

Problemi nutrizionali nella cirrosi epatica

**Mariateresa Nardi
Lorenza Caregaro**

Servizio di Dietetica
e Nutrizione Clinica
Università degli Studi di Padova

Il Mmg ha un ruolo centrale nella gestione delle problematiche nutrizionali del malato con cirrosi epatica e può incoraggiare il paziente a seguire una dieta equilibrata, sfatando false credenze che possono concorrere nella genesi della malnutrizione. La valutazione dello stato nutrizionale e il monitoraggio deve tenere conto della presenza di complicanze, in particolare encefalopatia e ascite, che condizionano l'intervento nutrizionale e la valutazione di eventuali patologie associate

La malnutrizione rappresenta un problema clinico rilevante in corso di cirrosi epatica. Nelle fasi iniziali della malattia la prevalenza di sovrappeso e obesità è elevata e riflette la prevalenza dell'eccesso ponderale nella popolazione generale (figura 1). Con l'aggravarsi della patologia epatica e l'insorgenza delle complicanze, sovrappeso e obesità diventano meno frequenti, mentre predominano i quadri di malnutrizione proteico-calorica, associata a multiple carenze vitaminico-minerali. La cachessia che ac-

compagna la cirrosi spesso evolve rapidamente e insidiosamente, mascherata dagli edemi e dall'ascite.

Epidemiologia

La prevalenza di malnutrizione proteico-energetica nella cirrosi epatica è difficile da definire con accuratezza, perché la maggior parte dei parametri utilizzati nella diagnostica clinica sono influenzati dalle alterazioni della funzione epatica e dalla ritenzione idrosalina. La prevalenza riportata nei vari studi clinici è infatti molto variabile, compresa tra il 30% e il 90%.

La malnutrizione è correlata alla gravità della malattia più che alla sua

eziologia e ha caratteristiche differenti nei maschi e nelle femmine.

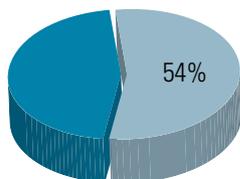
Nelle femmine prevale la deplezione della massa grassa e la perdita di massa muscolare si rende evidente solo nelle fasi più avanzate di malattia. Nei maschi, invece, è prevalente fin dall'inizio la deplezione del compartimento muscolare (figura 2). Le differenze sono probabilmente correlate alla diversa composizione corporea (maggiore componente adiposa nelle femmine), oltre che alle diverse alterazioni ormonali nei due sessi.

Uno studio recente ha rilevato che la deplezione del compartimento proteico dell'organismo, valutato mediante la tecnica dell'attivazione neu-

Figura 1

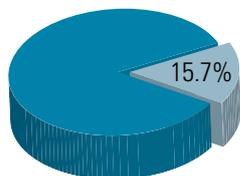
Prevalenza di sovrappeso e obesità nella cirrosi epatica

Cirrotici senza ascite (n=126)



■ Pazienti sovrappeso e obesi

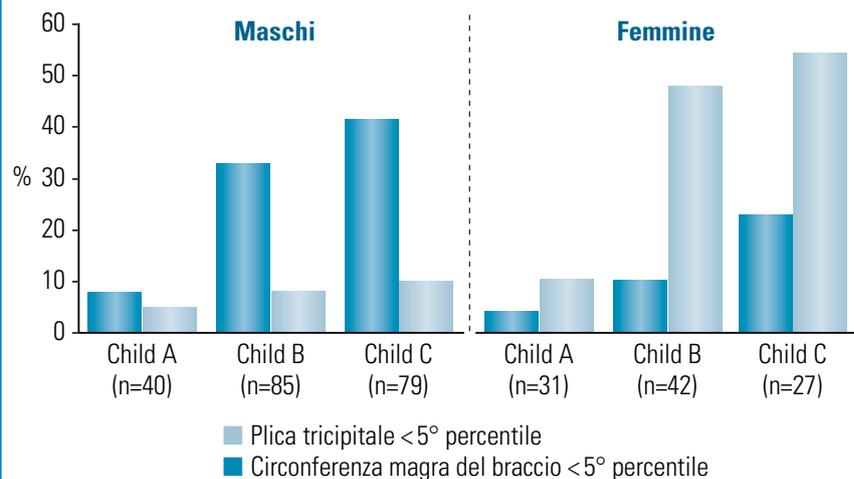
Cirrotici ascitici (n=175)



Mod da Caregaro L et al.
Nutr Clin Metabol 1999; 13: 232-40.

Figura 2

Prevalenza di malnutrizione nella cirrosi epatica in rapporto alla gravità dell'epatopatia*



* Valutata mediante il punteggio di Child

Mod da Caregaro L et al. Am J Clin Nutr 1996; 63: 602-9.

Tabella 1

Patogenesi della malnutrizione nella cirrosi epatica

Riduzione degli introiti a causa di:

- Anoressia
- Nausea
- Sazietà precoce (per ascite, alterazioni della motilità gastroenterica, overgrowth batterico)
- Alterazioni del gusto (da carenza di zinco e magnesio)
- Prescrizione di diete inappetibili o monotone
- Fattori socio-economici
- Patologie associate

Alterazioni metaboliche:

- Ipermetabolismo (15-34%)
- Ipercatabolismo
- Alterazioni del metabolismo dei carboidrati:
 - resistenza insulinica
 - alterato metabolismo non ossidativo del glucosio
 - ↓ glicogenosintesi
- Ipersensibilità al digiuno:
 - ↑ gluconeogenesi (a livello muscolare) e ↑ lipolisi
- Alterato metabolismo di vitamine minerali

Malassorbimento a causa di:

- Ridotta produzione di acidi biliari (colestasi)
- Farmaci (neomicina, colestiramina)

tronica, è evidente già nelle fasi iniziali della cirrosi (classe A di Child), peggiora con il progredire della malattia ed è prevalente nei maschi rispetto alle femmine.

La malnutrizione proteico-energetica si associa frequentemente a carenze di micronutrienti (vitamine e minerali). I deficit più comuni sono quelli che riguardano le vitamine idrosolubili (in particolare tiamina e folati) nella cirrosi alcolica e le vitamine liposolubili nelle forme colestatiche. Tuttavia, negli stadi più avanzati di malattia si riscontrano frequentemente carenze combinate di vitamine idro e liposolubili, indipendentemente dall'eziologia dell'epatopatia. Altrettanto frequenti sono le carenze di zinco, selenio e magnesio.

Patogenesi

La patogenesi della malnutrizione in corso di cirrosi epatica è multifattoriale (tabella 1). Le principali cause sono la riduzione degli introiti alimentari e le alterazioni metaboliche caratteristiche della malattia, a cui si aggiunge il malassorbimento nelle forme colestatiche (cirrosi biliare e colangite sclerosante). Nella cirrosi epatica, come in altre patologie croniche (tumori, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza cardiaca), è rilevabile uno stato di microinfiammazione sistemica, caratterizzato da aumentati livelli plasmatici di citochine infiammatorie, che potrebbe concorrere nella patogenesi delle alterazioni metaboliche, dell'anoressia e del catabolismo muscolare.

Impatto sull'outcome

La malnutrizione proteico-energetica è associata a un aumento della morbilità e della mortalità.

I soggetti malnutriti hanno un rischio più elevato di sviluppare varie complicanze dell'epatopatia (ascite, encefalopatia, emorragie digestive e sindrome epato-renale). In alcuni studi, inoltre, è stato riscontrato un aumentato rischio chirurgico (maggiore numero di complicanze postoperatorie, più lunga ospedalizzazione, più alta mortalità), soprattutto dopo tra-

pianto di fegato. Anche l'obesità grave è un fattore di rischio chirurgico. I soggetti con BMI >35 kg/m² hanno una mortalità più elevata dopo trapianto di fegato.

Diagnosi clinica

Nonostante sia da tempo riconosciuto l'impatto negativo della malnutrizione su morbilità e mortalità, nella pratica clinica la malnutrizione viene sottovalutata, diagnosticata tardivamente e spesso non trattata.

Purtroppo, la maggior parte dei tradizionali parametri di valutazione dello stato nutrizionale non è attendibile nella cirrosi epatica. I livelli plasmatici delle sieroproteine si riducono in relazione al deteriorarsi della capacità protidosintetica del fegato, oltre che per la malnutrizione. La conta linfocitaria è influenzata dalla malattia epatica e dalle sue complicanze (alterazioni immunitarie, splenomegalia, ecc). Infine, sia i parametri antropometrici (peso corporeo, BMI, perdita di peso) sia i dati di composizione corporea derivati dalla bioimpedenziometria sono inficiati dalla ritenzione idrosalina.

Poiché l'accumulo di liquidi nel cirrotico è localizzato all'addome e agli arti inferiori e solo raramente interessa gli arti superiori, la plicometria tricpitale associata alla misurazione della circonferenza del braccio consente una valutazione abbastanza attendibile della massa grassa e della massa muscolare. La diagnosi di malnutrizione basata sulla plicometria tricpitale sottostima comunque la malnutrizione, perché non viene considerato il contenuto proteico viscerale.

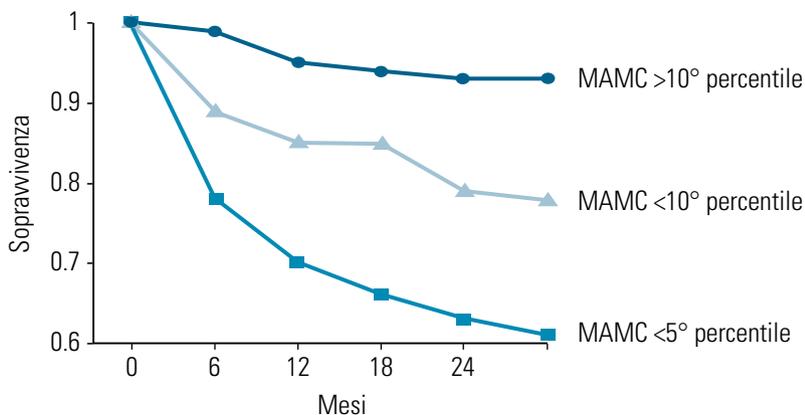
Le limitazioni delle varie tecniche e dei tradizionali parametri utilizzati non possono e non devono giustificare, tuttavia, la scarsa attenzione per la malnutrizione.

Una valutazione clinica soggettiva dello stato nutrizionale, che include un accurato esame obiettivo, un'anamnesi focalizzata sulla sintomatologia gastroenterica (anoressia, nausea, diarrea, ecc) e la valutazione degli introiti alimentari, rimane uno strumento valido e utilizzabile in qualsiasi setting clinico.

La misurazione della circonferenza magra del braccio (o dell'area magra del braccio) mediante plicometria e la misurazione della forza muscolare mediante dinamometria (hand-grip strength) rappresentano ulteriori strumenti a disposizione per valutare e monitorare la massa muscolare e la funzione muscolare. Tra i vari parametri clinici, i più importanti sono quelli che esplorano la massa muscolare. Nella cirrosi epatica, infatti, la perdita di massa muscolare è strettamente correlata alle complicanze e alla mortalità. La circonferenza magra del braccio e la forza muscolare sono risultati predittori indipendenti della mortalità (figura 3).

Figura 3

Sopravvivenza in rapporto alla deplezione della massa muscolare nella cirrosi epatica*



* Nostra casistica di 212 cirrotici seguiti con follow-up di due anni

MAMC = circonferenza magra del braccio

p<0.001 a 6, 12 e 24 mesi tra pazienti con MAMC <5° e <10° percentile e pazienti con MAMC >10° percentile

Mod da Alberino F et al. Nutrition 2001; 17: 445-50.

Alla malnutrizione proteico-calorica si associano frequentemente carenze di micronutrienti, che è necessario monitorare soprattutto nelle forme più avanzate della malattia e nelle epatopatie colestatiche (cirrosi biliare e colangiti sclerosanti), tenendo in considerazione che per alcuni micronutrienti il dosaggio plasmatico non è in grado di rilevare uno stato di carenza a livello tissutale.

La valutazione dello stato nutrizionale e il suo periodico monitoraggio nel corso della malattia devono essere integrati nell'ambito di una valutazione complessiva del paziente, che indaghi sulla presenza di complicanze come l'encefalopatia e l'ascite, che condizionano l'intervento nutriziona-

le. Altrettanto importante è la valutazione di eventuali patologie associate (diabete, obesità, insufficienza renale, epatocarcinoma, ecc), della prognosi e delle prospettive terapeutiche (trapianto di fegato, in particolare).

■ Percorso nutrizionale

Il cardine per la prevenzione e il trattamento della malnutrizione in corso di cirrosi epatica (tabella 2) è rappresentato dal counselling dietetico.

Già nelle fasi iniziali della malattia il cirrotico deve essere incoraggiato a seguire un'alimentazione equilibrata e varia, senza restrizioni non giustificate.

L'abolizione dell'alcol rappresenta

Tabella 2

Percorso nutrizionale nella cirrosi epatica

- Regolare monitoraggio dello stato nutrizionale
- Counselling dietetico:
 - abolizione dell'alcol
 - dieta adeguata e varia, evitando restrizioni non giustificate
 - frazionamento dei pasti, spuntino serale
- Supplementazioni con tiamina, folati, calcio e vitamina D₃, vitamina A, vitamina E, zinco, magnesio, BCAA, ecc (secondo specifiche esigenze)
- Integratori orali (formule polimeriche, preferibilmente ipercaloriche/iperproteiche)
- Nutrizione artificiale (enterale prima scelta)

l'unica restrizione necessaria in tutte le epatopatie.

Il frazionamento dei pasti e soprattutto l'inserimento di uno spuntino serale che riduca il periodo di digiuno notturno rappresentano strategie per migliorare il metabolismo azotato e contenere la perdita di massa magra, contrastando le alterazioni metaboliche caratteristiche della malattia. A causa della deplezione del glicogeno epatico, il cirrotico già dopo otto ore di digiuno presenta il pattern metabolico di un soggetto normale a digiuno da 72 ore, con attivazione della gluconeogenesi e della lipolisi.

Quando il counselling dietetico non è sufficiente ad assicurare un adeguato apporto calorico e proteico, vi è l'indicazione all'uso di integratori orali sotto forma di formule polimeriche. Il loro utilizzo si è mostrato in grado di migliorare lo stato nutrizionale e favorire la ritenzione di azoto.

La scelta del tipo di formula sarà basata sulla valutazione dell'intake calorico/proteico del singolo soggetto e dei suoi fabbisogni. Per favorire la compliance, gli integratori devono essere proposti come terapia, fornendo adeguate informazioni sulle modalità di assunzione (lontano dai pasti, a piccoli sorsi), sui possibili effetti collaterali e sulla durata del trattamento.

La nutrizione artificiale si rende necessaria nei soggetti malnutriti che non sono in grado di alimentarsi adeguatamente per os. Le principali indicazioni sono le complicanze gravi (peritonite batterica spontanea, encefalopatia epatica di grado III-IV, emorragie digestive), il perioperatorio di interventi di chirurgia addominale maggiore (trapianto di fegato, resezioni epatiche, ecc) e la malnutrizione grave.

La nutrizione enterale rappresenta la prima scelta; rispetto alla nutrizione parenterale con catetere venoso centrale, è gravata da complicanze meno gravi, ha costi inferiori ed è più facile da gestire. Non è controindicata nel caso di varici esofagee; è comunque opportuno verificare endoscopicamente la presenza e le caratteristiche delle varici prima del posizionamento del sondino (eventuale posizionamento endoscopico).

La nutrizione parenterale con catetere venoso centrale dovrebbe essere riservata ai casi di intestino non funzionante (peritonite batterica spontanea, ileo paralitico); il rischio di infezioni da catetere è elevato, dato lo stato di immunocompromissione che caratterizza le fasi più avanzate della cirrosi. Quando è indispensabile, va limitata al più breve tempo possibile, con via dedicata alla nutrizione e gestione rigorosamente asettica della linea di infusione.

La nutrizione parenterale periferica può essere utilizzata quando è necessario integrare per brevi periodi un'alimentazione orale inadeguata.

■ Fabbisogni nutrizionali

► Apporto energetico

Le attuali linee guida per il trattamento della malnutrizione nella cirrosi epatica raccomandano un apporto energetico medio di 35-40 kcal/die (tabella 3). Il target energetico va raggiunto gradualmente, soprattutto nei soggetti gravemente malnutriti e in quelli che non si alimentano da più giorni. Va tenuto in considerazione, tuttavia, che la spesa energetica può essere molto variabile, non solo nei soggetti con complicanze acute, ma anche nei cirrotici stabili. Accanto a soggetti normometabolici (la maggioranza), ne esiste una certa percentuale di ipermetabolici e di ipometabolici.

► Apporto proteico

La dieta ipoproteica ha rappresentato per oltre 40 anni uno dei cardini nel trattamento dell'encefalopatia epatica, anche se gli studi su cui poggiava erano osservazioni aneddotiche o studi non controllati condotti su casistiche molto ristrette. Acquisizioni successive, tuttavia, dimostravano che il fabbisogno proteico del cirrotico è elevato e che la maggior parte dei cirrotici tollera un apporto proteico normale o elevato senza rischi per l'encefalopatia. In alcuni studi è stato rilevato, inoltre, che nei soggetti malnutriti un'integrazione proteica può avere effetti positivi non soltanto sullo stato nutrizionale e sulla funzione epatica, ma anche sull'encefalopatia. Sulla base di tali osservazioni, già alla fine degli anni '90 diverse società scientifiche, inclusa la Società Europea di Nutrizione Parenterale ed Enterale, raccomandavano un apporto proteico elevato nella cirrosi epatica (1.2-1.5 g/kg/die), limitando la restrizione proteica agli episodi di encefalopatia episodica, che non rispondono al trattamento convenzionale. L'encefalopatia episodica riconosce uno o più fattori scatenanti (emorragia digestiva, stipsi, infezione, disionia, eccessivo dosaggio di diuretici); nella maggior parte dei casi la sintomatologia neurologica risponde al trattamento dell'evento precipitante, associato al trattamento specifico per

l'encefalopatia (disaccaridi, antibiotici, solfato di zinco, ecc). In tal caso la restrizione proteica non è necessaria. Nei pazienti con encefalopatia moderata o severa che non rispondono a tali provvedimenti può essere attuata una temporanea e moderata restrizione proteica, che non deve scendere al di sotto di 0.5 g/kg/die. Per evitare gli effetti negativi del catabolismo sullo stato nutrizionale e sul pattern aminoacidico plasmatico, la restrizione proteica va limitata a pochi giorni, con successivo graduale ripristino di un adeguato apporto proteico. La somministrazione parenterale di soluzioni arricchite di aminoacidi a catena ramificata (BCAA) consente di fornire un apporto azotato anche ai soggetti che non sono in grado di alimentarsi per os e riduce i tempi di risoluzione del quadro neurologico.

Le attuali indicazioni a una temporanea restrizione proteica in corso di encefalopatia episodica moderata o grave potrebbero cambiare in futuro. Infatti, un recente trial clinico randomizzato, condotto in pazienti ospedalizzati per encefalopatia episodica, non ha evidenziato alcuna differenza nell'evoluzione dell'encefalopatia tra i cirrotici sottoposti a temporanea restrizione dell'apporto proteico e quelli cui è stato fornito fin dall'inizio un apporto proteico di 1.2 g/kg/die. Se tali risultati verranno confermati, potrebbe cadere anche l'unica indicazione alla restri-

Tabella 3

Apporti raccomandati nella cirrosi epatica

Calorie	25-40 kcal/kg/die	
Proteine	1.2-1.5 g/kg/die	
	Encefalopatia episodica	<ul style="list-style-type: none"> • Restrizione proteica moderata (0.5 g/kg/die*) nei casi che non rispondono al trattamento convenzionale dell'encefalopatia (associato al trattamento dell'evento precipitante) • Limitata al più breve tempo possibile (48 ore) • Infusione ev di soluzioni arricchite di BCAA • Graduato ripristino di un adeguato apporto proteico (1.2-1.5 g/kg/die*)
	Encefalopatia ricorrente o persistente	<ul style="list-style-type: none"> • 1.2-1.5 g/kg/die*, associata ad adeguato apporto energetico • Selezione delle fonti proteiche, privilegiando le fonti casearie e vegetali • BCAA (0.25 g/kg/die) nei soggetti che non tollerano un adeguato apporto proteico da fonti convenzionali
Lipidi	Restrizione solo nelle epatopatie colestatiche con malassorbimento	

* Nei soggetti con ascite il fabbisogno va calcolato sul peso "secco" o sul peso ideale
BCAA = aminoacidi a catena ramificata

zione proteica nella cirrosi epatica. Nelle forme di encefalopatia ricorrente o persistente, che si manifesta di solito nei soggetti con patologia epatica molto avanzata, l'apporto proteico raccomandato è di 1.2-1.5 g/kg/die, come nei soggetti senza encefalopatia (tabella 3). La selezione delle fonti proteiche, privilegiando quelle casearie (latticini) e vegetali (legumi), che sono meno encefalogene rispetto alle proteine contenute nella carne e nel pesce, può contribuire a migliorare l'encefalopatia. Nonostante i presupposti favorevoli, tuttavia, non ci sono evidenze cliniche sufficienti a provare l'efficacia di tale tipo di approccio. Gli studi sull'argomento sono scarsi e non randomizzati. Nei casi in cui gli introiti alimentari non siano adeguati a coprire il fabbisogno proteico, si può supplementare la dieta con integratori iperproteici per os. È importante assicurare la copertura del fabbisogno calorico, affinché gli aminoacidi non vengano utilizzati a scopo energetico. Nei soggetti che non tollerano un adeguato apporto proteico da fonti convenzionali, vi è l'indicazione all'utilizzo di integratori orali (o di formule per nutrizione enterale) contenenti BCAA. Il dosaggio medio consigliato di BCAA è di 0.25 g/kg/die. L'integrazione orale con BCAA ha come scopo primario quello di fornire un adeguato apporto proteico, mentre rimane controversa la loro ef-

ficacia sull'encefalopatia. Un trial clinico controllato su un'ampia casistica di cirrotici ha documentato una riduzione delle re-ospedalizzazioni, un miglioramento dello stato nutrizionale, dell'anoressia e della funzione epatica nel gruppo trattato con BCAA per os a lungo termine, ma nessun effetto sull'encefalopatia. Lo studio ha confermato, inoltre, una bassa compliance al trattamento nel lungo termine per la scarsa palatabilità dei prodotti attualmente in commercio. Nonostante le linee guida di diverse società internazionali raccomandino da oltre dieci anni un apporto proteico elevato nella cirrosi epatica, con l'unica eccezione per l'encefalopatia episodica, nella pratica clinica la dieta ipoproteica viene ancora diffusamente utilizzata non solo nell'encefalopatia cronica ma anche nei soggetti senza encefalopatia, con lo scopo di prevenirla. Un'indagine conoscitiva condotta negli ospedali del Regno Unito nel 1999 e una più recente condotta in Australia nel 2006 confermano che le raccomandazioni delle linee guida sono ampiamente disattese. Dall'indagine inglese emerge che la restrizione proteica viene protratta a lungo nei cirrotici ospedalizzati. La metà circa dei centri intervistati ha riportato di prescrivere una dieta ipoproteica anche a soggetti senza segni clinici di encefalopatia, ma considerati a rischio di svilupparla. Risultati analoghi sono riportati in

nella survey australiana, nella quale il 64% delle dietiste intervistate ha dichiarato di avere ricevuto la richiesta, nella maggior parte dei casi da parte dello staff medico, di restringere l'apporto proteico anche in cirrotici senza encefalopatia. Una certa percentuale di dietiste (14%) ha riportato di avere protratto a lungo la restrizione proteica o di averla mantenuta indefinitamente, dopo la risoluzione di un episodio di encefalopatia.

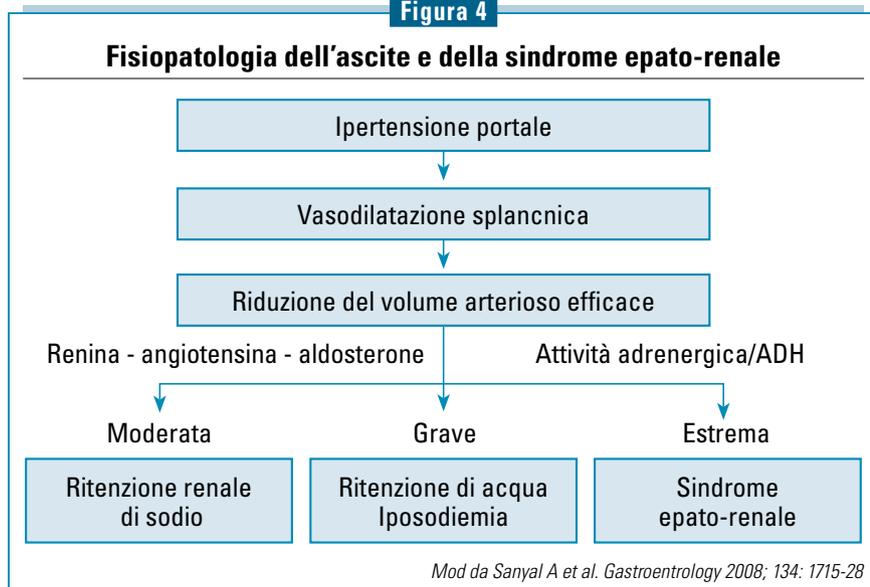
Queste osservazioni dovrebbero far riflettere e stimolare tutti i medici che trattano questa patologia - medici di medicina generale, gastroenterologi, dietologi - a collaborare tra loro, per implementare le linee guida e migliorare l'approccio nutrizionale al paziente con cirrosi epatica.

► Restrizione sodica

L'ascite è una complicanza frequente della cirrosi epatica. Nella storia naturale della malattia, la comparsa di ascite costituisce un marker prognostico sfavorevole.

Nella figura 4 sono schematizzati i meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ascite e della sindrome epato-renale. La vasodilatazione arteriosa a livello splancnico, conseguenza dell'ipertensione portale, aumentando la capacità del letto vascolare arterioso determina una riduzione del volume arterioso efficace (ipovolemia efficace), potente stimolo all'attivazione dei sistemi neuroendocrini vasocostrittori e sodioritenti (renina-angiotensina-aldosterone, sistema simpatico e ormone antidiuretico) responsabili della ritenzione renale di sodio e di acqua e dell'insufficienza renale funzionale (sindrome epato-renale). Quando l'ipovolemia è moderata, essa determina solo ritenzione renale di sodio e ascite; quando è grave alla ritenzione sodica si associa anche una marcata incapacità del rene a eliminare acqua libera, con conseguente iposodiemia. Infine, quando è estrema, si sviluppa una sindrome epato-renale, complicanza a prognosi altamente infausta (figura 4). La restrizione dell'apporto sodico rappresenta una strategia fondamentale nella terapia dell'ascite. Le attuali linee guida consigliano una moderata restrizione dell'apporto sodico, intor-

Figura 4



no a 90 mmol/die (equivalenti a 5.2 g di cloruro di sodio).

Nelle asciti di prima insorgenza, una moderata restrizione sodica (80-90 mmol/die) può portare da sola alla mobilizzazione dell'ascite nel 10% circa dei casi; nei soggetti già in trattamento migliora l'efficacia della terapia diuretica. Restrizioni troppo drastiche (<50 mmol/die di sodio) sono invece sconsigliate perché rendono la dieta inappetibile, aggravando la malnutrizione. Un altro possibile rischio delle diete marcatamente iposodiche è l'aggravamento dell'iposodiemia.

► Restrizione dei liquidi

La restrizione dei liquidi rimane un argomento controverso nel trattamento dell'iposodiemia.

L'iposodiemia del cirrotico è un'iposodiemia da diluizione, cioè da eccesso di acqua per incapacità del rene di eliminarla. Tale incapacità è dovuta a un'eccessiva secrezione di ormone antidiuretico, stimolata dalla marcata riduzione della volemia efficace (figura 4). L'iposodiemia è una complicanza dell'ascite grave e la sua comparsa è predittiva di una prognosi sfavorevole e del rischio di sindrome epato-renale. La restrizione dei liquidi è utilizzata in molti centri nel trattamento dell'iposodiemia, anche se non ci sono studi controllati che ne abbiano valutato efficacia e rischi. Di solito si inizia con una restrizione dei liquidi intorno a 1500 ml/die. Se la sodiemia è inferiore a 125 mmol/L si possono attuare restrizioni più severe, ma solo nei soggetti ospedalizzati. L'ipovolemia grave, responsabile dell'iposodiemia, si associa inevitabilmente a un notevole aumento della sete.

La pratica clinica quotidiana ci insegna che in questi pazienti la restrizione dei liquidi è difficile da attuare; per questo spesso non è efficace. Per migliorare la volemia, oltre alla sospensione dei diuretici, si utilizzano infusioni ev di albumina, plasma expanders o soluzione salina.

Gli antagonisti dei recettori della vasopressina della famiglia dei vaptani hanno acceso nuove speranze per il trattamento sia dell'iposodiemia sia dell'ascite, ma sembrano gravati da importanti effetti collaterali.

■ Problemi nutrizionali dopo trapianto di fegato

Con il miglioramento della gestione perioperatoria e dei trattamenti immunosoppressivi la spettanza di vita dei soggetti sottoposti a trapianto di fegato è aumentata (attualmente pari circa al 70% dopo 10 anni). Consensualmente sono anche aumentate le complicanze metaboliche legate fondamentalmente alla terapia immunosoppressiva (obesità, diabete, dislipidemie, sindrome metabolica). Altre complicanze molto frequenti sono l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale e l'osteoporosi (tabella 4).

Le complicanze metaboliche hanno un impatto determinante sulla morbilità e sulla mortalità dopo trapianto di fegato. Nel medio e lungo termine, le principali cause di mortalità sono rappresentate dagli eventi cardiovascolari oltre che dai tumori, dalle infezioni e dalle recidive della patologia epatica.

La strategia primaria per la riduzione del rischio cardiovascolare è basata sul cambiamento dello stile di vita (dieta e attività fisica). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, è necessaria l'associazione con un trattamento farmacologico specifico e/o l'eventuale modifica del regime immunosoppressivo. Bisogna però ricordare che molti farmaci, comunemente utilizzati per il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare, hanno importanti interazioni farmacologiche con la terapia immunosoppressiva o effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo nel post-trapianto.

Un altro aspetto da tenere in considerazione nella gestione nutrizionale dei trapiantati di fegato è la peculiare evoluzione dell'osteoporosi. La perdita di massa ossea è rapida nei primi 3-6 mesi dopo trapianto, con un massimo rischio di fratture, asintomatiche e soprattutto a carico della colonna, pari al 25-35%. In seguito, vi è generalmente un progressivo recupero di massa ossea, anche se in alcuni casi la densità minerale ossea può rimanere per anni a livelli inferiori a quelli pretrapianto.

Una bassa densità minerale ossea al momento del trapianto rappresenta il principale fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture ossee post-trapianto.

È importante, quindi, iniziare la prevenzione prima del trapianto, soprattutto nei soggetti più a rischio (tabella 4), attraverso il counselling per un adeguato introito di calcio e vitamina D, l'abolizione del fumo (e dell'alcol, ovviamente) e l'esercizio fisico.

Quando gli apporti sono inadeguati, è indicata una supplementazione con calcio e vitamina D, oltre agli interventi per migliorare un eventuale stato di malnutrizione. Se è già presente un'osteoporosi, è necessario iniziare prima del trapianto un trattamento farmacologico con bisfosfonati, che sembrano efficaci anche nella prevenzione della perdita di massa ossea nel post-trapianto.

■ Ruolo del medico di medicina generale

Il medico di medicina generale ha un ruolo centrale nella gestione delle problematiche nutrizionali del malato con cirrosi epatica, in virtù del rapporto di fiducia instaurato con il proprio assistito e dell'opportunità di seguirlo e monitorarlo durante tutto il decorso della malattia.

Da questa posizione privilegiata il Mmg può incoraggiare il suo paziente fin dall'inizio della malattia a seguire una dieta equilibrata e varia, a volte sfatando false credenze che possono concorrere nella genesi della malnutrizione e rinforzando, invece, l'importanza dell'astensione dalle bevande alcoliche.

Nel corso dei periodici controlli ambulatoriali potrà rilevare precocemente segni e sintomi di malnutrizione, quali inappetenza o riduzione degli introiti alimentari. Nei casi più difficili collaborerà attivamente con gli specialisti in un setting multidisciplinare. L'integrazione di professionalità diverse consente di ampliare e aggiornare continuamente le reciproche conoscenze e competenze, implementare le linee guida e migliorare l'approccio terapeutico.

Bibliografia a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage disease: principles and practice. *Gastroenterology* 2008; 134: 1729-40.
2. Caregaro L, Alberino F, Gatta A. Nutritional status in patients with liver disease: epidemiology and prognosis. *Nutr Clin Metabol* 1999; 13: 232-40.
3. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602-9.
4. Caregaro L. Indicazioni nutrizionali nelle epatopatie. In: Gentile MG. "Aggiornamenti in Nutrizione Clinica" Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2003: 167-93.
5. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McLroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1257-66.
6. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-50.
7. Thuluvatt PJ. Morbid obesity with one or more other serious comorbidities should be a contraindication for liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1627-9.
8. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21: 113-7.
9. Müller MJ, Lante HV, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 782-94.
10. Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N, Kato T, Ohnishi H, Morioku T, Muto Y, Moriaki H. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2000; 18: 184-9.
11. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, Ito S. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol* 2002; 37: 531-6.
12. Müller MJ, Böker KHW, Selberg O. Metabolism of energy-yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Investigation* 1994; 72: 568-79.
13. Hirsch S, Bunout D, De La Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN* 1993; 17: 119-24.
14. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1997; 77: 197-212.
15. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirllich M, Kondrup J, Ferenci P, Holm E, vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25: 285-94.
16. Heymsfield SB, Waki M, Reinius J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology* 1990; 105: 1515-21.
17. Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, Conte D, Federico A, Gasbarrini G, Guglielmi A, Lo Guercio C, Losco A, Martines D, Mazzuoli S, Merli M, Mingrone G, Morelli A, Nardone G, Zoli G, Francavilla A. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the "Nutritional Problems in Gastroenterology" Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2005; 37: 681-88.
18. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Dossing H, Larsson B, Stilling B. Long term oral feeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1995; 74: 557-67.
19. Swart GR, van den Berg JOV, van Vuure JK, Tietveld T, Wattimena DL, Frenkel M. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. *Clin Nutr* 1989; 8: 329-36.
20. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, Sucher K, Gregory P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200-5.
21. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R, and VA Cooperative Study Group. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 152-8.
22. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Cin Nutr* 1997; 16: 43-55.
23. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022-36.
24. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT and the members of the working party. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
25. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. *J Hepatol* 2004; 41: 38-43.
26. Mullen KD, Dasarathy S. Protein restriction in hepatic encephalopathy: necessary evil or illogical dogma? *J Hepatol* 2004; 41: 147-8.
27. Amodio P, Caregaro L, Pettenò E, Marcon M, Del Piccolo F, Gatta A. Vegetarian diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? *Digest Liver Dis* 2001; 33: 492-500.
28. De Brujin KM, Blendis LM, Zilm DH, Carlen PL, Anderson GH. Effect of dietary protein manipulations in subclinical portal-systemic encephalopathy. *Gut* 1983; 24: 53-60.
29. Uribe M, Marquez MA, Ramos GG, Ramos-Urbe MH, Vargas F, Villalobos A, Ramos C. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with vegetable and animal protein diets: a controlled cross-over study. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 1109-16.
30. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985; 89: 538-44.
31. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, Rossi Fanelli F, Abbiati R, for the Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain aminoacids in advanced cirrhosis: a double blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-801.
32. Soulsby CT, Morgan M. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *BMJ* 1999; 318: 1391.
33. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust* 2006; 185: 542-3.
34. Sanyal A, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications. *Gastroenterology* 2008; 134: 1715-28.
35. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55 (Suppl VI): vi1-12.
36. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
37. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to diuretic treatment of ascites in non-azotemic cirrhotic patients. *Hepatology* 1991; 14: 231-236.
38. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz de Arbol L, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V₂ receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 48: 204-13.
39. Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient – a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 229-45.
40. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR. Analysis and causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7: 811-5.
41. Mells G, Neuberger J. Reducing the risk of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1141-50.
42. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13: 1109-14.
43. Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long-term after liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 600-6.
44. Feller RB, McDonald JA, Sherbon KJ, McCaughan GW. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 407-13.
45. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteopor Int* 2000; 11: 417-24.
46. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, McCaughan GW. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 239-48.