

UNIVERSITÀ' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**L'IMPATTO DELLA
SARCOPENIA NEL
TRAPIANTO DI FEGATO E
L'IMPORTANZA DELLA
TERAPIA NUTRIZIONALE**

Relatore

Prof. Francesco Paolo Russo

Correlatore

Prof.ssa Giorgia Gugelmo

Laureando Alessandro Perotto

Anno accademico 2022-2023

INDICE

PARTE 1) INTRODUZIONE

Capitolo 1. Malattie di fegato

- 1.1) Le principali malattie epatiche
- 1.2) Parametri di funzionalità epatica e indici bioumorali correlati
- 1.3) Dieta e alimentazione raccomandata per pazienti epatopatici

Capitolo 2. Trapianto di fegato

- 2.1) Breve descrizione e funzionamento delle liste d'attesa per trapianto di fegato
- 2.2) Modalità del trapianto di fegato
- 2.3) Esiti e possibili effetti avversi al trapianto di fegato sia nel breve che nel lungo periodo
- 2.4) Alimentazione raccomandata per pazienti post-trapianto con immunoterapia

Capitolo 3. Sarcopenia

- 3.1) Definizione di sarcopenia
- 3.2) Metodi di diagnosi della sarcopenia
- 3.3) Differenze tra sarcopenia senile ed epatica, con meccanismi metabolici relativi
- 3.4) Alimentazione raccomandata per soggetti sarcopenici ed epatopatici

PARTE 2) METODOLOGIA

Capitolo 4. Database utilizzati

Capitolo 5. Tipologie di fonti selezionate

Capitolo 6. Obiettivi della ricerca

PARTE 3) RELAZIONE TRA TRAPIANTO DI FEGATO E SARCOPENIA

Capitolo 7. Sarcopenia in lista d'attesa per LT

- 7.1) Fragilità e sarcopenia pre-LT: effetti sulle liste d'attesa

Capitolo 8. Sarcopenia pre-LT

- 8.1) Fragilità e sarcopenia pre-LT: effetti sul trapianto e sul post-trapianto

Capitolo 9. Sarcopenia pre-LDLT

Capitolo 10. Sarcopenia post-LT *de novo*

PARTE 4) TERAPIA NUTRIZIONALE

Capitolo 11. Terapia nutrizione pre-LT

11.1) Periodo in lista d'attesa e antecedente

11.2) Periodo peri-operatorio, pre-LT

Capitolo 12. Terapia nutrizione post-LT

12.1) Periodo peri-operatorio, post-LT

12.2) Periodo post-operatorio nel lungo periodo

PARTE 5) CONCLUSIONI RISPETTO ALLA SINTESI DEGLI STUDI PRESI IN ESAME

Capitolo 13. Riassunto dei risultati

Capitolo 14. Proposte.

14.1) Prospettive future

14.2) Proposte nutrizionali

ABSTRACT

Come evidenziato da vari studi, le malattie di fegato hanno registrato una tendenza in aumento negli scorsi anni, soprattutto legata alla crescita di patologie legate al sovrappeso e obesità come la NAFLD e MAFLD.

Parallelamente, cresce anche il numero di individui inseriti in lista d'attesa per il trapianto di fegato per patologie metaboliche, aumentando così la domanda di trapianto non sostenuta da un'adeguata offerta.

A questa situazione si aggiunge anche la piaga della sarcopenia (carenza di massa muscolare), che si instaura facilmente nel paziente epatopatico a causa delle condizioni che alterano il normale funzionamento metabolico e della riduzione dell'apporto proteico ed energetico, tipico del paziente con malattie di fegato, soprattutto in presenza di complicanze come l'ascite e l'encefalopatia epatica.

Questo elaborato compilativo si propone di evidenziare l'impatto della sarcopenia nei soggetti in lista d'attesa per il trapianto e nel trapianto stesso, in termini di aumento della mortalità e della morbilità rispetto ai pazienti normotrofici.

Inoltre, propone, con il supporto di alcuni importanti studi, la terapia nutrizionale come principale forma di cura sia nei soggetti in lista d'attesa, al fine di ridurre il rischio di mortalità e di complicanze al momento del trapianto, sia per i pazienti nel periodo peri-operatorio e post-operatorio, per aumentare la sopravvivenza del paziente e del trapianto stesso.

Parole chiave: Sarcopenia, Trapianto di Fegato, Terapia Nutrizionale.

PARTE 1

CAPITOLO 1 MALATTIE DI FEGATO

1.1) Le principali malattie epatiche

Le malattie epatiche, sia acute che croniche, rappresentano una vasta gamma di condizioni che coinvolgono il fegato, un organo vitale per la digestione, il metabolismo e la detossificazione del corpo umano. Le malattie epatiche acute si manifestano con un'improvvisa e grave compromissione della funzionalità epatica, spesso provocando sintomi drammatici come ittero, dolore addominale e confusione mentale. Queste condizioni possono derivare da infezioni virali, reazioni avverse ai farmaci, o danni da sostanze tossiche. Dall'altra parte, le malattie epatiche croniche si sviluppano lentamente nel corso del tempo, danneggiando progressivamente il fegato e portando a condizioni come la cirrosi. Queste malattie, legate all'abuso di alcol, epatite cronica, o steatosi epatica, possono passare inosservate nei primi stadi, manifestandosi con sintomi come affaticamento, prurito e ingrossamento dell'addome. In entrambi i casi, la tempestiva diagnosi e gestione sono fondamentali per prevenire complicazioni gravi e migliorare la prognosi del paziente. L'insufficienza epatica acuta (ALF) è una condizione clinica caratterizzata da un grave e rapido declino della funzione epatica, con la comparsa di encefalopatia e disfunzione multiorgano in individui previamente sani. È una patologia rara ma potenzialmente letale che richiede un'attenta gestione in un'unità di terapia intensiva. Le cause più comuni includono epatiti virali, avvelenamento da farmaci, epatite fulminante e sindrome di Reye. La presentazione clinica può variare da sintomi generici come affaticamento, nausea e dolore addominale a segni più gravi come ittero, encefalopatia e coagulopatia. Il trattamento si concentra sulla gestione delle complicazioni e sulle misure di supporto, e in alcuni casi può richiedere un trapianto di fegato (1,2).

A seconda dell'eziologia presenta prognosi più o meno severa (può portare anche ad epatite fulminante con ittero conclamato e encefalopatia epatica precoce) (3), con danno strettamente epatico o colestatico o misto. Solitamente le infezioni da virus HAV e HBV danno prognosi generalmente buona (ad eccezione delle epatiti fulminanti) (4,5) mentre infezioni HEV sono potenzialmente molto gravi. Il DILI (Drug-Induced Liver Injury) è molto frequente come causa di ALF (6) e solitamente si accompagna a manifestazioni

cliniche severe (7). L'ALF da eccessiva assunzione di alcool si presenta in forma grave nel 60% dei casi ed ha una mortalità fino al 50% (3). Le cause più frequenti di epatopatia cronica comprendono una vasta gamma di condizioni che danneggiano progressivamente il fegato nel corso del tempo. In cima alla lista troviamo l'abuso cronico di alcool, che può provocare steatosi epatica, epatopatia alcolica (ALD) e, infine, cirrosi. Le infezioni virali, come l'epatite B (HBV) e C (HCV), sono anche tra le principali cause di epatopatia cronica, poiché il virus può persistere nel fegato e portare a infiammazione cronica e cirrosi. La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è sempre più comune, spesso associata all'obesità e alla sindrome metabolica. Altre cause includono malattie autoimmuni del fegato, come la colangite biliare primaria (CBP), la colangite sclerosante primitiva (CSP) e l'epatite autoimmune (AIH), oltre a disturbi genetici e da accumulo come l'emocromatosi e la malattia di Wilson(8).

L'ALD è causato da un abuso di alcool cronico (il 35% di pazienti, alcohol use disorder AUD, sviluppa ALD), (8) che agisce sugli epatociti tramite l'effetto epatotossico dell'etanolo e la perossidazione lipidica che danno stress ossidativo a seguito della produzione di ROS e l'attivazione della risposta immunitaria attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie portando alla disfunzione metabolica del fegato (9). Questo causa AFL (Alcoholic Fatty Liver Disease) o steatosi, steatoepatite da ALD detta ASH (che aumenta il rischio di cirrosi e di HCC) o epatite alcolica detta AH (definita come una severa steatoepatite dovuta all'ALD con un rischio di morte molto elevato a breve termine). Tutte queste forme eccetto l'AFL hanno gravi ripercussioni su metabolismo lipidico, glucidico (ridotta produzione di glucosio e glicogeno e clearance del lattato) e proteico (iperamminoacidemia e iperammoniemia) (9). Tutte queste forme di malattia epatica nel lungo periodo (soprattutto se si continua il consumo di alcool) portano ad un accrescimento delle formazioni fibrotiche epatiche ed infine alla diagnosi di cirrosi (10).

La NAFLD (11) mantiene una prevalenza globale del 32.4% (8). Malattia del fegato ad eziologia multifattoriale, genetica (12,13), ambientale (introiti di alte dosi di fruttosio, colesterolo, alcool, caffè, e ridotto esercizio fisico) (14) e comorbilità (obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2 e celiachia) (15,16), che a seguito di un cronico aumento del tessuto adiposo e dunque della lipogenesi effettuata a livello epatico si assiste ad un progressivo aumento dello stress cellulare degli epatociti che generano infiammazione e l'attivazione delle cellule stellate che iniziano la cicatrizzazione

attraverso la fibrinogenesi e ad un aumento dell'insulino-resistenza dovuta al grasso viscerale che aumenta l'infiammazione e la disregolazione metabolica (17,18). Inoltre, attraverso una predisposizione genetica e a seguito dell'aumento dei polisaccaridi disponibili si assiste ad un'alterazione del microbiota intestinale e ad una maggior permeabilità della barriera intestinale (12,13), dunque a possibili fenomeni di traslocazione tipici della eziogenesi della cirrosi. La patologia tende poi ad evolversi da NAFLD a NASH divenendo nel tempo cirrosi e probabilmente evolvere in un HCC (19) (soprattutto se in presenza simultanea di sindrome metabolica) (20,21).

L'AIH ha un'incidenza annuale di 0.67-2.0 casi per 100.000 abitanti e una prevalenza di 4.8-42.9 casi sempre su 100.000 abitanti (8). L'epatite autoimmune è una malattia multifattoriale ad eziologia complessa in cui ha una parte preponderante la genetica (22) e l'ecosistema immunitario che a seguito di un contatto con un autoantigene attivando così la risposta infiammatoria contro gli epatociti danneggiandoli e provocando o un danno acuto o cicatrici fibrotiche (23) che con il tempo daranno cirrosi epatica (24), la cui unica cura è il trapianto di fegato che però nel 40% dei casi non è risolutivo per l'AIH (25,26), e un aumento del rischio di 1.5 volte di sviluppare HCC (8).

La PBC (prevalenza: 5.31 su 100.000 persone in Italia (27)) è dovuta alla stasi della bile all'interno dei tubuli biliari, a causa autoimmune (28), che, se cronica, porta all'infiammazione dei tessuti epatici dovuta alla parziale digestione che la bile esercita nei loro confronti dando così stanchezza, prurito (28), sicca (29), osteopenia (30), sindrome metabolica (31) ed infiammazione con cicatrizzazione del tessuto epatico che può portare a cirrosi e a sviluppo di HCC (32).

La PSC è definita formalmente come una malattia rara (prevalenza: 15.85 casi di media su 100.000 persone (8)) ma con incidenza in aumento di cui non si ha un chiaro quadro eziologico, probabilmente autoimmune (33). Questa è una malattia epatica cronica in cui l'infiammazione e la fibrosi è dovuta a stenosi biliari multifocali. Come complicanze si trova la progressiva cicatrizzazione del fegato che può dare cirrosi e l'IBD (inflammatory bowel disease) associato strettamente all'PCS per cause ancora non riscontrate (33,34).

Infine, l'epatite data dai virus HBV, HDV e HCV (prevalenza del 1.5% di infezione da HBV e 1.3% di infezione da HCV (8)) dopo un primo periodo di epatite acuta può evolvere dando un danno epatico cronico e ad una seguente cirrosi con un forte rischio di

sviluppare HCC (3,5,26,35,36). Per evitare o rallentare il decorso clinico si effettuano cure antivirali che potrebbero rivelarsi futili se introdotte nella cura solo tardivamente, quando il paziente ha già sviluppato cirrosi (5,35,36).

La cirrosi (prevalenza mondiale: 112 milioni di persone (8)) è lo stadio avanzato in cui una malattia epatica cronica può sfociare a seguito della progressiva cicatrizzazione tessutale del fegato (37) che porta ad una diminuzione delle funzioni di questo e ad un aumento della pressione portale (38) che facilita la traslocazione batterica dall'intestino (39) creando uno stato di grave infiammazione e

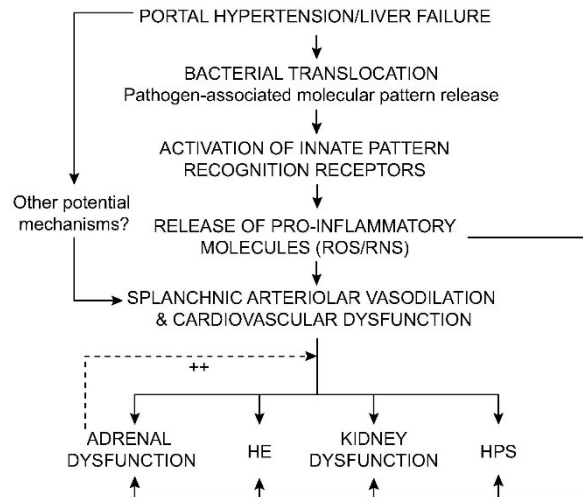


Tabella 1, Arroyo V. et al.

stress ossidativo che autoalimenta a sua volta la malattia stessa e aumenta la probabilità di sviluppo di epatocarcinoma (HCC), oltre a poter dare altre insufficienze d'organo e indurre disfunzione cardiaca e dilatazione splanica, riducendo il volume circolante effettivo, che innesca i meccanismi di rilascio dei fattori di ritenzione idrosalina e vasocostrittori dando così ascite e insufficienza renale [Tab. 1] (40).

La storia naturale della cirrosi decorre da una malattia cronica del fegato che produce fibrosi fino alla cirrosi (19) compensata (con o senza varici), scompensata (emorragie da varici, ascite, encefalite epatica (41), peritonite batterica spontanea (42)) e scompensata severa (emorragie esofagee ricorrenti, iponatremia, ascite refrattaria, HRS) attraverso

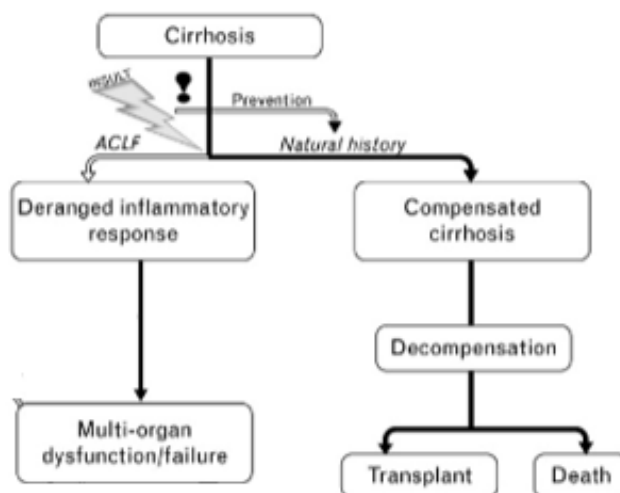


Tabella 2, Olson JC et al.

la progressiva cicatrizzazione dei tessuti del fegato che producono: pressione portale, circolazione dinamica e un'attivazione di fattori endogeni vasocostrittori (43) sempre

maggiori (38). Oltretutto ciò descritto, la cirrosi è in costante mutamento a seconda del momento in cui la analizziamo. Perciò può essere cirrosi compensata che si può evolvere in NAD (Non Acute Decompensation) o in AD (Acute Decompensation) che a sua volta può evolversi in ACLF (Acute on Chronic Liver Failure) descritta come una severa forma di grave de-compensazione cirrotica caratterizzata da insufficienza del fegato, rischio di insufficienza di altri organi e un elevato rischio di mortalità nel breve termine (44), UDC (Unstable Decompensated Cirrhosis) o SDC (Stable Decompensated Cirrhosis) [Tab. 2] (45).

1.2) Parametri di funzionalità epatica e indici bioumorali correlati

Per valutare la funzionalità epatica si utilizzano degli esami ematochimici e diversi esami strumentali.

Sospettando un'inflammatione cronica o acuta del fegato si ricercano nel sangue i seguenti parametri bioumorali: enzimi intracellulari epatici, riduzione di sostanza prodotte dal fegato, aumento di sostanze normalmente escrete dal fegato e l'iper- γ -globulinemia.

Tra gli enzimi epatopatici intracellulari di rilevanza troviamo: AST (v.n. 0-31 IU/L), ALT (v.n. 0-31 IU/L), LDH (v.n. 240-280 IU/L), γ -GT (v.n. uomo 8-61 IU/L; donna 5-36 IU/L) le cui variazioni indicano una modifica nella permeabilità della membrana epatocitaria (lesione o necrosi degli epatociti) indicando un danno epatico proporzionale alla concentrazione di tali sostanze nel circolo sanguigno (3,46).

AST (aspartato-aminotransferasi) e ALT (alanina-aminotransferasi) possono aumentare anche a seguito di un danno muscolare ma vari studi hanno dimostrato che in casi di danno muscolare si ha un aumento di questi enzimi moderato, per breve durata e sempre accompagnato da un innalzamento della creatinfosfochinasi (CPK) mentre in caso di danno epatico i valori di ALT e AST sono molto elevati, possono anche essere superiori a 1000 IU, e perdurano nel tempo. Inoltre, il rapporto AST/ALT in caso di malattia epatica è nella maggior parte dei casi minore di 1 (con eccezione dell'epatite alcolica) a differenza delle condizioni di danno muscolare (3,46,47).

Una variazione di LDH (lattico-deidrogenasi) non è di per se un elemento sufficiente per ipotizzare un danno epatico, essendo contenuto in numerosi tessuti dell'organismo,

ma può essere utilizzato in relazione ad altri riferimenti bioumorali (leucinamino-peptidasi, aldolasi e ornitin-carbossitransferasi) per avere un quadro complessivo della malattia più dettagliato (3,47).

La γ -GT (γ -glutamyl-transpeptidasi) è un enzima specifico del fegato che si trova in alte concentrazioni sia negli epatociti che nelle vie biliari. Per questo motivo i suoi valori variano sensibilmente a seguito di problematiche ai dotti biliari (infiammazioni, colelitiasi, colestasi ...). Inoltre, è particolarmente sensibile all'azione dell'alcool (può dare indicazioni su un'iniziale epatotossicità) (3,46).

Alcune sostanze il cui livello di produzione epatica si riduce in corso di epatopatia ci permettono di avere un valore indicativo della sintesi epaticastessa. Le più indicative sono: l'albumina, fattori di coagulazione, pseudocolinesterasi, il colesterolo e i suoi esteri.

L'albumina (v.n. 3.4-3.8 g/dl) diminuisce sensibilmente a seguito di epatopatie ma non è del tutto specifico per la funzione sintetica del fegato in quanto può diminuire anche a seguito di perdite renali, enteropatie disperdenti e ustioni gravi (III grado)(3,48). Inoltre, è anche influenzata dallo stato nutrizionale, dalla dieta del paziente (che può comportare una carenza di amminoacidi necessari per la sintesi proteica) e da possibili infusioni per curare complicazioni tipiche dello stato avanzato di malattia epatica (49).

I fattori di coagulazioni sono ridotti anche da deficit di Vit. K e perciò anche in situazioni di colestasi; per questo motivo si consiglia di utilizzare l'INR (International Normalized Ratio, v.n. 0.9-1.2) come parametro di misurazione (3,46,47).

La pseudocolinesterasi (v.n. 4300-11450 U/L) è un indice molto sensibile dell'attività del fegato e il suo monitoraggio in corso di epatopatia permette di giudicarne l'andamento e la prognosi (50).

Il colesterolo diminuisce sensibilmente soprattutto nel corso di un'epatopatia cronica. Inoltre, viene ridotto anche il rapporto tra il colesterolo esterificato e quello totale (51).

Tutte le sostanze secrete dal fegato (fosfatasi alcalina, bilirubina e colesterolo) hanno valori alterate in tutte le condizioni di colestasi.

La fosfatasi alcalina (v.n. nell'adulto 40-129 U/L) è un enzima non epatospecifico di cui la produzione aumenta a seguito di colestasi ma anche a situazioni fisiologiche come la gravidanza e la crescita (3,46).

La bilirubina viene normalmente metabolizzata dal fegato e si divide in campo di analisi in diretta (v.n. 0-0.4 mg/dl) ed indiretta (v.n. 0,3-1 mg/dl) che riflettono rispettivamente malattie del parenchima o ostruzione biliare e l'equilibrio tra produzione ed escrezione biliare(3,46) .

L'iper- γ -globulinemia è spesso associata a malattia epatica cronica e può essere indice di una malattia autoimmune del fegato (52).

Una volta diagnosticata un'epatite vengono effettuati anche altri test di laboratorio. I più importanti sono: ammoniemia, AFP, marcatori del virus dell'epatite, autoanticorpi non organo specifici, ferritina, ceruloplasmina e α_1 -antitripsina (3,47).

L'ammoniemia (v.n. donna <65 mg/dl; uomo <80 mg/dl), ammoniaca accumulata a seguito della non trasformazione in urea. Aumenta a seguito del ridotto funzionamento del fegato, della presenza di shunt epatico e forte somministrazione proteica/amminoacidica (3,46,53).

Gli autoanticorpi non organo specifici vengono utilizzati per identificare se la causa dell'epatite è di tipo iatrogena (3,47).

Infine, la ferritina, immagazzinata nel fegato, può diminuire durante infiammazioni acute o croniche, mentre un aumento di ceruloplasmina e α_1 -antitripsina indicano un aumento dell'infiammazione (3,54,55).

Per effettuare la diagnosi completa e successivamente valutare lo stato della malattia epatica si utilizzano anche diversi esami strumentali (56).

L'ecografia addome superiore permette di valutare le dimensioni del fegato, la regolarità o meno dei margini, presenza di noduli di vario genere e valutare lo stato sommario dei dotti biliari. Inoltre, attraverso l'elastografia epatica (con funzionamento simile a quello dell'ecografia) è possibile valutare l'elasticità del fegato e dunque il suo stadio di fibrosi (3,47,56,57).

La tomografia computerizzata che permette di rilevare le stesse caratteristiche dell'ecografia ma con una differenziazione più accurata dei tessuti normali e patologici, se effettuata con mezzo di contrasto; inoltre permette di ottenere una precisa localizzazione topografica e identifica possibili infiltrazioni di tumori epatici in organi adiacenti (58).

La Risonanza magnetica con mdc epatospecifico associata alla colangiorisonanza permette di visualizzare la sede di lesioni neoplastiche e la possibile infiltrazione nelle vie biliari oltre che la formazione di calcoli biliari (3,47,56,58).

In alcuni casi in cui la diagnosi non è completamente chiara, dopo aver effettuato uno o più degli esami descritti, per una corretta diagnosi, si passa alla biopsia epatica, attraverso agobiopsia, che ci permette di analizzare direttamente il parenchima epatico danneggiato (47,56).

1.3) Dieta e alimentazione raccomandata per pazienti epatopatici

L'alimentazione per i pazienti epatopatici si diversifica a seconda della patologia di base, dalle complicazioni e dallo stadio di avanzamento della malattia.

In caso di ALF se è possibile la nutrizione orale (in un paziente con lieve encefalopatia epatica che mantiene i riflessi deglutitori) si deve mantenere (59) e in caso di insufficienza di apporti si dovrebbe proporre l'utilizzo di ONS per coprire i fabbisogni nutrizionali (25-35 kcal/kg/die secondo l'ESPEN). In caso di elevati livelli di ammonio, encefalopatia acuta o ALF iperacuta i livelli di proteine consumate possono ridursi fino allo stabilirsi del paziente (60). Se il paziente non può assumere sostanze per via orale si propone la nutrizione enterale (NE) per via sondino naso gastrico (SNG) di formule specifiche o standard (tenendo presente il periodo di induzione della formula e lo stress a cui è sottoposto il paziente) (61). Qualora non fosse possibile la NE si passa alla nutrizione parenterale (NP) con un'infusione di 1.5-2 g/kg/die di glucosio in infusione continua per contrastare l'ipoglicemia (62). Inoltre, si consiglia di monitorare frequentemente i livelli plasmatici di potassio, magnesio e fosforo che potrebbero variare notevolmente aumentando il rischio di iperнатremie (59).

In caso di ASH si provvede a mantenere un corretto apporto di macro e micronutrienti (63) prevedendo anche l'utilizzo di ONS (possibilmente la sera o la notte (64,65)) e

supplementazioni di Vitamine B, Zinco e Vitamina D qual ora servissero (64,66,67) ed eliminare l'alcool. In caso di ASH severa il paziente può assumere ONS ad alta densità energetica (DE) ($\geq 1,5$ kcal/ml) fino ad arrivare a 30-35 kcal/kg/die e 1.2-1.5 g/kg/die di proteine(68). Nell'ultimo caso è molto probabile che il paziente non riesca ad assumere oralmente sufficienti apporti nutrizionali; perciò, si può passare alla NE con formule ad alta DE ($\geq 1,5$ kcal/ml) (69)oppure se si assiste a digiuni prolungati o è impraticabile la via enterale si passa a NP parziale (2-3 g/kg/die di glucosio per meno di 72 ore) o totale con la somministrazione di vitamine (soprattutto per pazienti malnutriti che non riescono a soddisfare i propri fabbisogni per via orale o enterale) (64,68).

In caso di NASH con obesità, si procede in una fase iniziale della malattia ad un intervento mirato sullo stile di vita: esercizio fisico (riduce il grasso epatico e l'insulino-resistenza), dieta di tipo mediterraneo con scopo di dimagrimento (70) simile al modello raccomandato dal SIO con esclusione di qualsiasi prodotto contenente alcool (71-73) (attraverso una perdita di peso del 7-10% migliora la necroinfiammazione epatica e riduce il rischio di comorbidità (74,75) e una maggiore del 10% migliora lo stato di fibrosi epatica (76)) ed in caso la commistione dei 2 punti precedenti fallisse nell'intento dimagrante è raccomandabile la chirurgia bariatrica (riduce e migliora la steatosi, la necroinfiammazione e la fibrosi epatica oltre che diminuire l'insulino-resistenza) (68,77,78).

Sono possibili supplementazioni di probiotici selezionati e di 800 UI di Vitamina E è l'unico supplemento consigliato in pazienti adulti, con NASH conclamata e senza diabete per migliorare gli enzimi epatici (64).

Si ricorre a NE o NP durante i periodi intercorrenti di severo malessere (in cui la nutrizione orale è inadeguata, impraticabile o controindicata (68). Per pazienti con BMI < 30 kg/m² la nutrizione artificiale (NA) dovrebbe mantenersi adeguata (64,68) mentre per pazienti obesi si dovrebbero seguire i seguenti parametri: 25 kcal/kg IBW/die con 2.0-2.5 g/kg IBW/die (79).

In caso di Cirrosi (LC) per contrastare la deplezione energico-proteica e si raccomanda un'assunzione di 1.2 g/kg/die di proteine se il paziente non è malnutrito, 1.5 g/kg/die di proteine se il paziente presenta segni di malnutrizione e/o sarcopenia, 1.5 g/kg/die di proteine e 30-35 kcal/kg/die di substrato energetico se il paziente è malnutrito e con un

elevata deplezione muscolare (64,68,80–82). Se il paziente è obeso si raccomandano 25 kcal/kg IBW/die (83). Il tutto suddiviso in 3 pasti principali e 3 spuntini (mattutino, pomeridiano e in tarda serata) (80).

Inoltre, si raccomanda di non ridurre l'apporto proteico in pazienti con encefalopatia epatica (HE) (68,84).

Se il paziente è soggetto ad HE oppure permane con alti livelli di ammoniemia si consiglia una dieta con proteine a prevalenza vegetariane e una supplementazione di 0.25 g/kg/die di BCAA da prendere quotidianamente (soprattutto in stadi di cirrosi avanzata) (85–87). In caso contrario si consiglia una dieta con apporto proteico diviso in 1/3 da origine animale, 1/3 di origine casearia e 1/3 di origine vegetale (88).

Restrizioni di sodio (Na) si raccomandano solo in presenza di ascite per non diminuire la compliance alla dieta in coloro che non presentano tale sintomo. In questi ultimi il sodio va mantenuto ai livelli raccomandati per una sana dieta equilibrata (60 mmol/die) (89).

La NE viene consigliata, al solito, nei pazienti in cui non è possibile un'adeguata nutrizione orale. La NP nei pazienti che non riescono ad alimentarsi adeguatamente e in cui non è possibile iniziare la NE (64,68) per complicazioni derivate dalla malattia epatica, quali: varici (non sempre deterrenti alla NE) (68,90) e ascite (non si può posizionare PEG) (91).

CAPITOLO 2 TRAPIANTO DI FEGATO

2.1) Breve descrizione e funzionamento delle liste d'attesa per trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rappresenta la principale opzione terapeutica per la maggior parte delle malattie epatiche croniche ed acute e in casi selezionati di epatite fulminante, quando lo stadio di malattia è troppo avanzato per gli attuali trattamenti disponibili nella pratica clinica.

E' il secondo trapianto di organo solido più effettuato al mondo, lo supera solo il trapianto di rene (92), ma meno del 10% della richiesta mondiale di fegati da trapiantare viene coperta dai donatori vivi o morti (8) (in maniera disomogenea nelle diverse parti del mondo) (8,93).

Anche per questo, il trapianto di fegato deve essere proposto a pazienti in cui l'aspettativa di vita è compromessa a causa della malattia epatica e delle sue complicanze, ma anche in alcuni casi in cui la qualità di vita è severamente condizionata dalla malattia (94).

Le malattie epatiche che più comunemente rappresentano indicazione al trapianto di fegato sono: l'insufficienza epatica acuta di varia eziologia (DILI, alcolica, ACLF...), la cirrosi a varia eziologia (virale, esotossica, metabolica), le malattie epatiche colestatiche (PSC e PBC) e l'epatocarcinoma [Graf. 1] (8,94).

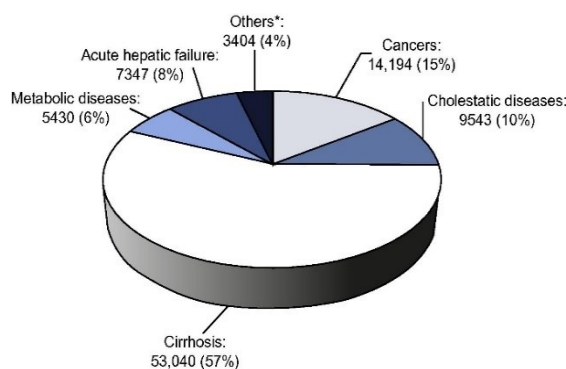


Grafico 1, Devarbhavi H. et al.

Per quanto riguarda le insufficienze epatiche acute viene raccomandata la presa in carico più rapida possibile da parte di una struttura in cui si trovi un centro per il trapianto di fegato in modo tale da poter effettuare il trapianto qual ora la prognosi del paziente peggiorasse. Nell'epatite fulminante il trapianto deve essere indicato prima che si sviluppi edema cerebrale con danni cerebrali irreversibili (94).

Invece, per i pazienti con malattie croniche si accede al trapianto di fegato attraverso delle liste d'attesa caratterizzate da criteri di esclusione e selezione (95). Ai pazienti entrati in lista vengono forniti dei punteggi attraverso l'utilizzo del MELD (calcolo per la previsione della prognosi futura) che determinano la priorità al trapianto (96).

I criteri di esclusione al trapianto si dividono in assoluti e relativi. Prima di porre in attenzione i criteri di selezione al trapianto di seguito sono elencati i criteri di esclusione al trapianto di fegato in maniera assoluta e relativa (95).

I criteri di esclusione assoluti sono i seguenti: patologia cardiaca o polmonare con un eccessivo rischio anestesilogico nel corso dell'intervento chirurgico, le neoplasie maligne extraepatiche, in quanto la terapia immunosoppressiva causa diffusione della neoplasia e in casi selezionati la dipendenza attiva da alcol o da altre sostanze d'abuso, che può ripresentarsi dopo il trapianto, con compromissione dei risultati e della funzione del nuovo organo (95).

I criteri di esclusione relativi sono i seguenti: peritonite batterica spontanea (SBP) , colangiti attive, trombosi della vena porta.

Infine, per stilare la lista d’attesa per il trapianto, i candidati vengono selezionati in base: all’età (97), al gruppo sanguigno, alla struttura anatomica, alla comparsa delle

complicanze della cirrosi (98); poi listati in base alla loro severità e alla rapidità di evoluzione della malattia epatica prevista calcolata attraverso Il MELD (Model for End-Stage Liver Disease), un calcolo logaritmico che deriva da tre variabili oggettive: bilirubina, creatinina e INR (MELD = 9.57 x loge (creatinina) + 3.78 x Loge (bilirubina totale) + 11.2 x Loge (INR) + 6.43 x eziologia (0 colestatica o alcolica, 1 in tutto il

Points	1	2	3
Encephalopathy	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent or slight	Moderate or controlled by diuretics	Large
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Modification of bilirubin levels in patients with PBC or PSC:			
Bilirubin	1-4	4-10	> 10
Total Score:			
A.	1-6		
B.	7-9		
C.	10-15		

Tabella 3, Ruf A. et al.

resto))(99); e la sua evoluzione il MELD-Na che inserisce nella formula anche i livelli di sodio plasmatico (MELD-Na = MELD + 1.32 * (137 - Na) - [0.033 * MELD * (137 - Na)]) usato per la definizione delle liste di trapianto in USA (100).

Il MELD è un ottimo indice predittore di mortalità in 3 mesi (concordance-statistic circa 0.8) (99,101) che per quato motivo e per la sua maggior oggettività è andato a sostituire, nel 2002, il modello CHILD-PUGH che include parametri biomorali oggettivi (albumina, bilirubina, tempo di protrombina) e parametri clinici (ascite, encefalopatia) [Tab. 3] (100).

Indicativamente si propone l’inserimento in lista per pazienti con malattia epatica classificata con MELD ≥15 (o con Child-Pugh ≥7 (classe B)) (94,102).

Nel caso di sviluppo di carcinoma epatocellulare, l’indicazione al trapianto non è solo lo stadio della malattia epatica sottostante (infatti in presenza di HCC, l’inserimento in lista è permesso anche quando la cirrosi è compensata: MELD <15) (94) ma soprattutto il rischio che il tumore progredisca al di là dei criteri di trapiantabilità di Milano (si può effettuare il trapianto solo se si individua un singolo nodulo di neoplastico di diametro

non superiore a 5 cm oppure più noduli, fino a un massimo di 3, ciascuno di diametro non superiore a 3 cm, senza invasione vascolare, trombosi neoplastica della vena porta, e senza estensione della malattia neoplastica al di fuori del fegato) (103,104).

Inoltre, esistono indicazioni specifiche per alcune patologie.

Per l'epatopatia alcol-correlata i candidati al trapianto devono raggiungere e mantenere l'astensione completa dalle bevande alcoliche per almeno 6 mesi prima dell'inserimento in lista. Durante la selezione del paziente con malattia epatica alcol correlata, è necessario escludere la coesistenza di patologie alcol-correlate (pancreatite cronica, miocardiopatia, broncopatia cronica, atrofia cerebrale, neuropatia periferica), che potrebbero compromettere il risultato del trapianto (94,105).

In caso di steatoepatite non alcolica si effettua un'attenta valutazione dello stato metabolico dei pazienti e possibili complicanze cardio vascolari (94).

Se si assiste a infezioni da HBV e/o HCV si devono somministrare farmaci antivirali specifici per diminuire significativamente il rischio di reinfezione nel post trapianto (94,106,107).

In caso di AIH si consiglia il trapianto solo con cirrosi non compensata o mancanza di risposta alle terapie (94,108).

In caso di PBC si consiglia il trapianto per cirrosi non compensata, ipertensione portale grave o prurito intollerabile refrattario ai trattamenti (94).

In caso di PSC si consiglia il trapianto per cirrosi non compensata, ipertensione portale grave e episodi di colangite; previa attenta valutazione della possibile presenza di IBD e carcinoma colangico (94,109,110).

2.2) Modalità del trapianto di fegato

Il trapianto di fegato può avvenire da un donatore vivente oppure ad un deceduto (per morte cerebrale (DBD) o per morte a seguito di un evento circolatorio acuto (DCD) o in casi estremi vengono selezionati donatori con criteri estesi (ECD) deceduti per DCD o in vita, (pazienti deceduti con un organo non in perfetta salute per: età, BMI, steatosi, ipertransaminemia, elevate transaminasi o bilirubina sierica (111)) funzionali in caso di estrema necessità (94).

In caso di donatori viventi, il donatore deve effettuare una serie di controlli per verificarne la salute (112), e dev'essere calcolato il DRI (Donor Risk Index) (113) che prevede la mortalità futura del donatore a seguito dell'intervento per informare quest'ultimo dei rischi e di escluderlo dai donatori se troppo elevati (94,112).

Inoltre, si utilizza anche l'indice BAR (Balance of Risk score) in grado prevede la mortalità nel paziente a seguito del trapianto parziale di fegato ricevuto da un donatore vivente attraverso un calcolo che combina: il MELD score del ricevente, il tempo di ischemia fredda, l'età del ricevente e del donatore, esistenza di precedenti trapianti e necessità del trapianto per garantire la sopravvivenza (114). È stata identificata la soglia di 18 punti di BAR dopo la quale la mortalità del paziente aumenta esponenzialmente e che esclude le condizioni per il trapianto di fegato (94).

Il trapianto di fegato si differenzia anche per modalità di impianto dell'organo; facendo un trapianto d'organo standard, con l'innesto dell'organo intero, o parziale, con l'innesto di una parte dell'organo calcolata per essere sufficiente a supportare la vita nel paziente ricevente (calcolandone il peso moltiplicando il peso del paziente con il coefficiente 0.8) (115) ottenendo più riceventi da un solo donatore (94).

Il trapianto d'organo standard (può essere fatto solo in modalità DCD, DBD o FAP domino (116)) è il più comune in Europa (117) [Tab. 4] e consiste nell'impianto del fegato intero nel quadrante destro superiore, nella locazione precedentemente occupata dal fegato malato. La tecnica chirurgia utilizzata per l'innesto è differente a seconda che venga preservata o meno la vena cava inferiore (IVC) del ricevente.

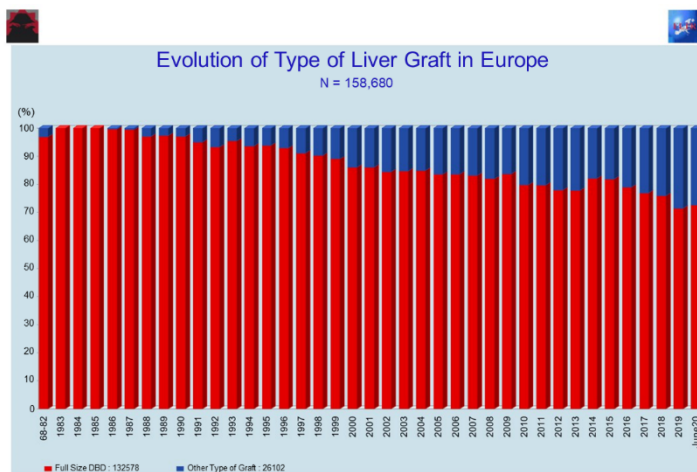


Tabella 4, ELTR Registry

Il metodo più comunemente utilizzato per innesto è la “piggy-back technique”(94,118). Viene eseguita l'anastomosi della vena cava epatica sovraepatica del

donatore con le tre vene epatiche del ricevente, nonché la ricostruzione della vena porta, dell'arteria epatica e dell'albero biliare, utilizzando un'anastomosi dotto-dotto tra la via biliare principale del donatore e quello del destinatario. Quando la vena cava inferiore (IVC, Inferior Vena Cava) del ricevente non può essere preservata, questa procedura chirurgica prevede la ricostruzione vascolare con anastomosi termino-terminali tra l'IVC del donatore e l'IVC intraepatica e sopraepatica del ricevente (118).

Il trapianto di organo parziale viene utilizzato soprattutto per due funzioni: ausiliaria e sostitutiva (94).

Si utilizza per funziona ausiliaria se presente ALF per supportare il paziente durante la fase di recupero con successiva rimozione del fegato innestato e sospensione delle cure immunosoppressive una volta ristabilito (119); oppure, per preservare il fegato nativo da malattie metaboliche che lo danneggerebbero (ad esempio malattie autoimmuni o virali) facendo sì da evitare un futuro trapianto di fegato totale (120).

In funzione sostitutiva si divide il fegato in 2 sezioni, destra e sinistra con rispettivamente i segmenti epatici V-VIII e I-IV (121), che potranno essere poi trapiantati rispettivamente in 2 adulti di cui uno di piccola taglia o un adulto e un bambino (siccome la sezione di sinistra pesa generalmente attorno ai 450g) [Img. 1] (122,123).

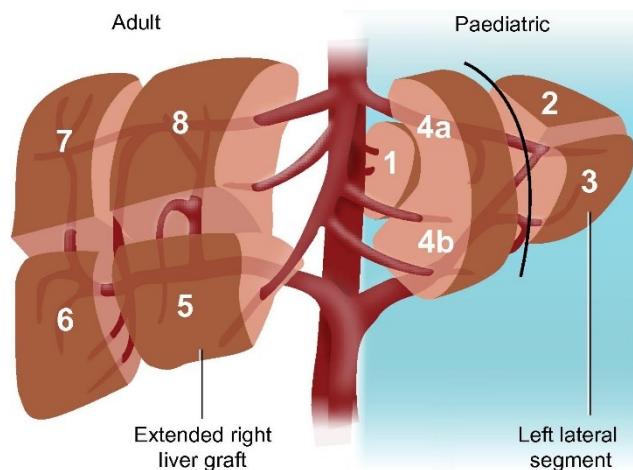


Immagine 1, Lee WC. et al.

Inoltre, questa procedura di segmentazione del fegato permette anche la donazione da paziente vivente.

È possibile prelevare i segmenti II-III da un donatore adulto per innestarli in un paziente pediatrico. Anche se ancora poco utilizzata in Europa e USA (117) si può adottare la metodologia LDTD con espansione graduale che culmina con la formazione totale del lobo destro (se non ci sono rischi di decaduta dei trapianti) (94). Oppure, se possibile, si possono prelevare i segmenti X-XII (assieme al ramo destro del dotto biliare,

della vena porta e dell'arteria epatica) dal donatore vivente (se la rimanente porzione di fegato è sufficiente al mantenimento delle funzioni epatiche normali) e trapiantarli nel paziente ricevente (a patto che sia sufficiente a garantire la sopravvivenza nel paziente) (94,124).

A seguito dell'operazione il paziente ricevente dovrà effettuare una terapia immunosopprimente, specifica e caratterizzata dalla presenza di corticosteroidi, a vita per evitare il rigetto dell'organo (94,125).

2.3) Esiti e possibili effetti avversi al trapianto di fegato sia nel breve che nel lungo periodo

La sopravvivenza post-trapianto di fegato è influenzata da diversi fattori che ne aumentano la mortalità e le complicanze, in Europa si assesta intorno al 90% nell'anno successivo al trapianto e del 70% nei 5 anni (126).

Le complicanze post-trapianto, che possono portare ad un elevato rischio di mortalità e una diminuzione della qualità della vita, si possono dividere in aspecifiche e specifiche per patologia sottostante. Le complicanze aspecifiche a loro volta si possono dividere in precoci, dovute all'intervento stesso, e a lungo termine, dovute all'effetto della terapia corticoide immunosopprimente(94).

La più grave complicanza aspecifica nel post trapianto è il rigetto Cellule-T mediato (TCMR) che può essere acuto (viene sviluppato nell'immediato post-trapianto dal 15-30% dei casi di LT e trattato con successo con la terapia immunosopprimente nella maggior parte dei pazienti) (94,127), acuto tardivo (entro 3-6 mesi) (127) o cronico (infiammazione cronica a bassa intensità e refrattaria ai trattamenti immunosoppressivi, se non presa nelle prime fasi, che porta, nel tempo, a malfunzionamento epatico con la perdita dell'innesto con conseguente bisogno di un ulteriore intervento di trapianto) (94,128) differenziati dall'intensità e distribuzione dell'infiammazione, estensione dei tessuti danneggiati e segni diretti o indiretti di lesioni ischemiche /vascolari (125).

Le complicanze aspecifiche nel lungo periodo sono: infettive (CMV, EBV, HEV, muffe, funghi e micobatteri) ((94,129–132) dovute all'intervento stesso e alle terapie immunosoppressive a cui il paziente trapiantato deve sottoporsi (nella maggior parte dei casi) per tutta la vita, rappresentano la più comune causa di morte precoce in questi

pazienti; Osteoporosi dovuta ai farmaci immunosoppressivi, soprattutto steroidi e allo stato di nutrizione del paziente (133); Insufficienza renale causata dai farmaci immunosoppressori che la possono causare con aumento della creatinina (descritta in circa il 30- 70% dei casi) (94,134,135); Complicanze metaboliche dovute anch'esse ai farmaci immunosoppressori che possono determinare insorgenza di SM (50-60% dei casi) (136) determinata dalla co-presenza di: diabete (10-64% dei casi), dislipidemie (40-66% dei casi), obesità (24-64% dei casi), ipertensione arteriosa (40-85% dei casi), complicanze cardiovascolari e fatica cronica (137); Complicanze neurologiche dovute al trapianto stesso (possono arrivare fino al 60% dei casi) che si classificano in lievi (tremori, difficoltà di concentrazione) e gravi (dalla cefalea fino alla disartria); La trombosi dell'arteria epatica che può essere acuta e completa e causare una grave epatite ischemica del fegato trapiantato, oppure essere parziale e portare a complicanze derivate dall'ischemia delle vie biliari (94,138).

Le complicanze specifiche derivate dalla patologia sottostante.

Nel caso di epatopatia alcol-correlata, dopo il trapianto di fegato, una ripresa dell'uso di bevande alcoliche viene descritta nel 30- 50% dei casi. La sopravvivenza è però del tutto sovrapponibile a quanto riportato per il trapianto in cirrosi da altre eziologie(94).

I pazienti affetti da NAFLD/ NASH presentano diverse comorbilità cardiovascolari e metaboliche aumentando i rischi peri e post-operatorio e avendo un forte impatto sulla sopravvivenza del paziente a lungo termine dopo l'intervento (94).

In caso di cirrosi epatica da HBV l'utilizzo delle immunoglobuline associate ai farmaci antivirale ha quasi azzerato il rischio di reinfezione dopo il trapianto(94); tale rischio è inferiore nel trapianto per epatite fulminante o coinfezione HDV (139). Per quanto riguarda l'infezione da HCV, dal 2014 si sono resi disponibili nuovi farmaci antivirali per il trattamento dell'infezione sia prima che dopo trapianto di fegato. Pertanto, nei pazienti che vanno al trapianto per cirrosi HCV-correlata con carica virale attiva i nuovi farmaci antivirali possono essere introdotti anche precocemente dopo l'intervento per evitare, dopo la reinfezione che avviene nel 100% dei casi, un'evoluzione della malattia epatica rapida con lo sviluppo di fibrosi e cirrosi (94,140).

La colangite biliare primitiva (CBP) e la colangite sclerosante primitiva (PSC) sono le forme più comuni di epatopatia colestatica che possono rappresentare indicazioni al trapianto di fegato. La sopravvivenza dopo trapianto è molto soddisfacente ma il rischio di recidiva di danno ai dotti biliari è riportato nel 10-50% dei casi per entrambe le patologie (94,141).

Epatite autoimmune è una forma caratterizzata da una più alta incidenza di rigetto acuto nel post-trapianto (92) e con un rischio più elevato di rigetto cronico (10-15%). Epatite autoimmune de novo insorge fino al 2,5-3,5% dei casi e può provocare danni ai dotti biliari con un'incidenza del 10-50% influenzando, però, minimamente sulla sopravvivenza del paziente (94,142). In questi casi i pazienti vengono trattati con incremento della terapia immunosoppressiva, ma non sempre la risoluzione del quadro è facile (94).

L'indicazione al trapianto di fegato per epatocarcinoma (HCC) è considerata per pazienti che rispettano criteri specifici di dimensioni e numero dei noduli tumorali. I criteri di Milano sono spesso utilizzati come linea guida, richiedendo un singolo tumore di dimensioni non superiori a 5 cm o fino a tre noduli, ognuno non superiore a 3 cm, senza segni di invasione vascolare o metastasi extraepatiche. Oltre ai criteri di Milano, i criteri dell'Università di San Francisco (UCSF) considerano pazienti con HCC più esteso ma con buona funzionalità epatica, mentre i criteri di Up-to-seven (Up-to-7) prendono in considerazione il numero totale di noduli e il diametro massimo dei noduli. È essenziale anche valutare la risposta alla terapia neoadiuvante e la stabilità della malattia. Il trapianto di fegato offre ai pazienti con HCC una potenziale cura, eliminando il tumore e fornendo un fegato sano. Tuttavia, la selezione dei pazienti per il trapianto di fegato per HCC è basata su una valutazione multidisciplinare dettagliata, che tiene conto della storia clinica, dei criteri di imaging e delle condizioni generali del paziente, al fine di ottenere i migliori risultati a lungo termine (94,104,143).

2.4) Alimentazione raccomandata per pazienti preoperatoria e post-trapianto con immunoterapia

L'alimentazione peri-operatoria al trapianto di fegato si divide in preoperatoria e post-operatoria.

L'alimentazione preoperatoria è molto simile alla dieta nel paziente con LC per quanto riguarda la composizione nutrizionale e corrispettiva nella suddivisione dei pasti (64,64). L'apporto energetico standard, ottenibile anche attraverso l'uso di ONS, è di 30-35 kcal/kg/die fino ad un massimo di 40 kcal/kg/die (144) con 1.2-1.5 g/kg/die di proteine, mentre per i pazienti obesi il quantitativo energetico si abbassa a 25 kcal/kg IBW/die fino ad un minimo di 20 kcal/kg/die per pazienti con obesità morbigena (144) con 2.0-2.5 g/kg IBW/die di proteine (64,68,81-83). La diversa qualità proteica assunta dal paziente (supplementazione di BCAA, prevalenza di proteine vegetali) dev'essere mantenuta dal paziente in fase peri-operatoria se il paziente soffre di HE (145).

Si consiglia di non eccedere con i grassi mantenendoli tra il 25-40% dell'apporto energetico totale, soprattutto se è presente steatorrea (144).

Per quanto riguarda i micronutrienti si raccomanda un controllo dei livelli di vitamine (soprattutto B6 in pazienti con ESLD, B1 in pazienti con ALD ed epatiti alcoliche, e B12 folati, calcio, vitamina K, E ed A nel cirrotico (145-147)) ed un eventuale correzione tramite supplementi e una dieta normo sodica in assenza di ascite o di cure diuretiche; in caso contrario una dieta con restrizione sodica a circa 2g/die (144,148).

Nell'immediato preoperatorio per chirurgia elettiva (seguendo le liste d'attesa) si prepara nutrizionalmente il paziente seguendo il protocollo ERAS per il trapianto di fegato (68,149-152).

L'alimentazione post-trapianto (apporto energetico di 30-35 kcal/kg/die con un apporto proteico di 1.2-1.5 g/kg/die (65,68,153)), che sia per via naturale o artificiale, dovrebbe essere ricominciata tra le 12 e le 24 ore post-operazione per ridurre il rischio di infezione (sia batteriche che fungine) e impedire il breakdown proteico. Si dovrebbe sempre preferire la nutrizione via os (64,68), ma in caso si preveda che il paziente non sia in grado di mangiare entro le 24 ore post-trapianto si consiglia di iniziare la NE tramite SNG o SND (sondino naso-digunale) entro 12 ore dell'intervento. Solo se anche la NE è impraticabile, sconsigliata o controindicata si opta per la NP (64,68).

In caso di NE si può optare anche per la somministrazione di probiotici (lactobacillus, bifidobacterium e altri batteri metabolizzanti l'acido lattico) (154,155) per diminuire il rischio di infezioni e di BCAA in pazienti soggetti ad HE (85).

L'alimentazione a lungo termine successiva a LT si dovrebbe mantenere una dieta, senza sale aggiunto se si riscontra un'elevata ritenzione idrica (156), con alto apporto energetico per normalizzare lo stato nutrizionale del paziente per circa 6 mesi. Poi, si dovrebbe passare ad una dieta equilibrata con particolare attenzione all'incremento della massa muscolare a discapito di quella grassa per diminuire il rischio di sviluppare SM e obesità sarcopenica indotte anche dalla terapia immunosoppressiva (145).

Si raccomanda, in aggiunta, di rispettare una dieta contenente il minor quantitativo possibile di prodotti a rischio contaminazione e di seguire procedure di preparazione e pulitura del cibo accurate e nel pieno rispetto delle norme igieniche per non aumentare il rischio di infezione siccome si effettua una terapia immunosoppressiva (157).

CAPITOLO 3 SARCOPENIA

3.1) Definizione di sarcopenia

La sarcopenia è una patologia muscolare caratterizzata da una perdita di massa e funzione muscolare (forza e/o performance) associata all'età (a prevalenza della sarcopenia è direttamente proporzionale alla fascia di età presa in considerazione (158,159), allo stato di salute (prevalenza della sarcopenia in soggetti con LC è tra il 25-70%) (160), allo stato di nutrizione (161) e al livello di attività fisica (162) (in persone geneticamente predisposte (163)) che comporta un aumentato rischio di cadute (164), fratture, declino funzionale fino alla disabilità dunque della fragilità (malattia multifattoriale e multidisciplinare che rappresenta il declino di molteplici funzioni dell'organismo) (165–167) e mortalità (163,168).

La sarcopenia è una patologia che coinvolge l'intero organismo andando ad impattare sulla funzionalità cardiaca (163), polmonare (169), sulla ricomposizione corporea, determinando quadri di miosteatosi, e sui parametri cognitivi aumentando sempre più la non autosufficienza (167) e le ospedalizzazioni, quindi il costo delle cure (170).

L'EWGSOP2 (European Working Group On Sarcopenia) è stato il più importante gruppo di lavoro in cui i maggiori esperti del settore hanno stabilito la definizione e i metodi di diagnosi e screening della sarcopenia nel 2018 (163,171). Questo, adotta la ridotta forza muscolare come primo criterio di diagnosi di sarcopenia (172,173)

confermata poi da una bassa quantità e qualità muscolare e/o ridotta performance [Tab. 5] (174–176). In caso di presenza di tutte e tre le condizioni viene classificata come severa (163).

**Probable sarcopenia is identified by Criterion 1.
Diagnosis is confirmed by additional documentation of Criterion 2.
If Criteria 1, 2 and 3 are all met, sarcopenia is considered severe.**

- (1) Low muscle strength
 - (2) Low muscle quantity or quality
 - (3) Low physical performance
-

Tabella 5, Cruz-Jentoft AJ et al.

I criteri sono solo rivolti all'identificazione dell'aspetto muscolare e perciò, non prendendo in considerazione la massa grassa, non escludono dalla diagnosi di sarcopenia anche soggetti in sovrappeso o obesi che rispondono ai parametri richiesti per la diagnosi (163). In questo modo si riconosce l'obesità sarcopenica (177), diagnosticata in gold standad con la valutazione SMI e il BMI (≥ 30 per i caucasici e ≥ 25 per gli asiatici) oppure, in caso di ritenzione idrica, attraverso la valutazione computergrafica del grasso viscerale in zona ombelicale (≥ 100 cm²) (178). In quest'ultima specifica patologia si riscontra un'esacerbazione della sarcopenia dovuta all'obesità. Infatti, in questa patologia la perdita di massa muscolare, spesso, corrisponde ad un aumento di massa grassa che per infiltrazione si diffonde nel tessuto muscolare (non si riscontrano modifiche delle circonferenze degli arti) diminuendo ancor di più le capacità fisiche e aumentando il rischio di complicanze (a seguito dell'eccesso di peso) (179–181).

Da sottolineare, infine, che la sarcopenia non è per forza collegata alla malnutrizione anche se spesso nella pratica clinica le 2 patologie possono essere entrambe presenti nel paziente (182). Questo perché la malnutrizione può essere un elemento eziologico ma non necessario alla fine dell'instaurarsi della sarcopenia (163).

Inoltre, queste si differenziano sostanzialmente anche attraverso le loro definizioni che puntano il loro focus rispettivamente sulla massa e funzionalità muscolare anziché sul rapporto tra intake-utilizzo dei nutrienti e il loro fabbisogno (168).

3.2) Metodi di diagnosi e screening della sarcopenia

Per la diagnosi di sarcopenia si utilizza l'algoritmo F.A.C.S. (Find-Assess-Confirm-Severity) [Tab. 6] in 4 fasi elaborato dal EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People, (con una specificità e sensibilità maggiore dell'80%) (163). La prima fase consiste nel ricercare i pazienti a rischio di sarcopenia, tramite dei test di screening. Le altre fasi consistono nella somministrazione di test fisici o strumentali per identificare, rispettivamente:

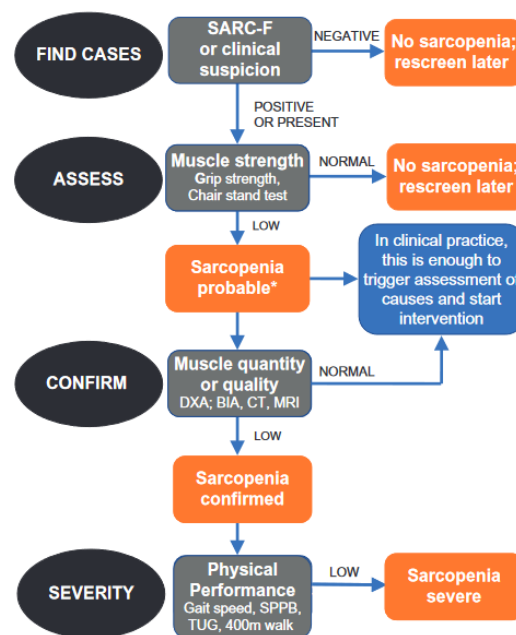


Tabella 6, Cruz-Jentoft AJ. et al.

la forza, la quantità/qualità muscolare e la performance fisica (i tre criteri determinati dalla definizione di sarcopenia) nei soggetti risultati a rischio durante lo screening (163).

Nella fase di screening viene consigliata la somministrazione del SARC-F, un test di screening specifico per individuare tali soggetti nella popolazione generale e ospedaliera (183) con unico criterio di esclusione la presenza di patologie neurologiche od ortopediche che di per sé costituiscono una condizione di deficit stenico e funzionale a prescindere dalla sarcopenia e che richiedono protocolli riabilitativi specifici (163).

Questo test è composto da 5 items (forza muscolare, assistenza nella deambulazione, alzarsi da una sedia, salire una scala e il numero di caduta) che danno una linea generale delle 3 aree implicate nella sarcopenia, a cui può corrispondere per ciascuna un punteggio da 0 a 2. Sommati i punteggi ottenuti si identificano come soggetti a rischio coloro che hanno un punteggio complessivo ≥ 4 (163).

Gli strumenti indicati per misurare la massa muscolare sono: DXA per individuare l'ASMM (con attenzione al fatto che può essere condizionato dallo stato di idratazione del paziente) (184), BIA per individuare la ASM (in questo caso è condizionata dallo stato di idratazione e dalle equazioni predittive che essa usa, consigliata quella di Sergi, perciò dall'età e l'etnia del soggetto) (163,184) o l'angolo di fase ($\Phi\alpha$; definito anormale se $< 4.4^\circ$ e borderline se tra 4.4° e 5.4°) (185), risonanza magnetica o CT della vertebra L3 o

dello psoas (considerati come gold standard ma poco utilizzati per via dei costi) utilizzati per ricavare la SMI (Skeletal Muscle Index) con cut-off per la diagnosi di sarcopenia, anche se non standardizzati si possono assumere intorno ai 50 cm²/m² per i maschi e 39 cm²/m² per le femmine determinati dall'AASLD (a differenza dei rispettivi 42 cm²/m² e 38 cm²/m² indicati dall'EWGSOP), e il PMI (Psoas Muscle Index) con i cut-off solitamente utilizzati equivalenti a circa 5,1 cm²/m² e 4,3 cm²/m² rispettivamente per maschi e femmine oppure la PMA (Psoas Muscle Area) con cut-off anch'essi variabili ma generalmente intorno a 1561 mm² e 1464 mm² rispettivamente per sesso maschile e femminile (163,178,186–190);

La ridotta funzionalità muscolare viene misurata attraverso l'handgrip o il test della sedia (191–193). La valutazione della performance fisica viene valutata attraverso l'utilizzo di: gait speed, SPPB, TUG , test dei 400 metri per la valutazione della performance (194,195).

I cut-off di diagnosi EWGSOP sono indicati nella sottostante Tabella [Tab. 7] (163).

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength		
Grip strength	<27 kg	<16 kg
Chair stand	>15 s for five rises	
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/height ²	<7.0 kg/m ²	<5.5 kg/m ²
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance		
Gait speed	≤0.8 m/s	
SPPB	≤8 point score	
TUG	≥20 s	
400 m walk test	Non-completion or ≥6 min for completion	

Tabella 7, Cruz-Jentoft AJ. et al.

I cut-off di diagnosi AWGS per l'handgrip (HG) si differenziano di poco: <26 Kg per gli uomini e <18 Kg per le donne.

Il test dell'handgrip (tramite dinamometro graduato) risulta essere anche un forte predittore di disabilità, minor qualità della vita e mortalità; mentre, la circonferenza del polpaccio è un predittore per l'andamento della performance fisica nei pazienti anziani (163,172).

3.3) Sarcopenia epatica e meccanismi metabolici relativi

Condizioni cataboliche croniche come la cachessia da cancro, l'aumento del dispendio energetico, la riduzione dell'assunzione di cibo a causa della perdita di appetito, la sazietà precoce, gli effetti collaterali del trattamento o le alterazioni della motilità gastrointestinale, le alterazioni dei livelli circolanti di ormoni come l'insulina e le catecolamine sono fattori che contribuiscono all'atrofia muscolare, dunque alla sarcopenia (163).

Si può riscontrare che fattori tipici del cirrotico come la malnutrizione (per aumento del dispendio energetico e riduzione degli introiti per mancanza di fame), la ridotta sintesi di glicogeno epatico, l'aumento della degradazione delle proteine muscolari, l'alterazione della funzione mitocondriale e le complicanze dell'ipertensione portale contribuiscono alla sarcopenia andando ad aumentare la degradazione proteica e a diminuire la proliferazione delle cellule satellite e la differenziazione mioblastica (196).

Il normale adattamento metabolico alla fame consiste nel preservare la massa muscolare catabolizzando l'adipe. Tuttavia, a seguito di periodi prolungati di inedia, le proteine del muscolo scheletrico vengono degradate per fornire da substrati alla gluconeogenesi.

La cirrosi è una condizione di inedia accelerata con una risposta adattativa al digiuno, a causa di un'alterata funzione epatica. Pertanto, la perdita di massa muscolare nei pazienti con cirrosi è un meccanismo di compensazione per fornire proteine al fegato siccome la gluconeogenesi epatica (utilizzando anche il lattato e l'alanina prodotti dall'idrolisi del glicogeno muscolare, delle proteine e gli acidi grassi, per la beta-ossidazione, e il glicerolo, in parte minore siccome nel cirrotico si ha un alterato assorbimento epatico del glicerolo, prodotti dalla lipolisi) e l'ossidazione degli acidi grassi sono elevate nella cirrosi a causa del limitato contenuto di glicogeno epatico (196,197).

Dunque, l'aumento del dispendio energetico (30-40 kcal/peso corporeo ideale) derivato dallo stato d'inflammatione generale (64,198,199), l'inattività fisica, il basso apporto energetico, la diminuzione dell'assunzione di cibo in caso di ascite e sazietà precoce (dovute ad ascite, iperammoniemia e carenza di zinco) e la precoce attivazione

dei meccanismi neo-glucogenici dopo brevi periodi di digiuno sono i fattori che contribuiscono all'esaurimento delle riserve di grasso e proteine nella cirrosi (196).

Da notare che le alterazioni nutrizionali e metaboliche da sole non spiegano la bassa massa muscolare nella cirrosi. Infatti, oltre l'ipermetabolismo, l'autofagia e la ridotta assunzione di nutrienti anche l'iperammoniemia e bassi livelli di BCAA, ormoni della crescita e testosterone sono fattori che contribuiscono all'eziopatologia della sarcopenia dovuta a cirrosi [Img. 2] (196).

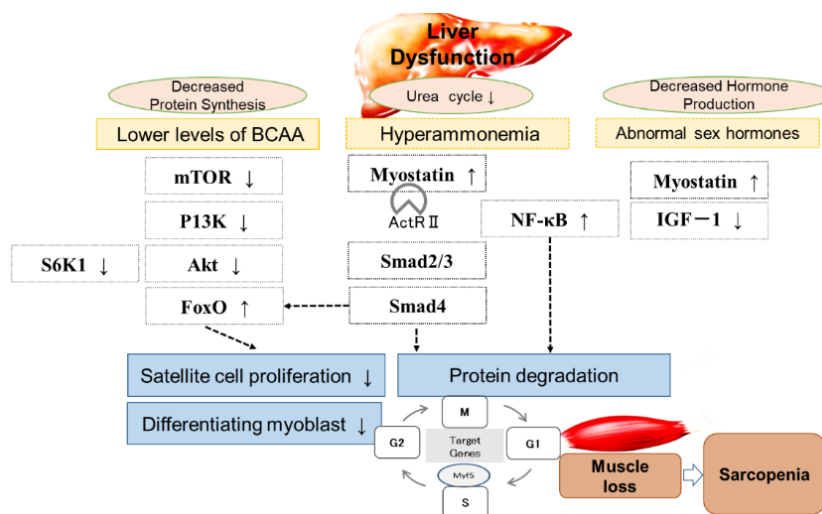


Immagine 2, Kamimura H. et al.

3.4) Alimentazione e stile di vita raccomandati per soggetti sarcopenici ed epatopatici

Gli studi sui fabbisogni energetici nel paziente cirrotico suggeriscono un fabbisogno di 30-40 kcal/kg/die in pazienti non obesi ((64,68,198,199)) suddiviso in 3 pasti principali e almeno 3 spuntini di cui uno notturno (con almeno 50g di carboidrati) (68,200). Con un fabbisogno proteico di 1.2-1.5 g/kg/die con specifica dell'ESPEN di optare a 1.5 g/kg/die in pazienti con deplezione muscolare (sarcopenia) (68). L'apporto proteico dovrebbe essere diviso secondo la regola dei terzi (88) eccetto in caso di iperammoniemia (si opta per proteine ad origine vegetale e casearia) (64,68) per mantenere una buona qualità amminoacidica.

In caso di iperammoniemia o HE ricorrenti si consiglia una supplementazione amminoacidica di massimo 0.25 g/kg/die BCAA (68,84), in grado di complessare gli

amminoacidi aromatici causa dell'aumento dell'ammoniemia (201). Inoltre, si può consigliare di assumere parte dell'integrazione di BCAA nel post-allenamento aumentare lo stimolo anabolico dovuto all'esercizio fisico (202).

Come visto nel capitolo "dieta e alimentazione raccomandata per pazienti epatopatici" la NE è da prendere in considerazione in caso la nutrizione per os sia sconsigliata, pericolosa o impraticabile (64,68). La NP si consiglia solo in caso di ascite o verici esofagee tali per cui la NE diviene impraticabile o sconsigliata (68,90,91).

In caso di NE o di supplementi via orale (ONS) viene consigliata la somministrazione di formule ad alta densità energetica e proteica (64,68). In caso di iperammoniemia o di frequenti eventi di HE si consiglia di utilizzare miscele arricchite di BCAA fino al raggiungimento del quantitativo massimo raccomandato (0.25 g/kg/die di BCAA) (68,84,196).

Recenti studi hanno dimostrato anche una probabile utilità, per contrastare la deplezione muscolare, della supplementazione di: HMB (β -idrossi- β -metilbutirrato) che induce una lieve crescita di massa e forza muscolare in varie condizioni patologiche (196,203,204), carnitina per aumentare la funzione mitocondriale della muscolatura scheletrica (196,205), vitamina D in caso di bassi livelli plasmatici (196,206) e zinco (soprattutto in caso di carenza) per migliorare il metabolismo dell'ammonio e proteico (207,208).

Per contrastare la deplezione muscolare, oltre l'alimentazione descritta, si deve seguire anche un piano di esercizio fisico personalizzato a seconda delle capacità e condizione patologica (196). Come modello standard viene indicato lo svolgimento di attività fisica ad intensità moderata, composta da esercizi aerobici e di forza, 3 volte a settimana (per 20-30 min a sessione) (209,210).

PARTE 2 METODI

CAPITOLO 4 DATABASE UTILIZZATI

I database utilizzati per la ricerca degli articoli sono Pubmed e Pubmed Central, Scopus (science direct), Cinhal, Cochrane, Wiley (Oxford Academy), Annual reviews, Wolter Kluwers (articoli Lippincott) e la piattaforma universitaria Galileo Discovery (per il servizio di biblioteca online).

Da questi database la ricerca si è anche spostata all'interno di alcune riviste scientifiche specializzate in nutrizione, gastroenterologia ed epatologia: European Journal of Hepatology, Journal of Hepatology, World Journal of Gastroenterology, Sage Journal (NATCO), Nutrition in Clinical Practice (NCP), Journal of parenteral and enteral nutrition (JPEN), Journal of Gastroenterology and Hepatology (JGH) e il BM Journal.

Alcuni articoli specifici, poi, sono stati ricercati nella raccolta di articoli nei siti di AASLD (American Association for the Study of Liver Disease), ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) e ERAS (Enhanced Recovery After Surgery).

CAPITOLO 5 TIPOLOGIE DI FONTI SELEZIONATE

Le ricerche sui database e giornali indicati si sono svolte selezionando: metanalisi, clinical trial randomizzati, review, review sistematiche e linee guida di diversi paesi (USA, Europee, Asiatiche) specifiche riguardanti gli argomenti trattati.

Inoltre, solo per la fase introduttiva ci si è avvalsi anche di libri di testo di medicina disponibili sulla piattaforma Galileo Discovery.

Gli articoli selezionati sono compresi tra il 2005 e il 2023 con l'unica eccezione della fase introduttiva, in cui si trovano articoli antecedenti. Questo per rendere più completa la descrizione generale dell'argomento trattato e per fornire gli articoli di origine di determinati test clinici, ipotesi patologiche o indicazioni delle linee guida.

CAPITOLO 6 OBIETTIVI DELLA RICERCA

Questo elaborato compilativo tenta di stabilire se la sarcopenia nei pazienti che affrontano il trapianto di fegato può essere un fattore di prognosi negativa per l'esito del trapianto e per la sopravvivenza post-trapianto.

In aggiunta cerca di osservare (tramite i pochi studi disponibili) se la sarcopenia sviluppata post-trapianto possa avere o meno esiti negativi sul trapianto stesso e sulla sopravvivenza del paziente.

PARTE 3 RELAZIONE TRA TRAPIANTO DI FEGATO E SARCOPENIA

CAPITOLO 7 SARCOPENIA E LISTE D'ATTESA

Per l'AASLD (American Association of Study of Liver Disease) la prevalenza di sarcopenia e OS (obesità sarcopenica) pre-LT (Liver Transplant) è rispettivamente del 14-78% (altri studi indicano una prevalenza tra il 30% e il 42% negli epatopatici obesi (211)) e 2-42% (212). Altri studi che hanno utilizzato metodi di diagnosi radiologici (CT) presentano prevalenza di sarcopenia sovrapponibile (22%-70%) con una prevalenza maggiore nel sesso maschile (189) e una prevalenza di OS tra il 20-35% (178). Secondo Ebadi et al. circa il 40-70% dei pazienti cirrotici soffre anche di sarcopenia (213) e in generale la media degli studi assesta la percentuale dei soggetti sarcopenici in lista d'attesa sul 40-50% (214–216).

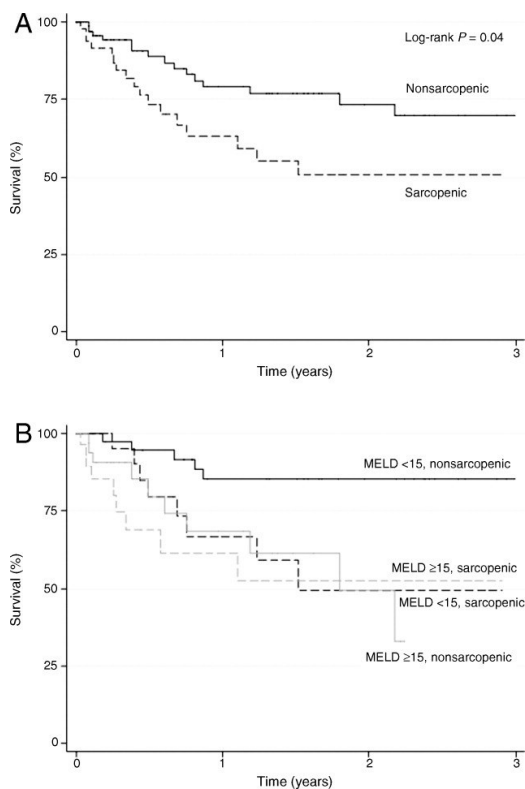


Grafico 2, Tandon P. et al.

La revisione Guarino et al. va a confermare la maggioranza maschile all'interno delle liste d'attesa per LT e la maggior incidenza della sarcopenia nella popolazione maschile rispetto alla femminile (217).

La sarcopenia pre-LT è associata: ad un aumento della mortalità dei pazienti in lista per LT, un aumento della mortalità post-operatoria, alti livelli di rischio di infezioni, complicanze post-operatorie e lunghe degenze in unità di riabilitazione intensiva (212).

La mortalità dei pazienti in lista d'attesa normalmente aumenta con l'aumento del punteggio MELD o MELD-Na, sulla base dei quali queste vengono stilate. Tra pazienti con

un basso punteggio MELD ma con sarcopenia e pazienti con alto punteggio MELD senza sarcopenia il dato di sopravvivenza è statisticamente equivalente (218). Alcuni studi dimostrano che la presenza di sarcopenia in soggetti con malattie di fegato incide negativamente sulla sopravvivenza in coloro che hanno un punteggio MELD <15 (basso).

Invece, in soggetti con punteggio MELD ≥ 15 (alto) la mortalità risulta sovrapponibile tra i pazienti sarcopenici e normotrofici [Graf. 2].

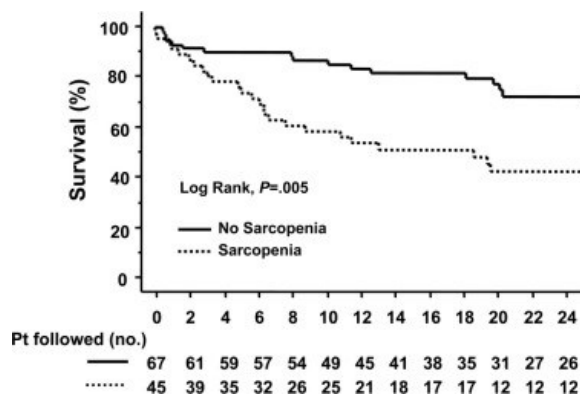


Grafico 3, Tandon P. et al.,

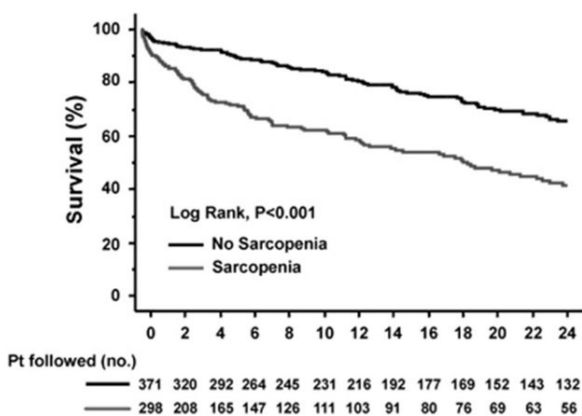


Grafico 4, Montano-Loza AJ. Et al.,

Per questo motivo si assiste ad un aumento della mortalità generale nei soggetti sarcopenici rispetto a quelli non sarcopenici con una sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni ridotta del 16%, 23% e 19% [Graf. 3] (218). Confermata anche dagli studi “*Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis*” in cui la sopravvivenza a 3, 6 e 12 mesi sarebbe ridotta rispettivamente del 12%, 17% e 22% (219), e Montano-Loza et al. in cui la sopravvivenza è diminuita del 19% nei soggetti sarcopenici a distanza di 6 mesi dalla prima rilevazione e del 30% in 1 anno [Graf. 4] (220).

In aggiunta anche lo studio Golse et al., nel quale si è utilizzata la CT con PSOAS con area 1561 mm² per maschi e 1464 mm² per femmina come cutoff, conferma che i pazienti con sarcopenia hanno una sopravvivenza ad 1 anno del 59% rispetto al 94% dei pazienti normotrofici e a 5 anni del 54% rispetto all’80% (190).

A sostegno di ciò lo studio Carey et al. Pubblicato sull’AASLD che ha esaminato la presenza di sarcopenia e l’effetto di questa nei pazienti in lista d’attesa in 5 centri per trapianto Nord Americani, ha evidenziato la correlazione tra sarcopenia e mortalità nei pazienti in lista d’attesa diagnosticando la sarcopenia attraverso la misurazione del L3SMI (221).

Inoltre, anche secondo lo studio “*Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis*” di Montano-Loza, basato sulla misurazione del SMI a livello della L3, il rischio di mortalità aumenta sensibilmente per i pazienti sarcopenici rispetto ai normotrofici sia in condizione di cirrosi, con riduzione significativa della sopravvivenza mediana e a 6 mesi del 19%, sia in condizione di HCC (HepatoCellular Carcinoma), con riduzione significativa della sopravvivenza mediana dai 28 ± 3 mesi ai 16 ± 6 mesi [Graf. 5] (222).

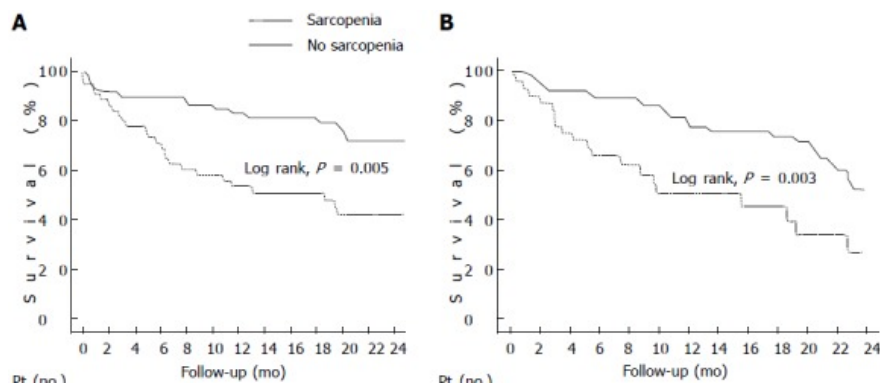


Grafico 5, Montano-Loza AJ. *Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis*

La mortalità aumenta a causa di una maggior incidenza di complicanze gravi nei soggetti sarcopenici. Le più comuni sono: l’encefalopatia epatica (HE) e sepsi batterica. Quest’ultima, si è riscontrato, provoca più decessi rispetto all’insufficienza d’organo in questi soggetti (220,222).

La sarcopenia è stata descritta come un indice predittore indipendente di mortalità (tramite misurazione della massa muscolare con SMI L3 o CT PSOAS) e morbilità nei pazienti in lista d’attesa (218,219,223). Di conseguenza si assiste anche un aumento dei costi sanitari, soprattutto se in presenza di HCC non operabile (224).

Vari studi attestano, come quello di Montano-Loza, una diminuzione della sopravvivenza mediana nei pazienti con sarcopenia (19 ± 6 mesi) rispetto ai pazienti normotrofici (34 ± 11 mesi), aumentandone di circa 2 volte il rischio di morte senza però alcuna correlazione tra L3SMI e MELD o Child-Pugh score ($r = -0.07$, $p \text{ value} = 0.5$; $r = -0.14$, $p \text{ value} = 0.1$) (220).

Dallo studio Ebadi et al. della società SCWD (Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) si evince che, il calcolo del L3SMI tramite RM della vertebra L3 è un miglior predittore di sopravvivenza rispetto al PMI, nel sesso maschile, mentre è sovrapponibile nel sesso femminile. Dallo stesso emerge comunque una correlazione tra

basso PMI e mortalità. Infatti, un basso score PMI nell'uomo aumenta di 2 volte il rischio di mortalità rispetto ad un soggetto con $PMI > 5,1 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (come nella donna con $PMI > 4,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) con una sopravvivenza a 6, 12 e 24 mesi inferiore del 8%, 24% e 14% rispettivamente. Nella donna si assiste ad una sopravvivenza ridotta del 22%, 28% e 28% corrispondenti agli intervalli di tempo precedenti (189).

Oltre alla diminuzione della sopravvivenza durante le liste d'attesa per LT nello studio Kumar et al. vengono evidenziati altre complicanze che possono insorgere più frequentemente nei pazienti sarcopenici. Tra questi troviamo: la presenza più diffusa di ascite, peritoniti batteriche (PB), HE e sindrome epato-polmonare. In aggiunta, nell'articolo emerge che durante l'operazione i soggetti con sarcopenia hanno un'elevata perdita di sangue richiedendo quantità di trasfusioni di sangue significativamente maggiore rispetto ai normotrofici; mentre, i dati relativi a: durata dell'operazione, GRBWR (Graft Recipient Body Weight Ratio) e ischemia calda e fredda sono sovrapponibili al campione dei pazienti non sarcopenici (225).

In Tandon et al. "*Liver transplantation in the patient with physical frailty*" l'incidenza media di sarcopenia rilevata si attestava circa al 50% dei candidati in lista d'attesa per LT. In questa revisione viene affermato che ad un aumento del LFI (Liver Frailty Index) (strettamente correlato con la sarcopenia nel soggetto cirrotico) maggiore di 0.1 corrisponderebbe un aumento del rischio di mortalità fino a 2 volte maggiore nel periodo in lista d'attesa. In aggiunta un basso LFI, come la sarcopenia (aumento della mortalità del 84% nel pre-LT e del 72% nel post-LT), è associato ad un alto rischio di decompensazione, mortalità, lungodegenza e ridotta qualità della vita nell'anno post-LT. La sarcopenia viene utilizzata anche come fattore indipendente di rischio per HE, infezioni batteriche e ACLF nel pre-LT (226).

I risultati individuati dagli studi sopracitati, si sono rivelati validi anche per i pazienti con obesità sarcopenica. Infatti, la mortalità, sopravvivenza, degenza ospedaliera e la frequenza dell'insorgenza di varie complicazioni durante il tempo in lista d'attesa, sono sovrapponibili a quelle dei pazienti sarcopenici non obesi (227).

Tabella riassuntiva del capitolo 7.

Autore	Conclusioni
Ebadi M et al.	Circa il 40-70% dei pazienti cirrotici soffre anche di sarcopenia.
Golse N et al.	Conferma il rapporto diretto tra presenza di sarcopenia e aumento della mortalità anche a 5 anni dalla diagnosi di epatopatia.
Ooi PH et al.	<p>La sarcopenia nelle malattie croniche del fegato ha un impatto negativo sui risultati clinici ed è presente nel 40-50% della popolazione dei sarcopenici in lista d'attesa.</p> <p>La sarcopenia è associata ad aumento della mortalità, aumentato rischio di infezioni, complicanze e tempo in ICU nel periodo post-operatorio.</p>
Guarino M et al.	La sarcopenia è comune nelle malattie croniche del fegato, con differenze tra i sessi. Si rivela più comune, severa e complicata nel sesso maschile.
Tandon P et al.	La grave deplezione muscolare nei pazienti in lista d'attesa per il trapianto di fegato è frequente e ha un valore prognostico indipendente. Ha valore predittivo di mortalità migliore nei pazienti con MELD <15.
Montano-Loza AJ et al.	La sarcopenia è un indice di mortalità indipendente nei soggetti con cirrosi.
Montano-Loza AJ et al.	Il consumo muscolare è associato a un aumentato rischio di mortalità nei pazienti con cirrosi epatica.
Carey EJ et al.	Uno studio multicentrico per definire la sarcopenia nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale che ha evidenziato l'aumento di mortalità nei soggetti con sarcopenia: sia in caso di cirrosi che di HCC.
Montano-Loza AJ	La sarcopenia ha rilevanza clinica nei pazienti con cirrosi epatica e HCC.
Merli M et al.	I pazienti cirrotici con sarcopenia sono maggiormente a rischio di infezioni batteriche associate all'assistenza sanitaria.

van Vugt JLA et al.	La bassa massa muscolare scheletrica è associata a costi ospedalieri più elevati nei pazienti con cirrosi in lista per il trapianto di fegato.
Kumar V et al.	La bassa massa muscolare scheletrica è associata a costi ospedalieri più elevati nei pazienti con cirrosi in lista per il trapianto di fegato e alla comparsa più frequente di complicazioni anche durante l'operazione.
Tandon P et al.	L'incidenza della sarcopenia nei candidati al trapianto si attesta attorno al 50%. La presenza della condizione di fragilità su pazienti sarcopenici aumenta il rischio di mortalità fino a 2 volte. Aumenta anche il rischio di de-compensazione, mortalità, aumento del periodo in lungodegenza e diminuisce la qualità della vita nell'anno post-LT.
Schiavo L et al.	Nei pazienti con obesità sarcopenica la mortalità, sopravvivenza, degenza ospedaliera e la frequenza dell'insorgenza di varie complicazioni durante il tempo in lista d'attesa, sono sovrapponibili a quelle dei pazienti sarcopenici non obesi

7.1) Fragilità e sarcopenia pre-LT: effetti sulle liste d'attesa

Di seguito sono elencati tre studi che hanno investigato sia sulla fragilità (caratterizzata da un Frailty Severity Index, FSI, ≥ 14) che sulla sarcopenia dei soggetti in lista in relazione con la mortalità e la morbilità durante il tempo d'attesa e nel post-LT (228).

Nel primo, Wang et al., si utilizzava i test del handgrip, SPPB score, la misurazione di L3SMI e PMA per individuare la quantità della massa muscolare totale e le unità Hounsfield per determinare la qualità muscolare (229).

Nel secondo, Yadav et al., si è studiata la relazione tra sarcopenia (misurata tramite rilevazione del L3SMI con CT) e test funzionali: test della camminata per 6 minuti (6MWD: Six Minute Walk Distance) e il questionario HRQOL (health-related quality of live) composto da 36 punti che indagano sui possibili outcome del paziente. (230)

Il terzo, Glass et al., studiava la relazione tra la sarcopenia (tramite PMA) e il quoziente respiratorio per determinare il compenso metabolico del paziente ospedalizzato (231).

Lo studio Wang et al. ha mostrato una modesta correlazione tra i test di funzione muscolare basati sulle prestazioni e le misure basate sulla CT identificando, nei pazienti in lista d'attesa, la qualità muscolare come un miglior predittore di mortalità rispetto alla quantità muscolare. Anche in Yadav et al. si nota come il test 6MWD risultasse un miglior predittore di mortalità (se inferiore a 250 metri presenta una sensibilità del 90% di riscontro di sarcopenia e per ogni 100 metri di miglioramento si ha una diminuzione del rischio di mortalità del 50% (232)) nelle liste d'attesa rispetto alla sarcopenia, intesa solo come carenza di massa muscolare e non funzionale. Infatti, in questo studio la carenza muscolare, da sola, non presentava alcuna correlazione significativa con la mortalità. Mentre l'ultimo studio ha individuato una correlazione tra QR (quoziente respiratorio) e massa muscolare appendicolare (MMA) che sembra correlare con il rischio di mortalità in questi pazienti (228).

Da questi tre studi si ricava innanzitutto una forte relazione tra la scarsità di massa muscolare e la qualità. Inoltre, la qualità determina anche la funzionalità muscolare, e questa è direttamente correlata con la mortalità, si può affermare che la qualità muscolare stessa sia un ottimo predittore di mortalità nei pazienti in lista d'attesa per LT (228).

A sostegno di ciò anche in Ferreira et al., revisione basata sul database Medline e Cochrane Central, viene riscontrato un aumento della mortalità in lista d'attesa di un terzo, nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità muscolare (KPS, Karnofsky Performance Scale, 50-70%) e del doppio, in quelli con compromissione grave (KPS 10-40%). Dati confermati anche da studi che prendevano in considerazione l'ECOG e lo sforzo cardio-polmonare e misurazione del picco di VO₂ (233).

Tabella riassuntiva del sottocapitolo 7.1.

Autore	Conclusioni
Kahn J et al.	Sia la sarcopenia che la fragilità sono predittori di mortalità indipendente nei soggetti con cirrosi. La qualità muscolare risulta un miglior predittore di comorbilità e mortalità rispetto alla sola quantità muscolare.
Laube R et al.	Dimostra che la qualità muscolare è un miglior predittore di mortalità rispetto alla sola quantità.

Yadav A et al.	C'è una relazione tra sarcopenia, distanza percorsa in sei minuti (6MWD) e qualità della vita e mortalità salute nei candidati al trapianto di fegato.
Glass C et al.	La sarcopenia e un basso quoziente respiratorio fisiologico sono associati nei pazienti con cirrosi.
Carey EJ et al.	La distanza percorsa in sei minuti predice la mortalità nei candidati al trapianto di fegato.
Ferreira AP, Machado MV.	Studia l'impatto della fragilità e della sarcopenia pre-trapianto sul pronostico post-trapianto e ne ricava che in soggetti con compromissione moderata e grave della funzionalità muscolare si ha un aumento, rispettivamente di 2 e 3 volte, della mortalità.

CAPITOLO 8. SARCOPENIA PRE-LT

La sarcopenia influenza anche l'esito del trapianto stesso come evidenziato da vari studi.

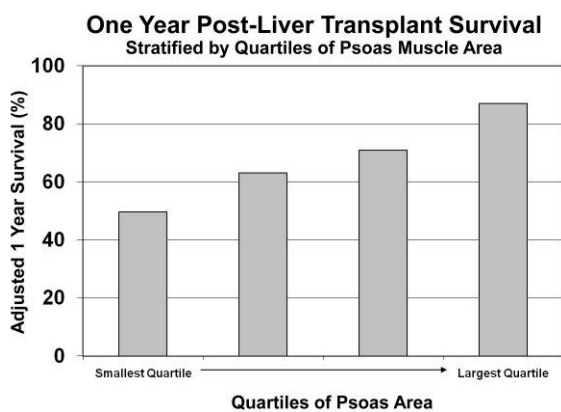


Grafico 6, Englesbe MJ. et al.

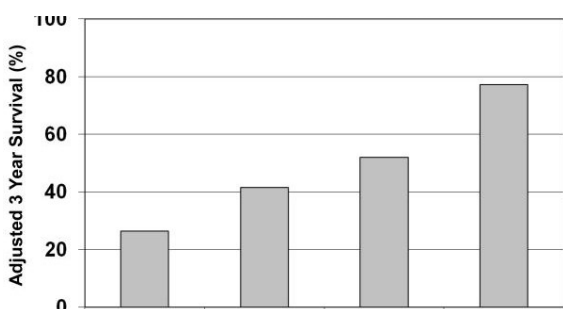


Grafico 7, Englesbe MJ. et al.

Nell'articolo redatto Englesbe et al. sono stati presi in considerazione 509 pazienti adulti che sono andati incontro a trapianto di fegato a cui è stata misurata la massa muscolare attraverso la misurazione CT: del Psoas, a livello della L4, o della parete addominale. Successivamente, attraverso la misurazione della TPA (Total Psoas Area), è stato possibile suddividere la popolazione in esame in quartili, in funzione del volume in cm^2 del muscolo considerato. Da quest'ultima analisi si è individuato un aumento della sopravvivenza, a 1 [Graf. 6] e a 3 anni dal trapianto di fegato [Graf. 7], direttamente correlato all'aumento del

volume muscolare, e un aumento della mortalità, nel medesimo lasso di tempo, nei pazienti con basso volume muscolare (234).

Tuttavia, sempre lo stesso studio afferma che, qual ora si riuscisse ad aumentare la TPA di 1000 cm² si assisterebbe ad una diminuzione del 25% della mortalità nei 5 anni post-LT. Cercando di attuare questo aumento di massa muscolare, Kadio et al. individua la terapia nutrizionale come una delle terapie di maggior successo (233–236).

A conferma di ciò sono stati effettuati molti altri articoli di seguito elencati.

“A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation” Golse et al. si proponeva di studiare quale indice che misura la massa muscolare fosse il più adatto per valutare l’esito del trapianto del soggetto cirrotico in lista per il trapianto. In questo studio la PMA (Psoas Muscle Mass) con gli indici da questa derivati (PMI e PMA/BSA) è risultata il miglior metodo per valutare l’insufficiente massa muscolare nel soggetto che sta per intraprendere il trapianto di fegato per cirrosi o HCC. In questo elaborato si è anche notato come la sarcopenia indebolisse significativamente le chance di sopravvivenza dal 98% a 82%, dal 94.5% al 59.2% e dal 79.8% al 53.6% rispettivamente a 3, 12 e 60 mesi dall’intervento [Graf. 8]. Oltre la mortalità, lo studio ha esaminato se ci fossero delle differenze anche in: complicazioni post-operatorie, nella durata del periodo in ICU (Intensive Care Unit) e nella mortalità nell’immediato post-operatori. In tutti e tre i campi, i soggetti sarcopenici hanno presentato frequenze significativamente peggiori rispetto ai normotrofici. Questo è soprattutto dovuto ad un aumento del rischio di episodi di infezioni severe (le infezioni batteriche o funginee rappresentano la maggior causa di mortalità in questi pazienti), insufficienza renale e convulsioni (190).

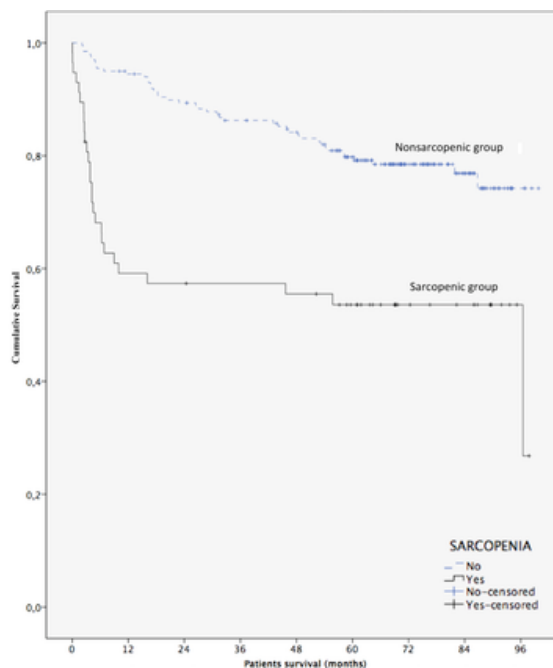


Grafico 8, Golse N. et al.

A conferma di quanto appena scritto, in Krell et al. viene provata la correlazione diretta e significativa tra sarcopenia pre-LT, diagnosticata tramite TPA (Total Psoas Area), e il rischio di sviluppare infezioni gravi nei successivi 6 mesi post-LT (237).

In Hassan et al. analizza la presenza di sarcopenia in una piccola coorte di soggetti, con cirrosi da HCV, prima e dopo LT (fino a 6 mesi post-intervento), cercando di individuare possibili correlazioni tra questa e la morbilità e mortalità. La diagnosi di sarcopenia veniva effettuata attraverso la misurazione di: BMI (Body Mass Index), valore derivato dal test Handgrip, la circonferenza del braccio, la plica tricipitale, il valore risultante dal gait speed e infine tramite la valutazione in CT della L3SMI con cut-off di $38.5 \text{ cm}^2/\text{mm}^2$ e $52.4 \text{ cm}^2/\text{mm}^2$ per femmine e maschi.

In questo studio si evidenzia, come in precedenza, una maggior presenza di soggetti di sesso maschile nella coorte e un'incidenza di sarcopenia attorno al 40%.

Il 25% della coorte è morto nei successivi 6 mesi post-LT e, di questi, 85% erano sarcopenici al momento del trapianto (certificando un significativo aumento della mortalità nei pazienti con sarcopenia pre-LT). Dei pazienti sopravvissuti a 6 mesi, il 30% presentava sarcopenia di cui il 14% de novo.

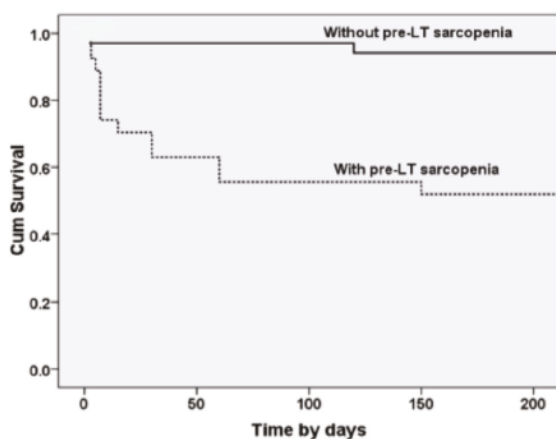


Grafico 9, *Experimental And Clinical Transplantation*
Volume:20

Inoltre, i pazienti con sarcopenia post-trapianto presentavano nel più dei 60% dei casi contrazioni di infezioni, recupero più lento dell'intervento con stazionamento maggiore in ICU, presenza più comune di ascite grave, BMI inferiore, elevate ALT, bassi livelli di albumina sierica, bassi punteggi di handgrip (HG) e gait speed.

Tutto ciò soprattutto nei pazienti che presentavano anche sarcopenia pregressa al momento del trapianto. Infatti, il paper dimostra anche come, la mortalità post-LT sia significativamente più elevata nei soggetti che presentavano sarcopenia anche precedentemente al trapianto rispetto ai non sarcopenici [Graf. 9] (215).

In DiMartini et al. si specifica che la massa muscolare totale, stimata dalla misurazione L3SMI, ha un'azione di predittore di mortalità e morbilità differenti a seconda del sesso del soggetto. Nei maschi può prevedere la sopravvivenza (direttamente proporzionale alla massa muscolare totale) e vari importanti outcomes, incluso: un aumentato stazionamento in ICU, giorni di intubazione e tempo di degenza. Nelle femmine può prevedere gli stessi outcomes con un'efficacia minore ma non riesce a prevedere correttamente la sopravvivenza in quanto viene influenzata anche dalla quantità di massa grassa (di cui quella non viscerale viene considerata protettiva in questi casi) e dagli ormoni femminili (238).

A proposito della differenza tra i sessi è utile citare la revisione Guarino et al., che evidenzia una discrepanza tra vari studi che osservano il rapporto tra il sesso dell'individuo e la presenza della correlazione: sarcopenia con severità della malattia e la mortalità post-LT. Molti studi escludono questa correlazione nel sesso femminile giustificandola con la minor massa magra di partenza, dunque minor delta di riduzione medio, la diversa distribuzione dell'adipe corporeo e la presenza di ormoni sesso-specifici. Ad ogni modo la revisione stessa conclude che non ci sono sufficienti dati per ipotizzare una vera differenza di interpretazione sulla sarcopenia tra uomo e donna (217).

In Bhanji et al. (dopo una breve introduzione della popolazione in cui si dice che generalmente i soggetti cirrotici affetti da sarcopenia sono principalmente di sesso maschile e complicanze come: peritonite batterica, la sindrome epatorenale, HE ed emorragie da varici sono diffuse come nei non sarcopenici nel periodo pre-LT) si evidenzia come nel corso del tempo di attesa nelle liste, la composizione corporea dei pazienti cambi. Si ha una diminuzione significativa della massa muscolare scheletrica, più marcata al maschile, con un aumento della componente adiposa nei muscoli, fino ad una diagnosi di miosteatosi nel 24.2% dei casi. Non si sono evidenziati, però, cambiamenti significativi a livello di quantità dell'adipe totale, ma con differenze di distribuzione significative tra i sessi (con un maggior eccesso di adipe viscerale nei maschi).

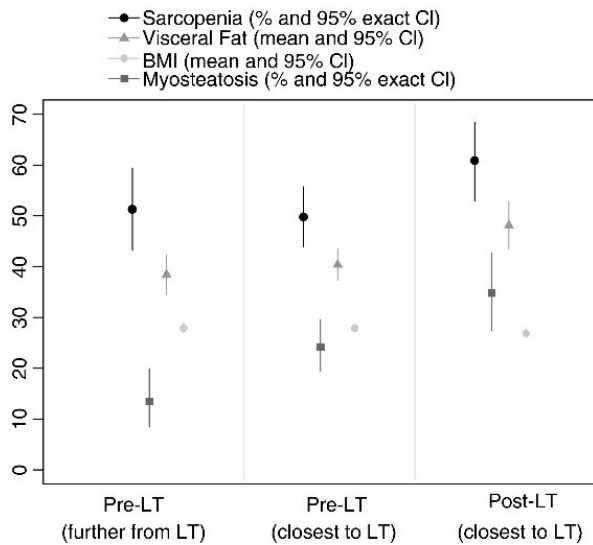


Grafico 10, Bhanji RA. et al.

Nei pazienti investigati anche nel post-LT, circa il 50% della coorte iniziale, il 60% presentava sarcopenia di cui 25% de novo e solo 5 pazienti sarcopenici per-LT hanno risolto la sarcopenia nel post-LT. Inoltre, nell'anno successivo all'intervento si è riscontrato un aumento significativo della miosteatosi, non significativo di adiposità viscerale (p value =0.4) e una diminuzione della massa muscolare scheletrica in tutti i soggetti [Graf. 10].

Inoltre, è stato verificato che ogni singola unità di massa muscolare persa prima del trapianto è associata ad un aumento della degenza ospedaliera pre e post-LT mentre un aumento della stessa è associato ad una diminuzione della mortalità nel primo anno post-LT (216).

Proseguendo il discorso sull'impatto della miosteatosi (componente tipico della sarcopenia) nel soggetto che affronta il LT si deve citare lo studio Hamaguchi et al. Questo si poneva come obiettivo lo studio degli effetti della miosteatosi e sarcopenia nei soggetti che andavano incontro a LDLT, valutando il PMI e il contenuto di tessuto adiposo intramuscolare (IMAC: Intramuscular Adipose Tissue Content). I risultati mostrano come il IMAC sia correlato all'età e al PMI nei maschi e all'età e al BCAA/TYR nelle femmine e che sia un elevato IMAC (p value = 0.001) che un basso PMI (p value = 0.001) sono considerabili fattori di rischio per mortalità e morbilità indipendenti nel post-LDLT (239).

Mentre nello studio Kalafateli et al. si conferma che la presenza di sarcopenia da malnutrizione, misurate rispettivamente con la valutazione tramite CT della L3SMI e la somministrazione del RFH-GA (Royal Free Hospital-Global Assessment), correla positivamente con un aumento della lungodegenza e della mortalità ad un anno dal LT. Inoltre, se combinata con un impianto subottimale risulta presente un'elevata incidenza di infezioni (240). A conferma di questo, Bot et al. nel 2023 ripropone uno studio sulla

deplezione muscolare (“*muscle attenuation*”) in relazione al LT con risultati del tutto sovrapponibili (241).

Si ripropone Kumar et al. che coglie un aumento delle sepsi post-LT (p value = 0.001), delle complicazioni neurologiche (p value = 0.040) e del CDC (Clavien-Dino Classification) ≥ 3 (p value = 0.041), del supporto di ventilazione totale (p value = 0.021), bisogno di tracheostomia (p value = 0.017), degenza in ICU (p value = 0.024), giorni per la rimozione del drenaggio (p value = 0,001) e la reintroduzione di una dieta completa per via orale (p value = 0,013) nei soggetti sarcopenici. Inoltre, ripropone 1 L3SMI (p value = 0.017) e la perdita di sangue durante l’operazione (p value = 0.008) come 2 tra i principali fattori peri-operatori predittori indipendenti di mortalità nei soggetti sarcopenici nei 28 giorni successivi al trapianto (225).

In Underwood et al. è stata individuata anche un’altra correlazione tra sarcopenia e FTR (Failure To Rescue) per complicanze vascolari nei soggetti che hanno effettuato LT. Se ne è derivata la correlazione diretta tra TPA e FTR (p value < 0.001) (242). Considerando anche altre malattie vascolari generalmente rare nel post-LT, come la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro studiata dall’articolo Mathew et al., si evince che la presenza di sarcopenia nel pre e nel post-LT, soprattutto se accompagnata da una progressiva perdita muscolare, ne implichi un considerevole aumento dei casi, incidendo fortemente sull’outcome dei pazienti (243).

Bergerson et al. afferma che il LT può essere utilizzato come terapia anche per la sarcopenia siccome dallo studio effettuato risultava un rallentamento nella perdita o comunque uno stazionamento della massa muscolare. Tuttavia occorre tener presente che questo studio è stato svolto in una coorte piccola (40 elementi) e perciò potrebbe essere stata influenzata dalla mancata presenza di sarcopenia grave o moderata-grave (244). Infatti, anche nella recente review Leunis et al. si afferma che nella maggior parte dei casi il trapianto di fegato, da solo, è fallimentare per la cura della sarcopenia (245).

In disaccordo sono invece i risultati dello studio “*Muscle Wasting Is Not Associated With Higher Mortality After Liver Transplantation*” Montano-Loza et al. che verifica la presenza di sarcopenia prima e dopo l’intervento attraverso la misurazione del SMI con CT. In questo studio si rintraccia la consueta prevalenza di individui con sarcopenia (intorno al 40%) con una netta maggioranza maschile ma soprattutto si nota come la

sopravvivenza a 1 e 5 anni e la sopravvivenza mediana post-trapianto di fegato 10 ± 2 contro 12 ± 1 non siano staticamente differenti con i dati di pazienti non sarcopenici. Riconosce, però, un maggior periodo di ospedalizzazione dei pazienti sarcopenici, 34 ± 5 contro 24 ± 3 giorni nel post-trapianto. In più sottolinea come solo il 22% dei pazienti precedentemente sarcopenici riescano a risolvere questo stato dopo il trapianto di fegato (246).

Si nota che queste differenze possono essere dovute al diverso indice di misurazione della massa muscolare preso in esame (190), alla ridotta coorte di studio e alle modalità di selezione dei pazienti (222).

Infine, esponiamo i dati relativi all'obesità sarcopenica. Si sono riscontrati gli stessi risultati per correlazione con mortalità morbilità e degenza ospedaliera trovati nei pazienti sarcopenici non obesi. Anche se l'obesità porta con sé delle comorbilità (SM, DM2, ipertensione ecc...) e dei rischi aggiuntivi nell'affrontare l'intervento. Non tutti gli studi hanno dimostrato un aumento delle complicazioni, morbilità o della mortalità rispetto a pazienti normopeso o sottopeso con sarcopenia (227). Infatti, Hammad et al. dimostra che i pazienti sovrappeso con sarcopenia hanno una prognosi migliore rispetto ai sottopeso o normopeso con sarcopenia (247), mentre in Montano-Loza et al. i pazienti con OS erano, seppur di poco, classificati come i soggetti con la prognosi peggiore: con un aumento delle infezioni post-LT e delle patologie biliari (248).

Successivamente al trapianto di fegato, l'OS tende a persistere nel tempo, a causa di una dieta sregolata, mancanza di esercizio fisico adeguato e dell'assunzione dei farmaci immunosoppressivi, presentando importanti complicanze cliniche sul lungo periodo post-LT. Tra queste troviamo un rischio maggiore di trapianto renale e lo sviluppo di SM (227).

Tabella riassuntiva del capitolo 8.

Autore	Conclusioni
Ferreira AP, Machado MV.	L'impatto della fragilità e della sarcopenia pre-trapianto sul pronostico post-trapianto dei pazienti con cirrosi epatica è stato esaminato attraverso una revisione sistematica.
Englesbe MJ et al.	La sarcopenia è associata a una maggiore mortalità post-trapianto di fegato sia a 1 che a 3 anni. Qual ora si riuscisse ad aumentare la

	<p>massa muscolare si assisterebbe ad una riduzione della mortalità nei 5 anni post-LT.</p>
Kaido T et al.	<p>Il tasso di sopravvivenza nei pazienti con una bassa massa muscolare è significativamente inferiore rispetto a pazienti con massa muscolare normale o alta indifferentemente dai cambiamenti sequenziali nei parametri sarcopenici dopo il trapianto di fegato da donatore vivente.</p> <p>La terapia nutrizionale peri-operatoria nei pazienti sarcopenici aumenta significativamente il tasso di sopravvivenza post-LT.</p> <p>La sarcopenia correla con una diminuzione del BCM e un aumento del BTR che causano rispettivamente, un aumento della probabilità di sepsi post-LT e di HE.</p>
Kaido T et al.	<p>La sarcopenia influenza la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente.</p>
Krell RW et al.	<p>La sarcopenia è associata a un rischio maggiore di infezioni gravi e ad un aumento della mortalità dopo il trapianto di fegato.</p>
Hassan et al.	<p>La sarcopenia pre-LT si protrae nella maggior parte dei casi anche nel post-LT dando un aumento della permanenza in ICU, aumento dei casi di ascite grave, BMI inferiore, bassi punteggi nei test funzionali e parametri bioumorali alterati. La mortalità nei soggetti con sarcopenia cronica risulta più elevata rispetto a coloro che la sviluppano de novo nel periodo post-LT.</p>
DiMartini A et al.	<p>La massa muscolare predice gli esiti del trapianto di fegato in modalità diverse in funzione al sesso. Nei maschi può prevedere la sopravvivenza, un aumentato stazionamento in ICU, giorni di intubazione e tempo di degenza. Nelle femmine può prevedere gli stessi outcomes con un'efficacia minore e non riesce a prevedere con precisione la sopravvivenza.</p>
Hamaguchi Y et al.	<p>La qualità e la quantità del muscolo scheletrico nel periodo pre-LT influenzano la mortalità e la morbilità nei pazienti post-LT.</p>

Kalafateli M et al.	La malnutrizione e la sarcopenia predicano gli esiti post-LT (lungodegenza e mortalità) indipendentemente dal punteggio MELD.
Bot D et al.	L'indice del muscolo scheletrico prima del trapianto di fegato è associato alla mortalità a 1 anno dopo il trapianto.
Underwood PW et al.	La sarcopenia è associata a una maggiore probabilità di FTR per complicanze vascolari nel post-LT.
Mathew A et al.	La perdita muscolare pre-trapianto è un fattore di rischio per la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro nel periodo post-LT.
Bergerson JT et al.	Afferma che il trapianto di fegato arresta e inverte il deperimento muscolare. Non attendibile perché lo studio si svolgeva con una piccola coorte senza gravi casi di sarcopenia.
Leunis S et al.	Il trapianto di fegato da solo è fallimentare per la cura della sarcopenia.
Montano-Loza A et al.	La perdita muscolare non è associata a una mortalità più elevata dopo il trapianto di fegato ma ad un periodo di ospedalizzazione più lungo.
Hammad A et al.	Il sovrappeso sarcopenico influisce sugli esiti dopo il trapianto di fegato da donatore vivente positivamente rispetto ad un normopeso o sottopeso sarcopenico.
Montano-Loza AJ et al.	L'obesità sarcopenica e la miosteatosi sono associate a una maggiore mortalità nei pazienti con cirrosi epatica e un aumento delle infezioni e complicanze biliari nel post-LT.
Schiavo L et al.	Sono stati esaminati i problemi nutrizionali nei pazienti con obesità e cirrosi epatica, mettendo in luce l'importanza di un'adeguata gestione nutrizionale anche per contrastare gli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi.
Kumar V et al.	La sarcopenia influisce negativamente sugli esiti del trapianto di fegato sia per l'aumento delle complicanze che essa provoca durante e dopo l'operazione sia perché rende più complesse le cure e ritarda la rialimentazione per os.

Montano-Loza AJ.	La sarcopenia è clinicamente rilevante nei pazienti con cirrosi epatica.
Bhanji RA et al.	La composizione corporea dei pazienti cirrotici in lista d'attesa cambia: diminuzione della massa muscolare e simultaneo aumento della massa adiposa muscolare fino alla diagnosi di miosteatosi in ¼ dei casi. Maggior concentrazione di adipe a livello viscerale nel sesso maschile rispetto al femminile. Nel primo anno post-LT aumenta la miosteatosi e diminuisce la massa muscolare. Variazioni della massa muscolare incidono positivamente o negativamente sulla mortalità sia nel pre che nel post-LT.
Guarino M et al.	La sarcopenia è comune nelle malattie croniche del fegato, con differenze tra i sessi. Si rivela più comune, severa e complicata nel sesso maschile.
Golse N et al.	È stata proposta una nuova definizione di sarcopenia nei pazienti con cirrosi sottoposti a trapianto di fegato.
Ferreira AP, Machado MV.	L'impatto della fragilità e della sarcopenia pre-trapianto sul pronostico post-trapianto dei pazienti con cirrosi epatica è stato esaminato attraverso una revisione sistematica.

8.1) Fragilità e sarcopenia pre-LT: effetti sul trapianto e post-trapianto

Trattando sempre la fragilità come uno degli aspetti della sarcopenia (229), è utile individuare se la misurazione di essa nel pre e post-trapianto possa indicarci i possibili outcome nel paziente trapiantato.

Secondo Ferreira et al. i cambiamenti dinamici dello stato funzionale muscolare erano espressamente correlati alla mortalità ad un anno dal LT. Maggiore era il miglioramento del KPS dal pre-trapianto di fegato a 3 mesi dopo il trapianto di fegato, maggiori erano le possibilità di sopravvivenza a 1 anno. I pazienti gravemente compromessi al momento del trapianto che non hanno migliorato il KPS a 3 mesi, avevano una probabilità di sopravvivenza a 1 anno del 33%, mentre quelli che hanno mostrato un miglioramento $\geq 80\%$ del KPS presentavano una sopravvivenza del 99% (249). Inoltre, si è verificata una mortalità a 5 anni post-LT maggiore del 9% nei pazienti a cui era stata diagnosticata

fragilità al momento del trapianto anche se, come visto in precedenza, un miglioramento del KPS nel post-LT è associato ad una sopravvivenza maggiore a 10 anni. Infatti, i pazienti gravemente compromessi (KPS $\leq 40\%$) al trapianto che non hanno mostrato miglioramenti, hanno presentato una sopravvivenza a 10 anni del 18%, mentre è aumentata al 74% in coloro che hanno mostrato un miglioramento KPS $\geq 80\%$ (233,250).

Sul piano delle comorbilità i pazienti con fragilità al momento dell'intervento presentavano spesso: disfunzioni multiorgano, bisogno di ulteriori interventi chirurgici e polmoniti (meno comuni nei LDLT (251)). In aggiunta vari studi ne dimostrano la relazione con la sopravvivenza dell'impianto, con un LFI ≥ 4.5 si ha un aumento di 3 volte del rischio di rigetto acuto a 3 mesi e il KPS è inversamente proporzionale alla sopravvivenza dell'impianto (229,233,252,253).

Tabella riassuntiva del sottocapitolo 8.1.

Autore	Conclusioni
Laube R et al.	Dimostra che la qualità muscolare è un miglior predittore di mortalità rispetto alla sola quantità.
Ferreira AP, Machado MV.	<p>Studia l'impatto della fragilità e della sarcopenia pre-trapianto sul pronostico post-trapianto e ne ricava che in soggetti con compromissione moderata e grave della funzionalità muscolare si ha un aumento, rispettivamente di 2 e 3 volte, della mortalità pre-LT.</p> <p>Dimostra un aumento della mortalità anche nel post-LT e come un miglioramento della condizione di fragilità anche nel post-LT aumenta sensibilmente la sopravvivenza a 10 anni.</p>
McCabe P et al.	Deficit più gravi nello stato funzionale al momento del trapianto di fegato sono associati a un rischio significativamente più elevato di morte dopo il trapianto di fegato. Un miglioramento dello stato di fragilità porta, di conseguenza, anche ad un aumento della sopravvivenza post-LT.
Thuluvath PJ et al.	Lo stato funzionale Karnofsky prima e dopo il trapianto di fegato predice la sopravvivenza del graft e del paziente. Un suo

	miglioramento produce una prognosi migliore nel paziente nel periodo post-LT.
Salim TI et al.	La fragilità, testata dalla velocità di marcia, è un fattore di rischio per le complicanze respiratorie dopo il trapianto di fegato.
Fozouni L et al.	La fragilità è associata a un aumento dei tassi di rigetto cellulare acuto entro 3 mesi dopo il trapianto di fegato.
Dolgin NH et al.	L'impatto dello stato funzionale del ricevente sui risultati del trapianto di fegato a 1 anno si esprime con un aumento diretto della mortalità e la frequenza di comorbidità.

CAPITOLO 9. SARCOPENIA PRE-LDLT

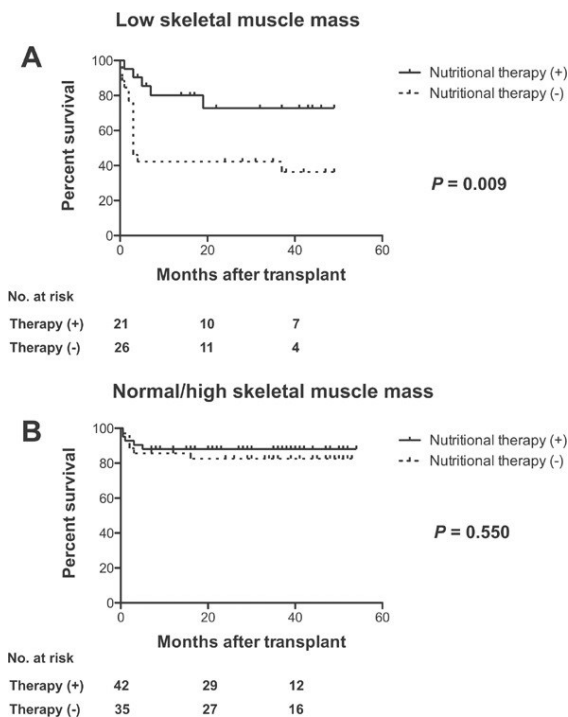


Grafico 11 Kaido T. et al.

Per quanto riguarda il trapianto di fegato da donatore vivente, lo studio Kaido et al. afferma che il tasso di sopravvivenza nei pazienti con una bassa massa muscolare è significativamente inferiore rispetto a pazienti con massa muscolare normale o alta indifferentemente da: età, sesso, conta linfocitaria, zinco, prealbumina, compatibilità ABO e punteggio MELD. Inoltre, sempre secondo questo studio, una terapia nutrizionale peri-operatoria in pazienti sarcopenici ne aumenta significativamente la sopravvivenza post-trapianto [Graf. 11] (236), come anche riportato in “*Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation*” (235), dovuta ad un incremento della massa muscolare identificato da Chae et al. come un fattore di prognosi indipendente di un miglioramento della sopravvivenza a 1 e 5 anni (254).

È stato evidenziato anche come la flessione della massa muscolare sia correlata direttamente alla BCM (Body Cellular Mass) a sua volta inversamente proporzionale alla

probabilità di sepsi post-trapianto e al BTR (Branched-chain amino acids to Tyrosine Ratio) che correrla con un rischio aumentato di HE (236).

Tuttavia, nello studio Montano-Loza et al. è stata evidenziata anche una bassa correlazione con i quantitativi sierici di albumina e sodio (220).

In Masuda et al. ,in cui circa il 47% della popolazione considerata presentava sarcopenia al momento del LDLT, si è evidenziato come i soggetti con sarcopenia (misurata attraverso PMI con CT) avessero approssimativamente un rischio di morte raddoppiato rispetto ai normotrofici ed un alto rischio di sviluppare sepsi post-operatoria che fa emergere la correlazione diretta e indipendente tra sarcopenia e quest'ultima (255).

Nella revisione Roll et al. la batteriemia dopo LDLT risultava più comune nei pazienti con carenze nutrizionali. Contrariamente, il rigetto acuto è comunque meno frequente nei pazienti sarcopenici (256). Una maggiore morbilità generale è stata osservata nei pazienti con sarcopenia (inclusa l'infezione, come citato anche nello studio Kamo et al. (257), e la perdita del trapianto). Dunque, la revisione ha dimostrato una mortalità più elevata nei pazienti con sarcopenia nella maggior parte degli studi, soprattutto nei pazienti con concomitante punteggio MELD > 25 (258) o infezione recente, anche se la mortalità nell'immediato post-LT era rara. Concludeva poi affermando che, la sarcopenia e lo scarso status di performance (259) dovrebbero essere presi in considerazione quando si pensa ad effettuare un LDLT. Soprattutto perché, come dimostrato in Pravisani et al., il ratio di rigenerazione dell'impianto (GRR, Graft Regeneration Rate) presenta una correlazione diretta negativa con la sarcopenia pre-LT e a sua volta il GRR è identificato come un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza nel ricevente (260). Si ricorda però che la sarcopenia non è una controindicazione assoluta per il LDLT (261).

Dunque, nel paziente che era sarcopenico al momento dell'intervento, la sarcopenia può persistere anche più di un anno successivo all'operazione portando ad un aumento della probabilità di mortalità (262).

In più la sarcopenia al momento del LDLT viene indicata come uno dei fattori che possono portare all'insorgenza della "*Small For Size Sindrome*" (SFSS) che può provocare prolungata colestasi, asciti e coagulopatie già nelle prime settimane dal trapianto. Per diminuire il rischio di insorgenza della SFSS sia questo studio che il

Masuda et al. consigliano ai pazienti sarcopenici e in generale e in coloro che effettuano un trapianto non ottimale da donatore vivente, di seguire la terapia nutrizionale specifica contro la sarcopenia (255,263).

Tabella riassuntiva del capitolo 9.

Autore	Conclusioni
Kaido T et al.	<p>Il tasso di sopravvivenza nei pazienti con una bassa massa muscolare è significativamente inferiore rispetto a pazienti con massa muscolare normale o alta indifferentemente dai cambiamenti sequenziali nei parametri sarcopenici dopo il trapianto di fegato da donatore vivente.</p> <p>La terapia nutrizionale peri-operatoria nei pazienti sarcopenici aumenta significativamente il tasso di sopravvivenza post-LT.</p> <p>La sarcopenia correla con una diminuzione del BCM e un aumento del BTR che causano rispettivamente, un aumento della probabilità di sepsi post-LT e di HE.</p>
Kaido T et al.	<p>La sarcopenia influenza la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente.</p>
Chae MS et al.	<p>La perdita perioperatoria del muscolo psoas è associata alla diminuzione della sopravvivenza post-LT dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente sia a 1 che a 5 anni.</p>
Masuda T et al.	<p>La sarcopenia era presente nel 47% della popolazione presa in esame. La sarcopenia al momento di LTLD aumenta approssimativamente il rischio di morte del doppio rispetto ai normotrofici oltre a portare un alto rischio di sviluppare sepsi post-operatoria.</p>
Wakabayashi T et al.	<p>La ridotta incidenza di rigetto cellulare acuto è osservata nei destinatari a basso contenuto di massa muscolare dopo il trapianto di fegato da donatore vivente.</p>
Kamo N et al.	<p>La composizione corporea anomala preoperatoria è strettamente correlata alla batteriemia dopo il trapianto di fegato da donatore</p>

	vivente. La sarcopenia incide anche sulla frequenza delle infezioni e della perdita del trapianto.
Zhang ZY et al.	La valutazione prognostica dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato da donatore vivente dovrebbe essere effettuata valutando anche lo stato di performance fisica e la sarcopenia.
Choudhary NS et al.	Un peggior stato funzionale predice la mortalità dopo il trapianto di fegato da donatore vivente.
Pravisani R et al.	Il GRR presenta una correlazione diretta negativa con la sarcopenia pre-LT.
Roll GR et al.	Fattori pre-trapianto del ricevente, come sarcopenia e carenze nutrizionali influenzano negativamente la sopravvivenza del ricevente nel post-LT. In caso di carenze nutrizionali nel pre-LT si è verificato un aumento delle batteriemie nel post-intervento.
Duong N et al.	L'impatto di fragilità, sarcopenia e malnutrizione risulta negativo sulla prognosi post-LT. Risulta più probabile è la comparsa di SFSS nei pazienti che effettuano un trapianto non ottimale soprattutto se in presenza di sarcopenia.
Masuda Y et al.	La sindrome small-for-size nel trapianto di fegato è più comune nei soggetti con sarcopenia. Questo studio consiglia, qual ora possibile, di effettuare una terapia nutrizionale ai soggetti sarcopenici e a coloro che non effettuano un LDLT non ottimale.

CAPITOLO 10. SARCOPENIA POST-LT E *de novo*

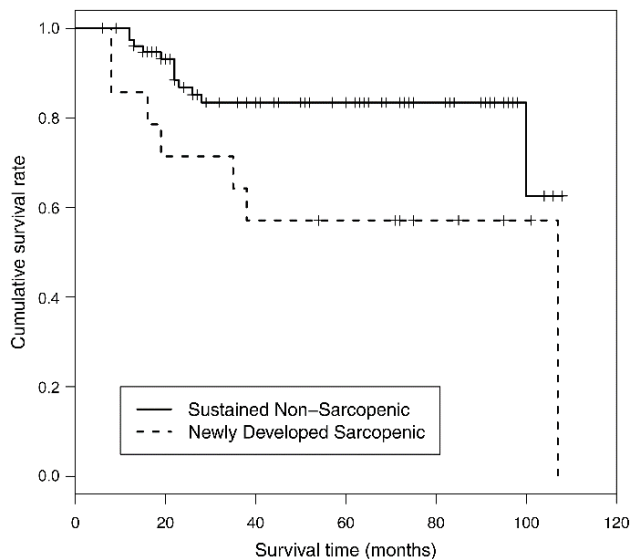
Nel complesso la sarcopenia de novo post-LT è un “*luogo clinico*” che ha cominciato ad interessare la comunità medico scientifica da poco tempo, quindi non ancora ben esplorato. Dunque, si ritrovano pochi articoli e contrastanti che parlano di essa. Per questo si citano, di seguito, gli articoli di maggior interesse, anche se in contraddizione per certi aspetti, in modo tale da ottenere una panoramica completa in attesa di futuri studi.

Secondo l’AASLD la prevalenza di soggetti con sarcopenia e OS post-LT è rispettivamente del 30-100% e 88% (212).

Nello studio Jeon et al. si evidenzia come la maggioranza dei soggetti con sarcopenia post-LT fosse di sesso maschile (91%) e che il 79% avesse già sarcopenia al momento del trapianto. Infatti, nello studio viene evidenziato come tutti i soggetti con sarcopenia cronica al momento del trapianto risultino tali anche nel periodo post-LT ed inoltre, parte dei pazienti senza storia di carenza di tessuto muscolare, presenti sarcopenia *de novo* post-LT (nello studio si attesta un aumento del 46% dei casi di sarcopenia dal pre al post trapianto di fegato) (264).

E secondo una revisione che prende in esame vari studi, i pazienti che sviluppano sarcopenia *de novo* post trapianto presentano anche un aumento della mortalità (262).

Inoltre, si evidenzia una maggiore mortalità nei soggetti con sarcopenia post-trapianto, rispetto a coloro che non la presentano. Nello specifico si riscontra una differenza



marginalmente significativa, con un tasso di sopravvivenza del 84% e 67% nei soggetti con sarcopenia cronica e del 87% e 83% in quelli senza deplezione muscolare, rispettivamente nei primi 2 e 5 anni post-trapianto. Tuttavia, si mette in luce una differenza significativa di sopravvivenza nei soggetti con sviluppo di sarcopenia *de novo* post-LT [Graf. 12] (264).

Grafico 12, Jeon JY. et al.

A differenza di quanto detto, lo studio Hassan et al., in cui la popolazione con sarcopenia *de novo* post-LT si presentava nel 14% dei casi, suggerisce comunque una minor mortalità in coloro che non presentavano segni di sarcopenia pre-LT anche rispetto a coloro che presentavano sarcopenia post-LT *de novo*. Ma in questo caso bisogna precisare che i dati dei soggetti con sarcopenia *de novo*, per essere analizzati con i dati di chi la presentava già prima dell'intervento, sono stati combinati con i pazienti normotrofici in tutto l'arco di tempo peri-operatorio (215). Dunque, questo dato non è considerevole attendibile al fine di valutare varie differenze di severità tra sarcopenia cronica e *de novo* post-LT.

In Bhanji et al., proposto in precedenza, si identificano il 25% di casi di sarcopenia de novo tra il totale dei soggetti con sarcopenia post-LT e si individua la NASH come unico fattore associato ad un basso rischio di sarcopenia post-LT, similmente a quanto succede nel periodo pre-LT. In questo studio non è stata trovata alcuna correlazione tra sarcopenia de novo o cronica post-LT e mortalità ma, solo con un aumento dei tempi di degenza e della frequenza d'insorgenza delle complicanze. Per questo motivo lo studio, propone di valutare la sarcopenia de novo, in particolar modo, come segno marcatore di disfunzioni sottostanti (216).

In Tandon et al. "*Liver transplantation in the patient with physical frailty*" vengono messe in luce anche altre problematiche nel post trapianto. In primis si cita lo studio Plank et al. che rinveniva una perdita del 10% delle proteine corporee totali, principalmente del muscolo scheletrico, di cui solo il 54% è stata ripristinata nei 12 mesi successivi al trapianto. In secundis un aumento della fragilità nei 3 mesi post-LT che veniva recuperata entro l'anno dal trapianto principalmente nei soggetti che avevano alte capacità fisiche nel pre-LT. In terza istanza lo studio prova che, i fattori di rischio per la sarcopenia post-LT sono: sarcopenia pre-LT, la durata della degenza post-LT, le complicanze biliari e l'essere stati trapiantati per cirrosi scompensata o per carcinoma epatocellulare (226).

In ogni modo è dimostrato che il cambiamento dinamico della massa muscolare post-LT è, a tutti gli effetti, un indicatore prognostico della sopravvivenza dell'individuo e del trapianto. Una riduzione >11.7% del PMI (tipica dei soggetti con NAFLD come patologia di base (265)) nei 7 giorni post-LT è associata ad una diminuzione della sopravvivenza a 5 anni da 87% a 73% mentre un incremento della massa muscolare da una situazione di sarcopenia aumenta la sopravvivenza a 1 e 5 anni del 15% e 28% (233,254).

Investigando sul possibile sviluppo di patologie non direttamente correlate, lo studio Tsien et al. che prendeva in esame una piccola coorte in cui il 26% ha sviluppato sarcopenia de novo, ha individuato una correlazione diretta tra la presenza di sarcopenia post-LT e l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2, con un conseguente aumento della mortalità (266) e del rischio di sviluppare SM (Sindrome Metabolica) (267).

Questo meccanismo è rafforzato anche dall'assunzione di farmaci immunosoppressori e dalla forte tendenza ad ingrassare dopo LT, mediamente di circa 5kg ad un anno e 9 kg a 3 anni (185), dovuta a: aumento degli introiti, ridotta attività fisica, possibili disfunzioni

psicologiche legate al rapporto con il cibo che si possono essere instaurate durante il periodo in lista d'attesa e, nuovamente, ai farmaci immunosoppressori. Il tutto può poi, portare allo sviluppo di obesità sarcopenica de novo complicata, soprattutto se la patologia epatica di base è la NAFLD o NASH (267,268), oppure di obesità sarcopenica complicata derivata da una sarcopenia cronica precedente (185). In entrambi i casi l'OS provoca un aumento del rischio della comparsa di: eventi cardiovascolari acuti, SM (come visto in precedenza) e un aumento del rischio di trapianto renale nel lungo periodo, determinato dall'interazione tra elevato catabolismo proteico, presenza dell'alta pressione arteriosa e azione dei farmaci immunosoppressori (227,267).

Tabella riassuntiva del capitolo 10.

Autore	Conclusioni
Ooi PH et al.	La sarcopenia nel post-LT è presente circa nel 65% dei casi e l'obesità sarcopenica nel 88% dei casi di obesità.
Hassan et al.	Mostra una mortalità minore nei pazienti con sarcopenia de novo rispetto ai pazienti con sarcopenia cronica. Il dato non è considerabile attendibile al fine di valutare varie differenze di severità tra sarcopenia cronica e de novo post-LT.
Bhanji RA et al.	È stata riscontrata una correlazione tra sarcopenia post-LT e un aumento dei tempi di degenza e delle complicanze. Propone di valutare la sarcopenia de novo come sintomo di disfunzioni sottostanti.
Tandon P et al.	<p>Individua la presenza di sarcopenia pre-LT, la durata della degenza post-LT, complicanze biliari, la presenza di HCC e l'operazione per cirrosi scompensata come fattori di rischio per lo sviluppo di sarcopenia post-LT.</p> <p>Constata che difficilmente le condizioni di fragilità diagnosticate nel post-LT venivano recuperate entro l'anno, se non da soggetti che avevano mantenuto buone capacità fisiche nel pre-LT.</p> <p>Nota che spesso non viene ripristinata la quota di proteine persa nel post-operatorio.</p>

Schiavo L et al.	Sono stati esaminati i problemi nutrizionali nei pazienti con obesità e cirrosi epatica, mettendo in luce l'importanza di un'adeguata gestione nutrizionale anche per contrastare gli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressivi.
Ferreira AP et al.	L'impatto della fragilità e della sarcopenia pre-trapianto sui risultati post-trapianto dei pazienti con cirrosi epatica è stato oggetto di una revisione sistematica, sottolineando la loro rilevanza clinica.
Chae MS et al.	La perdita perioperatoria del muscolo psoas è associata alla diminuzione della sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.
Duong N et al.	I pazienti che sviluppano sarcopenia de novo presentano una mortalità maggiore rispetto ai pazienti con sarcopenia cronica.
Masuda Y et al.	La sindrome small-for-size nel trapianto di fegato è stata definita e discussa per quanto riguarda la sua patofisiologia e la gestione clinica.
Jeon JY et al.	La sarcopenia post-LT è spesso derivata da una precedente al trapianto. Nessun paziente con sarcopenia pre-LT non la presentava nel post-LT mentre altri che non presentavano sarcopenia nel perioperatorio possono svilupparla nel post-LT. I pazienti che sviluppano sarcopenia de novo portano con sé un aumento della mortalità sia nei confronti dei normotrofici sia rispetto a coloro che presentano sarcopenia cronica.
Su R et al.	Una perdita muscolare marcata nei giorni successivi al trapianto di fegato è stata riscontrata anche nei pazienti con NASH come patologia di base.
Tsien C et al.	Individua una correlazione tra sarcopenia post-trapianto e l'insorgenza di DM2, SM e aumento della mortalità.
Dasarathy S	La sarcopenia de novo è stata identificata come una conseguenza precoce del trapianto di fegato, con implicazioni significative per la gestione clinica dei pazienti e l'aumento del rischio di sviluppare SM.

Kouz J et al.	Il guadagno di peso dopo il trapianto di fegato è stato esaminato in pazienti con cirrosi epatica non alcolica, evidenziando una possibile associazione con un maggiore guadagno di peso e maggiori probabilità di sviluppare malattie metaboliche ad esso correlate.
Kallwitz ER	Sottolinea l'importanza di una massa muscolare adeguata per buoni esiti post-trapianto. Evidenzia anche la tendenza ad ingrassare nel periodo post-LT e la conseguente abbondante presenza di obesità sarcopenica nel post-LT e come, a causa di ciò, sia più probabile l'insorgenza di malattie metaboliche nel post-LT.

PARTE 4 TERAPIA NUTRIZIONALE

Come visto anche nei precedenti capitoli, la terapia nutrizionale, assieme ad un'adeguata attività fisica, può contribuire alla cura della sarcopenia (269) e alla riduzione della mortalità anche nel LDLT come dimostrato in Kaido et al. (235), sia nel pre-LT sia nel post-LT (236). In quest'ultimo si riscontrano difficoltà aggiuntive a causa delle terapie in atto e delle abitudini alimentari e comportamentali erranee che, spesso si instaurano dalla diagnosi di epato-patologia al post-trapianto (217).

Inoltre, la terapia nutrizionale, soprattutto nel pre-LT, porta ad una diminuzione dell'insorgenza di comorbidità (239) come: sepsi, SFSS, HE, ascite, ipo e ipervitaminosi e malnutrizione (236,255,263). Mentre, nel post-LT cerca di prevenire: l'aggravarsi della sarcopenia, l'insorgenza di sarcopenia *de novo*, un aumento di peso sbilanciato troppo a favore della massa grassa e la conseguente comparsa delle malattie associate all'obesità e le ipo e ipervitaminosi (145,157,227).

CAPITOLO 11 TERAPIA NUTRIZIONALE PRE-LT

11.1) Periodo in lista d'attesa e antecedente

Il primo obiettivo della terapia nutrizionale pre-LT consiste nel prevenire la perdita muscolare e l'insorgenza di carenze in micronutrienti. Il secondo obiettivo si prefigge ,assieme alla terapia medica e all'esercizio fisico, di arrestare e migliorare il decorso della malattia nei soggetti sarcopenici, migliorandone le condizioni generale e l'aspettativa di vita e, consentendo così al paziente di affrontare il LT nelle condizioni migliori possibili (270).

Si prende in considerazione innanzitutto l'energia e i macronutrienti necessari in una dieta nel caso di un paziente cirrotico in lista d'attesa con o senza sarcopenia.

Qual ora fosse possibile, si consiglia l'utilizzo della calorimetria indiretta per calcolare il fabbisogno energetico del paziente. In caso contrario si consiglia di utilizzare le equazioni predittive (esempio Harris-Benedict o Schoffield) o le equazioni peso-relative (226,271).

Secondo l' 'AASLD l'apporto calorico adeguato è di 35-40 kcal/kg/die su peso corporeo o peso corporeo secco in presenza di ascite (262,272); mentre, per l'EASL si riduce a 35 kcal/kg/die e per l'ESPEN a 30-35 kcal/kg/die in pazienti con deplezione muscolare (68,94).

Si raccomanda comunque, un adeguamento calorico al BMI del paziente siccome un eccesso marcato di energia introitata promuoverebbe la lipogenesi epatica e di conseguenza il progredire della disfunzione epatica (270). Secondo vari studi i migliori risultati post-LT si ottengono su pazienti normopeso (273). Se il BMI è inferiore a 30 kg/m² si consiglia di mantenere circa 35 kcal/kg/die (35-40 kcal/kg/die per l'AASLD), se tra i 30 e i 40 kg/m² si consiglia un range tra i 25-35 kcal/kg/die e se maggiore di 40 kg/m² un range di 20-25 kcal/kg/die (226,274). Oppure, sempre nei soggetti obesi, si consiglia di togliere 500-800 kcal/die dal calcolo del fabbisogno tramite formule predittive o calorimetria indiretta (275), ricordandosi di non scendere sotto le 1000 kcal/die (211).

In caso di obesità sarcopenica, in un momento di non cirrosi ed in presenza di NASH o NAFLD, si consiglia di attuare un piano dietetico basato sul cambiamento delle abitudini alimentari e comportamentali al fine di ridurre il peso corporeo del 7-10% nel lungo periodo, assicurandosi di attaccare il meno possibile la massa muscolare (64,68). Mentre se l'OS si presenta in un soggetto cirrotico in lista d'attesa si consiglia, se possibile, una riduzione del peso corporeo risparmiando, per quanto fattibile, la massa muscolare, agendo attraverso la diminuzione della quota di grassi assunta e aumentando quella di proteine ad almeno 1.3 g/kg/die (276).

L'apporto energetico dovrebbe essere composto dal 50-70% da calorie derivate dai carboidrati (2-3 g/kg/die in PN (270)), preferibilmente complessi (270), per limitare il rischio di ipoglicemia dato dalla minor capacità di stoccaggio del glicogeno e di capacità di neoglucogenesi del fegato; da non più del 30% di lipidi, regolabili per quantità e qualità (si consiglia olio MCT in condizioni di malassorbimento e un'integrazione di AGE in pazienti severamente malnutriti (270)) a seconda della condizione intestinale (mai più di 1 g/kg/die in PN (270)) e, il rimanente, dalla quota proteica prevista (272). Inoltre, si raccomanda un apporto di fibre di 25-45 g/die, se possibile, congiunto con la somministrazione di probiotici che in azione simbiotica sembrano poter prevenire episodi di HE e di traslocazione batterica, attraverso la formazione di SFA dati dalla

fermentazione batterica che, fortificano la parete intestinale e migliorando, da prime analisi, anche la connessione intestino-sistema nervoso centrale (272).

In caso d'insufficiente apporto nutrizionale l'ESPEN raccomanda l'assunzione di ONS o, se non sufficiente, il passaggio alla EN (secondo le linee guida ESPEN sulla nutrizione artificiale enterale (91)), anche se in presenza di varici esofagee (64,68,199). Tutto questo per il miglioramento dello stato nutrizionale, della qualità muscolare e della sarcopenia (64,68,199,277). La EN dovrebbe essere svolta con formule polimeriche standard in condizioni non complicate; mentre se in presenza di ascite si consigliano formulazioni ad alta densità energetica, per ridurre i liquidi assunti, e in caso di HE formulazioni arricchite con BCAA (64,68,199).

La via preferibile per effettuare la EN è per SNG (Sondino Naso-Gastrico) o SND (Sondino Naso-Digiunale), soprattutto in caso di ascite, ma è possibile che importanti sanguinamenti di varici esofagee non ne possono permettere l'installazione. (278).

Solo se la EN non risulta praticabile, si può optare per la PN. Questa infatti, porta con sé un aumentato del rischio di infezioni, un danno epatico indiretto nel lungo periodo e toglie i benefici di una nutrizione per via enterale, quali: la stimolazione della colecisti, la secrezione di Ig-A intestinali e il mantenimento in salute della parete intestinale (270,278).

Si consiglia di attivare la supplementazione nutrizionale pre-operatoria con ONS con elevati apporti proteici e immuno-nutrienti per i pazienti obesi, anche senza prova di sarcopenia sottostante, se in presenza di HCC (279).

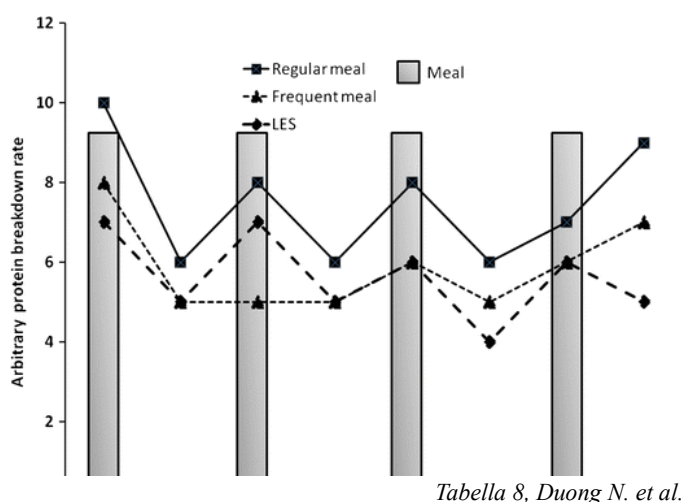


Tabella 8, Duong N. et al.

Per contrastare il catabolismo proteico si consiglia di non trascorrere mai più di 3-4 ore senza mangiare (226). Di notte si assiste ad un catabolismo intensificato dall'assenza di cibo mentre si dorme. Per diminuire l'effetto di questo fenomeno si consiglia di effettuare uno

spuntino notturno, tra le 21:00 e le 23:00 (280), di 200-250 kcal (276,281) composto da circa 10-20g di proteine, o a base di BCAA (213), e 50g di carboidrati complessi (233,280). Si è riscontrato che questa soluzione risulta essere utile per mantenere o aumentare il volume muscolare e il livello di forza [Tab. 8] (262). Inoltre, ne è stato provato anche un miglioramento del controllo glicemico, del bilancio azotato, del QR, e dell'ossidazione di glucosio e lipidi (280,282).

Apporto proteico adeguato di 1.2-1.5 g/kg/die, in certi studi ci si spinge sino ai 1.5-2.0 g/kg/die nel paziente critico (226,233), suddivisa in un terzo di origine animale, un terzo di origine vegetale e un terzo da prodotti lattiero-caseari. Distribuendo circa 25-30g di proteine ad ogni pasto (279,282) e utilizzando la regola delle proteine complementari per preparare i pasti ad origine vegetale (abbinamento tra cereali e legumi per coprire le carenze amminoacidiche rispettive) (281).

Inclusa nella quota proteica è spesso presente un'integrazione di BCAA (262,279), stimata al massimo a 0.25 g/kg/die secondo le linee guida ESPEN (233).

I BCAA vengono spesso utilizzati per il trattamento dell'encefalopatia epatica e la sua prevenzione in soggetti con HE ricorrenti (si è riscontrato un miglioramento dell'ammoniemia e una riduzione della frequenza di HE dopo 3 mesi di assunzione di 0.24 g/kg/die di BCAA (283)), se accompagnati ad una dieta principalmente vegetariana ad alto carico proteico, come citato nelle linee guida: ASPEN, ESPEN e giapponesi per il trattamento della cirrosi, che le consigliano in formulazione granulare con un ratio di 1.2:2:1 per L-valina, L-leucina e L-isoleucina (64,85,199,284-286). Questo perché si è visto che un aumento dei livelli di BCAA plasmatici, normalmente molto bassi nei cirrotici, contrasta l'azione degli amminoacidi aromatici (AAA), presenti in concentrazioni plasmatiche elevate siccome non riescono ad essere metabolizzati dal fegato (soprattutto in caso di TIPS) (281). Infatti quest'ultimi, riuscendo a superare la barriera encefalica, vanno poi a competere con alcuni neurotrasmettitori endogeni, in più il triptofano sembrerebbe essere metabolizzato in serotonina aggravando l'HE (270).

Secondo alcuni studi una somministrazione a lungo termine di BCAA correlerebbe ad un miglioramento della malnutrizione (287,288), della sopravvivenza senza comparsa di complicanze (64,276,285), della forza muscolare e della sintesi proteica (273,280,289,290). Inoltre, sembra che la supplementazione di BCAA sia anche un fattore

preventivo di comparsa di HCC in persone con cirrosi da HCV (291). Anche se altri studi non hanno dimostrato alcuna correlazione con il miglioramento del bilancio azotato (284) o l'incremento della massa muscolare (85,292), sempre in essi si presentava un miglioramento dell'ipoalbuminemia e della qualità muscolare, di conseguenza dell'IR (292,293).

In un paziente cirrotico non si ha un timing unico per l'inizio della somministrazione di BCAA ma sembrerebbe, secondo lo studio Toshikuni et al., che iniziarla in caso di HE o nel momento in cui il ratio BCAA/Tyr diventi inferiore a quattro, porti a migliori risultati della terapia (145,294).

Anche il lattulosio viene utilizzato nella terapia per l'HE assieme alla somministrazione di zinco (227). Se nella terapia appena proposta si aggiungo dei probiotici si assiste ad un miglioramento della funzione neurologica rispetto al solo utilizzo di lattulosio (295). Si possono somministrare probiotici (*Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidum*) o simbiotici (*Bifidobacterium breve*, *L. casei*, *GalactoOligoSaccharides*) anche con lo scopo di ridurre il ratio di infezioni nel paziente cirrotico in lista d'attesa e post-LT (154,157,296).

Leucina arricchita con EAA (Essential Ammino Acids) sembra stimolare la catena mTOR dunque l'atrofia muscolare (284) e per questo viene usata per trattare la sarcopenia (276). Secondo un altro studio la somministrazione orale di leucina (10 g/die) accompagnata dallo svolgimento di attività fisica moderata, migliora la massa muscolare e la qualità della vita dei pazienti (297). Lo studio Redman et al. ne consiglia una somministrazione di 12-14g/die mentre, per Ebadi et al. sono sufficienti 10g/die per un effetto positivo sulla massa muscolare e sulla qualità della vita del paziente se, in combinazione con una moderata attività fisica (213,298,299).

Non è consigliata la somministrazione di glutammina anche se, è stato dimostrato in vitro, che sopprime l'espressione delle miostatine (che inibiscono la crescita muscolare) (284). Infatti, 3 studi hanno rivelato che l'assunzione di glutammina per via orale compromette l'ampiezza media dell'encefalografia e aumenta i livelli ematici di ammoniacca con conseguente aumento delle diagnosi di HE lieve nei soggetti che la supplemento (280,300).

Invece, la somministrazione di L-Carnitina è consigliata siccome nel cirrotico la sintesi di quest'ultima, nel fegato e in parte nei reni, viene meno. In più, in Ohara et al. è riscontrato un blocco della deplezione della massa muscolare scheletrica nei soggetti che assumevano circa 1000 mg/die di L-Carnitina per più di 6 mesi (275,301); in Hiramatsu si è dimostrato anche un miglioramento dell'HE a seguito della sua assunzione (302), in dose di circa 1275 mg/die (213). Quest'ultimo dato però, non è ancora sostenuto da altre evidenze scientifiche.

L' HMB (β -hydroxy β -methylbutyrate), metabolita della leucina, si è dimostrato in grado di ridurre la degradazione proteica e incentivarne la sintesi a livello della muscolatura scheletrica (213,276). Inoltre, secondo Fuller et al. la sua somministrazione sinergica con vitamina D aumenta sia la massa che la forza muscolare negli anziani (303). Il solo consumo di HMB potrebbe ridurre l'IR nella steatosi epatica (265). Per Bhanji et al. "*Nonalcoholic Steatohepatitis, Sarcopenia, and Liver Transplantation*", la supplementazione consigliata è di 1.5 g 2 volte al giorno (304,305).

La somministrazione in lungo periodo di immunonutrienti (IMS): arginina, nucleotidi e acidi grassi ω 3 sembra poter influenzare il rischio di ischemia nell'organo trapiantato e ridurre il rischio di infezione post-LT (270), soprattutto se assunte con peptidi del siero del latte idrolizzato (306). Inoltre, gli acidi grassi ω 3 potrebbero portare ad un rallentamento della progressione della sarcopenia e dell'epatopatia nel soggetto cirrotico (272). Ma al momento, la somministrazione di acidi grassi ω 3 e gli altri IMS, non è ancora una raccomandazione nelle linee guida a causa di insufficienza di studi che ne garantiscano l'efficacia del trattamento nei pazienti cirrotici (286).

Bisogna prestare attenzione anche, alle carenze di micronutrienti nei pazienti con cirrosi in lista d'attesa, soprattutto se sarcopenici.

Se il paziente soffre di ALD, bisogna prestare attenzione alla carenza di Vit. A, zinco, magnesio (272) e di vitamine idrosolubili, soprattutto: Vit. B1, Vit. B6, B12 e folati. Nel paziente con colestasi e altri problemi di assorbimento, possono essere carenti tutte le vitamine liposolubili (A, D, E, K), soprattutto se obeso (227).

Quando si sospetta una carenza delle vitamine del gruppo B, si devono fare esami biochimici per confermarla e agire il prima possibile fornendo una supplementazione

adeguata per portare i livelli plasmatici nella norma, evitando l'insorgenza della sindrome di Wernicke o Korsakoff (227,307).

Supplementazioni di vitamina E ad alto dosaggio (800 IU/die) e in un lungo lasso di tempo (24 mesi), sembrerebbero migliorare l'infiammazione e la steatosi epatica (soprattutto nei pazienti con NAFLD) ma non la fibrosi (227). Sicuramente risulta utile la supplementazione se carente, per le sue proprietà antiinfiammatorie.

La carenza di vitamina D è comune al 50% della popolazione mondiale ma, è ancor più presente nel cirrotico e nel sarcopenico a causa delle fluttuazioni ormonali di PTH e calcitonina. Tale carenza può risultare pericolosa, soprattutto se accompagnata da carenza di calcio, alti livelli di bilirubina e somministrazione di terapie immunosoppressive (270). Questa può portare alla diagnosi di osteomalacia e osteoporosi che contribuiscono alle fratture rilevate nel 40% dei soggetti con cirrosi (272).

Nei soggetti con osteopenia e osteoporosi si suggerisce un'assunzione di calcio maggiore, raggiungendo anche i 1200-1500 mg/die (272), aiutandosi anche con integrazioni di carbonato di calcio o in caso di condizioni che alterano l'assorbimento intestinale, di citrato (308), e una supplementazione di 25-idrossi vitamina D pari a 400-800 IU/die o 260 µg ogni 2 settimane (227) oppure di calcitriolo, forma attiva della vit. D, 800 UI/die o 5000 UI a settimana (308). Infatti, questi supplementi sono stati correlati significativamente con un miglioramento delle distrofie ossee e "*Mineral and Bone Disease*" (MBD) (308). (272).

Infine, si è visto che una corretta supplementazione di vit. D (800-1000 IU) e calcio (1000 mg) pre-LT, nei soggetti carenti, è indipendentemente associata ad una riduzione dei rigetti acuti post-intervento (272,277,282,309). Un'ultima revisione Cochrane non ha trovato alcuna correlazione tra la supplementazione di vitamina D e benefici tra tutte le cause di mortalità nel cirrotico, concludendo che l'azione terapeutica (nel cirrotico senza distrofie ossee) della supplementazione della vitamina D, in questi pazienti, risulta incerta (310).

È stato però provato in altri studi che una supplementazione di 25-idrossivitamin D nei pazienti cirrotici sarcopenici con una carenza di questa vitamina (<30 ng/ml) porta un miglioramento della forza muscolare (245).

Anche la carenza di zinco è comune nelle epatopatie. Questa è provocata: dall'assunzione di diuretici che ne aumentano l'escrezione urinaria (270), dal malassorbimento (dovuto anche all'assunzione di integrazioni di calcio (227)) e dalla carenza nella dieta (311). La carenza sembrerebbe essere un predittore di sarcopenia nei cirrotici (245) e porta ad un aumento dell'ammoniaca e alla frequenza di eventi di HE (312). La sua supplementazione nei soggetti carenti migliora l'insulino resistenza (145), diminuisce i livelli di ammoniaca circolanti (282,313,314), migliora la funzione epatica (245) e , assieme a L-carnitina e BCAA, sembrerebbe alleviare i crampi muscolari (evidenza di grado C con consenso a 80%) (290). La dose raccomandata per ridurre i livelli di ammoniaca si attesta sui 150 mg/die di acetato di zinco o 220 mg/die di solfato di zinco assunta per una durata di circa 3 mesi (227).

In più, la supplementazione di zinco nei soggetti carenti migliora la percezione del gusto delle pietanze, portando, a volte, ad un aumento degli introiti alimentari (88).

Altra carenza comune nel cirrotico è quella di magnesio (270). Questa è dovuta principalmente: ad un insufficiente introito alimentare, all'uso cronico di diuretici, al malassorbimento intestinale e al consumo di alcool (227). In generale provoca delle disfunzioni a livello del metabolismo osseo e la perdita di forza muscolare (311). Al momento non ci sono linee guida che ne consiglino la supplementazione (227).

In caso di ascite di ricorda di limitare l'apporto di sodio a circa 2 g/die, dunque di sale a 5 g/die. Per nessun motivo dev'esserci una restrizione più stringente siccome non comporta a miglioramenti clinici e conduce invece, ad una diminuzione importante della palatabilità delle pietanze accompagnata, nella maggior parte dei casi, da una riduzione del consumo di cibo da parte del paziente (68,273,307).

Solo se il paziente è affetto, di base, dalla malattia di Wilson, che provoca un accumulo del rame a livello epatico, si consiglia di limitare gli alimenti (1 mg di Cu/100g di alimento) e le acque (>0.1 mg di Cu/litro) ricche in rame (286).

Si ricorda, inoltre, di evitare l'alcool anche contenuto in minima traccia (per esempio come conservante nei prodotti industriali ecc...) siccome, oltre ad aver un effetto deleterio nel decorso dell'epatopatia, svolge funzione inibente la cascata mTOR diminuendo così la sintesi proteica (280) e implementa la disbiosi intestinale (298).

Per quanto riguarda l'attività fisica si è dimostrato che assieme ad una corretta nutrizione: aumenta la funzionalità muscolare, grazie ad un aumento delle mTOR, sopprime l'autofagia muscolare, media la sintesi proteica (281) e migliora la IR (282) andando a prevenire o trattare la sarcopenia (233).

Tuttavia non è ancora stabilito uno standard di esercizio fisico nei candidati per LT (229).

In generale vari studi consigliano: 150 minuti di attività fisica mista tra aerobica e anaerobica (sollevamento carichi leggeri), con un rapporto 3:2, da suddividere durante la settimana in 5 sessioni da 30 min o 3 sessioni da 60 min, entrambe ad intensità moderata (MET 3 (284)) (88,216,226,275).

Se non è possibile, a causa dell'insorgenza di comorbilità gravi della cirrosi (ad esempio una grave ascite), si consiglia una camminata di 30-40 min 3-4 volte a settimana a bassa intensità siccome è stato provato avere un miglioramento della massa muscolare ed essere sicuro per il paziente (229).

11.2) Periodo peri-operatorio, pre-LT

Nel pre-LT i fabbisogni del paziente permangono i medesimi di quelli citati per i pazienti in lista d'attesa (157).

Per la gestione della nutrizione nell'immediato pre-LT si consiglia di seguire il protocollo ERAS raccomandato per LT. Nel protocollo si esprimono diversi concetti chirurgici e 2 concetti nutrizionali fondamentali di seguito riportati (149).

Non si deve effettuare un digiuno preanestesia maggiore di 6 ore per i solidi e 2 per i liquidi, siccome, trascorso questo periodo, lo stomaco è libero. Questa condizione può essere modificata, allungando i tempi di digiuno, solo in presenza di variabili che allungano i tempi di digestione: ascite, diabete o disfunzioni anatomiche (149).

Si deve somministrare al paziente un carico di carboidrati 2 ore prima della somministrazione dell'anestesia (a meno di controindicazioni precedentemente elencate) per aiutare a stabilizzare il metabolismo glucidico post-LT (149).

Inoltre, secondo Sugawara et al., la somministrazione di simbiotici orale pre-operatoria può: aumentare la risposta immuno-mediata, diminuire l'infiammazione post-operatoria

e diminuire il rischio di infezioni post-operatorie e di conseguenza la durata di somministrazione di antibiotici (315). Questo effetto si pensa possa essere mediato dall'abilità dei lattobacilli di aumentare la produzione di immunoglobuline, aumentare la produzione di muco, eliminare alcune tossine e modulare la funzione macrofagitaria e linfocitaria (270).

La somministrazione peri-operatoria di immunonutrienti (acidi grassi $\omega 3$, arginina e nucleotidi) non ha portato ad un aumento significativo delle proteine totali o dello stato nutrizionale del paziente, per questo non è consigliata (157). Lo studio Ebadi et al. propone la possibilità che una supplementazione nel lungo periodo nel pre-LT possa, invece, dare dei risultati positivi (213).

Nei pazienti che affrontano un LDLT si può pensare anche ad una supplementazione con ONS arricchiti in BCAA nelle 2 settimane antecedenti all'intervento siccome Shirabe et al. e Kadio et al. dimostrano la riduzione di sepsi batteriche post-LT nei pazienti che li assumono (157,236,316).

Invece, non ci sono evidenze conclusive riguardo la supplementazione di IMS nell'immediato per-LT (149).

CAPITOLO 12 TERAPIA NUTRIZIONALE POST-LT

12.1) Periodo peri-operatorio, post-LT

Dopo l'intervento aumento il metabolismo del paziente, assieme al dispendio energetico e proteico, per almeno 4 settimane post-LT (272).

L'obiettivo nell'immediato post-operatorio dev'essere quello di evitare la massiccia deplezione proteica (può essere fino al 10% delle proteine stoccate nel corpo nelle prime due settimane post-intervento) (226,270).

Per questo, l' ESPEN raccomandano un fabbisogno energetico a 30-35 kcal/kg/die, altri indicano solo 25-30 kcal/kg /die (272), e 1.2-1.5 g/kg/die (68) mentre altri studi spingono il fabbisogno proteico fino a 1.5-2 g/kg/die nelle prime fasi post-LT (272), da soddisfare il prima possibile attraverso la somministrazione di miscele per NE.

La somministrazione di glucosio endovena non può essere effettuata prima delle 6 ore, siccome il fegato non riuscirebbe a processarli adeguatamente dando iperglicemia e fermando la mobilitazione dei lipidi. Passate le 6 ore si consiglia di effettuarla gradualmente (157).

Il protocollo ERAS consiglia l'inizio dell'induzione dell'EN, secondo tolleranza, a partire dalle 12-24 ore dopo il trapianto (149,270,272) per ridurre il catabolismo proteico (157) e l'incidenza di infezioni batteriche (305). Durante l'induzione si raccomanda di tenere sempre monitorati i livelli di elettroliti plasmatici (potassio, fosforo e magnesio) al fine di evitare l'insorgenza di Refeeding Sindrome (272).

In presenza di condizioni di malassorbimento dei nutrienti, si consiglia la somministrazione di miscele contenenti MCT (in caso di steatorrea) e/o peptidi idrolizzati (in caso di danno alla mucosa intestinale) (157).

La somministrazione di formule arricchite in IMS, potrebbero migliorare le condizioni di danno da ischemia o riperfusione nell'organo trapiantato (157). Inoltre, la somministrazione di IMS nel post-LT, possibile già dal primo giorno post-intervento, riduce l'incidenza di infezioni nel post-LT. Infatti, l'ESPEN suggerisce una formula arricchita in arginina, acidi grassi $\omega 3$ e nucleotidi, soprattutto nei pazienti con un elevato rischio nutrizionale post-LT (305). Altri studi che cercavano una possibile correlazione tra la somministrazione di queste formule arricchite e possibili effetti positivi sulla malnutrizione, sarcopenia, mortalità, riduzione del rigetto acuto e diminuzione della degenza ospedaliera, non hanno trovato riscontro (306,317-320)

Solo se la EN risulta non praticabile si consiglia di effettuare una TPN (Total Parenteral Nutrition) (68,149,226).

A conferma dell'importanza della nutrizione precoce nel post-LT, in Masuda et al. i pazienti con EN routine iniziata entro le 48 ore dall'intervento, risultavano meno soggetti a sepsi e infezioni (233,255).

Successivamente, l'induzione dell'EN e la futura progressione verso la nutrizione per os devono procedere con i ritmi (più o meno velocemente) propri alla condizione fisica del paziente, alla presenza di comorbilità, della condizione ospedaliera (reparto, ICU,

ecc..) e dell'intervento (226). Si consiglia, di rimanere ad un infusione continua con un apporto di 18 kcal/kg/die con 1-1.5 g/kg/die di proteine nelle prime 48 ore (299).

Ad esempio, nello studio Pravisani et al. la nutrizione nei pazienti post-trapianto si effettuava attraverso EN precoce tramite digiunostomia predisposta al momento del trapianto. In questo caso la somministrazione di miscele enterali standard è iniziata dopo 24 ore dall'intervento con una velocità di infusione di 10 ml/h con un successivo aumento graduale nei giorni fino ad arrivare a 60 ml/h. Infine, appena il paziente risultava in grado di alimentarsi per os in sicurezza (mediamente 4-5 giorni post-LT) si è iniziato un protocollo di riduzione dell'EN a favore di un aumento progressivo degli introiti per via orale fino ad attuare una dieta interamente per os (260). Mentre, in Kaido et al. l'infusione iniziava già ad una velocità di 20 ml/h ed i pazienti cominciavano l'assunzione di cibo per OS, comunque, tra il quarto e il quinto giorno post-operazione (236).

Nel post-LT si può assistere ad un innalzamento transitorio delle glicemie a seguito della prima fase di induzione della NE che può essere controllato tramite l'assunzione di ipoglicemizzanti orali. Solo in caso l'iperglicemia persista nel tempo, si richiede un adattamento della dieta o delle formule di NE seguendo le indicazioni nutrizionali per pazienti con DM2 (272).

Le supplementazioni suggerite nel post-LT sono le seguenti.

La supplementazione di probiotici e/o simbiotici concomitante con l'inizio della EN ha fornito quadri clinici migliorativi rispetto all'incidenza di infezioni batteriche. Anche se i ceppi batterici da fornire al paziente non sono standardizzati e ben definiti, i più efficaci sembrerebbero combinazioni di famiglie di batteri latto-fermentativi (305,321–323).

Si consiglia di prendere in considerazione la supplementazione di vit. D, a partire da 1-4 giorni post-LT, soprattutto in soggetti sarcopenici o con carenza di tale vitamina, siccome è considerata un fattore preventivo rispetto alla comparsa di rigetto acuto del trapianto (305,324,325). La dose consigliata per la prevenzione del rigetto acuto post-LT si attesta sulle 2500 IU/die da somministrare per almeno 12 settimane post-LT (305). Alcuni studi, non hanno però evidenziato alcuna correlazione tra l'assunzione di questa e la riduzione della mortalità o il miglioramento della sarcopenia nel post-LT (305,324).

Alcuni studi suggeriscono di mantenere la somministrazione di BCAA, praticabile in sicurezza già un giorno dopo l'operazione, perché anche se i livelli di AAA ritornano alla normalità successivamente al trapianto, i livelli di BCAA circolati anche se tendono ad aumentare rispetto alla condizione pre-LT sono comunque significativamente più bassi rispetto allo standard della popolazione comune per sesso ed età (305). Andando ad aumentare il ratio BCAA/Tyr, sembra si possa avere un'azione terapeutica nei confronti della massa muscolare e dello stato nutrizionale (305).

Secondo Kamo et al. la somministrazione di 3 g di formula arricchita con HMB per 30 giorni dopo LDLT migliora significativamente la funzione muscolare, valutata mediante il test della forza della presa della mano (HG), e provoca un aumento della massa muscolare, valutato mediante SMI utilizzando la tomografia computerizzata (257). Mentre secondo Lattanzi et al. si avrebbe anche un miglioramento significativo della qualità muscolare non riscontrato però da un miglioramento della performance fisica, misurata tramite 6MWT e TUG test (326).

La concentrazione ematica dei micronutrienti nel post-LT subisce dei cambiamenti rilevanti. I livelli di Vit. A e zinco risultano immediatamente normalizzati dopo il trapianto (270).

Il potassio, invece, subisce delle importanti alterazioni momentanee, dando iperpotassiemia alla maggior parte dei pazienti nel post-LT. Per controllare l'iperpotassiemia, se presente, si consiglia di limitare le fonti di potassio alimentari all'interno della dieta e di trattare i prodotti con tecniche riducenti il quantitativo di potassio dagli alimenti. Una volta ristabiliti i livelli di potassiemia, si consiglia di ritornare ad una dieta senza restrizioni di contenuto in potassio (272).

12.2) Periodo post-operatorio nel lungo periodo

Anche se ci sono poche raccomandazioni standardizzate per il post-operatorio a lungo termine (226) si possono ricavare comunque delle soluzioni da alcuni studi.

Come visto i pazienti nel post-LT tendono ad assumere peso, tra i 2 e i 16 mesi post-intervento (270), per varie ragioni precedentemente elencate (226). Allo stesso tempo però difficilmente un soggetto con sarcopenia riesce a recuperare parte della massa o funzionalità muscolare persa in precedenza; mentre è più frequente che un soggetto che

non presentava sarcopenia pre-LT la presenti post-LT *de novo* (272). Dunque, è importante prendere in cura, prima possibile, i pazienti che hanno ricevuto il trapianto, consigliando di effettuare una valutazione dello stato nutrizionale e della sarcopenia nel post-trapianto (262).

Lo studio Kouz et al. conferma l'aumento di peso generalmente attestato nei pazienti nel post-trapianto. Sottolinea però che per i pazienti con malattia di base NAFLD questo aumento di peso è generalmente più veloce, provocando un aumento principalmente di massa grassa e il rischio di sviluppare comorbidità ad essa associate (SM, DM2 ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) (145,272).

Per questo lo studio suggerisce, soprattutto per i soggetti con precedente NAFLD, un piano di follow-up dietetico stretto, in cui sia presente una stretta supervisione tramite diari alimentari o recall delle 24 ore e, eventuale, correzione delle abitudini alimentari accompagnata ad un adeguato esercizio fisico (268). L'operatore che esegue la supervisione e la correzione delle abitudini alimentari deve ricordarsi che, questa tipologia di pazienti tende a sovrastimare l'apporto di frutta e verdura nella storia alimentare probabilmente condizionati dalla restrizione iniziale di questi alimenti per controllare il potassio nel post-LT (327).

A causa della terapia immunosopprimente, il paziente presenta un rischio notevolmente maggiore (10-20% in più) di contrarre patogeni, anche per via alimentare, rispetto alla normale popolazione (157,272). Per prevenire le infezioni alimentari, si consiglia di attuare le seguenti regole di igiene alimentare: lavarsi spesso le mani quando si tocca il cibo, pastorizzare il cibo crudo non trattato, eliminare la carne e il pesce crudo o in scatola e conservare il cibo correttamente all'adeguata temperatura (157). Inoltre, si consiglia di limitare l'assunzione di diversi alimenti che andrebbero a modulare l'attività del citocromo agendo sulla farmacocinetica/farmacodinamica dei farmaci immunosoppressori. I principali sono: pompelmo, curcuma, pomelo, zenzero, melograni, arance di Siviglia, pepe nero, succo di mirtillo rosso, tè nero, birra, verdure crocifere, kava, radice di liquirizia, vino e olio d'oliva (157). Infine, si consiglia una dieta da 3 g di sodio (5-6g di sale) denominata "senza aggiunta di sale" per combattere la ritenzione idrica causata, anch'essa, dalla terapia immunosopprimente (157).

Nel medio-lungo periodo, compare generalmente l'ipo-magnesiemia altra conseguenza della terapia immunosoppressiva (157). Questa viene trattata tramite la supplementazione di magnesio che può però, portare alla comparsa di diarrea, se non tollerata (272). Per questo motivo si consiglia anche l'adozione di una dieta contenente molti alimenti ricchi in magnesio: cacao, cereali integrali, noccioline, legumi, frutta e verdura verde (157,272).

Non ci sono raccomandazioni specifiche nemmeno per le possibili integrazioni da effettuare post-LT.

Sembra però che nei pazienti post-LT la somministrazione di acidi grassi $\omega 3$ possa essere benefica sia per ridurre lo stress ossidativo causato dalle ferite chirurgiche sia in funzione di ridurre l'incidenza delle infezioni nel post-LT (272), soprattutto se accompagnata dalla somministrazione di peptidi del siero del latte idrolizzato (306).

I limitati studi sull'esercizio post-trapianto disponibili sono stati associati a un impatto promettente sulla capacità di esercizio e sulla funzione fisica.

Sono stati pubblicati tre studi randomizzati sull'esercizio post-trapianto. In uno studio su 151 pazienti randomizzati 2 mesi dopo il trapianto ad un intervento di esercizio fisico e dieta domiciliare graduale, della durata di 10 mesi, o alla cura ospedaliera. Sia il braccio di intervento che quello di terapia abituale hanno mostrato un miglioramento del 30% nella forza del quadricipite durante il periodo di studio. In uno studio più piccolo su 15 pazienti sottoposti a trapianto di fegato randomizzati a un programma di 24 sessioni di esercizi su tapis roulant per 12 settimane rispetto alle cure abituali, 9 partecipanti del gruppo di esercizi hanno aumentato significativamente la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (del 19%) e il dispendio energetico a riposo (del 30%), rispetto alla condizione iniziale mentre, nessun cambiamento è stato registrato nei 6 pazienti di controllo. Un terzo studio randomizzato, che ha coinvolto 54 pazienti che hanno ricevuto il trapianto di fegato, ha confrontato l'impatto sulla capacità aerobica di un intervento di esercizi in loco di 24 settimane iniziato 6 mesi dopo il trapianto. L'intervento prevedeva due sessioni da 75 minuti a settimana di resistenza di intensità da moderata ad alta ed esercizio aerobico simile alle cure abituali. I livelli di forma fisica aerobica di base misurati dal picco di VO₂ erano inizialmente simili tra i due gruppi, 16,4 e 17,4 ml/kg/minuti. Al termine dello studio il picco VO₂ è aumentato del 15% nel gruppo d'intervento e solo del 7% tra i

controlli, una differenza significativa a favore del gruppo d' intervento. La forza muscolare globale è aumentata del 31% nel gruppo d'intervento, ancora una volta significativamente maggiore del miglioramento del 9% nel braccio di controllo.

I rapporti forniscono un supporto coerente al concetto che, l'allenamento fisico strutturato, iniziato subito dopo il trapianto di fegato, migliora la funzione fisica dei riceventi. Non è noto se i miglioramenti riportati siano sostenibili nel tempo dopo aver completato un programma di esercizi.

Sebbene non sia stato definito un programma ottimale, sembra che i pazienti che svolgono attività fisica regolarmente traggano benefici in termini di prestazioni accompagnata da una migliore qualità della vita. (328–331).

Dunque, dato lo stato vulnerabile dei pazienti con fragilità e/o sarcopenia e i presumibili effetti positivi dell'attività fisica nei soggetti con trapianto di fegato, il coinvolgimento di un professionista dell'esercizio fisico certificato è importante per consentire lo sviluppo di un programma di attività fisica su misura con aggiustamenti in base all'evolversi delle condizioni del paziente (226). In generale viene consigliato di svolgere 150 min a settimana suddivisi in 2 sessioni anaerobiche di 15-20 min e il rimanente di attività aerobica moderata (328).

PARTE 5 CONCLUSIONI RISPETTO ALLA SINTESI DEGLI STUDI PRESI IN ESAME

CAPITOLO 13 RIASSUNTO DEI RISULTATI

Di seguito viene proposto un breve riassunto dell'intero elaborato, con delle considerazioni finali.

Questa revisione della letteratura conferma un'importante presenza di sarcopenia nei pazienti cirrotici, principalmente di sesso maschile, constatando come questa incida in maniera significativa sia sulla mortalità sia sulla comparsa di comorbidità (HE, aumento della fragilità, fratture, osteoporosi, ascite, ecc...) dei pazienti in lista d'attesa. Questo, soprattutto nei pazienti con MELD basso (<15), normalmente considerati poco a rischio. Inoltre, si è attestato come la sarcopenia pre-LT sia un fattore di rischio significativo per complicazioni durante l'intervento (anche maggiore rischio di sanguinamento) e nel post-operatorio.

La sarcopenia pre-LT, implica la permane quasi sempre tipica condizione di fragilità post-trapianto e interferisce con il successo dell'operazione.

La sarcopenia post-LT si associa ad un'elevata mortalità e incidenza di morbilità nel paziente. Sia quest'ultima una continuazione di sarcopenia pre-LT o diagnosticata *de novo*, non sembra non si riscontrino prognosi marcatamente differenti. Alcuni studi definiscono la *de novo* più pericolosa, ma le prove a carico di questa definizione non sono al momento sufficienti.

Infine, alcuni studi evidenziano come la terapia nutrizionale da sola o meglio associata all'attività fisica, risulti essere una delle migliori cure per la sarcopenia sia nel pre che nel post-LT. Nel post-LT però ogni trattamento risulta meno efficace a causa degli effetti indesiderati della cura immunosoppressiva.

In ogni caso la terapia nutrizionale nel post-LT dev'essere utilizzata anche per prevenire un aumento di peso non bilanciato e l'insorgenza di OS, portatrice di un aumento del rischio: di mortalità, di comorbidità legate all'obesità e di affaticamento renale, fino all'insufficienza.

Si è constatato che un protocollo nutrizionale è necessario anche nel periodo peri-operatorio per preparare al meglio il paziente all'operazione e per evitare il breakdown proteico nelle ore successive ad essa. Per la sua applicazione si consiglia l'utilizzo del protocollo ERAS di pertinenza.

La terapia nutrizionale da seguire nel pre-LT è ben delineata per gli apporti energetici, di macronutrienti e per le modalità di somministrazione. Anche per la gestione delle complicanze si ha una terapia nutrizionale dettagliata e con molti studi a sostegno.

Per quanto riguarda le varie supplementazioni citate, si può essere certi dell'utilità della somministrazione di: BCAA, L-carnitina, HMB, probiotici (con ceppi lattot fermentativi) e prebiotici o simbiotici, di zinco nella situazione di carenza o HE, lattulosio durante gli eventi di HE, di vitamina D se carente o se in presenza di distrofie ossee, e integrazione di vitamina A, E ed idrosolubili se è presente una carenza.

La somministrazione di IMS, vitamina E e vitamina D per contrastare l'azione infiammatoria e aumentare la sintesi proteica o la funzionalità muscolare, non sono ancora raccomandabili a causa dell'insufficienza di prove a riguardo.

Nel periodo peri-operatorio e nell'immediato post-operatorio si consiglia la supplementazione di HMB, formule arricchite in IMS (soprattutto acidi grassi $\omega 3$) e vitamina D se carente.; mentre, l'integrazione di BCAA e la vitamina D a funzione di miglioramento della funzione e massa muscolare, anche se promettente, non si può ancora raccomandare, per mancanza di prove a sostegno.

Si rileva la scarsa presenza di studi che trattano dell'alimentazione e dell'attività fisica nel lungo termine dopo il trapianto, e si sottolinea l'importanza che questi avrebbero nella cura del paziente e nella prevenzione dell'OS.

CAPITOLO 14 PROPOSTE

14.1) Prospettive future

Considerando l'importante ruolo prognostico della sarcopenia nei pazienti cirrotici in lista d'attesa LT e che la stessa è associata ad un aumento della mortalità, in particolare nei pazienti con punteggi MELD più bassi (219,332), si consiglia di prendere in

considerazione con priorità maggiore per il trapianto i pazienti con sarcopenia, anche con basso punteggio MELD. Tutto questo, al fine di cercare di ridurre il rischio di mortalità in lista d'attesa e migliorare l'esito complessivo (332–334).

A questo scopo, sono stati sviluppati alcuni nuovi sistemi di punteggio: il MELD-Psoas, il MELD-Sarcopenia e il Muscle-MELD. Il punteggio MELD Psoas include l'indice muscolare dello psoas (PMI), mentre il punteggio MELD Sarcopenia tiene conto dell'area muscolare a livello L3 normalizzata per la statura (SMI) (157). Questi score quando è presente la sarcopenia aggiungono 10 punti al punteggio MELD (219).

Montano Loza et al. ha dimostrato che il MELD-sarcopenia facilita la previsione della mortalità nei pazienti cirrotici, soprattutto per gli individui con punteggi MELD bassi (<15), che in genere sono considerati a basso rischio di mortalità (335).

Infatti, dare una certa priorità ai pazienti con sarcopenia prima che sviluppino un'estrema deplezione muscolare può ridurre la mortalità in lista d'attesa andando anche ad aumentare la loro sopravvivenza post LT.

Uno studio recente ha sviluppato un modello chiamato “Sarco-Model2”, basato sul MELD-sarcopenia, per prevedere il rischio di mortalità e determinare un'appropriata soglia di inutilità del trapianto nei candidati in lista d'attesa. Questo modello combina sarcopenia e MELD-Na e ha mostrato una buona capacità diagnostica nel calcolare il rischio di mortalità dopo tre mesi in pazienti sarcopenici con MELD-Na <20. Determina inoltre, che per i pazienti sarcopenici con un MELD-Na pari a 35-40, ci sia un elevato rischio di perdita del trapianto e definisce “inutile” il trapianto (157,336).

In Montano-Loza et al. “Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis”, il MELD-sarcopenia performava meglio del MELD classico sia a 3 che a 12 mesi, con indici c rispettivi di: 0.85 contro 0.82 per 3 mesi e 0.77 contro 0.73 ad un anno.

Valori confermati anche dallo studio Durand et al. nel quale, la discriminazione nella previsione della mortalità nelle liste d'attesa del punteggio MELD-psoas (0,82; IC al 95%, 0,64-0,93) era superiore a quella del punteggio MELD e simile a quella del punteggio MELD-Na (334).

Come già dimostrato da altri studi, anche in questi si confermava che con MELD a basso punteggio (<15) il MELD-sarcopenia risultava più attendibile del MELD classico nel prevedere la mortalità del paziente (334,335).

Un altro studio ha confermato la superiore capacità del MELD-sarcopenia rispetto al classico di predire la mortalità anche nei soggetti con ascite refrattaria (334).

Tuttavia, in Van Vugt et al. sono stati sottoposti alla valutazione tramite MELD e MELD-sarcopenia 585 pazienti con MELD > 14, di cui il 43.4% con sarcopenia. Il MELD-sarcopenia è risultato come un peggior predittore di mortalità a 3 mesi, nelle liste d'attesa, rispetto al MELD classico (indice c di 0.820 contro 0.839) ma un modello di MELD-sarcopenia che includeva anche HE precedenti all'inserimento in lista d'attesa e l'età del ricevente ha prodotto risultati migliori (indice c 0.851) (333).

Lo studio Badawy et al. è l'unico studio esaminato che utilizza il Muscle-MELD (M-MELD). Questo viene calcolato sommando al punteggio MELD 27 punti se si è in presenza di un elevato contenuto adiposo intramuscolare (IMAC, IntraMuscular Adipose Tissue Content, -0.375 negli uomini e -0.234 nelle donne) e 25.2 punti se in presenza di un basso PMI (< 6.51 negli uomini e < 9.928 nelle donne). Il M-MELD ha avuto una buona prestazione discriminativa nel predire la mortalità a 3 mesi dopo LDLT con AUC (Area Under the Curve (337)) > 0,7, e la mortalità a 6 mesi e 1 anno dopo LDLT con AUC > 0,7 (338).

A conclusione di tutti gli studi presi in esame si evince che qualsiasi tra questi 3 modelli di score, contenenti indici di misurazione della massa muscolare, può essere un valido sostituto del MELD classico nello stilare le liste d'attesa per LT, provocando una diminuzione generale di mortalità, soprattutto a basso MELD, nei pazienti in lista.

14.2) Proposte nutrizionali

Gli studi presi in esame hanno dimostrato, come già visto, l'elevata prevalenza di sarcopenia nei cirrotici (211), anche in lista d'attesa, e come questa vada ad incidere nella mortalità e nell'aumento delle comorbilità sia prima che dopo il trapianto di fegato (189,215,220,234).

Nonostante ciò, lo screening per valutare la malnutrizione e la sarcopenia nei soggetti cirrotici non è ancora applicato in maniera sistematica a tutti i pazienti con questa patologia (178,211,217).

Per questi motivi, l'elaborato propone di effettuare uno screening per malnutrizione (SGA o RFH-NPT (68,149,199,262,272)) e per sarcopenia (SARC-F più successiva diagnosi con strumentazione CT, se possibile (183)) a tutti i pazienti, anche obesi, al momento: della diagnosi di cirrosi, dell'entrata nelle liste d'attesa per trapianto e, successivamente, con frequenza cadenzata una volta entrato nelle liste (la frequenza non è ancora stata determinata dagli studi presi in considerazione).

Questo, per riconoscere, il prima possibile, i pazienti con sarcopenia o malnutriti per poter intervenire tempestivamente con la terapia nutrizionale e comportamentale più adeguata andando a ridurre la mortalità pre e post-intervento e migliorando la qualità della vita dei pazienti (236). Inoltre, una tempestiva presa in carico dal punto di vista nutrizionale diminuirebbe la presenza di pazienti sarcopenici ad affrontare trapianto di fegato dando meno complicazioni post-LT e una minor incidenza di sarcopenia nei pazienti operati, nei quali è più difficile da trattare a causa della terapia immunosoppressiva (262,272).

Un'altra proposta di questo elaborato è il monitoraggio della sarcopenia ad un mese post-LT in tutti i pazienti, anche obesi, e il monitoraggio dell'andamento del peso e della composizione corporea almeno per il primo anno post-LT. Il monitoraggio della sarcopenia si dovrebbe effettuare per iniziare il prima possibile una terapia nutrizionale personalizzata che aiuti ad arrestare o migliorare il decorso della sarcopenia (262). Il monitoraggio dell'andamento del peso nel primo anno, si propone di individuare i pazienti in cui l'aumento del peso corporeo è costituito quasi unicamente da massa grassa per poter fornire, poi, a questi un percorso nutrizionale e di attività fisica personalizzato atto a diminuire l'adipe corporeo e aumentare la massa muscolare (145,268,272). In questo modo si potrebbero diminuire i casi di OS post-LT e tutte le morbidità ad essa associate (145,268).

BIBLIOGRAFIA

1. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutr Clin Pract*. febbraio 2020;35(1):24–9.
2. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*. 17 luglio 2010;376(9736):190–201.
3. MEDICINA INTERNA SISTEMATICA 8ED - VOL1 [Internet]. [citato 11 gennaio 2024]. Disponibile su: https://unipd.studenti33.it/secure/docs/9788821450952_RUGARLI_VOL1/802/index.html
4. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology*. 5 gennaio 2010;53(1):15–9.
5. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1 agosto 2017;67(2):370–98.
6. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*. 1 marzo 2016;28:9–16.
7. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 1 giugno 2019;70(6):1222–61.
8. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. agosto 2023;79(2):516–37.
9. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-Related Liver Disease: Basic Mechanisms and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. gennaio 2021;22(10):5170.
10. Ehrmann J, Urban O, Dvoran P. Alcohol-related liver diseases. *Cent Eur J Public Health*. dicembre 2019;27 Suppl:S10–4.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23.
12. Makkonen J, Pietiläinen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Järvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. maggio 2009;50(5):1035–42.
13. Caussy C, Soni M, Cui J, Bettencourt R, Schork N, Chen CH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 30 giugno 2017;127(7):2697–704.
14. Eslam M, Fan JG, Mendez-Sanchez N. Non-alcoholic fatty liver disease in non-obese individuals: the impact of metabolic health. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. agosto 2020;5(8):713–5.

15. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PHR, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol.* 1 giugno 2015;62(6):1405–11.
16. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* maggio 2020;158(7):1999-2014.e1.
17. De A, Duseja A. Natural History of Simple Steatosis or Nonalcoholic Fatty Liver. *J Clin Exp Hepatol.* 1 maggio 2020;10(3):255–62.
18. Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* marzo 2006;40 Suppl 1:S11-16.
19. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* luglio 2019;16(7):411–28.
20. Wainwright P, Byrne CD. Bidirectional Relationships and Disconnects between NAFLD and Features of the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* marzo 2016;17(3):367.
21. Trifan A. *Essentials of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Complications and Extrahepatic Manifestations.* 1st ed. 2023. Cham: Springer International Publishing; 2023.
22. Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. *J Autoimmun.* 1 novembre 2015;64:1–12.
23. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA Class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1 dicembre 2006;45(6):844–50.
24. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies [Internet]. [citato 23 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/9437043/>
25. Neuberger J, Portmann B, Calne R, Williams R. RECURRENCE OF AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS FOLLOWING ORTHOTOPIC LIVER GRAFTING. *Transplantation.* aprile 1984;37(4):363.
26. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl.* 2002;8(6):505–13.
27. Marzioni M, Bassanelli C, Ripellino C, Urbinati D, Alvaro D. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: Evidence from a real-world database. *Dig Liver Dis.* 1 maggio 2019;51(5):724–9.
28. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol.* 3 dicembre 2020;27(1):1–21.
29. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis | Clinical Reviews in Allergy & Immunology [Internet]. [citato 24 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-014-8427-x>

30. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low Bone Mass and Severity of Cholestasis Affect Fracture Risk in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology*. 1 giugno 2010;138(7):2348–56.
31. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: A systematic review. *Atherosclerosis*. 1 ottobre 2007;194(2):293–9.
32. Cavazza A, Caballería L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: Comparative analysis from two centers. *Hepatology*. 2009;50(4):1162–8.
33. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 23 giugno 2018;391(10139):2547–59.
34. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 1 dicembre 2017;67(6):1298–323.
35. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 1 novembre 2020;73(5):1170–218.
36. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Asselah T, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 1 agosto 2023;79(2):433–60.
37. Rahimi RS. *The Critically Ill Cirrhotic Patient Evaluation and Management*. 1st ed. 2020. Cham: Springer International Publishing; 2020. xv+369.
38. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The Relationship of Plasma Volume, Portal Hypertension, Ascites, and Renal Sodium Retention in Cirrhosis: The Overflow Theory of Ascites Formation. *Ann N Y Acad Sci*. 1970;170(1):202–12.
39. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 1 novembre 2015;63(5):1272–84.
40. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):164–76.
41. Weissenborn K. Portosystemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:661–74.
42. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology*. 2012;55(5):1551–61.
43. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3–11.
44. Moreau R, Tonon M, Krag A, Angeli P, Berenguer M, Berzigotti A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 1 agosto 2023;79(2):461–91.

45. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care*. aprile 2011;17(2):165–9.
46. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 1 giugno 2003;79(932):307–12.
47. Chirurgia 6ED [Internet]. [citato 11 gennaio 2024]. Disponibile su: https://unipd.studenti33.it/secure/docs/9788821440250_vol1/470/index.html
48. Hypoalbuminemia | Internal and Emergency Medicine [Internet]. [citato 25 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-012-0802-0>
49. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 1 agosto 2018;69(2):406–60.
50. Pohanka M. Butyrylcholinesterase as a biochemical marker. *Bratisl Med J*. 2013;114(12):726–34.
51. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 1 giugno 2016;64(6):1388–402.
52. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med*. giugno 2015;9(2):187–219.
53. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metab - Clin Exp*. 1 novembre 2012;61(11):1495–511.
54. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 1 agosto 2022;77(2):479–502.
55. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson’s disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 febbraio 2022;56–57:101768.
56. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. maggio 2023;77(5):1797.
57. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 1 ottobre 2023;165(4):1080–8.
58. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 1 settembre 2021;75(3):659–89.
59. Kappus MR. Acute Hepatic Failure and Nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. febbraio 2020;35(1):30–5.
60. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29(3):648–53.

61. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol.* 7 settembre 2016;22(33):7595–603.
62. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(5):652–9.
63. Mendenhall C, Tosch T, Weesner R, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1 febbraio 1986;43(2):213–8.
64. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr Edinb Scotl.* aprile 2019;38(2):485–521.
65. 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(2):557–66.
66. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 gennaio 2017;15(1):5–12.
67. Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the evidence for the banana bag: Evidence-based recommendations for the management of alcohol-associated vitamin and electrolyte deficiencies in the ICU. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1545–52.
68. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 1 dicembre 2020;39(12):3533–62.
69. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology.* 1 aprile 2016;150(4):903-910.e8.
70. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 1 agosto 2014;33(4):678–83.
71. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut.* 2004;53(3):413–9.
72. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 28 settembre 2006;12(36):5813–9.
73. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO), Members of the guidelines panel, Coordinator, AISF Members, SID Members, SIO Members, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF),

- the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. gennaio 2022;32(1):1–16.
74. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49(1):80–6.
 75. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121–9.
 76. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5.
 77. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 maggio 2019;17(6):1040-1060.e11.
 78. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 1 agosto 2015;149(2):379–88.
 79. McClave SA, Kushner R, Van Way III CW, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition Therapy of the Severely Obese, Critically Ill Patient. *J Parenter Enter Nutr*. 2011;35(5S):88S-96S.
 80. Zillikens MC, van den Berg JWO, Wattimena JLD, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation: The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol*. 1 gennaio 1993;17(3):377–83.
 81. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(7):1364–9.
 82. 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(2):197–212.
 83. Dick AAS, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*. 2009;15(8):968–77.
 84. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275.: *Journal of the American College of Nutrition: Vol 14, No 2* [Internet]. [citato 24 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1995.10718487>
 85. Gluud LL, Dam G, Les I, Córdoba^a J, Marchesini G, Borre M, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citato 24 gennaio 2024];(9). Disponibile su: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001939.pub3/full>

86. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 1 giugno 2003;124(7):1792–801.
87. Merli M, Iebba V, Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 1 dicembre 2016;31(6):1289–94.
88. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. dicembre 2017;7(4):340–57.
89. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):813–22.
90. De Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):536–41.
91. Löser Chr, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EMH, Muscaritoli M, Niv Y, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr*. 2005;24(5):848–61.
92. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 1 marzo 2022;22:204–309.
93. Trotter JF, Cárdenas A. Liver transplantation around the world. *Liver Transpl*. agosto 2016;22(8):1059.
94. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 1 febbraio 2016;64(2):433–85.
95. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. 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: Martin et al. *Hepatology*. marzo 2014;59(3):1144–65.
96. Cholongitas E, Germani G, Burroughs AK. Prioritization for liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. dicembre 2010;7(12):659–68.
97. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol*. aprile 2019;70(4):745–58.
98. Burra P, Giannini EG, Caraceni P, Ginanni Corradini S, Rendina M, Volpes R, et al. Specific issues concerning the management of patients on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Int*. 2018;38(8):1338–62.
99. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatol Baltim Md*. marzo 2007;45(3):797–805.
100. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol*. 1 gennaio 2022;27(1):100535.

101. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.
102. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 1 febbraio 2005;5(2):307–13.
103. Sapisochin G, Hibi T, Toso C, Man K, Berenguer M, Heimbach J, et al. Transplant Oncology in Primary and Metastatic Liver Tumors: Principles, Evidence, and Opportunities. *Ann Surg*. marzo 2021;273(3):483–93.
104. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? *J Hepatol*. 1 novembre 2011;55(5):1137–47.
105. Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(2):513–7.
106. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: Final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13(3):349–60.
107. Crespo G, Mario Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1373-1383.e1.
108. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213.
109. Singh S, Loftus EVJ, Talwalkar JA. Inflammatory Bowel Disease after Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. settembre 2013;108(9):1417.
110. Ringe B, Weimann A, Lamesch P, Nashan B, Pichlmayr R. Liver transplantation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. In: Sugarbaker PH, curatore. *Hepatobiliary Cancer* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1994 [citato 25 gennaio 2024]. p. 259–75. (Cancer Treatment and Research). Disponibile su: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2604-9_21
111. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*. 1 ottobre 2012;12(10):2789–96.
112. Fan ST. Live donor liver transplantation in adults. *Transplantation*. 27 settembre 2006;82(6):723–32.
113. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant*. 1 aprile 2006;6(4):783–90.

114. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation?: A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745–53.
115. Moon JI, Kwon CHD, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl.* 2010;16(7):864–9.
116. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, et al. Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP): A Single-Center Experience Over 16 Years. *Am J Transplant.* 1 novembre 2007;7(11):2597–604.
117. Technical aspects - European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [citato 26 gennaio 2024]. Disponibile su: <http://www.eltr.org/spip.php?article181>
118. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation.* 1999;67(9):1214–7.
119. Lodge JPA, Dasgupta D, Prasad KR, Attia M, Toogood GJ, Davies M, et al. Emergency subtotal hepatectomy: A new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: Temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg.* 2008;247(2):238–49.
120. Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type 1. *Ann Surg.* 1999;229(4):565–9.
121. Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. *HPB.* 1 maggio 2004;6(2):76–82.
122. Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2013;258(2):306–11.
123. Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: The University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg.* 2011;146(9):1052–9.
124. Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis. *Ann Surg.* 2006;244(6):865–72.
125. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O’Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* maggio 2018;102(5):727–43.
126. Adam R, Karam V, Delvart V, O’Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 1 settembre 2012;57(3):675–88.

127. NACIF LS, PINHEIRO RS, PÉCORA RA de A, DUCATTI L, ROCHA-SANTOS V, ANDRAUS W, et al. LATE ACUTE REJECTION IN LIVER TRANSPLANT: A SYSTEMATIC REVIEW. *Arq Bras Cir Dig ABCD Braz Arch Dig Surg*. 2015;28(3):212–5.
128. Lee EC, Kim SH, Park SJ. Outcomes after liver transplantation in accordance with ABO compatibility: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 21 settembre 2017;23(35):6516–33.
129. Allen U, Preiksaitis J. Epstein-Barr Virus and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 1 dicembre 2009;9:S87–96.
130. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clin Infect Dis*. 15 giugno 2009;48(12):1657–65.
131. Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: Correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation*. 2002;73(1):63–7.
132. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333–60.
133. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez De Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: A long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 2001;12(6):484–92.
134. Durand F, Francoz C, Asrani SK, Khemichian S, Pham TA, Sung RS, et al. Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Transplantation*. ottobre 2018;102(10):1636–49.
135. Trinh E, Alam A, Tchervenkov J, Cantarovich M. Impact of acute kidney injury following liver transplantation on long-term outcomes. *Clin Transplant*. gennaio 2017;31(1):e12863.
136. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol*. 1 luglio 2010;53(1):199–206.
137. Åberg F. Quality of life after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46–47:101684.
138. Porrett PM, Hsu J, Shaked A. Late surgical complications following liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. novembre 2009;15 Suppl 2:S12-18.
139. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, Rizzetto M. Liver Transplantation in Hepatitis B/Hepatitis D (Delta) Virus Coinfected Recipients. *Transplantation*. ottobre 2022;106(10):1935.
140. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: Results of a meta-analysis - Berenguer - 2007 - Liver Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [citato 26 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.21035>

141. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, Larusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*. 1999;29(4):1050–6.
142. El-Masry M, Gilbert CP, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int*. 2011;31(3):291–302.
143. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 1 gennaio 2012;13(1):e11–22.
144. Aller de la Fuente R. Nutrition and Chronic Liver Disease. *Clin Drug Investig*. giugno 2022;42(Suppl 1):55–61.
145. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 16 ottobre 2017;9(10):1126.
146. Moscarella S, Duchini A, Buzzelli G. Lipoperoxidation, trace elements and vitamin E in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. luglio 1994;6(7):633.
147. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: Its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology*. 1997;26(1):40–8.
148. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis | *British Journal of Nutrition* | Cambridge Core [Internet]. [citato 25 gennaio 2024]. Disponibile su: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/nutritional-assessment-and-adequacy-of-dietary-intake-in-hospitalized-patients-with-alcoholic-liver-cirrhosis/105A46468637DB70A3B8EA415EC36DDE>
149. Brustia R, Monsel A, Skurzak S, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations. *Transplantation*. marzo 2022;106(3):552–61.
150. Coolson MME, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB*. 1 aprile 2013;15(4):245–51.
151. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 1 agosto 2014;16(8):699–706.
152. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 1 giugno 2017;36(3):623–50.
153. Plevak DJ, Dicecco SR, Wiesner RH, Porayko MK, Wahlstrom HE, Janzow DJ, et al. Nutritional Support for Liver Transplantation: Identifying Caloric and Protein Requirements. *Mayo Clin Proc*. 1 marzo 1994;69(3):225–30.
154. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg*. 1 aprile 2011;201(4):498–502.

155. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Müller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of Lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74(1):123–8.
156. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver Int*. 2010;30(2):208–14.
157. Ravaioli F, De Maria N, Di Marco L, Pivetti A, Casciola R, Ceraso C, et al. From Listing to Recovery: A Review of Nutritional Status Assessment and Management in Liver Transplant Patients. *Nutrients*. 16 giugno 2023;15(12):2778.
158. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 1 settembre 2008;12(7):427–32.
159. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e113637.
160. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 24 ottobre 2017;12(10):e0186990.
161. Bloom I, Shand C, Cooper C, Robinson S, Baird J. Diet Quality and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. marzo 2018;10(3):308.
162. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 17 maggio 2017;12:835–45.
163. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 gennaio 2019;48(1):16–31.
164. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schögl M, Staehelin HB, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int*. 1 dicembre 2015;26(12):2793–802.
165. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman JM, Lapauw B, et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing*. settembre 2016;45(5):603–9.
166. Beaudart C, Biver E, Reginster JY, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I, et al. Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):238–44.
167. dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):245–50.

168. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* febbraio 2017;36(1):49–64.
169. Bone AE, Heggul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chron Respir Dis.* 1 febbraio 2017;14(1):85–99.
170. Mijnaerends DM, Luiking YC, Halfens RJG, Evers SM a. A, Lenaerts ELA, Verlaan S, et al. Muscle, Health and Costs: A Glance at their Relationship. *J Nutr Health Aging.* luglio 2018;22(7):766–73.
171. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* luglio 2010;39(4):412–23.
172. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol Ser A.* 1 maggio 2014;69(5):559–66.
173. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet.* 18 luglio 2015;386(9990):266–73.
174. Masanés F, Rojano i Luque X, Salvà A, Serra-Rexach J, Artaza I, Formiga F, et al. Cut-off points for muscle mass - not grip strength or gait speed - determine variations in sarcopenia prevalence. *J Nutr Health Aging.* luglio 2017;21(7):825–9.
175. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal.* 1 dicembre 2014;3(1):9.
176. Treviño-Aguirre E, López-Teros T, Gutiérrez-Robledo L, Vandewoude M, Pérez-Zepeda M. Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1):79–81.
177. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr Edinb Scotl.* ottobre 2012;31(5):583–601.
178. Ebadi M, Bhanji RA, Tandon P, Mazurak V, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Review article: prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* agosto 2020;52(4):600–18.
179. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 1 maggio 2017;35:200–21.
180. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(2):155–66.
181. Barbat-Artigas S, Pion CH, Leduc-Gaudet JP, Rolland Y, Aubertin-Leheudre M. Exploring the Role of Muscle Mass, Obesity, and Age in the Relationship Between Muscle Quality and Physical Function. *J Am Med Dir Assoc.* 1 aprile 2014;15(4):303.e13-303.e20.

182. 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 Edinb Scotl.* aprile 2010;29(2):154–9.
183. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* marzo 2016;7(1):28–36.
184. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):269–78.
185. Kallwitz ER. Sarcopenia and liver transplant: The relevance of too little muscle mass. *World J Gastroenterol.* 21 ottobre 2015;21(39):10982–93.
186. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.* 2016;46(10):951–63.
187. Gu DH, Kim MY, Seo YS, Kim SG, Lee HA, Kim TH, et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 30 aprile 2018;24(3):319–30.
188. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatology.* 2019;70(5):1816–29.
189. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(6):1053–62.
190. Golse N, Bucur PO, Ciaccio O, Pittau G, Sa Cunha A, Adam R, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(2):143–54.
191. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud.* 6 giugno 2016;2(1):27.
192. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):251–9.
193. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 5 ottobre 2016;16(1):170.

194. Bruyère O, Beaudart C, Reginster JY, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med.* giugno 2016;7(3):243–6.
195. National Institute on Aging [Internet]. [citato 1 febbraio 2024]. Short Physical Performance Battery (SPPB). Disponibile su: <https://www.nia.nih.gov/research/labs/leps/short-physical-performance-battery-sppb>
196. Kamimura H, Sato T, Natsui K, Kobayashi T, Yoshida T, Kamimura K, et al. Molecular Mechanisms and Treatment of Sarcopenia in Liver Disease: A Review of Current Knowledge. *Int J Mol Sci.* 31 gennaio 2021;22(3):1425.
197. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* dicembre 2016;65(6):1232–44.
198. O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010;51(1):307–28.
199. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 1 gennaio 2019;70(1):172–93.
200. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* marzo 2012;27(3):430–41.
201. Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Effects of Oral Branched-Chain Amino Acids on Hepatic Encephalopathy and Outcome in Patients With Liver Cirrhosis. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(5):580–8.
202. Jackman SR, Witard OC, Philp A, Wallis GA, Baar K, Tipton KD. Branched-Chain Amino Acid Ingestion Stimulates Muscle Myofibrillar Protein Synthesis following Resistance Exercise in Humans. *Front Physiol* [Internet]. 2017 [citato 1 febbraio 2024];8. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00390>
203. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):529–41.
204. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1 aprile 2019;109(4):1119–32.
205. Sharma S, Black SM. Carnitine homeostasis, mitochondrial function and cardiovascular disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 1 gennaio 2009;6(1):e31–9.
206. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* novembre 2009;12(6):628.

207. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* gennaio 2020;21(8):2941.
208. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, et al. Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases. *J Clin Med.* marzo 2019;8(3):336.
209. Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, Krieger JW. Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Strength Cond Res.* dicembre 2017;31(12):3508.
210. Schoenfeld BJ, Contreras B, Krieger J, Grgic J, Delcastillo K, Belliard R, et al. Resistance Training Volume Enhances Muscle Hypertrophy but Not Strength in Trained Men. *Med Sci Sports Exerc.* gennaio 2019;51(1):94.
211. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, Rogal S, Pillai AA, Al-Osaimi A, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation.* ottobre 2017;101(10):2288–96.
212. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* settembre 2019;25(9):1422–38.
213. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol.* ottobre 2019;54(10):845–59.
214. van Vugt JLA, Levolger S, de Bruin RWF, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JNM. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* agosto 2016;16(8):2277–92.
215. Experimental And Clinical Transplantation Volume:20 - Issue:10 - 2022 [Internet]. [citato 26 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://www.ectrx.org/class/ectrx-pdf/index.php?file=https://www.ectrx.org/pdf/2022-v20-i10-s0&title=Experimental%20And%20Clinical%20Transplantation%20Volume:20%20-%20Issue:10%20-%202022>
216. Bhanji RA, Takahashi N, Moynagh MR, Narayanan P, Angirekula M, Mara KC, et al. The evolution and impact of sarcopenia pre- and post-liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):807–13.
217. Guarino M, Cossiga V, Becchetti C, Invernizzi F, Lapenna L, Lavezzo B, et al. Sarcopenia in chronic advanced liver diseases: A sex-oriented analysis of the literature. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* agosto 2022;54(8):997–1006.
218. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012;18(10):1209–16.
219. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 16 luglio 2015;6(7):e102.

220. Montano–Loza AJ, Meza–Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 febbraio 2012;10(2):166-173.e1.
221. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2017;23(5):625–33.
222. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 7 luglio 2014;20(25):8061–71.
223. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(11):979-985.e1.
224. van Vugt JLA, Buettner S, Alferink LJM, Bossche N, de Bruin RWF, Darwish Murad S, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation—a retrospective study. *Transpl Int*. 2018;31(2):165–74.
225. Kumar V, Benjamin J, Shasthry V, Subramanya Bharathy KG, Sinha PK, Kumar G, et al. Sarcopenia in Cirrhosis: Fallout on Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 1 settembre 2020;10(5):467–76.
226. Tandon P, Zanetto A, Piano S, Heimbach JK, Dasarathy S. Liver transplantation in the patient with physical frailty. *J Hepatol*. giugno 2023;78(6):1105–17.
227. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi S, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 14 agosto 2018;24(30):3330–46.
228. Kahn J, Wagner D, Homfeld N, Müller H, Kniepeiss D, Schemmer P. Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation-A systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Transplant*. aprile 2018;32(4):e13226.
229. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. *Liver Int*. 2018;38(12):2117–28.
230. Yadav A, Chang YH, Carpenter S, Silva AC, Rakela J, Aqel BA, et al. Relationship between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2015;29(2):134–41.
231. Glass C, Hipskind P, Tsien C, Malin SK, Kasumov T, Shah SN, et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol*. marzo 2013;114(5):559–65.
232. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates - Carey - 2010 - Liver Transplantation - Wiley Online Library [Internet]. [citato 28 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.22167>

233. Ferreira AP, Machado MV. Impact of pretransplant frailty and sarcopenia on the post-transplant prognosis of patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1 dicembre 2021;33(1S Suppl 1):e883–97.
234. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Post-Liver Transplant Mortality. *J Am Coll Surg.* agosto 2010;211(2):271–8.
235. Kaido T, Tamai Y, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al. Effects of pretransplant sarcopenia and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation. *Nutrition.* 1 gennaio 2017;33:195–8.
236. Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* giugno 2013;13(6):1549–56.
237. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, Englesbe MJ, Sonnenday CJ, Cai S, et al. The Association between Sarcopenia and the Risk of Serious Infection among Adults Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* dicembre 2013;19(12):10.1002/lt.23752.
238. DiMartini A, Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* novembre 2013;19(11):1172–80.
239. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(11):1413–9.
240. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):113–21.
241. Bot D, Klerks S, Leistra E, Tushuizen ME, van Hoek B. Association between skeletal muscle index prior to liver transplantation and 1-year mortality posttransplant. *JPEN J Parenter Enterol Nutr.* settembre 2023;47(7):867–77.
242. Underwood PW, Cron DC, Terjimanian MN, Wang SC, Englesbe MJ, Waits SA. Sarcopenia and failure to rescue following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(12):1076–80.
243. Mathew A, Marzio DHD, Reddy S, Wong SY, Cheung M, Mosca H, et al. Pre-Liver Transplant Muscle Loss Is a Risk Factor for Post-Liver Transplantation Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Ann Transplant.* 22 dicembre 2017;22:759–64.
244. Bergerson JT, Lee JG, Furlan A, Sourianarayanan A, Fetzer DT, Tevar AD, et al. Liver transplantation arrests and reverses muscle wasting. *Clin Transplant.* 2015;29(3):216–21.
245. Leunis S, Vandecruys M, Van Craenenbroeck AH, Cornelissen V, Bogaerts S, De Smet S, et al. Sarcopenia in end-stage liver disease and after liver transplantation. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2023;86(2):323–34.

246. Montano-Loza A, Meza-Junco J, Tandon P, Baracos V, Bain V, Ma M, et al. Muscle Wasting Is Not Associated With Higher Mortality After Liver Transplantation: 384. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. ottobre 2012;107:S162.
247. Hammad A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al. Impact of sarcopenic overweight on the outcomes after living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr*. dicembre 2017;6(6):367–78.
248. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CMM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. maggio 2016;7(2):126–35.
249. McCabe P, Gish RG, Cheung R, Wong RJ. More Severe Deficits in Performance Status at Time of Liver Transplant is Associated With Significantly Higher Risk of Death Following Liver Transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 1 ottobre 2019;53(9):e392–9.
250. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol*. 1 ottobre 2018;69(4):818–25.
251. Salim TI, Nestlerode LC, Lucatorto EL, Wasserman TL, Din HA, Landsittel DP, et al. Frailty as Tested by Gait Speed Is a Risk Factor for Liver Transplant Respiratory Complications. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. giugno 2020;115(6):859.
252. Fozouni L, Mohamad Y, Lebsack A, Freise C, Stock P, Lai JC. Frailty Is Associated With Increased Rates of Acute Cellular Rejection Within 3 Months After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2020;26(3):390–6.
253. Dolgin NH, Movahedi B, Anderson FA, Brüggewirth IM, Martins PN, Bozorgzadeh A. Impact of recipient functional status on 1-year liver transplant outcomes. *World J Transplant*. 20 novembre 2019;9(7):145–57.
254. Chae MS, Moon KU, Jung JY, Choi HJ, Chung HS, Park CS, et al. Perioperative loss of psoas muscle is associated with patient survival in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24(5):623–33.
255. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(4):401–7.
256. Wakabayashi T, Shinoda M, Obara H, Kitago M, Yagi H, Abe Y, et al. Decreased Incidence of Acute Cellular Rejection in Low-Muscle-Mass Recipients After Living-donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 1 dicembre 2018;50(10):3626–34.
257. Kamo N, Kaido T, Miyachi Y, Iwamura S, Yao S, Shirai H, et al. Preoperative abnormal body composition is closely related to bacteremia after living donor liver transplantation. *Nutrition*. 1 settembre 2020;77:110798.
258. Zhang ZY, Chen R, Zhou ZQ, Peng CH, Zhou GW. Prognostic evaluation of patients undergoing living-donor liver transplant by APACHE II and MELD scores. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. febbraio 2015;13(1):41–5.

259. Choudhary NS, Sonavane A, Saraf N, Saigal S, Rastogi A, Bhangui P, et al. Poor Performance Status Predicts Mortality After Living Donor Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 1 gennaio 2020;10(1):37–42.
260. Pravisani R, Soyama A, Ono S, Baccarani U, Isola M, Takatsuki M, et al. Is there any correlation between liver graft regeneration and recipient's pretransplant skeletal muscle mass?—a study in extended left lobe graft living-donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* aprile 2020;9(2):18394–18194.
261. Roll GR, Spiro M, Raptis DA, Jalal A, Yan CT, Olthoff KM, et al. Which recipient pretransplant factors, such as MELD, renal function, sarcopenia, and recent sepsis influence suitability for and outcome after living donor liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* ottobre 2022;36(10):e14656.
262. Duong N, Sadowski B, Rangnekar AS. The Impact of Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition on Liver Transplant Outcomes. *Clin Liver Dis.* aprile 2021;17(4):271.
263. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y, Mita A, Shimizu A, Soejima Y. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI.* agosto 2020;19(4):334–41.
264. Jeon JY, Wang HJ, Ock SY, Xu W, Lee JD, Lee JH, et al. Newly Developed Sarcopenia as a Prognostic Factor for Survival in Patients who Underwent Liver Transplantation. *PLOS ONE.* 30 novembre 2015;10(11):e0143966.
265. Su R, Wei X, Wei Q, Lu D, Lin Z, Wang S, et al. Extrahepatic organs in the development of non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant patients. *Hepatobiliary Surg Nutr.* giugno 2022;11(3):400–11.
266. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1250–7.
267. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci.* novembre 2013;58(11):3103–11.
268. Kouz J, Vincent C, Leong A, Dorais M, R  kel A. Weight gain after orthotopic liver transplantation: Is nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis a risk factor for greater weight gain? *Liver Transpl.* 2014;20(10):1266–74.
269. Perisetti A, Goyal H, Yendala R, Chandan S, Tharian B, Thandassery RB. Sarcopenia in hepatocellular carcinoma: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol.* 28 gennaio 2022;28(4):432–48.
270. Hammad A, Kaido T, Uemoto S. Perioperative nutritional therapy in liver transplantation. *Surg Today.* marzo 2015;45(3):271–83.
271. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* settembre 2021;74(3):1611.

272. Anastácio LR, Correia MITD. Nutrition therapy: integral part of liver transplant care. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1513–22.
273. Warner ER, Aloor FZ, Satapathy SK. A narrative review of nutritional abnormalities, complications, and optimization in the cirrhotic patient. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:5.
274. Wang S, Limon-Miro AT, Cruz C, Tandon P. CAQ Corner: The practical assessment and management of sarcopenia, frailty, and malnutrition in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. gennaio 2023;29(1):103.
275. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Clinical relevance of skeletal muscle abnormalities in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. novembre 2019;51(11):1493–9.
276. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md*. dicembre 2017;66(6):2055–65.
277. Trovato FM, Artru F. Nutritional optimization in liver transplant patients: from the pre-transplant setting to post-transplant outcome. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 2023;86(2):335–42.
278. Liapakis A, Morris E, Emre S. Frailty in liver transplantation: A comprehensive review. *Hepatol Forum*. maggio 2021;2(2):80–8.
279. Cornet M, Lim C, Salloum C, Lazzati A, Compagnon P, Pascal G, et al. Prognostic value of sarcopenia in liver surgery. *J Visc Surg*. novembre 2015;152(5):297–304.
280. Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pinto M, Cortez-Pinto H. Nutritional support in cirrhotic patients with sarcopenia. *Clin Nutr ESPEN*. ottobre 2019;33:12–7.
281. Dasarathy S. Treatment to Improve Nutrition and Functional Capacity Evaluation in Liver Transplant Candidates. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 1 giugno 2014;12(2):242–55.
282. Nam NH, Kaido T, Uemoto S. Assessment and significance of sarcopenia in liver transplantation. *Clin Transplant*. dicembre 2019;33(12).
283. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. settembre 2019;25(3):270–9.
284. Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. giugno 2016;14(2):257–73.
285. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of Oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 luglio 2005;3(7):705–13.
286. Puri P, Dhiman RK, Taneja S, Tandon P, Merli M, Anand AC, et al. Nutrition in Chronic Liver Disease: Consensus Statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(1):97–143.

287. Kitson MT, Roberts SK. *D-livering* the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 1 ottobre 2012;57(4):897–909.
288. Montano-Loza AJ. Muscle wasting: a nutritional criterion to prioritize patients for liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* maggio 2014;17(3):219–25.
289. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GAM, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61(6):2018–29.
290. Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* luglio 2021;56(7):593–619.
291. Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010;40(1):8–13.
292. Ooi PH, Gilmour SM, Yap J, Mager DR. Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;28:41–51.
293. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro 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(3):427–37.
294. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 21 giugno 2014;20(23):7286–97.
295. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M, Mastrojeni S, Rampello L, et al. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* febbraio 2010;22(2):199.
296. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 1 dicembre 2017;36(6):1530–9.
297. Román E, Torrades MT, Nadal MJ, Cárdenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1 agosto 2014;59(8):1966–75.
298. Redman JS, Kaspar M, Puri P. Implications of pre-transplant sarcopenia and frailty in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:29.
299. Mishra S, Premkumar M. Nutritional Management of a Liver Transplant Candidate. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(5):878–94.
300. Adams CA, Thompson TL. Interviewing objects: including educational technologies as qualitative research participants. *Int J Qual Stud Educ.* 1 novembre 2011;24(6):733–50.

301. Ohara M, Ogawa K, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki T, et al. L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2018;2(8):910–22.
302. Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, et al. Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 22 gennaio 2019;3(3):348–55.
303. Fuller Jr JC, Baier S, Flakoll P, Nissen SL, Abumrad NN, Rathmacher JA. Vitamin D Status Affects Strength Gains in Older Adults Supplemented With a Combination of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate, Arginine, and Lysine. *J Parenter Enter Nutr.* 2011;35(6):757–62.
304. Bhanji RA, Saiman Y, Watt KD. Nonalcoholic Steatohepatitis, Sarcopenia, and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* gennaio 2021;17(1):2–5.
305. Trigui A, Rose CF, Bémour C. Nutritional Strategies to Manage Malnutrition and Sarcopenia following Liver Transplantation: A Narrative Review. *Nutrients.* 10 febbraio 2023;15(4):903.
306. Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, et al. Effects of Post-transplant Enteral Nutrition with an Immunomodulating Diet Containing Hydrolyzed Whey Peptide after Liver Transplantation. *World J Surg.* 2012;36(7):1.
307. Elsheikh M, El Sabagh A, Mohamed IB, Bhongade M, Hassan MM, Jalal PK. Frailty in end-stage liver disease: Understanding pathophysiology, tools for assessment, and strategies for management. *World J Gastroenterol.* 14 dicembre 2023;29(46):6028–48.
308. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 31 agosto 2019;20(17):4270.
309. 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(3):417–44.
310. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 3 novembre 2017;2017(11):CD011564.
311. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 21 agosto 2014;20(31):10682–90.
312. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Flores-García NC, Román Calleja BM, Fierro-Angulo OM, González-Regueiro JA. Assessing nutrition status, sarcopenia, and frailty in adult transplant recipients. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* febbraio 2024;39(1):14–26.
313. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev.* 1 gennaio 2008;66(1):47–54.
314. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl.* 2006;12(9):1310–6.

315. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery. *Ann Surg.* novembre 2006;244(5):706–14.
316. Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17(9):1073–80.
317. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Impact of enteral nutrition using a new immuno-modulating diet after liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(104):1522–5.
318. Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Effects of ω -3 Fish Oil Lipid Emulsion Combined With Parenteral Nutrition on Patients Undergoing Liver Transplantation. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(1):68–74.
319. Qiu Y, Zhu X, Wang W, Xu Q, Ding Y. Nutrition Support With Glutamine Dipeptide in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 1 dicembre 2009;41(10):4232–7.
320. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, Uozumi R, Okumura S, Kobayashi A, et al. Impact of enteral nutrition with an immunomodulating diet enriched with hydrolyzed whey peptide on infection after liver transplantation. *World J Surg.* 2018;42(11):3715–25.
321. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 1 aprile 2011;201(4):498–502.
322. Mallick S, Kathirvel M, Nair K, Durairaj MS, Varghese CT, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial analyzing the effect of synbiotics on infectious complications following living donor liver transplant—PREPRO trial. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2022;29(12):1264–73.
323. Zhang Y, Chen J, Wu J, Chalson H, Merigan L, Mitchell A. Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. *Hepatobiliary Surg Nutr.* luglio 2013;2(3):14247–14147.
324. Doi J, Moro A, Fujiki M, Eghtesad B, Quintini C, Menon KVN, et al. Nutrition Support in Liver Transplantation and Postoperative Recovery: The Effects of Vitamin D Level and Vitamin D Supplementation in Liver Transplantation. *Nutrients.* dicembre 2020;12(12):3677.
325. Zhou Q, Li L, Chen Y, Zhang J, Zhong L, Peng Z, et al. Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients. *Int Immunopharmacol.* 1 ottobre 2019;75:105811.
326. Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, Mennini G, D'Ambrosio D, Farcomeni A, et al. The Effect of 12 Weeks of β -Hydroxy- β -Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 19 settembre 2019;11(9):2259.

327. Anastácio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Liboredo JC, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition*. 1 settembre 2011;27(9):931–7.
328. Dunn MA, Rogal SS, Duarte-Rojo A, Lai JC. Physical Function, Physical Activity, and Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. maggio 2020;26(5):702–8.
329. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A Randomized Trial of Exercise and Dietary Counseling After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 1 agosto 2006;6(8):1896–905.
330. Garcia AMC, Veneroso CE, Soares DD, Lima AS, Correia MITD. Effect of a Physical Exercise Program on the Functional Capacity of Liver Transplant Patients. *Transplant Proc*. 1 luglio 2014;46(6):1807–8.
331. Moya-Nájera D, Moya-Herraiz Á, Compte-Torrero L, Hervás D, Borreani S, Calatayud J, et al. Combined resistance and endurance training at a moderate-to-high intensity improves physical condition and quality of life in liver transplant patients. *Liver Transpl*. ottobre 2017;23(10):1273.
332. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Sarcopenia and Frailty in the Prognosis of Patients on the Liver Transplant Waiting List. *Liver Transpl*. gennaio 2019;25(1):7.
333. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish Murad S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 1 aprile 2018;68(4):707–14.
334. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*. giugno 2014;60(6):1151–7.
335. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JXQ, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. luglio 2015;6(7):e102.
336. Lai Q, Magistri P, Lionetti R, Avolio AW, Lenci I, Giannelli V, et al. Sarco-Model: A score to predict the dropout risk in the perspective of organ allocation in patients awaiting liver transplantation. *Liver Int*. 2021;41(7):1629–40.
337. D'Arrigo G, Provenzano F, Torino C, Zoccali C, Tripepi G. I TEST DIAGNOSTICI E L'ANALISI DELLA CURVA ROC. 2011;
338. Is Muscle MELD a More Promising Predictor for Mortality After Living Donor Liver Transplantation? [Internet]. [citato 27 febbraio 2024]. Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1526924818781571?src=getftr>