazione e differenziazione delle cellule muscolari.** Gli effetti dell'iperammoniemia sul muscolo sono attribuibili anche a disfunzioni ribosomiali e mitocondriali.

La presenza di disbiosi comporta inoltre una minor produzione di acidi grassi a catena corta (*short-chain fatty acids*, SCFA) quali butirrato, propionato e acetato. Il butirrato rappresenta la più importante fonte energetica per le cellule dell'epitelio intestinale. Inoltre esercita sulla muscolatura sche-

La disbiosi può associarsi anche a disfunzione ossidativa, per ridotta sintesi batterica di glicina, precursore del glutatone¹⁸.

Le correlazioni tra disbiosi, cirrosi e sarcopenia sono schematicamente riassunte in Figura 5.

I probiotici in diversi contesti hanno dimostrato la capacità di correggere la disbiosi intestinale, aumentare la produzione di SCFA, ridurre l'aumentata permeabilità della barriera intestinale e l'infiammazione sistemica. Tutto ciò costituisce la base scientifica per l'utilizzo dei probiotici nel trattamento della malattia epatica cronica¹⁹.

Secondo una recente metanalisi di studi randomizzati controllati, l'utilizzo di probiotici è efficace nel trattamento dell'encefalopatia epatica minima (al pari di rifaximina, lattulosio e L-ornitina-L aspartato) e nella prevenzione dell'encefalopatia epatica conclamata. I probiotici, inoltre, sono in grado di abbassare i livelli di ammoniemia più del lattulosio e il loro utilizzo non si accompagna allo sviluppo di significativi effetti collaterali. L'aggiunta di lattulosio ai probiotici può aumentare paradossalmente i livelli di ammonio nel sangue e non sembra influire in maniera determinante sull'efficacia del trattamento. Non vi è alcun effetto dei probiotici sulla mortalità²⁰.

Alcuni studi hanno dimostrato un significativo miglioramento nel profilo del microbiota intestinale dopo somministrazione di probiotici nel paziente affetto da cirrosi: aumento in proporzione di batteri benefici (es. *Lachnospiracea* e *Clostridia XIV*) e riduzione di specie dannose (es. *Enterococcus* e *Enterobacteriaceae*)¹⁹.

La somministrazione di probiotici si è dimostrata efficace anche nel migliorare in maniera significativa le funzioni cognitive, la velocità del cammino e la risposta infiammatori²¹.

È importante comunque sottolineare che gli effetti dei probiotici su alcuni indicatori come permeabilità intestinale, traslocazione batterica e infiammazione sistemica risultano variabili da uno studio all'altro. Ciò è ragionevolmente da attribuire all'utilizzo di diverse associazioni di ceppi batterici, con differenti ricadute su

questi biomarcatori. Sono assolutamente necessari studi comparativi per poter selezionare e utilizzare nella pratica clinica quotidiana specie batteriche e relative combinazioni di dimostrata efficacia¹⁹. Secondo una recente review di studi preclinici e clinici sulla sarcopenia età-correlata, i probiotici che dimostrano la maggior capacità di miglioramento su massa e funzione muscolare, modificando la composizione della comunità microbica, sono rappresentati dai ceppi di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*²².

Conclusioni

Malnutrizione, sarcopenia e fragilità sono di frequente riscontro nella malattia epatica cronica. Tutti i pazienti con cirrosi dovrebbero essere valutati sin dalla prima visita e poi successivamente nel follow-up attraverso strumenti standardizzati di screening e diagnosi. L'intervento nutrizionale deve garantire un intake calorico-proteico ottimale, definito sulla base di stato nutrizionale, presenza di sarcopenia, severità di malattia epatica e relative complicanze.

La patogenesi multifattoriale della sarcopenia permette di individuare diversi possibili bersagli terapeutici della terapia nutrizionale. Attraverso la supplementazione orale di alcuni nutrienti, come BCAA, leucina e HMB, con target rappresentato dalle alterazioni metaboliche che contribuiscono allo sviluppo della sarcopenia, è possibile ottenere effetti favorevoli sulla massa muscolare. Inoltre sembrano contribuire al miglioramento del metabolismo proteico muscolare anche alcuni micronutrienti, in particolare Vit. D e zinco. Un'ulteriore strategia d'intervento potrebbe essere rappresentata dai probiotici, utili nell'encefalopatia epatica ma anche potenzialmente in grado di contrastare la sarcopenia attraverso una riduzione dell'ammoniemia e dell'infiammazione sistemica a seguito della modulazione del microbiota intestinale.

Bibliografia

- 1 Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611-1644.
- 2 Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, et al. Association between liver transplant waitlist mortality and frailty based on body mass index. *JAMA Surg* 2019;154:1103-1109.
- 3 Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-3562.
- 4 Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9.
- 5 Barazzoni R, Gordon LJ, Correia MITD, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clin Nutr* 2022;41:1425-1433.
- 6 Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, et al. A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation. *Hepatology* 2019;70:1816-1829.
- 7 Sinclair M, Chapman B, Hoermann R, et al. Handgrip strength adds more prognostic value to the model for end-stage liver disease score than imaging based measures of muscle mass in men with cirrhosis. *Liver Transpl* 2019;25:1480-1487.
- 8 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-193.
- 9 Tsien, C, Davuluri, G, Singh, D, et al. Metabolic and molecular responses to leucine enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:2018-2029.
- 10 Hey P, Gow P, Testro AG. Nutraceuticals for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease. *Clin Nutr ESPEN* 2021;41:13-22.
- 11 Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018;53:427-437.
- 12 Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1966-1975.
- 13 Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: translating evidence and experience to practice. *J Hepatol* 2018;69:1164-1177.
- 14 Lattanzi B, Bruni A, Di Cola S, et al. The effects of 12-week beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in patients with liver cirrhosis: results from a randomized controlled single-blind pilot study. *Nutrients* 2021;13:2296.
- 15 Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle volume and strength in patients with decompensated liver cirrhosis undergoing branched chain amino acids supplementation: a prospective, randomized, controlled pilot trial. *Nutrients* 2021;13:1874.
- 16 Shen YC, Chang YH, Fang CJ, et al. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2019;18:34.
- 17 Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double blind trial. *Nutrition* 2014;30:1409-1414.
- 18 Nishikawa H, Enomoto H, Nishiguchi S, et al. Liver cirrhosis and sarcopenia from the viewpoint of dysbiosis. *Int J Mol Sci* 2020;21:1-22.
- 19 Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, et al. Probiotics in hepatology: an update. *World J Hepatol* 2021;13:1154-1166.
- 20 Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:800-812.
- 21 Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a multistrain probiotic on cognitive function and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Hepatol Commun* 2019;3:632-645.
- 22 Liu C, Cheung, WH Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12:1393-1407.

Finito di stampare nel mese di settembre 2022
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

