



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA
Presidente Prof.ssa Valérie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

RUOLO DELLO STATO NUTRIZIONALE E DELL'APPLICAZIONE
DELLE LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ EUROPEA DI NUTRIZIONE
CLINICA E METABOLISMO NELLA PREVENZIONE DELLA
RECIDIVA DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA

Relatore: Prof. Francesco Paolo Russo

Correlatore: Dott.ssa Alice Toniolo

Laureanda: Irene De Rosa

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1 ENCEFALOPATIA PORTO SISTEMICA	7
1.1 Definizione.....	7
1.2 Epidemiologia e costi associati	8
1.3 Malattia primaria: La cirrosi e sue complicanze.....	9
1.4 Patogenesi e fisiopatologia dell'encefalopatia epatica.....	12
1.5 Ruolo delle comorbidità	18
1.6 Presentazione clinica	20
1.7 Classificazione.....	21
1.8 Diagnosi.....	23
1.9 Terapia.....	24
1.10 Stato nutrizionale.....	28
1.11 Linea Guida Pratica della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo..	33
2 LO STUDIO	38
2.1 Descrizione e obiettivi.....	38
2.2 Materiali e metodi.....	38
2.2.1 Popolazione.....	38
2.3 Strumenti.....	39
2.3.1 Screening Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT).....	39
2.3.2 Questionario quali-quantitativo.....	40

2.3.3 Recall 24h e Diario alimentare.....	41
2.3.4 Software Mètadieta®.....	43
2.3.5 Analisi statistica.....	43
2.4 Procedimento.....	44
2.4.1 Raccolta dei dati anamnestici e clinici.....	44
2.4.2 Dati laboratoristici.....	46
2.4.3 Raccolta dei dati sui parametri antropometrici.....	46
2.4.4 Valutazione nutrizionale.....	48
2.4.5 Valutazione dietetica.....	51
2.5 Risultati.....	53
2.5.1 Presentazione della popolazione generale, dati anamnestici e clinici.....	53
2.5.2 Dati ematochimici.....	56
2.5.3 Parametri antropometrici e test funzionali.....	57
2.5.4 Valutazione nutrizionale.....	58
2.5.5 Risultati questionario.....	60
2.5.6 Valutazione dietetica.....	61
2.5.7 Correlazioni.....	68
2.6 Discussione.....	72
2.7 Conclusioni.....	79
3 ALLEGATI.....	81
4 BIBLIOGRAFIA.....	90
5 RINGRAZIAMENTI.....	103

RIASSUNTO

Introduzione e scopo dello studio: l'Encefalopatia Epatica (EPS) rappresenta una delle complicanze più gravi e limitanti della malattia epatica avanzata e, nonostante un miglioramento generale nella cura dei pazienti e nella disponibilità dei trapianti di fegato, anche nella sua forma più lieve ha un importante impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e può condizionare la prognosi dell'epatopatia di base a causa dell'elevata probabilità di recidive. Lo scopo del nostro studio è di valutare il ruolo dello stato nutrizionale e dell'applicazione delle Linee Guida della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo nella prevenzione della recidiva di EPS.

Materiali e metodi: lo studio ha preso in esame pazienti consecutivi ricoverati presso l'U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova con diagnosi di EPS da febbraio a settembre 2023, per valutare lo stato nutrizionale e l'efficacia dell'applicazione delle Linee Guida pratiche di Nutrizione Clinica ESPEN 2020 nella prevenzione della recidiva dell'EPS. Sono stati utilizzati screening nutrizionali validati, test funzionali, un questionario predisposto ad hoc per la rilevazione quali-quantitativa e di frequenza di assunzione degli alimenti, Recall 24h e diario alimentare, software per il calcolo delle anamnesi alimentari e per l'elaborazione statistica dei dati raccolti.

Risultati: l'osservazione, con una prima e seconda valutazione, è stata portata a termine per 10 pazienti, 9 maschi e 1 femmina. Nel 70% dei casi si è rilevata la presenza di malnutrizione per difetto da moderata a grave (secondo criteri GLIM 2018), nell'80% dei casi presenza di sarcopenia da moderata a grave, scarsi risultati ai test funzionali e di performance fisica nel 90% del campione. Dall'anamnesi alimentare è emerso un inadeguato apporto energetico con copertura in media del 95% che correla con la presenza di malnutrizione ($p=0,017$), e un apporto proteico che raggiunge il 78% dei fabbisogni medi rispetto agli standard comparativi delle Linee Guida. L'assunzione di fibre, secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento dei LARN 2014, è insufficiente nell'80% dei pazienti. È emersa inoltre scarsa aderenza alle indicazioni nutrizionali e all'assunzione di supplementi e integrazioni nell'intero campione di pazienti.

Conclusioni: data l'elevata complessità della patologia e delle complicanze e il notevole impatto dello stato nutrizionale sulla prognosi, una gestione efficace di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare integrato, implementando il counseling

nutrizionale specifico per migliorare gli esiti a lungo termine e la sopravvivenza e programmando un intervento prima dell'instaurarsi di uno stato grave della patologia epatica, mediante l'individuazione di strategie per il miglioramento della compliance.

ABSTRACT

Introduction and aim of the study: Hepatic Encephalopathy (PSE) represents one of the most serious and limiting complications of advanced liver disease and, despite an overall improvement in patient care and the availability of liver transplantations, even in its mildest form it has an important negative impact on the patient's quality of life and may affect the prognosis of underlying liver disease due to the high probability of recurrence. The aim of our study is to evaluate the role of nutritional status and application of the Guidelines of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism in the prevention of PSE recurrence.

Materials and Methods: the study examined consecutive patients admitted to the Gastroenterology Unit of the University of Padua Hospital diagnosed with PSE from February to September 2023, to assess the nutritional status and efficacy of the application of the ESPEN 2020 Clinical Nutrition Practice Guidelines in the prevention of PSE recurrence. Validated nutritional screenings, functional tests, an ad hoc questionnaire for the qualitative and quantitative detection and frequency of food intake, 24-hour Recall and food diary, software for the calculation of food anamnesis and for the statistical processing of the collected data were used.

Results: the observation, with a first and second evaluation, was carried out for 10 patients, 9 males and 1 female. In 70% of cases, the presence of moderate to severe malnutrition due to defect was detected (according to GLIM Criteria 2018), in 80% of cases the presence of moderate to severe sarcopenia, poor results on functional tests and in physical performance in the 90% of the sample. The food anamnesis showed an inadequate energy intake with an average coverage of 95% correlating with the presence of malnutrition ($p=0,017$), and a protein intake reaching 78% of the average requirements compared to the comparative standards of the Guidelines. Fiber intake, according to the LARN 2014 Reference Intake Levels, is insufficient in 80% of patients. There was also poor adherence to nutritional claims and the intake of supplements in the entire sample of patients.

Conclusions: given the high complexity of the disease and complications and the significant impact of nutritional status on prognosis, effective management of these patients requires an integrated multidisciplinary approach, implementing specific

nutritional counseling to improve long-term outcomes and survival, and planning intervention before the onset of severe liver disease, by identifying strategies to improve compliance.

INTRODUZIONE

L'obiettivo principale della tesi consiste nella valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti che presentano la complicanza dell'encefalopatia porto sistemica nello stadio avanzato della cirrosi epatica e nel porre in relazione i vari interventi nutrizionali con gli outcome in termini di prevenzione delle recidive, riospedalizzazioni e miglioramento dello stato patologico.

L'Encefalopatia Epatica (EPS) può essere definita come una disfunzione cerebrale complessa reversibile, causata da insufficienza epatica e/o shunt porto-sistemico, che produce uno spettro di anomalie neurologiche/psichiatriche che vanno dalle alterazioni subcliniche al coma (1). Alla base dell'encefalopatia c'è l'iperammoniemia e l'aumento delle citochine infiammatorie (2), oltre a sostanze tossiche prodotte da un microbiota intestinale alterato, come mercaptani, sostanze simili alle benzodiazepine e indolo, che attivano la microglia cerebrale con rigonfiamento degli astrociti, compromissione della neurotrasmissione, del metabolismo ossidativo e produzione di neurosteroidi inibitori (3). L'aumento dell'ammoniaca plasmatica è inoltre correlato alla riduzione della funzione renale, responsabile dell'eliminazione dell'urea, e la sarcopenia è un fattore di rischio per EPS, dato il ruolo metabolico delle masse muscolari nell'utilizzazione dell'ammoniaca per la sintesi della glutammina (4). I fattori precipitanti dell'EPS sono infezioni, sanguinamento gastro-intestinale, sovradosaggio di diuretici, alterazioni elettrolitiche, stipsi, eccessivo introito proteico con la dieta, farmaci, alcol, shunt porto-sistemici, ipokaliemia e alcalosi (1). Una linea guida di pratica clinica congiunta del 2014 dell' European Association for the Study of the Liver e dell'American Association for the Study of Liver Disease ha concluso che sia l'EPS lieve che l'EPS subclinica possono essere presenti già alla diagnosi di cirrosi, la loro prevalenza aumenta al 20-80% nel corso del follow-up, mentre l'EPS conclamata si verificherà nel 30-40% dei pazienti con cirrosi durante il decorso clinico. Un primo episodio di EPS conclamata è riportato nel 5-25% dei pazienti entro 5 anni dalla diagnosi, il rischio di recidiva e lo sviluppo di uno stato persistente di deterioramento cognitivo da lieve a grave non è raro (1). I tassi di prevalenza possono essere molto più elevati in presenza di shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS), così come di shunt spontaneo o chirurgico. In un follow up di 5 anni, l'82% dei pazienti con cirrosi scompensata ha richiesto il ricovero in ospedale e il 50% ha avuto una riammissione precoce (5). L'impatto

dell'EPS non è limitato all'aumento della morbilità e mortalità ma anche alle spese di ospedalizzazione, l'utilizzo delle risorse, il numero di procedure ospedaliere e la durata media della degenza (6). Sono inoltre notevoli i costi indiretti per i pazienti per l'incapacità di lavorare, la perdita di guadagno e il tasso di disoccupazione più elevato, la scarsa qualità della vita e del sonno/riposo, la ridotta mobilità, l'inidoneità alla guida e la necessità di assistenza continua da parte delle famiglie e caregivers (7). Data l'elevata complessità della patologia e delle complicanze, una gestione efficace di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare integrato, implementando il counseling nutrizionale specifico per migliorare gli esiti a lungo termine e la sopravvivenza (8).

È in questi termini che la presente tesi e lo studio condotto si pongono l'obiettivo di correlare lo stato nutrizionale dei pazienti, il management della complicanza dell'EPS e la compliance alle prescrizioni con le variazioni dei parametri presi in esame.

La tesi è strutturata in due capitoli.

Il primo capitolo è inerente alla fisiopatologia, manifestazioni, decorso e trattamento dell'encefalopatia epatica e correlazioni con lo stato nutrizionale del paziente. È approfondito l'aspetto del management soprattutto alla luce delle raccomandazioni delle più recenti Linee Guida pratiche Espen 2020 di Nutrizione Clinica nelle malattie di fegato.

Nel secondo capitolo viene presentato lo studio svolto presso l'U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova e le modalità con cui è stato condotto. Si descrive quindi il campione coinvolto, composto da pazienti in regime di ricovero, affetti da cirrosi epatica, a diversa eziologia, complicata da encefalopatia porto sistemica, valutati mediante strumenti di screening nutrizionale, esami funzionali, anamnesi alimentare mediante un questionario predisposto ad hoc quali-quantitativo e di frequenza di assunzione degli alimenti, Recall 24h e diario alimentare. Si descrivono infine i risultati ottenuti dall'analisi statistica dei dati raccolti, commentati secondo quanto emerso durante lo studio.

1 ENCEFALOPATIA PORTO SISTEMICA

1.1 Definizione

È una alterazione dello stato cognitivo ed umorale fino ad arrivare al coma profondo più o meno reversibile. Nel soggetto affetto da cirrosi, le sostanze tossiche provenienti dall'intestino non vengono rimosse totalmente dal fegato e, per la presenza di comunicazioni anormali (shunt) tra la vena porta e la vena cava, affluiscono direttamente alla circolazione sistemica. Tali sostanze tossiche, in seguito, diffondono oltre la barriera emato-encefalica esplicando un'azione lesiva a livello cerebrale. L'ammonio, prodotto dal catabolismo proteico ad opera della flora batterica intestinale, viene metabolizzato dal fegato sano e trasformato in urea che viene eliminata con le urine. In presenza di una ridotta funzione epatica e di un elevato carico proteico alimentare, i livelli circolanti di ammonio aumentano, diffondono oltre la barriera emato-encefalica ed esercitano un'azione neurotossica diretta ed indiretta attraverso il coinvolgimento di vari fattori (glutamina e glutammato, serotonina e dopamina) e di alcune funzioni (riduzione della fosforilazione ossidativa, riduzione della captazione di L-arginina, riduzione consumo di ossigeno e glucosio). Altre sostanze dotate di azione neurotossica inibitoria sono i falsi neurotrasmettitori (octopamina, istamina, feniletanolamina), sintetizzati a partire dagli aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano) ad opera della flora batterica intestinale e non metabolizzati dal fegato per l'insufficienza epatica. I falsi neurotrasmettitori competono con i veri neurotrasmettitori causando: un'alterazione nella neurotrasmissione dopaminergica, una riduzione della sintesi di dopamina e noradrenalina, un aumento delle benzodiazepine endogene. Queste ultime sono composti con azione analoga alle benzodiazepine esogene ma con struttura molecolare diversa che vengono prodotte da microrganismi intestinali e sono capaci di provocare un aumento di acido gamma-aminobutirrico (GABA, noto neurotrasmettitore ad azione inibitoria a livello centrale). I mercaptani, derivati dal metabolismo intestinale degli aminoacidi contenenti gruppi sulfidrilici ed i fenoli, derivati dal metabolismo intestinale della tiroxina e della fenilalanina, oltre ad essere neurotossici, sono anche responsabili del caratteristico foetor hepaticus. La sintomatologia è varia ed include deficit cognitivi, flapping tremor ed un diminuito livello di coscienza che può arrivare fino al coma (coma epatico), edema cerebrale, ed infine la morte. La terapia si avvale innanzitutto della rimozione delle cause scatenanti, ove possibile (9). Nei pazienti cirrotici è importante ridurre il carico di proteine

animali e regolarizzare l'alvo favorendo l'evacuazione (eliminazione di materiale proteico ammoniogenico), mediante assunzione di disaccaridi, antibiotici intestinali, clisteri di carboidrati non assorbibili (lattulosio). Nelle forme acute si utilizza inoltre la somministrazione endovena di soluzioni di aminoacidi ramificati e soluzione glucosata (10).

1.2 Epidemiologia e costi associati

L'encefalopatia epatica richiede l'utilizzo di più risorse sanitarie rispetto ad altre complicanze della malattia epatica (11). L'incidenza di EPS è dell'11,6% tra i pazienti affetti da cirrosi ed aumenta al 40% entro 5 anni (12). La prevalenza di EPS conclamata al momento della diagnosi di cirrosi è del 10-14% (13,14), 16-21% nella cirrosi scompensata (15) e 10-50% nei pazienti a cui è stato inserito uno shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) (16). Le stime della prevalenza dell'encefalopatia epatica minima (mHE) nei pazienti con cirrosi variano dal 20% all'80% (17-19). Il rischio di sviluppare il primo episodio di EPS conclamata è di circa il 25% entro 5 anni dalla diagnosi di cirrosi, a seconda della presenza di fattori di rischio come mHE, EPS di grado I, diabete, iponatriemia ed epatite C (20-22). I pazienti con un precedente episodio di EPS conclamata hanno un rischio del 42% di recidiva a un anno e quelli con EPS conclamata ricorrente hanno un rischio del 46% di un altro episodio entro 6 mesi, nonostante ricevano cure standard (23,24). Anche i pazienti con cirrosi e lieve disfunzione cognitiva o lieve rallentamento dell'elettroencefalogramma hanno un rischio ad un anno di sviluppare un episodio di EPS conclamata di circa il 33% (23,25). Poiché l'EPS è una manifestazione di grave insufficienza epatica, il suo esito dipende dalla gravità della malattia epatica sottostante, dal suo decorso clinico e dal suo trattamento. Le coorti di pazienti con cirrosi che presentano EPS conclamata hanno un tempo di sopravvivenza mediano di pochi mesi e un rischio di mortalità due volte aumentato in un anno rispetto ai pazienti cirrotici senza EPS (21,26). L'impiego di risorse sanitarie per i pazienti con EPS è rilevante dal punto di vista della salute pubblica e l'onere delle malattie croniche epatiche e della cirrosi è in aumento nella maggior parte dei paesi, principalmente a causa di un incremento della cirrosi correlata alla steatoepatite non alcolica (27). I pazienti ricoverati in ospedale con EPS negli Stati Uniti hanno richiesto una spesa di circa 11,9 miliardi di dollari all'anno, con un aumento del 46% dal 2010 al 2014 (28). Dati recenti

confermano questa stima e forniscono anche prove che i tassi di riospedalizzazione con EPS a 90 giorni sono circa il 27% e costano ulteriori 200 milioni di dollari (29). Non esistono dati diretti sui costi in Unione Europea, ma l'epidemiologia suggerisce costi comparabili, supportati da deduzioni sul campionamento regionale dei pazienti (30), dimostrando inoltre che il costo annuale dei pazienti con EPS è superiore del 50% rispetto ai pazienti con insufficienza cardiaca o broncopneumopatia cronica ostruttiva (31). Queste cifre sono sottostimate perché non si tiene conto dei costi associati all'assistenza sanitaria di base, alla disabilità e alla perdita di produttività, nonché dell'impatto negativo sulla famiglia del paziente o sulla rete di supporto (32).

1.3 Malattia primaria: La cirrosi e sue complicanze

La cirrosi è caratterizzata dal totale sovrvertimento morfologico e funzionale del fegato e rappresenta l'esito finale ed irreversibile di patologie croniche epatiche a varia eziologia come virus, alcool, farmaci, alterazioni metaboliche, autoimmunità, ecc. Da un punto di vista patogenetico gli epatociti danneggiati dal processo infiammatorio cronico vengono sostituiti da tessuto fibroso (fibrogenesi), che induce un'alterazione dei rapporti tra gli epatociti, una capillarizzazione dei sinusoidi e la formazione di noduli di rigenerazione. Questi ultimi comprimendo i vasi intraepatici determinano un'alterazione del flusso ematico (ipertensione portale). La persistenza dello stato infiammatorio comporta inoltre sia l'attivazione delle cellule di Kupfer, con conseguente produzione di citochine (TNF- α , IL-2, IL-6) responsabili della necrosi epatocitaria, che l'attivazione delle cellule di Ito che iniziano a secernere actina, collagene I e III, fibronectina e proteoglicani, responsabili della fibrosi. Successivamente la fibrosi sostituisce le zone di necrosi formando dei setti che inglobano gli epatociti in strutture disordinate (noduli di rigenerazione). L'ipertensione portale, ovvero la presenza di un gradiente pressorio vena porta-vene sovraepatiche superiore a 10-12 mmHg, induce la formazione di anastomosi tra la circolazione portale e la circolazione generale, in modo da permettere al sangue proveniente dal canale digerente di superare il blocco epatico e raggiungere la vena cava superiore. Queste anastomosi vengono a formarsi a livello dell'esofago (varici esofagee), dello stomaco (varici fondo gastrico), della parete addominale (reticolo venoso superficiale/caput medusae), del retto (congestione emorroidaria) e rappresentano sedi ad alto rischio di sanguinamento che possono dare luogo a gravi emorragie. L'ipertensione portale, inoltre, determina un progressivo aumento delle dimensioni della milza fino alla

comparsa di ipersplenismo, ovvero il sequestro intra-splenico di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

In base alle caratteristiche macroscopiche (dimensioni dei noduli di rigenerazione) la cirrosi viene distinta in macronodulare e micronodulare. La prima è tipica dell'epatopatia alcolica, la seconda si riscontra più frequentemente nelle forme virali.

Dal punto di vista eziologico le cirrosi possono essere classificate in post-virali (HBV, HCV, HDV), da alcol, da alterazioni immunitarie (epatiti autoimmuni e cirrosi biliare primitiva) e dismetaboliche (steatosi, morbo di Wilson, emocromatosi).

Da un punto di vista funzionale si parla di cirrosi compensata e scompensata. La cirrosi è definita scompensata in presenza di ascite (versamento libero nella cavità peritoneale), encefalopatia (alterazione dello stato cognitivo ed umorale fino ad arrivare al coma), emorragia digestiva (rottura delle varici esofagee) e ittero (perdita completa della funzione epatocitaria di coniugazione ed escrezione della bilirubina).

La maggior parte dei pazienti affetti da cirrosi è asintomatica o riferisce una sintomatologia vaga ed aspecifica (ritardata digestione, alterazioni dell'alvo, alitosi, bocca amara, astenia ingravescente). Quando la malattia si scompensa, la sintomatologia diviene evidente ed è legata alla specifica complicanza: tensione addominale, dispnea ed oliguria in presenza di ascite; vomito ematico (ematemesi) e/o evacuazione di feci nerastre (melena) in presenza di emorragia digestiva; confusione mentale, tremori e stato stuporoso in presenza di encefalopatia; colorazione giallastra delle sclere e della cute in presenza di ittero.

La diagnosi di cirrosi è, in genere, formulata in base ad esame clinico, test di laboratorio, esame ecografico ed endoscopico del tratto digestivo superiore. Nelle fasi iniziali di malattia, sia l'esame clinico che i test di laboratorio comuni possono essere del tutto aspecifici o perfino nella norma e a volte la diagnosi viene posta per la comparsa di una complicanza (ascite, emorragia). La prognosi dipende dall'eziologia e dalla riserva funzionale che può essere valutata mediante la determinazione dello score di Child-Pugh, che tiene conto della presenza di alcuni parametri clinici (ascite, encefalopatia) e di laboratorio (livelli sierici di albumina, bilirubina e attività protrombinica) e consente di individuare 3 classi principali (A, B, C).

La terapia nelle fasi iniziali della malattia è indirizzata verso gli agenti eziologici (astensione dall'alcool, correzione della alterazione metabolica, terapia antivirale per i virus B e C) e su una dieta equilibrata. In presenza di cirrosi scompensata la terapia assume significato diverso ed è strettamente legata alla specifica complicanza. È doveroso ricordare che l'unica reale e significativa terapia in grado di modificare la storia naturale della cirrosi è il trapianto d'organo che, tuttavia, non deve essere né precoce quando la funzione epatica è ancora conservata, né tardivo quando sono presenti più complicanze.

Oltre alla complicanza dell'encefalopatia porto sistemica, una delle più comuni è l'ascite con la presenza di versamento libero nella cavità peritoneale. I fattori eziopatogenetici implicati sono vari tra cui: la ridotta pressione oncotica per ridotta sintesi di albumina, l'aumento della pressione idrostatica per l'ipertensione portale conseguente alla fibrosi epatica e la vasodilatazione del circolo splancnico per il rilascio periferico di citochine, bradichinina ed ossido nitrico. Nel tempo la vasodilatazione aumenta a tal punto che il volume effettivo arterioso si riduce attivando i sistemi compensatori vasocostrittori a livello renale (sistema renina-angiotensina-aldosterone) e sistemico (fattori antinatriureici) che facilitano la ritenzione di sodio e d'acqua e la trasudazione di liquidi nella cavità peritoneale. La terapia consiste nella restrizione idrica (non più di 500-750 cc di liquidi al dì) e di sodio e nell'uso di diuretici (risparmiatori di potassio e dell'ansa di Henle). Nei soggetti resistenti possono essere eseguite paracentesi ricorrenti con infusione in contemporanea di albumina umana.

La sindrome epato-renale è una temibile evoluzione dei pazienti cirrotici con ascite. Consiste in una insufficienza renale su base funzionale quasi sempre irreversibile ed associata a prognosi infausta. Il paziente presenta oliguria, elevazione degli indici di funzione renale, iposodiemia ed iposodiuria (< 10 mEq/l).

L'epatocarcinoma si sviluppa ogni anno nel 3-4% dei pazienti cirrotici. Attualmente l'epatocarcinoma rappresenta una delle neoplasie con il maggiore tasso di incremento incidentale. È verosimile che una definizione della condizione di cirrosi in una fase precoce e le migliorate opzioni terapeutiche abbiano allungato la sopravvivenza esponendo tuttavia i pazienti ad un maggior rischio di trasformazione neoplastica. La diagnosi di epatocarcinoma, se effettuata precocemente, offre diverse opzioni terapeutiche come la resezione chirurgica, il trattamento locale mediante alcolizzazione

o termoblazione, la chemioembolizzazione per via arteriosa e naturalmente il trapianto d'organo. La scelta delle opzioni terapeutiche è condizionata dalle caratteristiche della lesione (numero e dimensioni dei noduli) e soprattutto dalla riserva funzionale epatica (classe di Child-Pugh) (9).

1.4 Patogenesi e fisiopatologia dell'encefalopatia epatica

Il deterioramento neurologico e il declino cognitivo provocato dalla disfunzione epatica sono il risultato di fattori circolanti nel sangue che influenzano la permeabilità e/o alterano l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Nella cirrosi, sostanze che normalmente non possono attraversare la BEE entrano nel cervello e altre molecole, come l'ammoniaca, che attraversano naturalmente la BEE, stimolano le vie fisiopatologiche causando effetti deleteri. La malattia epatica cronica porta a disfunzione degli epatociti, ipertensione portale, shunt porto sistemico, microbiota alterato, traslocazione batterica, malnutrizione, sarcopenia, squilibrio elettrolitico, costipazione e sanguinamento gastrointestinale. Di conseguenza, vengono generati fattori patogeni tra cui iperammoniemia, infiammazione sistemica, stress ossidativo e aumento nel sangue di manganese, acidi biliari e lattato. Questi fattori sistemici influenzano la barriera emato-encefalica aumentando la sua permeabilità (aumento della segnalazione attraverso la BEE, rottura fisica della BEE che consente un aumento dell'afflusso di molecole che normalmente attraversano oppure no la BEE), come illustrato nella *Figura 1.1*.

L'ammoniaca passa liberamente nel cervello e viene metabolizzata esclusivamente dagli astrociti attraverso la glutammina sintetasi. La produzione di glutammina rende l'astrocita ipertonico con conseguente rigonfiamento, compromissione della funzione ed edema cerebrale fino a determinare disfunzione neuronale. Si osservano alterazioni dei metaboliti del liquido cerebrospinale (CSF), nonché alterazioni nella neurotrasmissione come l'aumento del tono GABergico potenziato da neurosteroidi e la stimolazione del N-metil-D-aspartato (NMDA) indotta dal glutammato. L'aumento dell'ammoniaca cerebrale veicolata dal sangue è centrale nei meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo dell'EPS e la neuroinfiammazione e l'attivazione della microglia hanno un impatto significativo nell'insorgenza del declino neurologico. La senescenza degli astrociti e la morte delle cellule neuronali possono essere caratteristiche chiave nell'irreversibilità dell'EPS. Tuttavia, l'estensione e le cause alla base della morte delle cellule neuronali rimangono da definire (33).

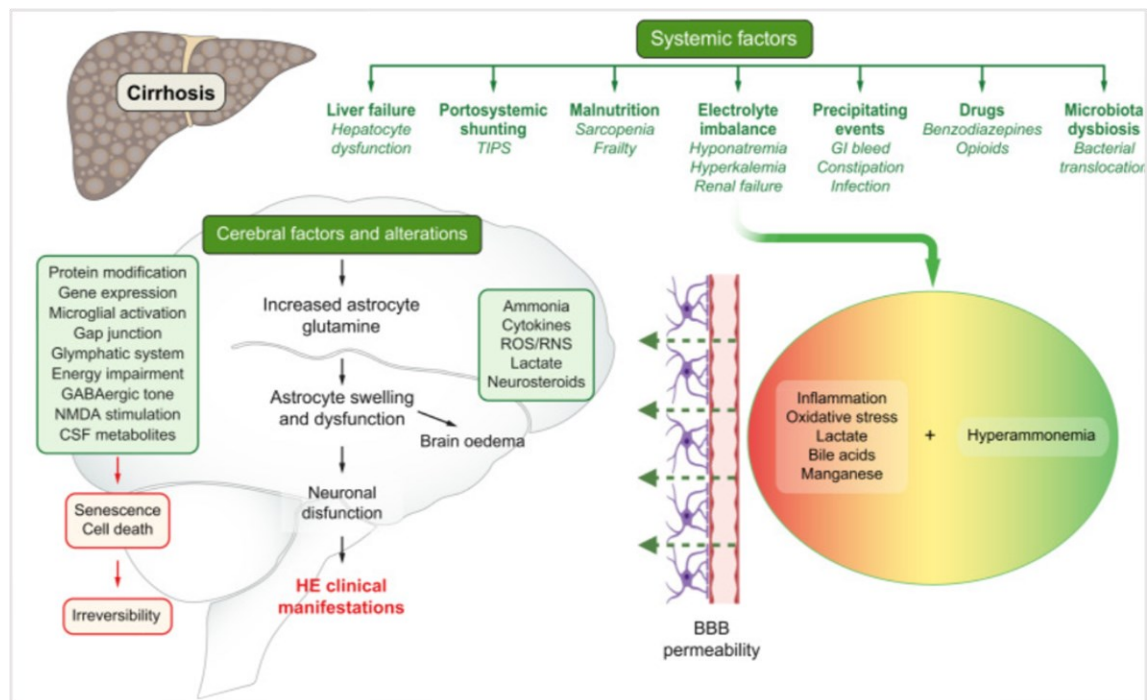


Figura 1.1 (fonte: (33)): Patogenesi e fisiopatologia dell'encefalopatia epatica.

Ammoniaca

Sebbene la fisiopatologia dell'EPS sia tuttora solo parzialmente compresa, i livelli neurotossici di ammoniaca nel cervello sono una caratteristica appurata (34). L'ammoniaca viene prodotta principalmente nell'intestino come prodotto finale della digestione delle proteine, della deaminazione degli aminoacidi e dell'attività dell'ureasi batterica. Successivamente, un fegato con normale funzionalità, attraverso il ciclo dell'urea, regola la concentrazione di ammoniaca nella circolazione sistemica, mantenendo i livelli nel sangue in un range compreso tra 35-50 μM . Tuttavia, l'ammoniaca è anche prodotta e utilizzata in una serie di reazioni biochimiche, come l'amidazione del glutammato e la deamidazione della glutammina attraverso la glutammina sintetasi (GS) e la glutaminasi, rispettivamente, che avvengono in più organi, tra cui cervello, muscoli e reni. Nel contesto della malattia epatica, il metabolismo dell'ammoniaca è alterato a livello di più organi (35). Nelle soluzioni acquose l'ammoniaca è presente come gas disciolto (NH_3) e come ione ammonio (NH_4^+), con il primo composto che diffonde liberamente attraverso le membrane plasmatiche, mentre NH_4^+ viene trasportato nelle cellule attraverso acquaporine, trasportatori di ammoniaca, canali K e co-trasportatori. L'ammoniaca esercita i suoi effetti deleteri causando

rigonfiamento cellulare, infiammazione, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, interruzione della bioenergetica cellulare, cambiamenti nel pH e alterazioni del potenziale di membrana (36). Una correlazione diretta tra il grado di iperammoniemia e il grado di EPS non è stata confermata, ma è chiaro che la diagnosi di EPS è incompatibile con i normali livelli di ammoniaca. Questa mancanza di correlazione può trovare spiegazione nel fatto che pazienti diversi abbiano sensibilità diverse agli stessi livelli di ammoniaca. Gli effetti deleteri dell'iperammoniemia si estendono a organi come il fegato, il sistema immunitario e i muscoli (37,38).

Infiammazione e stress ossidativo

Lo stato infiammatorio a livello epatico, insieme alla traslocazione batterica intestinale e all'infezione conseguente (39), aggrava l'infiammazione sistemica che a sua volta produce disfunzione della BEE e determina la neuroinfiammazione. Lo stress ossidativo, un fenomeno sistemico che si osserva frequentemente nella cirrosi, può compromettere la permeabilità della BEE poiché le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto sono altamente reattive con lipidi, proteine e DNA (40). Segni di stress ossidativo cerebrale sono stati documentati in pazienti con EPS conclamata (41). È stato dimostrato che l'iperammoniemia sottostante induce disfunzione dei neutrofili e rilascia specie reattive dell'ossigeno, innescando stress ossidativo sistemico e infiammazione che esacerbano gli effetti deleteri dell'iperammoniemia sul cervello (42).

I metalli

I metalli svolgono un ruolo importante come cofattori per numerose reazioni enzimatiche. Il manganese è un cofattore per la reazione enzimatica della GS che metabolizza l'ammoniaca. Il manganese viene normalmente escreto per via biliare che è compromessa nella malattia epatica allo stadio avanzato, portando alla deposizione di manganese a livello dei gangli della base con conseguente alterazione psicomotoria associata all'EPS (43). Tuttavia, la ragione dell'accumulo di manganese in specifiche regioni del cervello e i meccanismi alla base della neurotossicità del manganese nel contesto della cirrosi rimangono non del tutto chiariti. Lo zinco è un cofattore per l'enzima antiossidante superossido dismutasi e la carenza di zinco è stata osservata in pazienti con EPS (44), di conseguenza l'integrazione orale di zinco ha dimostrato di migliorare la funzione neurocognitiva in questi pazienti (45).

Squilibrio elettrolitico

I pazienti con cirrosi spesso presentano iponatriemia diluzionale che interferisce con gli altri meccanismi patogenetici dell'EPS, in particolare quelli incentrati sugli effetti osmotici dell'ammoniaca. Esiste una relazione di rischio lineare tra basse concentrazioni plasmatiche di sodio e il rischio di EPS (46). La ricerca e la correzione dell'iponatriemia nei pazienti con EPS assume importanza rilevante nella terapia.

Morte delle cellule neuronali

E' un aspetto ampiamente ignorato nell'EPS, ma con l'aumento dei casi e l'evidenza di "EPS non trattabile", insieme alle complicanze neurologiche che insorgono post-LT (trapianto di fegato), la lesione cerebrale permanente deve essere inclusa nella patogenesi dell'EPS (47,48). Vi è una crescente evidenza che episodi ricorrenti di EPS conclamata prima del LT sono associati ad anomalie neurocognitive persistenti post-LT (49,50). La neurotossicità dell'ammoniaca ha dimostrato di indurre la senescenza degli astrociti (51) che porta alla morte delle cellule neuronali.

L'asse intestino-fegato e il ruolo del microbioma

L'ambiente intestinale ha un impatto importante sulla funzione cerebrale nei pazienti con EPS (52). Ciò è confermato dall'evidenza clinica dell'azione dei farmaci che agiscono a livello intestinale con miglioramento della funzione cerebrale (1). Il microbioma intestinale è costituito da batteri, funghi e virus, in particolare batteriofagi (53) che interagiscono tra loro, con l'ospite, con gli alimenti e i farmaci a cui l'ospite è esposto. È importante sottolineare che sia la composizione del microbioma (quali specie sono presenti) che la funzione (cosa producono o consumano) sono rilevanti nello studio dell'EPS (53). Specifiche famiglie batteriche appartenenti ai Proteobacteri (Enterobacteriaceae come E. coli, K. Pneumoniae ecc.) sono potenzialmente dannose poiché producono endotossine molto lesive. D'altra parte, alcune famiglie appartenenti ai Clostridi gram-positivi (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae) sono ritenute autoctone e potenzialmente benefiche in quanto producono acidi grassi a catena corta e possiedono capacità di convertire gli acidi biliari (54).

Nella cirrosi coesiste sia una ridotta capacità del fegato di produrre acidi biliari, sia di eliminare gli antigeni batterici veicolati dall'intestino. Ciò porta ad un aumento dei

proteobatteri potenzialmente patogeni e le tossine, come l'ammoniaca e le citochine infiammatorie prodotte da questo ambiente intestinale alterato, accedono alla circolazione sistemica e aggravano o precipitano l'EPS (55). Nella cirrosi la composizione della flora batterica alterata si riscontra nelle feci, nella mucosa del piccolo e grande intestino, nel liquido ascitico e nel fegato stesso (56–59). La composizione del microbioma può predire ospedalizzazioni, morte e insufficienza d'organo nella cirrosi e può essere di rilevanza clinica (60,61). Prove recenti dimostrano che la disbiosi fungina può anche svolgere un ruolo nella progressione della cirrosi (62). Pertanto, la composizione e la funzionalità del microbiota nell'EPS influiscono sul decorso clinico della malattia, la funzione cerebrale e sull'efficacia degli interventi terapeutici.

Malnutrizione

La malnutrizione è di riscontro comune nelle malattie epatiche croniche. Le ragioni alla base dell'insorgenza della malnutrizione includono l'apporto dietetico inadeguato, l'aumento del dispendio energetico, la digestione compromessa e il malassorbimento (63). Di conseguenza, un aumento del metabolismo porta al catabolismo delle proteine muscolari aggravato dall'esaurimento delle riserve di glicogeno e dalla riduzione della glicogenolisi. Inoltre, livelli elevati di ammoniaca possono avere un impatto sul muscolo, causando effetti deleteri, tra cui la compromissione della sintesi proteica muscolare, e creando un circolo vizioso dannoso (64). Le diete a basso contenuto proteico non hanno alcun effetto benefico sull'EPS (65).

Sarcopenia

La sarcopenia si riscontra nella quasi totalità dei pazienti con cirrosi. Caratterizzata da un deterioramento della quantità e della qualità muscolare, la sarcopenia è anche associata a una ridotta capacità funzionale (66,67) e ha dimostrato di essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza nei pazienti con cirrosi (68).

Inoltre, la perdita di massa muscolare ha un impatto significativo sul rischio di sviluppare l'EPS (69). Il muscolo svolge un ruolo determinante nel metabolismo dell'ammoniaca in corso di malattia epatica grazie alla presenza della GS, enzima per la rimozione dell'ammoniaca. Infatti, i pazienti cirrotici con sarcopenia hanno livelli più elevati di ammoniaca e un aumentato rischio di sviluppare EPS (70–73). Inoltre, il

catabolismo muscolare determina un aumento del rilascio di glutammina che può generare ammoniaca attraverso la glutaminasi e contribuire all'iperammoniemia. A sua volta, l'iperammoniemia attiva nel muscolo scheletrico l'espressione della miostatina, un membro della superfamiglia del fattore di crescita trasformante beta (TGF- β) prodotto dai miociti (74). La miostatina sembra essere il mediatore dell'iperammoniemia nell'inibizione della sintesi proteica e nell'attivazione dell'autofagia, mettendo in relazione la disfunzione epatica e la sarcopenia (74). Livelli ridotti di BCAA a causa dell'ipercatabolismo, bassi livelli di testosterone e diminuzione dell'esercizio fisico sono fattori che riducono la sintesi proteica nella cirrosi (75). Inoltre, l'endotossiemia derivante da disfunzione epatocellulare e immunitaria e lo shunt portosistemico possono contribuire a una compromissione della sintesi proteica e a un'autofagia attivata attraverso vie dipendenti dal fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) ma anche indipendenti dal TNF (76), come la riduzione di metaboliti derivati dal microbiota intestinale (butirrato, acetato) (77). La *Figura 1.2* riassume i principali fattori che contribuiscono alla sarcopenia nella cirrosi epatica.

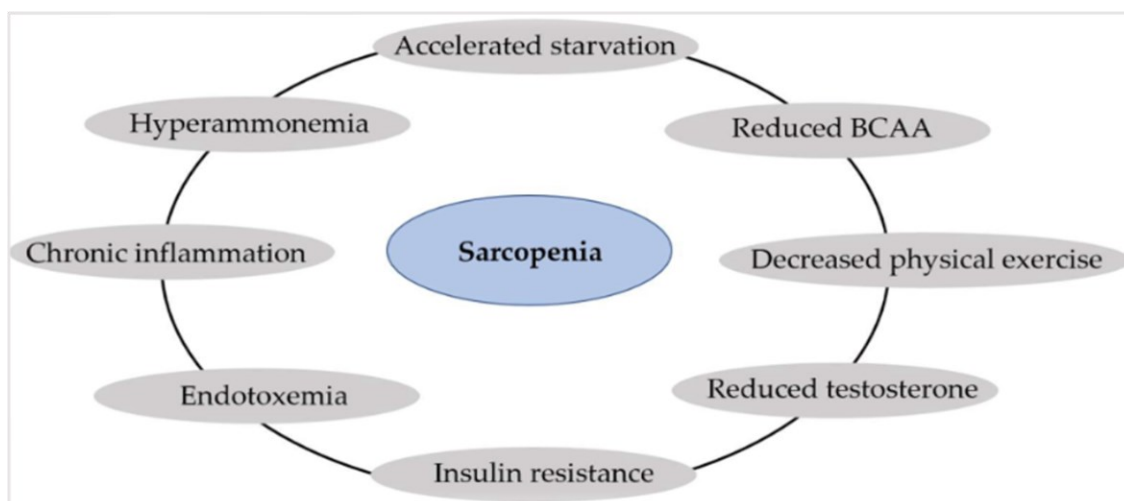


Figura 1.2 (fonte: (78)): Principali fattori di sarcopenia nella cirrosi epatica

I risultati di recenti studi preclinici suggeriscono che i trattamenti per ridurre l'ammoniaca dovrebbero essere testati per prevenire e curare la sarcopenia e ridurre il rischio di EPS (79). La sarcopenia può anche manifestarsi come fragilità, che è un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con cirrosi (80,81). La relazione tra fragilità e sarcopenia è più forte negli uomini che nelle donne (76).

1.5 Ruolo delle comorbidità

È chiaro che l'insufficienza epatica è associata all'EPS, ma le cause alla base dello sviluppo di malattie epatiche come l'abuso di alcol, l'obesità e l'epatite virale, in particolare l'epatite C, così come le condizioni extraepatiche come il diabete e l'invecchiamento, possono avere un impatto diverso sulle manifestazioni dell'EPS come evidenziato in *Figura 1.3*. La gravità della malattia epatica, le comorbidità come diabete, insufficienza renale, l'età, il livello di iperammonemia, la gravità dell'infiammazione e stress ossidativo e la gravità e il tipo di evento precipitante possono influire in modo diverso sulla funzionalità cerebrale. Fattori patogenetici simultanei possono causare sinergicamente un maggiore danno sulla funzione cerebrale e un aumento del rischio di encefalopatia epatica.

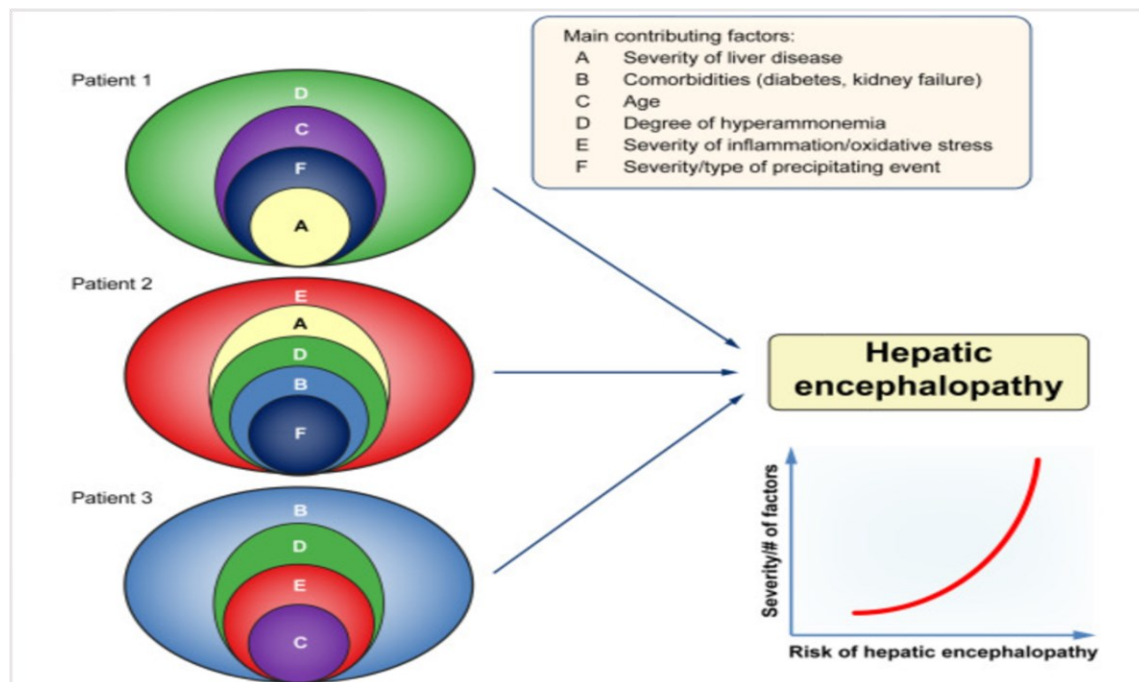


Figura 1.3 (fonte: (34)): La disfunzione cerebrale aumenta con fattori patogeni cumulativi

Abuso di alcol

Poiché l'alcol è una causa comune di cirrosi e una neurotossina diretta, possono sorgere difficoltà nella diagnosi nel distinguere se gli esiti sulle funzioni cognitive siano direttamente correlati all'alcol o dovuti a danno epatico. Studi post-mortem hanno rivelato una maggiore evidenza di lesioni cerebrali strutturali in coloro che muoiono di cirrosi

correlata all'alcol, rispetto ad altre eziologie (82). Nella fase acuta, in cui i pazienti appaiono clinicamente confusi, l'astinenza dall'alcol e la sindrome di Wernicke-Korsakoff possono rendere difficile la diagnosi di EPS (83). Tuttavia, la perdita di orientamento nello spazio e nel tempo è raramente una caratteristica della sindrome da astinenza da alcol, ma è una caratteristica dell'EPS conclamata.

Steatosi epatica non alcolica

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) sta rapidamente diventando la causa più comune di cirrosi. Studi pubblicati di recente indicano che, anche negli stadi non cirrotici della NAFLD, la funzione enzimatica del ciclo dell'urea è compromessa con conseguente iperammoniemia che è reversibile con la risoluzione della NAFLD (84). In tali pazienti sono state osservate attivazioni astrocitiche e microgliali (85). Questi dati devono essere confermati in gruppi di pazienti accuratamente caratterizzati per analizzare i meccanismi associati e definire se ci sono caratteristiche specifiche correlate alla NAFLD e come queste influiscono sulla diagnosi delle fasi iniziali dell'EPS in questa popolazione di pazienti.

Epatite C

Molti studi hanno confermato una chiara associazione tra infezione da virus dell'epatite C e sintomi neuropsichiatrici (86). I sintomi riportati variano ampiamente, manifestandosi come affaticamento, depressione e perdita di attenzione. Un'ulteriore prova del ruolo dell'epatite C nella produzione di disturbi neuropsichiatrici viene dalla dimostrazione del virus nel cervello post-mortem e dall'osservazione che il virus può replicarsi in molti tipi di cellule tra cui le cellule endoteliali, l'astroglia e la microglia con conseguente neuroinfiammazione (87). È importante notare che l'eradicazione del virus si traduce in un sostanziale miglioramento della funzione neuropsichiatrica.

Obesità, diabete ed età

L'invecchiamento, l'obesità e il diabete stanno emergendo come importanti fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'EPS. Il diabete è frequentemente associato alla cirrosi e studi clinici suggeriscono che il rischio di sviluppare EPS è significativamente maggiore in questi pazienti (88,89). Inoltre, il rischio di EPS è maggiore con l'invecchiamento e nei pazienti più anziani l'inserimento di TIPS è una controindicazione

relativa a causa del rischio di sviluppo di EPS (90). I meccanismi alla base dell'aumento del rischio di EPS in queste popolazioni non sono chiari, ma probabilmente derivano dal peggioramento della malattia cerebrovascolare, dall'infiammazione sistemica, dall'effetto della senescenza e dallo stress ossidativo.

1.6 Presentazione clinica

L'encefalopatia epatica è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche. Nella sua forma più lieve, l'encefalopatia epatica determina esclusivamente un'alterazione di test psicometrici che misurano l'attenzione, la memoria di lavoro, la velocità psicomotoria e le abilità visuo-spaziali (91,92). Con il progredire dell'encefalopatia epatica, i familiari del paziente possono riferire cambiamenti di personalità, come ad esempio apatia, euforia, irritabilità e disinibizione. Possono inoltre associarsi alterazioni dello stato cognitivo e delle funzioni motorie (93). Disturbi frequenti riguardano anche il ritmo sonno-veglia: una eccessiva sonnolenza diurna è una manifestazione comune (94), mentre un'inversione completa del ciclo sonno/veglia è meno frequente (95,96). I pazienti possono inoltre manifestare un progressivo disorientamento spazio-temporale e uno stato confusionale acuto caratterizzato da agitazione e comportamenti inadeguati, a cui fanno seguito sonnolenza, stupore e infine coma (97). L'asterissi o "tremore sbattente" è spesso presente nelle fasi iniziali e intermedie dell'EPS che precedono lo stupor o il coma ed è, in realtà, non un tremore, ma un mioclono negativo costituito dalla perdita del tono posturale. È facilmente provocato da azioni che richiedono tono posturale, come l'iperestensione dei polsi con le dita separate o la compressione ritmica delle dita dell'esaminatore e può essere osservato anche in altre sedi, come i piedi, le gambe, le braccia, la lingua e le palpebre. Asterissi non è patognomonico dell'EPS perché può essere osservato in altre malattie, come l'uremia (98). È ampiamente accettato nella pratica clinica che tutte le forme di encefalopatia epatica e le loro manifestazioni siano completamente reversibili sebbene studi su pazienti encefalopatici epatotrapiantati e su pazienti con storia di ripetuti episodi di encefalopatia epatica conclamata mettano in dubbio la completa reversibilità di questa condizione (1).

1.7 Classificazione

Secondo le linee guida congiunte AASLD ed EASL del 2014 (1), l'encefalopatia epatica viene classificata in base a quattro fattori:

- secondo la causa sottostante:
 - tipo A: causata da insufficienza epatica acuta;
 - tipo B: causata da un bypass/shunt porto-sistemico;
 - tipo C: causata da cirrosi;
- secondo la gravità delle manifestazioni (criteri di West-Haven, *Tabella 1.1*):
 - grado I: minima perdita della consapevolezza, euforia o ansia, diminuzione della capacità attentiva e della capacità di fare semplici addizioni e sottrazioni, alterato ritmo sonno-veglia;
 - grado II: letargia o apatia, disorientamento temporale, alterazione della personalità, comportamenti inappropriati, disprassia, asterissi;
 - grado III: dalla sonnolenza al semi-stupor, risposta agli stimoli, confusione, disorientamento temporale e spaziale, comportamenti bizzarri;
 - grado IV: coma.

Tabella 1.1 (fonte (1 mod.)): Criteri di West Haven e descrizione clinica

Criteri di West-Haven (inclusa encefalopatia epatica minima)	ISHEN	Descrizione	Criteri operativi	Commento
Minima	Covert	Alterazioni di test psicometrici o neuropsicologici che esplorano velocità psicomotoria/ funzioni esecutive o alterazioni neurofisiologiche senza evidenza clinica di alterazioni cognitive	Risultati alterati di test psicometrici o neuropsicologici senza manifestazioni cliniche	Assenza di criteri diagnostici universali. Necessità di standard locali e personale esperto per la diagnosi.
Grado I		Disinibizione e perdita di consapevolezza, euforia o ansia, diminuzione della capacità attentiva e della capacità di fare semplici addizioni e sottrazioni, alterato ritmo sonno-veglia	Sebbene orientato nel tempo e nello spazio, il paziente presenta un decadimento cognitivo/ comportamentale riferito dal caregiver o clinicamente evidente	Reperti clinici usualmente non riproducibili
Grado II	Overt	Letargia o apatia, disorientamento temporale, alterazione della personalità, comportamenti inappropriati, disprassia, asterissi	Disorientato nel tempo (almeno 3 dei seguenti sono errati: giorno del mese, giorno della settimana, mese, stagione, anno) ± gli altri sintomi menzionati	Reperti clinici variabili ma in una certa misura riproducibili
Grado III		Dalla sonnolenza al semistupor, risposta agli stimoli, confusione, disorientamento temporale e spaziale, comportamenti bizzarri	Disorientato anche nello spazio (almeno 3 dei seguenti sono errati: paese, stato (o regione), città, luogo) ± gli altri sintomi menzionati	Reperti clinici riproducibili in una certa misura
Grado IV		Coma	Non responsivo allo stimolo doloroso	Stato comatoso usualmente riproducibile

L'encefalopatia epatica deve tuttavia essere intesa come un continuum che varia da una funzione cognitiva normale al coma e che viene arbitrariamente suddiviso in diversi gradi di severità a scopi clinici e di ricerca, al fine di aumentare la riproducibilità e l'affidabilità di test clinici. Tali gradi di severità inoltre riflettono il grado di autonomia e la necessità di assistenza del paziente.

- Secondo il decorso temporale:

- episodica;

- ricorrente: presenta episodi di encefalopatia epatica che si ripetono con un intervallo di tempo <6 mesi

- persistente: presenta un pattern di alterazioni comportamentali che sono costantemente presenti inframmezzate a recidive di encefalopatia conclamata;

- in base all'esistenza di un fattore precipitante:

- senza fattore precipitante;

- con fattore precipitante: il fattore precipitante dovrebbe essere sempre ricercato e specificato, ad esempio infezioni, disordini elettrolitici, sanguinamento gastrointestinale, sovradosaggio di diuretici, stipsi. Fattori precipitanti possono essere identificati in quasi tutti gli episodi di encefalopatia epatica di tipo C e dovrebbero essere attivamente ricercati e trattati quando individuati, anche per ridurre il rischio di recidive. Una storia di plurimi episodi di encefalopatia epatica, infatti, aumenta il rischio di ricorrenza, specialmente se in precedenza si è resa necessaria l'ospedalizzazione del paziente.

Dal punto di vista operativo, l'encefalopatia epatica si può suddividere in:

- covert: le alterazioni secondarie all'encefalopatia epatica non sono clinicamente evidenti ma sono dimostrabili con test psicometrici e/o elettrofisiologici eseguiti da personale esperto

- overt: il paziente presenta delle alterazioni clinicamente evidenti; fra queste, il disorientamento e l'asterissi sono considerate le più specifiche per l'encefalopatia epatica, la cui gravità può essere classificata in base ai criteri di West-Haven o alla scala di Glasgow

1.8 Diagnosi

Per giungere alla diagnosi di encefalopatia epatica, visto l'ampio spettro di alterazioni neurologiche e psichiatriche non specifiche con cui questa condizione si manifesta, è necessario:

- verificare che il grado di insufficienza epatica e/o di shunt porto-sistemico sia abbastanza severo da causare l'encefalopatia;
- escludere altre cause di disfunzione neurologica e psichiatrica.

L'encefalopatia epatica covert è definita come la presenza di segni clinici o dipendenti dal test di disfunzione cerebrale in pazienti con epatopatia cronica che non sono disorientati o mostrano asterissi. Le strategie di test possono essere suddivise in due tipi principali: psicometrico e neurofisiologico (99,100). La diagnosi di encefalopatia epatica conclamata, invece, rappresenta una diagnosi di esclusione in quanto i pazienti cirrotici vanno spesso incontro ad alterazioni dello stato mentale secondarie a farmaci, abuso di alcol, droghe, iponatriemia e malattie psichiatriche. Di conseguenza, approfondimenti di tipo laboratoristico e radiologico sono necessari per escludere altre eziologie in un paziente cirrotico con alterazione dello stato mentale. Un pannello completo di test di laboratorio dovrebbe includere: emocromo, funzionalità renale ed epatica, elettroliti, ammonio, glicemia, TSH, PCR, vitamina B12 ed esame urine. L'assenza di iperammoniemia rende la diagnosi di encefalopatia epatica estremamente improbabile ed è poco verosimile che le alterazioni neuropsichiatriche osservate nel paziente siano secondarie all'encefalopatia epatica. L'imaging cerebrale (tomografia computerizzata o risonanza magnetica) non fornisce informazioni utili ai fini della diagnosi o della stadiazione ma è mandatorio se il profilo clinico è inusuale, se la comparsa dei sintomi è improvvisa, se sono presenti segni neurologici focali e se non vi è una risposta al trattamento del fattore precipitante o alla terapia volta a ridurre i livelli di ammonio.

L'EEG, sebbene non sia un esame specifico per l'encefalopatia epatica, può essere registrato a ogni stadio dell'evoluzione dell'epatopatia, fornisce informazioni relative alla severità dell'encefalopatia e rappresenta uno strumento utile per il monitoraggio oggettivo della severità di tale patologia nel corso del tempo e della risposta al trattamento, indipendentemente dalla compliance del paziente. Pazienti con cirrosi

avanzata presentano un rischio elevato di sviluppare diversi tipi di encefalopatia metabolica (ad es. encefalopatia uremica), oltre che una disfunzione neuropsichiatrica di origine non metabolica (ad es. demenza alcol-correlata e malattia cerebrovascolare). È stato inoltre dimostrato che due comuni complicanze della malattia epatica avanzata, l'iponatriemia e l'infiammazione/infezione, agiscono in maniera sinergica con le neurotossine di origine intestinale nel determinare una disfunzione neuropsichiatrica (1).

1.9 Terapia

Un episodio di encefalopatia epatica conclamata (spontaneo o secondario a un fattore precipitante) dovrebbe essere attivamente trattato. Mentre le linee guida raccomandano la profilassi secondaria dopo un episodio di encefalopatia epatica conclamata, la profilassi primaria è consigliata soltanto nei pazienti cirrotici con un elevato rischio di sviluppare encefalopatia epatica. Ricorrenti episodi di encefalopatia epatica, scarsamente responsivi al trattamento, in presenza di insufficienza epatica, rappresentano un'indicazione per il trapianto di fegato (1).

Il management dell'encefalopatia epatica prevede quattro fronti di intervento:

- assistenza ai pazienti con alterato stato mentale (in particolare pazienti con encefalopatia severa, che presentano un elevato rischio di inalazione in relazione allo stato comatoso, necessitano di uno stretto monitoraggio in terapia intensiva);
- ricerca e trattamento di possibili cause alternative di alterazione dello stato mentale;
- identificazione dei fattori precipitanti e loro trattamento (circa il 90% dei pazienti possono presentare una risoluzione dei sintomi soltanto con la correzione del fattore precipitante);
- inizio di una terapia empirica per l'encefalopatia epatica (1).

La terapia farmacologica specifica per l'encefalopatia epatica include disaccaridi non assorbibili, come il lattulosio, e antibiotici, come la rifaximina. Sono in fase di studio anche altre terapie, come aminoacidi a catena ramificata (BCAAs), L-ornitina L-aspartato (LOLA), probiotici e altri antibiotici.

Il lattulosio rappresenta il trattamento iniziale per l'encefalopatia epatica. Ha un effetto probiotico (essendo una sostanza non digeribile che promuove la crescita di

microrganismi benefici nell'intestino) e acidificante, oltre che lassativo. La dose iniziale di lattulosio dovrebbe essere di 25 ml ogni 1-2 ore, finché non si ottengono almeno due scariche alvine di feci poco formate al giorno. In seguito, la dose viene titolata in modo da mantenere 2-3 evacuazioni al giorno. È importante non assumere dosi eccessive di lattulosio in quanto vi è il rischio di complicanze quali l'aspirazione, la disidratazione, l'ipernatremia e un'irritazione della cute perianale. L'abuso di lattulosio può inoltre precipitare l'encefalopatia epatica (101).

La rifaximina è un antibiotico non assorbibile ad ampio spettro, attivo verso batteri intestinali gram-positivi e gram-negativi aerobi e anaerobi, con un basso rischio di indurre resistenze. Questo farmaco svolge un ruolo importante nel trattamento dell'encefalopatia epatica, in associazione con il lattulosio. L'associazione di lattulosio e rifaximina rappresenta la terapia di prima linea per la prevenzione di recidive nei pazienti che hanno già presentato uno o più episodi di encefalopatia epatica conclamata in corso di monoterapia con lattulosio. È stato dimostrato che pazienti con cirrosi ed episodi ricorrenti di encefalopatia epatica trattati con rifaximina ottengono una performance migliore ai test psicometrici e presentano una qualità di vita significativamente migliore.

Altre terapie:

- Aminoacidi a catena ramificata (branched-chain aminoacids, BCAAs): l'utilizzo di formulazioni orali arricchite con aminoacidi a catena ramificata può essere utile nel trattamento di episodi di encefalopatia epatica minima e conclamata (102,103).
- Sostanze neutralizzanti l'ammonio: questi agenti (ornitina fenilacetato, gliceril-fenilbutirrato, ecc.), tramite il loro metabolismo, agiscono come surrogati dell'urea e vengono escreti nelle urine. Diverse formulazioni sono disponibili e rappresentano l'oggetto di promettenti studi (104,105).
- L-ornitina L-aspartato (LOLA): è stato dimostrato che la somministrazione di LOLA per via endovenosa determina un miglioramento dei risultati dei test psicometrici e una riduzione dei livelli post-prandiali di ammonio (106).
- Altre terapie in fase di studio: probiotici, inibitori di glutaminasi, neomicina, metronidazolo, flumazenil, lassativi, albumina, microsfele di carbone attivo, batteri ingegnerizzati e il trapianto di materia fecale come illustrato in *Figura 1.4*.

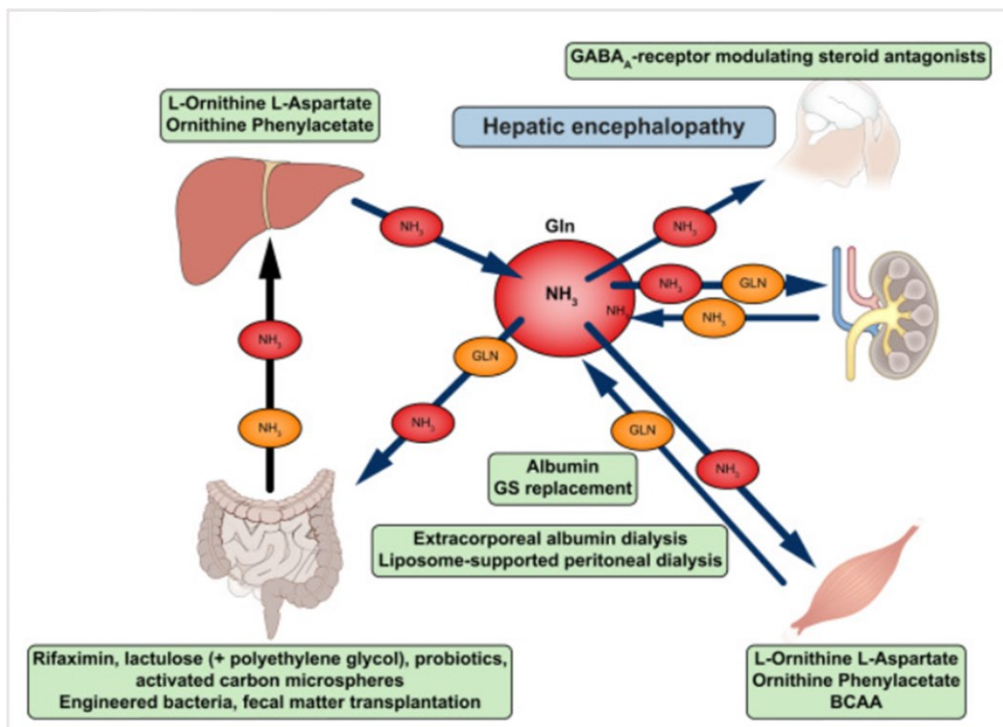






Figura 1.4 (fonte: (33)): Bersagli terapeutici nell'encefalopatia epatica.

Didascalìa Fig. 1.4: Le strategie di riduzione dell'ammoniaca comportano principalmente la riduzione della produzione o l'aumento della rimozione dell'ammoniaca. Poiché una grande quantità di ammoniaca viene prodotta all'interno dell'intestino, molte terapie mirano all'intestino per ridurre la produzione e l'assorbimento di ammoniaca, tra cui la rifaximina (antibiotico non assorbibile), il lattulosio (lassativo osmotico), i probiotici, le microsfere di carbone attivo, i batteri ingegnerizzati e il trapianto di materia fecale. In alternativa, la stimolazione della clearance dell'ammoniaca può avvenire tramite epatociti residui (ureagenesi e sintesi di glutammina) e/o muscoli (sintesi di glutammina) con L-Ornitina, L-Aspartato e Ornitina Fenilacetato. Gli aminoacidi a catena ramificata (BCAA) apportano benefici al muscolo nell'eliminazione dell'ammoniaca. Le proprietà leganti dell'albumina rimuovono le molecole tossiche in circolazione tramite infusione o con dialisi extracorporea dell'albumina. Anche la dialisi peritoneale supportata da liposomi o la sostituzione della glutammina sintetasi (GS) possono portare all'eliminazione dell'ammoniaca. GABA_Un-Gli antagonisti steroidei modulanti del recettore agiscono a livello centrale.  = ammoniaca derivata dall'intestino,  = ammoniaca derivata dalla glutammina,   = glutammina generata dal muscolo. BCAA, aminoacidi a catena ramificata; Gln, glutammina.

Riassumendo, le linee guida (1) suggeriscono le seguenti raccomandazioni in merito alla diagnosi e al trattamento dell'encefalopatia epatica:

- i fattori precipitanti devono essere prontamente identificati e trattati;
- il lattulosio rappresenta la prima linea di trattamento per l'encefalopatia epatica conclamata episodica;
- la rifaximina è un farmaco efficace nella prevenzione delle recidive di encefalopatia epatica conclamata, in aggiunta al lattulosio (add-on therapy);
- aminoacidi a catena ramificata (BCAAs) e altri farmaci in fase di studio possono essere utilizzati come terapia alternativa o addizionale per trattare i pazienti non responsivi alle terapie convenzionali.

Generalmente, dopo un primo episodio di encefalopatia epatica, la terapia di profilassi viene mantenuta in maniera continuativa, dal momento che i pazienti che hanno già presentato un episodio di encefalopatia epatica sono ad alto rischio di ricorrenza. Il rischio, inoltre, sembra aumentare con il deteriorarsi della funzionalità epatica. Tuttavia, gli episodi ricorrenti di encefalopatia epatica sono spesso secondari a fattori precipitanti ben definiti. Se un determinato fattore precipitante può essere corretto o controllato, come ad esempio le emorragie da varici o le infezioni ricorrenti, allora potrebbe non sussistere il rischio di encefalopatia epatica e la terapia di profilassi potrebbe essere sospesa. Ancora più determinanti a tale proposito risultano essere la funzionalità epatica e lo stato nutrizionale del paziente. Se infatti i pazienti andassero incontro a un significativo miglioramento della funzionalità epatica e a un incremento cospicuo della massa muscolare, si potrebbe considerare di sospendere la terapia profilattica per l'encefalopatia epatica, sebbene siano disponibili pochi dati in merito.

Encefalopatia epatica dopo TIPS

Gli episodi di encefalopatia epatica nei pazienti che sono stati sottoposti al posizionamento di TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) per il trattamento dell'ipertensione portale, sono stati inizialmente trattati con la terapia standard per l'encefalopatia epatica. Tuttavia, è stato dimostrato che né la rifaximina né il lattulosio sono efficaci nella prevenzione dell'encefalopatia epatica post-TIPS (107) e il loro impiego non è quindi raccomandato dalle linee guida. Un'attenta selezione dei pazienti

candidati al posizionamento della TIPS ha permesso di ridurre l'incidenza di encefalopatia epatica severa post-TIPS. Inoltre, bisogna considerare che, in caso di encefalopatia epatica, una riduzione del diametro dello shunt può risolvere l'encefalopatia, sebbene ciò comporti un aumento della pressione portale, interferendo quindi con l'effetto terapeutico della TIPS stessa (108).

Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato rimane l'unica opzione terapeutica per i pazienti con encefalopatia epatica che non migliora con nessun'altra terapia. L'encefalopatia epatica di per sé non è considerata un'indicazione al trapianto, a meno che non si associ a una ridotta funzionalità epatica. Tuttavia, nei casi in cui l'encefalopatia epatica compromette severamente la qualità di vita del paziente e non può essere controllata nonostante la terapia medica massimale, può essere preso in considerazione il trapianto epatico. Ampii shunt posto-sistemici possono causare delle alterazioni neurologiche e un quadro di encefalopatia epatica persistente, anche dopo il trapianto. Di conseguenza, gli shunt dovrebbero essere identificati ed embolizzati prima o durante il trapianto. È inoltre importante distinguere fra encefalopatia epatica e altre cause di deficit cognitivo, come ad esempio la malattia di Alzheimer e una vasculopatia cerebrale, dal momento che l'encefalopatia epatica va incontro a un miglioramento, mentre una malattia neurodegenerativa peggiora dopo il trapianto. Il paziente e il caregiver devono essere consapevoli che il trapianto può provocare un peggioramento del deficit cognitivo e che non tutte le manifestazioni dell'encefalopatia epatica sono completamente reversibili con il trapianto (109).

1.10 Stato nutrizionale

La modulazione del metabolismo azotato è di fondamentale importanza nel trattamento dell'encefalopatia epatica. La malnutrizione, infatti, viene spesso sottodiagnosticata e approssimativamente il 75% dei pazienti encefalopatici presentano una malnutrizione calorico-proteica di grado da moderato a severo, con perdita di massa muscolare e di riserve energetiche. La restrizione cronica di proteine è dannosa perché il fabbisogno proteico dei pazienti encefalopatici è relativamente maggiore rispetto ai soggetti sani. Inoltre, la malnutrizione e la perdita di massa muscolare è un fattore di rischio per lo sviluppo di encefalopatia epatica e altre complicanze della cirrosi. La

sarcopenia è infatti un indicatore prognostico negativo molto rilevante nei pazienti cirrotici (66,68). Il principale fattore coinvolto nella malnutrizione è la riduzione dell'assunzione orale. L'iporessia o diminuzione dell'appetito è il principale meccanismo coinvolto nella riduzione dell'assunzione alimentare nei pazienti con cirrosi. L'iporessia è stata attribuita a squilibri tra ormoni oressigeni e anoressizzanti, principalmente una diminuzione della clearance della colecistochinina e della leptina e un aumento delle citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α) (110). Altri fattori che causano un ridotto apporto calorico nella cirrosi sono la sazietà precoce a seguito della compressione gastrica da ascite o la distensione addominale dovuta all'alterata motilità intestinale (110,111). L'ipertensione portale contribuisce anche a ridurre l'assunzione alimentare compromettendo il rilassamento gastrico e la motilità (110). Anche le alterazioni della flora orale, l'uso di antibiotici, la secchezza delle fauci o la carenza di zinco o magnesio possono causare disgeusia (8). Inoltre, gli altri fattori implicati nella compromissione dell'assunzione alimentare sono le diete a basso contenuto di sale sgradevoli nei pazienti con ascite, l'abuso di alcol, le restrizioni dietetiche come conseguenza di lunghi periodi di ospedalizzazione e il deterioramento cognitivo dovuto all'encefalopatia epatica (110–112) come illustrato in *Figura 1.5*.



Figura 1.5 (fonte: (106)): Fattori che contribuiscono alla malnutrizione e alla sarcopenia nella cirrosi epatica.

Lo stato nutrizionale di tutti i pazienti con encefalopatia epatica dovrebbe essere accuratamente definito mediante:

1. un'adeguata anamnesi relativa alle abitudini alimentari del paziente;
2. dati antropometrici e misurazioni della forza muscolare (la ritenzione idrica e l'obesità devono essere adeguatamente riconosciute e differenziate).

Il paziente dovrebbe intraprendere un regime dietetico ben definito, preferibilmente strutturato da un dietista o comunque da personale esperto. Il principio su cui si basa la terapia dietetica per i pazienti encefalopatici è una moderata iperalimentazione: sono consigliati piccoli pasti equamente distribuiti durante la giornata e uno snack in tarda serata, evitando il digiuno. L'apporto energetico giornaliero dovrebbe essere di 30-35 kcal/kgBW, l'apporto proteico giornaliero dovrebbe essere di 1,2-1,5 g/kgBW. Gli aminoacidi a catena ramificata, il cui effetto benefico è da ricondurre al mantenimento della massa muscolare piuttosto che a un effetto diretto sull'encefalopatia, potrebbero soddisfare il fabbisogno azotato nei pazienti che mal tollerano la dieta ricca di proteine (102,113,114). Il glucosio può essere impiegato come una riserva di calorie a disponibilità immediata, ma non dovrebbe essere considerato come unica fonte energetica. Nei pazienti che non possono assumere cibo per bocca, è necessario considerare il posizionamento di un sondino naso-gastrico o la nutrizione parenterale. La terapia nutrizionale dovrebbe essere iniziata il prima possibile e monitorata tramite visite periodiche. L'utilizzo di un prodotto multivitaminico è generalmente raccomandato, sebbene non vi siano dati certi in merito ai benefici di un'integrazione di vitamine e minerali. La supplementazione di specifici elementi deve infatti essere considerata nel caso di carenze specifiche. Ad esempio, se si sospetta una sindrome di Wernicke in pazienti con potus attivo, questi devono essere considerati carenti di tiamina/vitamina B12 e alte dosi di tiamina devono essere fornite per via parenterale e prima di ogni supplementazione di glucosio (1).

Lo stato nutrizionale è strettamente connesso al metabolismo dei macronutrienti, in particolare, infatti, è comune per gli individui con cirrosi epatica sviluppare insulino-resistenza poiché il 60-80% presenta una ridotta tolleranza al glucosio e il 10-15% ha il diabete conclamato. Il diabete epatogeno (HD) è uno stato di compromissione della regolazione del glucosio caratterizzato principalmente da insulino-resistenza periferica in tessuti come il muscolo scheletrico o il tessuto adiposo, mentre l'assorbimento di glucosio

nel fegato è normale o aumentato (110). I meccanismi proposti per l'insulino-resistenza nella cirrosi sono i cambiamenti neuroormonali, l'endotossitemia, l'infiammazione del fegato, l'alterazione della massa muscolare e della composizione, l'alterazione del microbiota intestinale e la permeabilità (115). L'iperglicemia cronica danneggia le cellule pancreatiche e l'accumulo di prodotti finali di glicazione, che normalmente vengono eliminati dal fegato, accelera questo processo producendo stress ossidativo nelle cellule β . Inoltre, l'ipossia sistemica di basso grado generata dalla cirrosi contribuisce all'ulteriore compromissione della funzione delle cellule β .

L'alterazione del metabolismo proteico determina la diminuzione della massa muscolare attraverso la proteolisi nel muscolo scheletrico, che genera sia aminoacidi a catena ramificata (BCAA) che aminoacidi aromatici (AAA) (116,117). Solo i BCAA vengono catabolizzati nel muscolo scheletrico, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di BCAA. Al contrario, gli AAA sono metabolizzati principalmente nel fegato e i loro livelli plasmatici sono aumentati a causa sia della disfunzione epatocellulare che dello shunt portosistemico (116). Man mano che lo stato di disfunzione epatica progredisce, i livelli plasmatici di BCAA diminuiscono (118,119). È stata osservata una correlazione negativa tra i livelli plasmatici di BCAA e la gravità dell'encefalopatia epatica(120).

Per quanto riguarda il metabolismo lipidico, i pazienti con cirrosi mostrano un aumento della lipolisi, dell'ossidazione lipidica e della chetogenesi (121).

Le alterazioni nel metabolismo dei micronutrienti sono secondarie a riserve ridotte a causa di disfunzione epatica, apporto alimentare inadeguato e malassorbimento dei nutrienti (122). A seconda dell'eziologia, questi pazienti sono a rischio di esaurimento delle vitamine liposolubili, delle vitamine idrosolubili o dei minerali. Ad esempio, le carenze di folato (B9), tiamina (B1), zinco, magnesio, selenio, vitamina D e vitamina E sono le carenze più ampiamente riconosciute nei pazienti con malattia epatica alcolica (123), mentre le carenze di vitamine liposolubili predominano nei pazienti con malattie epatiche colestatiche croniche (124). Una grave carenza di vitamina D (<10 ng/mL) è significativamente associata a una prognosi infausta e alle complicanze dell'ipertensione portale nella cirrosi (125,126). La carenza di zinco è stata collegata alla patogenesi dell'encefalopatia epatica, allo sviluppo di fibrosi epatica e a un aumento del rischio di

carcinogenesi epatica, fragilità e sarcopenia nella cirrosi (127). La carenza di magnesio si verifica a causa del malassorbimento del magnesio nell'intestino tenue, è esacerbata dall'uso di diuretici ed è correlata a una diminuzione della forza muscolare e di una ridotta capacità cognitiva negli adulti con cirrosi (128). Livelli elevati di manganese nei pazienti con cirrosi sono stati correlati all'accumulo selettivo di manganese nei gangli della base, con conseguenti sintomi extrapiramidali e neuropsichiatrici (129).

Sullo stato nutrizionale influisce anche un "dispendio energetico a riposo" (REE) che è aumentato fino al 120% del valore atteso in più di un terzo dei pazienti cirrotici a causa dello stato ipercatabolico (130). I principali meccanismi responsabili di questo stato sono l'ipermetabolismo, la malnutrizione, l'infiammazione cronica e l'immunosoppressione (131,132). Inoltre, l'ascite è nota per causare un aumento del dispendio energetico (133).

D'altra parte si verifica frequentemente un malassorbimento dei nutrienti come quello dei grassi, principalmente a causa di un alterato metabolismo degli acidi biliari e di una proliferazione batterica dell'intestino tenue (SIBO) (134). Una diminuzione della produzione biliare secondaria a una compromissione della funzionalità epatica influisce sulla formazione di micelle necessarie per la digestione dei grassi e l'assorbimento delle vitamine liposolubili (134). La SIBO è molto comune nella cirrosi, di solito secondaria ad un'alterata motilità intestinale. Si verifica quando i batteri del colon colonizzano l'intestino tenue, interrompendo la produzione di enzimi digestivi, la funzione dei microvilli, la barriera intestinale e la permeabilità intestinale, portando a una compromissione dell'assorbimento dei nutrienti e del metabolismo (135). La SIBO porta al malassorbimento dei grassi attraverso la deconiugazione degli acidi biliari e anche al malassorbimento di aminoacidi e disaccaridi (136), provoca un'eccessiva produzione di ammoniaca e aumenta la traslocazione dei batteri e l'assorbimento degli antigeni batterici nel flusso sanguigno, che può promuovere lo sviluppo di infiammazione epatica, steatosi e fibrosi (136,137). Inoltre, diverse complicanze e scompensi della cirrosi, come l'encefalopatia epatica conclamata o la peritonite batterica spontanea, sono direttamente o indirettamente associate alla disregolazione del microbiota intestinale e a una ridotta diversità dei batteri intestinali (136–138). Altri fattori che contribuiscono al malassorbimento dei nutrienti sono l'insufficienza pancreatica comune nei pazienti con cirrosi alcolica (134), l'enteropatia ipertensiva portale e il malassorbimento correlato ai

farmaci. Infine, anche il malassorbimento correlato ai farmaci, derivante dalla diarrea causata da farmaci come antibiotici, lattulosio o diuretici, o l'interferenza con l'assorbimento dei grassi a causa di farmaci come la colestiramina, può contribuire al malassorbimento dei nutrienti (135).

1.11 Linea Guida Pratica della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo

Dato il ruolo prognostico e terapeutico centrale della nutrizione nella gestione dei pazienti con malattia epatica, fin dal 1997 ESPEN ha prodotto linee guida scientifiche su questo argomento. L'attuale Linea Guida pratica consiste di 85 raccomandazioni e 17 dichiarazioni che riguardano le cinque principali malattie del fegato aventi una forte relazione con la nutrizione, tra cui l'insufficienza epatica acuta (ALF), la steatoepatite su base alcolica e non-alcolica (ASH e NASH), la cirrosi epatica, il trapianto di fegato (LTx) e altri interventi di chirurgia epatica (8).

Dichiarazioni e Raccomandazioni per il management dei pazienti con cirrosi e complicanza dell'encefalopatia epatica:

- La malnutrizione può compromettere l'intero spettro delle funzioni metaboliche epatiche. La malnutrizione da sola può causare una grave steatosi epatica, ma non è noto che causi malattia cronica del fegato. (Dichiarazione 14)
- I pazienti con malattia epatica dovrebbero essere sottoposti a screening per la malnutrizione utilizzando uno strumento validato. (Raccomandazione 3). Il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (Allegato 2) è stato sviluppato come strumento di screening per la malnutrizione nei pazienti con malattia epatica. In un confronto diretto, il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool è risultato più sensibile di NRS-2002 nell'identificare i pazienti epatopatici a rischio di malnutrizione (139).
- L'angolo di fase (misurato mediante analisi bioimpedenziometrica) o il test di forza di presa della mano consentono la valutazione del rischio di mortalità. (Dichiarazione 10).
- In pazienti con NASH, cirrosi e LTx dovrebbe essere valutata la presenza o l'assenza di sarcopenia, poiché la sarcopenia è un forte predittore di mortalità e morbilità. (Raccomandazione 4).

- In presenza di ALF, ASH e cirrosi il dispendio energetico a riposo (REE) è solitamente aumentato; i pazienti con steatosi epatica non alcolica (NAFLD) hanno un REE normale. (Dichiarazione 4).
- I pazienti con malattia epatica cronica e uno stile di vita sedentario dovrebbero ricevere un apporto energetico totale di 1,3 x REE. (Raccomandazione 2).
- I pazienti affetti solo da encefalopatia epatica lieve possono essere nutriti per via orale purché i riflessi della tosse e della deglutizione siano intatti. (Raccomandazione 9).
- Nei pazienti con encefalopatia epatica lieve, gli integratori nutrizionali orali (ONS) dovrebbero essere utilizzati quando gli obiettivi nutrizionali non possono essere raggiunti con la sola nutrizione orale. (Raccomandazione 10).
- Nei pazienti con malattia grave iperacuta ed encefalopatia epatica, che presentano ammoniemia arteriosa molto elevata e che sono a rischio di edema cerebrale, il supporto nutrizionale proteico può essere posticipato di 24-48 ore fino a quando l'iperammonemia non sia controllata. Quando si inizia la somministrazione di proteine, l'ammoniemia arteriosa deve essere monitorata per assicurare che non si verifichi un aumento patologico. (Raccomandazione 8).
- I pazienti affetti da ALF senza malnutrizione dovrebbero ricevere un supporto nutrizionale (preferenzialmente NE) quando si ritenga improbabile che possano riprendere la normale nutrizione orale entro i cinque o sette giorni successivi, come in altre patologie critiche. (Raccomandazione 7).
- In pazienti malnutriti affetti da ALF, la NE e/o la NP dovrebbero essere iniziate prontamente, come in altri pazienti critici. (Raccomandazione 8).
- Possono essere somministrate formule enterali standard, poiché non sono disponibili dati sul valore di una composizione specifica per malattia. (Raccomandazione 14).
- La NE dovrebbe essere somministrata iniziando a basse dosi indipendentemente dal grado di EPS. (Raccomandazione 13).
- La terapia nutrizionale dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti con ASH grave che non possono soddisfare il fabbisogno con l'assunzione spontanea di cibo al fine di migliorarne la sopravvivenza, il tasso di infezione, la funzionalità epatica e la risoluzione dell'encefalopatia. (Raccomandazione 15).

- Gli ONS sono da utilizzare come trattamento di prima linea quando gli obiettivi nutrizionali non possono essere raggiunti con la sola alimentazione orale e il supplemento dovrebbe essere somministrato dopo cena o prima di coricarsi. (Raccomandazione 24).
- Nei pazienti con cirrosi epatica, è prevedibile il riscontro di un'elevata prevalenza di malnutrizione, deplezione proteica e carenza di oligoelementi. (Dichiarazione 1).
- Nella cirrosi epatica è prevedibile il verificarsi di una progressiva compromissione stadio-dipendente del metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi, caratterizzata da deplezione del glicogeno epatico, alterazione del metabolismo non ossidativo del glucosio e ridotta velocità di sintesi dell'albumina. (Dichiarazione 3).
- Rispetto ai pazienti non malnutriti, nella gestione dei pazienti affetti da cirrosi e gravemente malnutriti è prevedibile una sopravvivenza inferiore. (Dichiarazione 8).
- Nei pazienti cirrotici dovrebbe essere implementato il counseling nutrizionale specifico utilizzando un team multidisciplinare, per migliorare gli esiti a lungo termine e la sopravvivenza. (Raccomandazione 46).
- Il processo di cura nutrizionale multidisciplinare dovrebbe includere il monitoraggio dello stato nutrizionale e fornire una guida per il raggiungimento degli obiettivi nutrizionali. (Raccomandazione 47).
- Dovrebbe essere raccomandata l'assunzione di tre-cinque pasti al giorno e di uno spuntino a tarda sera per limitare al minimo i periodi di digiuno e migliorare il patrimonio proteico corporeo totale. (Raccomandazione 58). Sulla base dei dati pubblicati disponibili, i pazienti dovrebbero ricevere un apporto energetico di $30-35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e un apporto proteico di $1.2-1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$. In uno studio prospettico di buona qualità che ha misurato l'azoto corporeo totale, la somministrazione notturna di ONS ha dimostrato di essere più efficace nel migliorare il patrimonio proteico rispetto a quella diurna (140). In uno studio precedente, uno spuntino a base di carboidrati a tarda sera aveva dimostrato di migliorare il metabolismo delle proteine nella cirrosi (141,142). Nella loro revisione sistematica, Tsien e colleghi (143) hanno dimostrato che uno spuntino a tarda sera migliorava il bilancio dell'azoto, indipendentemente dalla composizione o dal tipo di formulazione utilizzata, concludendo che accorciare i periodi di digiuno con uno spuntino a tarda sera può essere una strategia promettente per invertire la resistenza anabolica e la sarcopenia della cirrosi.

- I pazienti cirrotici in condizioni di aumentato dispendio energetico (es. complicanze acute, ascite refrattaria) o di malnutrizione dovrebbero assumere una maggiore quantità di energia. (Raccomandazione 50).
- Non è raccomandato aumentare l'apporto energetico nei pazienti cirrotici in sovrappeso o obesi. (Raccomandazione 51).
- I pazienti non malnutriti con cirrosi compensata devono assumere $1,2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine. (Raccomandazione 52). I pazienti cirrotici malnutriti e sarcopenici sono caratterizzati da una deplezione proteica, sia a causa di un elevato catabolismo delle proteine corporee totali, sia per una ridotta sintesi proteica muscolare (131,144). Un incremento dell'assunzione di proteine è generalmente ben tollerato e sicuro nei pazienti cirrotici e migliora l'anabolismo proteico come dimostrato in studi precedenti (145,146). In un piccolo gruppo di pazienti cirrotici malnutriti attentamente seguiti, una rialimentazione adeguata è stata in grado di indurre un aumento significativo della sintesi proteica (147).
- I pazienti cirrotici malnutriti e/o sarcopenici devono assumere $1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine per ricostituire il patrimonio proteico. (Raccomandazione 53). I pazienti cirrotici sarcopenici, compresi quelli con obesità sarcopenica, possono necessitare di un apporto proteico più elevato in combinazione con l'esercizio fisico per ricostituire la massa muscolare. Negli studi di intervento che hanno implementato un elevato apporto proteico è stato osservato un miglioramento della circonferenza muscolare del braccio, della forza di presa della mano e dell'albumina (148–150). La somministrazione notturna di ONS è risultata associata a un miglioramento del patrimonio proteico totale (151), ampliando le precedenti osservazioni relative all'effetto benefico di uno spuntino a base di carboidrati o proteine a tarda sera nei pazienti con cirrosi (142).
- Nei pazienti cirrotici con malnutrizione e deplezione muscolare, la dieta per via orale dovrebbe fornire $30\text{-}35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e $1,5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ di proteine. (Raccomandazione 57).
- Nei pazienti cirrotici con encefalopatia epatica l'assunzione di proteine non dovrebbe essere limitata poiché potrebbe indurre un aumento del catabolismo proteico. (Raccomandazione 54). Un sottogruppo molto selezionato di pazienti con cirrosi, definiti intolleranti alle proteine, sviluppa encefalopatia con un normale apporto proteico, ma questo sembra essere un fenomeno storico poiché tali pazienti si incontrano raramente al

giorno d'oggi. Sulla base di numerosi studi è stato suggerito che la restrizione proteica potrebbe non essere un obbligo per la prevenzione dell'encefalopatia epatica (152). Come dimostrato in un trial randomizzato controllato di Cordoba et al (153), la restrizione proteica non ha alcun vantaggio sul decorso clinico dell'encefalopatia epatica acuta e può aumentare il catabolismo proteico. Dopo questo studio il dogma di prescrivere la restrizione proteica per i pazienti affetti da cirrosi con encefalopatia epatica è stato definitivamente abbandonato e tutti gli sforzi in questi pazienti si sono concentrati sul raggiungimento di un adeguato apporto proteico.

- Nei pazienti cirrotici che sono "intolleranti" alle proteine, devono essere utilizzati proteine vegetali o BCAA ($0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) per via orale per favorire un adeguato apporto proteico. (Raccomandazione 59).
- Nei pazienti con cirrosi avanzata dovrebbero essere prescritti a lungo termine integratori orali di BCAA ($0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$) al fine di migliorare la sopravvivenza libera da eventi o la qualità della vita. (Raccomandazione 60).
- Nei pazienti cirrotici, i micronutrienti devono essere somministrati per trattare deficit confermati o sospettati clinicamente. (Raccomandazione 55).
- Quando si prescrive una dieta a basso contenuto di sodio (sgradevole al gusto), dovrebbe essere considerato il rischio di ulteriore riduzione delle ingestie spontanee a fronte di un moderato vantaggio nel trattamento dell'ascite. Bisogna fare attenzione a evitare di compromettere la palatabilità della dieta a seguito della riduzione del sodio. (Raccomandazione 61).
- In pazienti con encefalopatia epatica che necessitano di NE possono essere utilizzate formule arricchite con BCAA. (Raccomandazione 81).

2 LO STUDIO

2.1 Descrizione e obiettivi

Dal punto di vista epidemiologico è diventato chiaro che l'EPS è probabilmente la complicanza più frequente della cirrosi che porta a ricoveri e ripetute riospedalizzazioni (28), con impiego di risorse e costi associati alla gestione dei pazienti sempre in aumento (154). Ancora più importante è l'evidenza che l'EPS è associata ad alti tassi di mortalità, indipendentemente dalla gravità della malattia sottostante, indicando che non è semplicemente un sintomo di insufficienza epatica, ma che può avere implicazioni fisiopatologiche e prognostiche indipendenti (26). La patologia primaria, la cirrosi, è la principale condizione predisponente allo sviluppo di malnutrizione, sarcopenia e fragilità (155), conseguenti a modifiche dell'apporto alimentare, all'alterazione del metabolismo dei macro e micronutrienti, ai disturbi delle reazioni metaboliche, all'aumento del dispendio energetico e al malassorbimento dei nutrienti (156). Queste complicanze hanno effetti diretti sullo sviluppo, progressione e peggioramento del grado di EPS e sul verificarsi delle recidive con impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.

L'ipotesi di partenza da cui si è sviluppato il nostro studio e la presente tesi è infatti che la valutazione e il monitoraggio dello stato nutrizionale del paziente e una pianificazione attenta e personalizzata della dieta con l'applicazione delle raccomandazioni delle Linee Guida da parte di un dietista, risultino fondamentali nella pratica clinica al fine di ottenere outcome positivi e migliore qualità della vita dei pazienti.

L'obiettivo principale dello studio è stato osservare i pazienti affetti dalla complicanza dell'EPS per comprendere le loro abitudini alimentari, con particolare attenzione all'intake energetico e proteico in relazione allo stato nutrizionale, ed individuare le strategie che possono essere messe in atto per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali, in accordo con le Linee Guida, ponendo questi aspetti in relazione al verificarsi della recidiva dell'encefalopatia epatica.

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Popolazione

Il campione clinico dello studio è composto da pazienti consecutivi ricoverati presso l'U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università Di Padova nel periodo compreso tra il mese di febbraio e settembre 2023. Sono stati inclusi nello studio

pazienti affetti da cirrosi epatica, a diversa eziologia, complicata da encefalopatia porto sistemica. Sono stati osservati al tempo 0 (T0) in regime di ricovero e al tempo 1 (T1) in occasione del follow up programmato post degenza negli ambulatori specialistici dedicati o in riospedalizzazione per recidiva dell'episodio di EPS. Hanno partecipato al T0 dello studio 10 pazienti e il campione era composto da 9 maschi e 1 femmina, di età compresa tra 57 e 86 anni (età media 66,3 anni). Tutti i 10 pazienti sono stati osservati anche al T1.

2.3 Strumenti

Per la raccolta e l'elaborazione dei dati sono stati utilizzati diversi strumenti, applicazioni per il calcolo degli score di interesse e alcuni specifici software:

- screening RFH-NPT per la valutazione del rischio nutrizionale (Allegato 1);
- questionario creato ad hoc e somministrato in ricovero e al follow up su abitudini alimentari e frequenza di assunzione degli alimenti, realizzato appositamente per i pazienti con epatopatia e complicità dell'EPS (Allegato 2);
- diario alimentare per la rilevazione dell'assunzione di alimenti durante il ricovero (Allegato 3);
- software Mètadieta® per l'elaborazione delle anamnesi alimentari e il calcolo degli apporti emersi;
- programma Microsoft Excel per la raccolta e l'organizzazione dei dati in un database;
- software Jamovi e software R per l'elaborazione statistica dei dati.

2.3.1 Screening Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)

Il Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool è stato sviluppato come strumento di screening per la malnutrizione nei pazienti con malattia epatica. RFH-NPT discrimina i pazienti tenendo conto della storia nutrizionale (perdita di peso involontaria, assunzione dietetica, indice di massa corporea) e delle attuali complicanze della malattia epatica (epatite acuta, ascite, sovraccarico di liquidi generali), utilizzando semplici domande cliniche che possono essere sottoposte ai pazienti anche da personale non specializzato. Lo screening classifica il punteggio di rischio nutrizionale come basso (0 punti), moderato (1 punto) o alto (2-7 punti). In primo luogo, viene valutata la presenza

di epatite alcolica acuta o nutrizione artificiale enterale via sondino, condizioni che qualificano il paziente come ad alto rischio. Il secondo step distingue tra il gruppo di pazienti con o senza ascite o edema. Infine, diversi items su BMI, calo ponderale involontario o riduzione degli apporti determinano il punteggio e i pazienti vengono assegnati al gruppo di rischio corrispondente (139). Lo screening è stato effettuato al T0 e T1 per rilevare variazioni dello score, applicando la raccomandazione che prevede la ripetizione settimanale della valutazione soprattutto nei pazienti ospedalizzati che, se non affetti da pregressa malnutrizione, sono a rischio di un esordio correlato al ricovero. I pazienti risultati a rischio moderato o alto sono stati valutati secondo i Criteri Glim 2018 per la diagnosi di malnutrizione moderata o grave.

2.3.2 Questionario quali-quantitativo

Il questionario formulato ad hoc per i pazienti affetti da patologia epatica e complicanza dell'EPS è uno strumento che è servito per l'anamnesi alimentare dettagliata con valutazione degli introiti quali-quantitativi e ritmi di assunzione dei pasti. La compilazione è avvenuta mediante collaborazione col personale di reparto durante il ricovero (T0), al superamento della fase acuta dell'episodio di EPS con miglioramento dello stato soporoso, o in occasione del follow up ambulatoriale (T1). È strutturato in una prima parte con domande che indagano le condizioni di vita del paziente, se vive da solo, in famiglia o in istituto e chi prepara i pasti, per comprendere come possono incidere i diversi aspetti sull'efficacia dell'intervento nutrizionale che si vuole impostare e chi è opportuno coinvolgere per migliorare l'aderenza alle indicazioni.

Si indagano poi l'abitudine al fumo e potus nella sezione delle bevande; aspetti della funzionalità masticatoria e deglutitoria, che possono essere implicati nella riduzione degli apporti; appetito e digestione, spesso compromessi nella patologia epatica allo stadio avanzato; alvo, la cui irregolarità è uno dei fattori precipitanti l'EPS, la diuresi, allergie e intolleranze; assunzione di farmaci di interesse nutrizionale specifici per la patologia come diuretici e lassativi, integratori (ONS e BCAA in particolare come integrazione raccomandata dalle Linee Guida); ritmo sonno-veglia, frequentemente alterato nell'encefalopatia epatica, e attività fisica differenziata tra nessuna, non strutturata e strutturata, importante nella valutazione dell'autonomia e fragilità di questi pazienti. Le domande sui pasti riguardano il numero (3 pasti principali: colazione, pranzo

e cena, più 3 spuntini con particolare attenzione allo spuntino dopo cena raccomandato dalle Linee Guida per ridurre il digiuno notturno e limitare il catabolismo proteico) e con quale frequenza vengono assunti (sempre, qualche volta, mai). Seguono domande sull'assunzione di latte e derivati, pane e prodotti da forno sia dolci che salati, zucchero, marmellata e creme spalmabili. La quantità degli alimenti viene indicata con porzioni come n° di fette, pacchetti o vasetti, o mediante misure casalinghe come cucchiaini, cucchiari, tazze, bicchieri; la frequenza è indicata come consumo al giorno o alla settimana. Segue un'ampia sezione del questionario con immagini tratte dall'Atlante Fotografico delle Porzioni degli Alimenti dell'Istituto Scotti Bassani che illustrano le più comuni pietanze consumate tra primi piatti, secondi, contorni, frutta, rappresentate in tre porzioni di differente grammatura, nota all'esaminatore ma non all'intervistato per non influenzare l'indicazione della quantità usualmente consumata. Sono stati inclusi nella lista delle pietanze tutti i gruppi alimentari per un'anamnesi esaustiva, per i cereali è presente anche l'opzione integrale, per tutte le porzioni è chiesta la frequenza al giorno o alla settimana. Nell'ultima sezione si chiede di indicare il consumo di frutta a guscio, bevande (acqua, bibite zuccherate, thè, caffè, alcolici, superalcolici e aperitivi al pasto e fuori pasto), oli e grassi da condimento, dolci, piatti pronti, cibi in scatola, pizza e modalità di cottura come la frittura. A completamento del questionario è stato previsto uno schema per la raccolta della Recall 24h, di cui si spiegano le caratteristiche e modalità di somministrazione nel paragrafo successivo. La progettazione del questionario cartaceo con immagini è stata effettuata prevedendo quali potessero essere le criticità nel raccogliere un'anamnesi alimentare al letto di pazienti con vario grado di decadimento cognitivo, con recente episodio di EPS e persistenza dello stato soporoso (Allegato2).

2.3.3 Recall 24h e Diario alimentare

La Recall 24h è un metodo per stimare l'introito alimentare mediante un'intervista relativa all'assunzione di cibo e bevande nelle 24 ore precedenti. Viene utilizzata nella pratica clinica e l'accuratezza dipende dalla memoria, cooperazione e comunicabilità del soggetto e dall'abilità dell'intervistatore. L'intervista è di solito strutturata utilizzando delle specifiche domande, le "probing question", che aiutano l'intervistato a ricordare i vari cibi consumati e a completare la descrizione globale del consumo di un alimento o ricetta, permettendo un maggior dettaglio nell'intervista (per es. si può chiedere se è stato aggiunto olio o formaggio sulla pasta). La Recall 24h ha il vantaggio della rapidità di

esecuzione ed è poco influenzata dalle abitudini della persona intervistata perché viene focalizzato un preciso istante nel tempo. Inoltre il periodo di ricordo è breve e gli intervistati sono capaci di ricordare la maggior parte della loro assunzione di cibo e bevande. Lo svantaggio è l'elevata variabilità giornaliera dell'assunzione di alimenti e l'imprecisione del peso degli alimenti che raramente vengono pesati e le pietanze spesso non sono preparate dagli intervistati (158). In questo studio la Recall 24h è stata utilizzata a completamento del questionario quali-quantitativo in regime di ricovero T0 e in occasione del follow up ambulatoriale T1 per il confronto degli apporti tra i due strumenti di rilevazione e una maggiore completezza dei dati raccolti.

Il diario alimentare è uno strumento che permette al dietista la valutazione e il monitoraggio degli apporti nutrizionali del paziente. La sua compilazione richiede la registrazione di tutti gli alimenti e bevande assunti quotidianamente in un dato periodo di tempo, preferibilmente è richiesta una compilazione da tre a sette giorni, di cui uno festivo. È fondamentale che il paziente compili il diario non appena consumato il pasto, in modo che riporti tutte le informazioni in modo quanto più sincero ed accurato possibile, al fine di consentire al dietista una quanto più precisa stima degli introiti e l'individuazione di eventuali incongruenze rispetto ai fabbisogni stimati. Per questo, è necessario che siano annotati tutti gli alimenti (compresi spuntini, caramelle ecc.), le bevande e anche i condimenti utilizzati (olio, parmigiano, zucchero...), specificando la quantità precisa in grammi o millilitri, anche quando utilizzati all'interno della preparazione di pietanze. È importante indicare se gli alimenti si sono pesati a crudo o a cotto e anche se si è avanzata una parte della dose inizialmente preparata. Per i pasti fuori casa, è opportuno stimare visivamente la quantità dei piatti, confrontandola con i volumi di alimenti solitamente consumati oppure con misure casalinghe (cucchiai, piatti, bicchieri...). Nel caso di preparazioni casalinghe composte da più porzioni, è richiesta la trascrizione di tutti gli ingredienti utilizzati con le relative dosi. Gli alimenti devono essere descritti in maniera più precisa possibile (ad esempio, specificando latte scremato anziché solo latte), riportando anche il metodo di cottura utilizzato (bollitura, lessatura, frittura...) ed eventualmente la marca di prodotti confezionati (159). Il diario alimentare è stato utilizzato a completamento del questionario quali-quantitativo durante i giorni di degenza in reparto per monitorare l'assunzione di alimenti al superamento della fase acuta dell'EPS. È stato compilato rilevando le pietanze effettivamente consumate e può essere

utilizzato dagli operatori di reparto, al ritiro dei vassoi dei pasti, o compilato dal paziente segnando sul modulo prestampato le porzioni delle pietanze. Il calcolo degli apporti è stato elaborato confrontando il diario compilato con il menù giornaliero del vitto ospedaliero in base al codice dieta prescritta al paziente (Allegato 3).

2.3.4 Software Mètadieta®

I dati dell'anamnesi alimentare dettagliata raccolta con il questionario qualitativo e di frequenza di assunzione degli alimenti, Recall 24h e diario alimentare sono stati analizzati con il software Mètadieta® (versione demo 4.5) che consente un calcolo degli apporti alimentari medi nel periodo in questione, in termini di macronutrienti, micronutrienti e ripartizione calorica dei pasti all'interno della giornata. Per la determinazione della composizione nutrizionale di ogni singolo alimento, il software si avvale dei valori delle principali Banche Dati ufficiali (CREA, IEO, USDS, CIQUAL), dei valori descritti nelle etichette commerciali dei prodotti oppure, quando non disponibili, della media dei vari prodotti. I dati analizzati in corso di tale valutazione sono stati:

- Distribuzione calorica dei macronutrienti in % (proteine, lipidi, carboidrati disponibili)
- Apporto calorico totale e pro kg
- Proteine totali e pro kg, proteine animali, proteine vegetali
- Fibra totale

2.3.5 Analisi statistica

Le variabili continue sono state presentate attraverso media, deviazione standard, mediana e range interquartile. Le variabili categoriche sono state presentate utilizzando frequenze assolute e percentuali. La presenza di associazione tra variabili di tipo categorico è stata indagata utilizzando il test esatto di Fisher; per le variabili continue è stato utilizzato il test non parametrico di Mann-Whitney. Il confronto tra le variabili di interesse al tempo T0 e T1 è stato condotto utilizzando il test non parametrico di Wilcoxon. Valori di p-value inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi. Per l'analisi statistica sono stati usati il software Jamovi (The jamovi project, 2022; jamovi Version 2.3.18.0) e il software R (R Core Team 2022).

2.4 Procedimento

2.4.1 Raccolta dei dati anamnestici e clinici

In regime di ricovero presso il reparto di Gastroenterologia, al superamento della fase acuta dell'episodio di EPS, per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età, motivo del ricovero, se il ricovero era una riospedalizzazione, eziologia della malattia epatica (HCV correlata, esotossica, dismetabolica), se il paziente era portatore di TIPS, presenza di complicanze della cirrosi come ascite, insufficienza renale, HCC e comorbidità come il diabete. Queste informazioni hanno permesso un inquadramento delle caratteristiche del paziente per procedere ad un'adeguata valutazione nutrizionale.

Inoltre al T0 e T1 si sono raccolti alcuni dati per comprendere la progressione della malattia e dell'alterazione cognitiva, per capire quanto il paziente potesse rispondere adeguatamente alle domande poste tramite il questionario quali-quantitativo, Recall 24h e diario alimentare. Si sono raccolti i dati relativi a:

- Grado di EPS secondo i Criteri di West Haven (1), con classificazione minima, I, II, III, IV;
- Animal Naming Test (ANT): è un'analisi della fluidità semantica che consiste nel dire il maggior numero possibile di nomi di animali entro un minuto. È un questionario verbale per ottenere una rapida valutazione dei pazienti che hanno la cirrosi sia in un ambiente ambulatoriale che al letto del paziente, può essere eseguito anche da operatori non specializzati. Al paziente viene chiesto di pronunciare i nomi di quanti più animali possibile in 1 minuto e le risposte sono state registrate. Se il paziente si ferma prima di 1 minuto, gli viene chiesto di eventuali altri animali che vorrebbe aggiungere, se non parla per 15 secondi, gli viene dato un suggerimento (ad esempio, un leone è un animale, può nominare altri animali?). Le abilità cognitive richiedono una memoria adeguata e funzioni esecutive efficaci per cui ANT può essere utilizzato come test di prima linea per un paziente con cirrosi per la valutazione dell'EPS, il cutoff di 15 animali discrimina tra i pazienti con EPS e no (160). Il confronto tra i risultati al T0 e T1 ha permesso di comprendere la progressione del decadimento cognitivo e indagare l'opportunità, per questi pazienti, di coinvolgere maggiormente il caregiver nella gestione

dell'alimentazione, individuando le figure target per il counseling nutrizionale con finalità del miglioramento dell'aderenza.

- **Child Pugh Score:** la classificazione di Child-Turcotte-Pugh è uno score utilizzato per valutare la gravità delle epatopatie croniche, in particolar modo la cirrosi epatica. Si basa sulla valutazione di cinque parametri clinici, a ciascuno dei quali può essere assegnato un punteggio compreso tra 1 e 3. Combina tre parametri laboratoristici di funzionalità epatica (bilirubina, albumina e INR) con presenza/assenza di due parametri clinici (ascite, encefalopatia epatica) come illustrato in Tabella 2.1.

Tabella 2.1 Parametri di Child-Pugh

Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Bilirubina totale, $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Albumina sierica, g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Gradi I-II (trattabile)	Gradi III-IV (refrattaria)

Il punteggio ottenuto, che va da un minimo di 5 ad un massimo di 15 punti, permette di definire tre classi come illustrato in *Tabella 2.2*.

Tabella 2.2 Classi Child-Pugh e sopravvivenza

Punteggio	Classe	Sopravvivenza a un anno	Sopravvivenza a due anni
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

- **MELD:** (Model for End-stage Liver Disease) è un particolare sistema a punteggio che è stato proposto dalla Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA) per valutare la sopravvivenza dei pazienti con la cirrosi ed insufficienza epatica terminale. Trattandosi di un modello a regressione lineare che valuta i tre parametri di bilirubina, creatinina e INR, risulta migliore della classificazione di Child-Pugh in quanto è oggettivo, non presenta valori soglia e fornisce a ogni variabile un peso proporzionale (161). Il sistema

Child-Pugh e il MELD si completano a vicenda. Tanto più alto è il punteggio ottenuto, tanto più gravi sono le condizioni cliniche del paziente. La formula è complessa ma viene offerta la possibilità di eseguire il calcolo on-line. Permette di predire la mortalità a 3 mesi nei pazienti cirrotici (162).

- MELDNa: aggiunge al calcolo anche il valore di sodiemia, in modo da prendere in considerazione il rischio aggiuntivo di iponatriemia. Il confronto di tutti questi score tra T0 e T1 ha permesso una più accurata valutazione nutrizionale e l'impatto degli interventi dietetici in relazione al decorso della patologia.

2.4.2 Dati laboratoristici

Al momento della valutazione in regime di ricovero (T0) e al follow up (T1) programmato post degenza o in occasione di nuova ospedalizzazione sono stati raccolti i seguenti valori ematochimici: Globuli rossi (RBC), Globuli bianchi (WBC), Emoglobina (Hb), Piastrine (PLTs), INR, Ematocrito (HCT), PCR, Bilirubina, Albumina, Proteine Tot, Creatinina, Urea, Glucosio, Ammonio, Ferro, Sodio, Potassio, Cloro, Calcio. Si è posta particolare attenzione ai valori di Ammonio (18-72umol/L) correlati alla complicità dell'EPS, Albumina (32-46 g/L), Proteine Tot (66-88 g/L), Creatinina (59-104 umol/L) per la valutazione dello stato nutrizionale, Na (136-145 mmol/L), K (3,4-4,5 mmol/L).

2.4.3 Raccolta dei dati sui parametri antropometrici

Per tutti i pazienti sono stati raccolti i dati relativi ai seguenti parametri utili al fine della valutazione dello stato nutrizionale:

- Peso in kg: viene rilevato in reparto al T0 mediante poltrona bilancia digitale per i pazienti che possono essere mobilizzati non deambulanti o bilancia per sollevatore per i pazienti allettati. Al T1 in ambulatorio il rilevamento del peso viene effettuato con bilancia a pesi mobili, dopo procedura di taratura (bilancia in perfetto equilibrio allo zero). In caso di ritenzione idrica, si è proceduto a sottrarre una percentuale di peso in base alla gravità dell'ascite (lieve 5%, moderata 10%, grave 15%) e un ulteriore 5% in caso di edema bilaterale del piede (163). Si è tenuto conto, inoltre, di eventuali precedenti paracentesi evacuative nella stima del peso secco dei pazienti con ascite.

- Altezza in cm: viene rilevata con l'utilizzo dell'altimetro per i pazienti in grado di tenere la posizione eretta, per i pazienti allettati si utilizza la misurazione del Demispan, con la seguente procedura: letto reso piatto ed eliminato il cuscino; braccio del paziente disteso a livello delle spalle, col palmo rivolto verso l'alto; misurazione della distanza tra la radice del dito medio e l'incisura giugulare dello sterno (10). L'altezza viene calcolata con le seguenti formule: Uomini altezza (cm)= [demispan (cm)×1.35]+60,1 Donne altezza (cm)= [demispan (cm)×1.40]+57,8 (Bassey, 1986).

- BMI kg/m²: Il metodo maggiormente utilizzato per la valutazione nutrizionale rimane, per la sua semplicità, il Body Mass Index (BMI), corrispondente al rapporto tra il peso in kg e il quadrato dell'altezza in m. Tale parametro presenta cutoff ben definiti per la classificazione in fasce di peso anche patologiche, i cutoff sono costituiti da range numerici come illustrato in *Tabella 2.3*. D'altra parte, con la valutazione del BMI rimangono all'oscuro le percentuali di massa magra e massa grassa che compongono il peso corporeo, determinando l'impossibilità di definire la qualità di variazione del peso, sia in difetto che in eccesso. È poco attendibile con statura <150cm e >180cm. È un indice pondero-staturale che consente una prima valutazione obiettiva della malnutrizione per eccesso e per difetto (10).

Tabella 2.3 Valori di BMI

CLASSIFICAZIONE	BMI
Magrezza grave	<16
Magrezza moderata	16-16,9
Magrezza lieve	17-18,4
Sottopeso	<18,50
Normopeso	18,5-24,9
Sovrappeso	25-29,9
Obesità	>30
Obesità I grado	30-34,9
Obesità II grado	35-39,9
Obesità III grado	>40

- Circonferenza del polpaccio in cm: Rappresenta un indice delle riserve energetiche dell'organismo e della sua massa proteica ed è utilizzata principalmente come indicatore

prognostico nella malnutrizione per difetto. È stato dimostrato che la circonferenza del polpaccio predice le prestazioni e la sopravvivenza nelle persone anziane (punto di cut-off <31 cm) (164). Pertanto, la misura della circonferenza del polpaccio può essere utilizzata come indice diagnostico per i pazienti in contesti in cui non sono disponibili altri metodi diagnostici della massa muscolare. La circonferenza del polpaccio viene misurata col paziente supino facendo piegare il ginocchio ad angolo retto e misurando con un metro flessibile anelastico la circonferenza nel punto più largo del diametro del polpaccio (10).

- Circonferenza del braccio in cm: Rappresenta un indice delle riserve energetiche dell'organismo e della sua massa proteica. Per la misurazione si chiede al paziente di posizionarsi in stazione eretta e con gomito flesso di 90°. Il reperi per la misurazione è il punto medio di una linea che va dal margine laterale dell'acromion della scapola al margine inferiore dell'olecrano dell'ulna e va contrassegnato sulla superficie laterale del braccio. La misurazione viene effettuata a gomito esteso, con braccio rilassato, per i pazienti allettati si posiziona il busto a 90° (10).

Valori normali: Maschio 32 ± 5 Femmina 28 ± 6

Malnutrizione lieve: Maschio $\geq 20.1 < 22.8$ Femmina $\geq 18.6 < 20.9$

Malnutrizione media: Maschio $> 15.2 < 20.1$ Femmina $> 13.9 < 18.6$

Malnutrizione severa: Maschio ≤ 15.2 Femmina ≤ 13.9

2.4.4 Valutazione nutrizionale

- Diagnosi di malnutrizione secondo Criteri Glim 2018: per l'analisi dello stato nutrizionale sono stati utilizzati i criteri GLIM 2018, suddivisi in criteri fenotipici (calo di peso involontario, indice di massa corporea e ridotta massa muscolare) e criteri eziologici (riduzione negli introiti alimentari/malassorbimento e presenza di uno stato infiammatorio inteso come patologia acuta o cronica). Secondo i criteri GLIM per la diagnosi di malnutrizione devono essere presenti almeno un criterio fenotipico ed uno eziologico. Sulla base dei criteri fenotipici la malnutrizione può essere classificata di Stadio 1 (moderata) o Stadio 2 (severa) come illustrato in *Tabella 2.4* (165).

Tabella 2.4 Criteri Glim 2018 per la diagnosi di malnutrizione

Phenotypic and etiologic criteria for the diagnosis of malnutrition.

Phenotypic Criteria ^a			Etiologic Criteria ^b	
Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m ²)	Reduced muscle mass ^a	Reduced food intake or assimilation ^{b,c}	Inflammation ^{d-f}
>5% within past 6 months, or >10% beyond 6 months	<20 if < 70 years, or <22 if >70 years Asia: <18.5 if < 70 years, or <20 if >70 years	Reduced by validated body composition measuring techniques ^a	≤50% of ER > 1 week, or any reduction for >2 weeks, or any chronic GI condition that adversely impacts food assimilation or absorption ^{b,c}	Acute disease/injury ^{d,f} or chronic disease-related

Thresholds for severity grading of malnutrition into Stage 1 (Moderate) and Stage 2 (Severe) malnutrition.

	Phenotypic Criteria ^a		
	Weight loss (%)	Low body mass index (kg/m ²) ^b	Reduced muscle mass ^c
Stage 1/Moderate Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	5–10% within the past 6 mo, or 10–20% beyond 6 mo	<20 if < 70 yr, <22 if ≥ 70 yr	Mild to moderate deficit (per validated assessment methods – see below)
Stage 2/Severe Malnutrition (Requires 1 phenotypic criterion that meets this grade)	>10% within the past 6 mo, or >20% beyond 6 mo	<18.5 if < 70 yr, <20 if ≥ 70 yr	Severe deficit (per validated assessment methods – see below)

- Rischio Refeeding Syndrome secondo i Criteri NICE (2017): per i pazienti gravemente malnutriti si è valutato il rischio da rialimentazione secondo i seguenti criteri:

Il paziente presenta 1 o più delle seguenti condizioni:

- BMI inferiore a 16 kg/m²
- perdita di peso involontaria superiore al 15% negli ultimi 3-6 mesi
- assunzione nutrizionale scarsa o nulla per più di 10 giorni
- bassi livelli di potassio, fosfato o magnesio prima dell'alimentazione.

Oppure il paziente presenta 2 o più dei seguenti criteri:

- BMI inferiore a 18,5 kg/m²
- perdita di peso involontaria superiore al 10% negli ultimi 3-6 mesi
- assunzione nutrizionale scarsa o nulla per più di 5 giorni
- una storia di abuso di alcol o assunzione di farmaci tra cui insulina, chemioterapia, antiacidi o diuretici.

È stata posta attenzione al rischio di RS perché spesso poco valutato in pazienti che invece presentano grave malnutrizione, alterazioni elettrolitiche, squilibri dei liquidi con ascite ed edema e carenze di vitamine e di oligoelementi.

- **Sarcopenia:** Per valutare l'incidenza di sarcopenia nei pazienti, si è presa a riferimento la definizione operativa del 2018 EWGSOP2 (166) in cui la probabile sarcopenia è identificata dal Criterio 1, la bassa forza muscolare, la diagnosi è confermata dalla bassa quantità o qualità muscolare, la sarcopenia è considerata grave se è presente anche una scarsa performance fisica. I test utilizzati sono l'Handgrip Strength Test (HST), per la valutazione della forza degli arti superiori e il Chair Stand Test per la valutazione degli arti inferiori. L'HST viene eseguito con il paziente in posizione seduta, con la schiena appoggiata allo schienale, spalle addotte e ruotate in modo neutro, gomito flesso a 90°, avambraccio in posizione neutra e polso tra 0 e 30° di dorsiflessione, i pazienti allettati vengono posizionati con tronco sollevato a 30°. Al paziente viene richiesto di stringere con la massima forza possibile un dinamometro digitale che quantifica la forza in Kg ed il test è ripetuto, per entrambe le braccia, tre volte per lato, a distanza di 1 minuto, facendo la media. Valori <27 kg per i maschi e <16 kg per le femmine sono considerati cutoff per la sarcopenia. Il Chair Stand Test si misura con il numero di secondi che il soggetto impiega per alzarsi e sedersi sulla sedia 5 volte tenendo le braccia incrociate sul petto; cutoff per sarcopenia >15 secondi. Il Gait speed test viene effettuato chiedendo di percorrere una distanza di 4 metri alla propria andatura abituale e calcolando il tempo impiegato. La velocità $\leq 0,8$ m/s è considerata da EWGSOP2 come indicatore di grave sarcopenia. La risonanza magnetica per immagini (MRI) e la tomografia computerizzata (TC) sono considerate gold standard per la valutazione non invasiva della quantità/massa muscolare (167). Tuttavia, non essendo i dati relativi a queste metodiche disponibili per il campione di pazienti, ed essendo la metodica della BIA altamente influenzata dallo stato di idratazione alterato in pazienti cirrotici con ascite ed edemi, è stata utilizzata la circonferenza del braccio e del polpaccio correlata alla massa muscolare.

- **LIVER FRAILITY INDEX:** è un indice calcolato sui risultati di 3 test basati sulle prestazioni fisiche (l'Handgrip Strength Test (HST), Chair Stand Test e Balance Test), specificamente sviluppato nei pazienti con cirrosi per misurare oggettivamente la performance fisica, fattore determinante sugli esiti di salute. Questo indice migliora

l'accuratezza prognostica della valutazione clinica soggettiva nel predire la mortalità in lista d'attesa (168). Oltre i test HST e Chair Stand Test sopra descritti, viene eseguito il Balance Test, misurato come il numero di secondi che il soggetto può rimanere in equilibrio in 3 posizioni (SideBySide, piedi posti uno accanto all'altro, Semitandem, un piede posizionato più avanti e affiancato rispetto all'altro, e Tandem, un tallone che tocca la punta del piede controlaterale) per un massimo di 10 secondi per ciascuna posizione. Il calcolatore on line permette di classificare la fragilità in:

- 1) Robust definito come $LFI < 3.2$
- 2) Prefrail definito come LFI tra 3.2 e 4.4
- 3) Frail definito come $LFI \geq 4.5$ (168).

2.4.5 Valutazione dietetica

In seguito alla valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti, a partire dai dati antropometrici (peso, altezza, BMI), prendendo in considerazione anche eventuali variazioni ponderali nell'ultimo periodo e la presenza di malnutrizione e sarcopenia, si sono calcolati i fabbisogni nutrizionali in base alle raccomandazioni delle Linee Guida ESPEN 2020:

- per il fabbisogno energetico si è considerato adeguato un apporto di $30 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ nei pazienti con cirrosi compensata non malnutriti e $35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ in caso di malnutrizione;
- l'apporto proteico raccomandato è di $1.2 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ per i pazienti non sarcopenici e di $1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ in presenza di sarcopenia;
- non è raccomandato aumentare l'apporto energetico nei pazienti cirrotici in sovrappeso o obesi;
- nei pazienti con cirrosi avanzata dovrebbero essere prescritti a lungo termine integratori orali di BCAA ($0,25 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$);
- gli integratori nutrizionali orali (ONS) dovrebbero essere utilizzati quando gli obiettivi nutrizionali non possono essere raggiunti con la sola nutrizione orale;

- ai pazienti cirrotici che sono "intolleranti" alle proteine, è consigliato l'utilizzo di proteine vegetali e lattiero-casearie;
- un fabbisogno glucidico giornaliero totale pari al 45-60% delle kilocalorie totali e un fabbisogno di zuccheri semplici inferiore al 15% delle kilocalorie totali come stabilito dai Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana (LARN 2014) (169);
- un fabbisogno lipidico giornaliero pari al 20-35% delle kilocalorie totali, preferibilmente 25-30%;
- un fabbisogno di fibra giornaliero pari a 12,6-16,7 g ogni 1000 kcal;
- si è posta particolare attenzione alla suddivisione dei pasti nella giornata, soprattutto evidenziando l'assunzione degli spuntini tra i pasti principali e quello dopo cena, caldamente consigliato per minimizzare il digiuno notturno e il catabolismo proteico.

I fabbisogni ottenuti dagli standard comparativi sono stati confrontati con gli apporti calcolati con il software Mètadieta[®] delle anamnesi alimentari effettuate con il questionario quali-quantitativo, Recall 24h e diario alimentare per tutti i pazienti e in tutte le rilevazioni. Si sono evidenziate le criticità che potevano emergere in rapporto alla quantità e qualità nutrizionale delle abitudini alimentari deducibili dagli strumenti di rilevazione e a T1 l'attenzione è stata rivolta principalmente al confronto degli apporti e delle abitudini alimentari osservate con le prescrizioni nutrizionali fornite durante il ricovero, per comprendere le difficoltà nella gestione della dieta e cercando di individuare delle soluzioni concrete e attuabili nel quotidiano per consentire un miglioramento dell'aderenza.

2.5 Risultati

2.5.1 Presentazione della popolazione generale, dati anamnestici e clinici

Dall'analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione è emerso che dei 10 pazienti coinvolti 1 è di sesso femminile e 9 di sesso maschile, costituendo rispettivamente il 10% e il 90%. L'età media è di 66,3 anni (età minima: 57 anni; età massima: 86 anni). Il campione dello studio è composto da pazienti ricoverati presso l'U.O.C. di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova con diagnosi di EPS da febbraio a settembre 2023. Sono stati osservati i dati al tempo 0 (T0) relativi al ricovero e al tempo 1 (T1) in occasione del follow up programmato post degenza negli ambulatori specialistici dedicati o in riospedalizzazione per recidiva dell'episodio di EPS.

Il motivo del ricovero è per il 60% dei pazienti dovuto all'episodio di EPS con la concomitante valutazione trapianto nel 20% dei pazienti, nel 90% del campione si tratta di una riospedalizzazione, come ci si attendeva trattandosi di pazienti complessi con necessità di frequenti cure. Il dato del 50% dei pazienti in valutazione trapianto mette in evidenza la gravità della patologia epatica allo stadio avanzato.

L'eziologia della malattia epatica è da ricondursi nel 50% dei pazienti a causa dismetabolica o a componente mista dismetabolica ed esotossica, il restante 50% ad eziologia esotossica ed esotossica-HCV correlata. Nel 70% del campione con EPS è quindi presente l'eziologia esotossica alla base della cirrosi.

Il 30% dei soggetti sono portatori di TIPS, fattore implicato nello sviluppo dell'encefalopatia, 2 pazienti sono stati infatti sottoposti durante il ricovero a procedura di riduzione di TIPS per le recidive di EPS.

Tra le complicanze della cirrosi si è rilevata l'ascite nel 40% dei soggetti, con sintomi gastrointestinali riferiti dai pazienti come ingombro addominale, sazietà precoce, nausea ed iporessia, con riduzione degli apporti.. L'HCC è presente nel 20% e l'insufficienza renale nel 10%, mentre il diabete si è riscontrato in 6 pazienti su 10 come illustrato in *Figura 2.1*

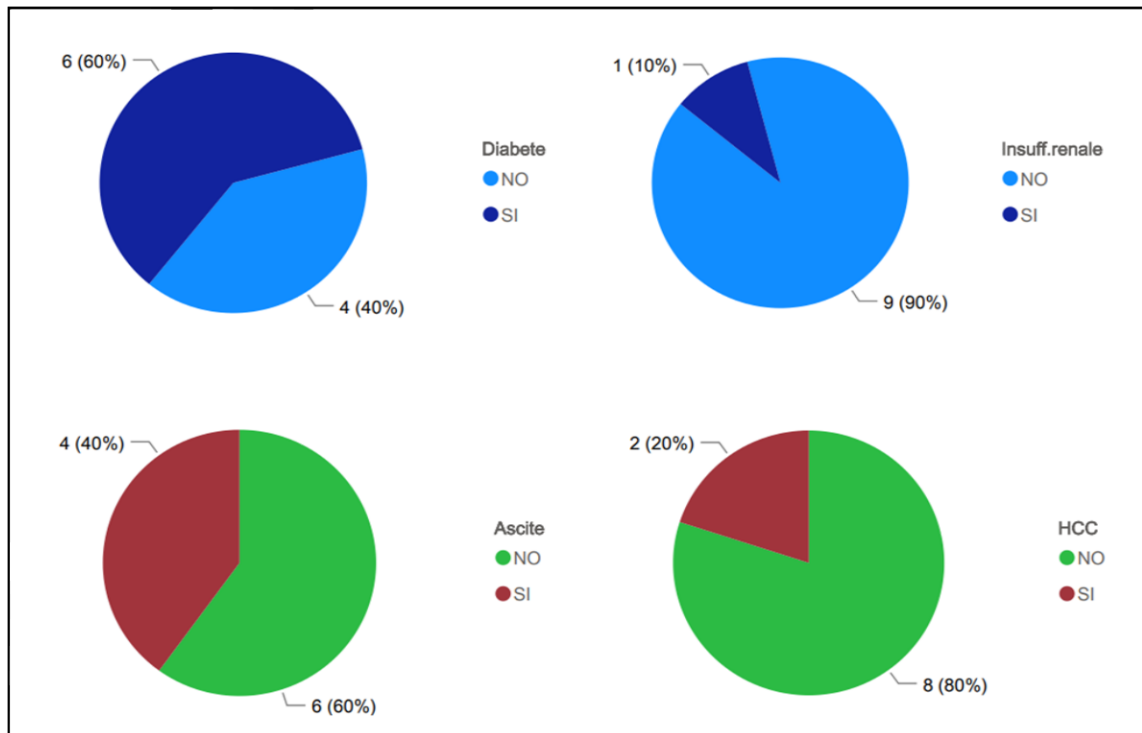


Figura 2.1 Complicanze della cirrosi nel campione di pazienti

Il 50% del campione ha un grado III di EPS secondo i criteri di West Haven, il 40% grado II e solo un paziente ha grado I, confermati al T1. Tutti pazienti hanno un punteggio <15 animali al minuto all'ANT data l'EPS conclamata, tra il T0 e T1 per 4 pazienti c'è stato un peggioramento del punteggio. Solo 1 paziente su 10 ha un Child Pugh Classe A, il 30% Classe B e il 60% Classe C, con peggioramento dello score per il 40% dei pazienti, miglioramento per il 30% e punteggio stabile per il restante 30%. In 2 pazienti su 10 c'è stato un incremento del punteggio MELD e MELDNa come evidenziato in *Tabella 2.5*. La mediana del MELD è 15 e 14 rispettivamente a T0 e T1 e MELDNa 16 in entrambe le osservazioni come da *Tabella 2.6*.

Tabella 2.5 Dati clinici relativi alla patologia epatica primaria e complicità dell'EPS

		PZ 1	PZ 2	PZ 3	PZ 4	PZ 5	PZ 6	PZ 7	PZ 8	PZ 9	PZ 10
GRADO EPS		II	III	II	III	I	II	III	III	II	III
ANT	T0	4	2	4	4	7	4	4	3	3	7
	T1	3	2	3	3	6	4	4	3	3	7
CHILD PUGH	T0	C10	C13	B8	C14	C12	A6	C10	C13	B8	B9
	T1	C12	C11	B9	C14	C11	B7	B8	C13	B8	C10
MELD	T0	13	19	15	19	11	10	15	18	13	16
	T1	13	12	15	19	17	10	11	18	11	21
MELD-Na	T0	19	20	15	27	11	10	16	25	13	16
	T1	17	12	15	25	22	10	11	25	11	21

Tabella 2.6 Punteggi MELD e MELD-Na a T0 e T1 (N=10)

	T	Mean	Median	IQR	Min-Max
ETA'		66.3 (± 7.7)	66.5	4.7	57-86
MELD	0	14.9 (± 3.2)	15	4.5	10-19
	1	14.7 (± 3.9)	14	6.5	10-21
MELD-Na	0	17.2 (± 5.6)	16	6.2	10-27
	1	16.9 (± 5.9)	16	10.5	10-25

Tabella 2.7 Caratteristiche del campione al baseline N = 10 N (%)

SESSO			
	F	1 (10%)	
	M	9 (90%)	
MOTIVO RICOVERO			
	EPISODIO EPS	4 (40%)	
	EPS+ VALUTAZIONE TRAPIANTO	2 (20%)	
	PERITONITE BATTERICA	1 (10%)	
	VALUTAZIONE TRAPIANTO	3 (30%)	
PORTATORE DI TIPS			
	NO	7 (70%)	
	SI	3 (30%)	
GRADO EPS			
	I	1 (10%)	
	II	4 (40%)	
	III	5 (50%)	
ANIMAL NAMING TEST (n°animali/min)		T0	T1
	2	1 (10%)	1 (10%)
	3	2 (20%)	5 (50%)
	4	5 (50%)	2 (20%)
	7	2 (20%)	2 (20%)
EZIOLOGIA MALATTIA EPATICA			
	DISMETABOLICA	3 (30%)	
	ESOTOSSICA	3 (30%)	
	ESOTOSSICA E DISMETABOLICA	2 (20%)	
	HCV-ESOTOSSICA	2 (20%)	
HCC			
	NO	8 (80%)	
	SI	2 (20%)	
ASCITE			
	NO	6 (60%)	
	SI	4 (40%)	
INSUFFICIENZA RENALE			
	NO	9 (90%)	
	SI	1 (10%)	
DIABETE			
	NO	4 (40%)	
	SI	6 (60%)	
RIOSPEDALIZZAZIONE			
	NO	1 (10%)	
	SI	9 (90%)	

2.5.2 Dati ematochimici

Per tutti i pazienti, al T0 e T1, sono stati raccolti alcuni parametri ematochimici con particolare attenzione a quelli di interesse nutrizionale: dal campione emerge un valore medio dell'albumina pari a 27,9 g/L e 27,3 g/L e proteine totali 65,1 g/L e 62 g/L che determinano ipoalbuminemia e ipoproteinemia in peggioramento al T1, dati che possono essere utili nella valutazione della malnutrizione per difetto e nel monitoraggio per verificare l'efficacia degli interventi nutrizionali. Tuttavia, si è tenuto conto della scarsa attendibilità di questi parametri nell'insufficienza epatica e con presenza di complicanze. Il valore di ammonio in media di 112umol/L a T0 e 102umol/L a T1 determina iperammoniemia come atteso in pazienti affetti da EPS. Si sono rilevati valori di glucosio in media al di sopra del range, 8,4mmol/L e 7,2mmol/L e valori di sodio al di sotto del range con valori di 133mmol/L e 135mmol/L.

Tabella 2.7 Parametri ematochimici (N=10)

	T	Mean	Median	IQR	Min-Max
WBC 10 ⁹ /L	0	4.8 (±2.4)	4.12	1.42	1.7-10.7
	1	5.3 (± 2.7)	4	4.75	2.5-9.6
RBC 10 ¹² /L	0	3.2 (±0.5)	3.3	0.55	2.4-3.7
	1	3.1 (±0.4)	2,9	0.45	2.6-3.6
Hb g/L	0	102 (±19.4)	104	25.5	76-142
	1	99.4 (±17.3)	91.5	20.5	82-139
PLTs 10 ⁹ /L	0	94.4 (±26)	99	35	53-127
	1	113 (±96)	81	87	29-354
INR	0	1.48 (±0.3)	1.5	0.37	1-1.9
	1	1.55 (±0.3)	1.4	0.53	1.2-2.2
HCT L/L	0	0.3 (±0.04)	0.3	0.07	0.2-0.34
	1	0.3 (±0.03)	0.3	0.05	0.3-0.3
PCR mg/L	0	22 (±16.4)	19.1	25.5	0.9-47.3
	1	21.5(±19.4)	16	30	1.1-58.4
BILIRUBINA umol/L	0	51.6 (±30)	50	41.4	20-101
	1	42.2(±26)	38	31	14-97.5
ALBUMINA g/L	0	27.9 (±5.8)	26	7.75	19-38
	1	27.3 (±4.4)	26.5	7.75	22-34
PROTEINE TOT g/L	0	65.1 (±5)	63.8	5.3	56-72
	1	62 (±7.8)	62.3	10.6	50-75
CREATININA umol/L	0	86 (±26)	80	29	49-134
	1	80 (±30)	74	22.5	53-148
UREA mmol/L	0	9.2 (±5.3)	7.7	4.3	3.2-22
	1	9.7 (±6.5)	7	4.7	3.9-26
GLUCOSIO mmol/L	0	8.4 (±3.4)	7.2	2.49	5.9-16
	1	7.2 (±3.7)	6.2	2.8	3.5-16
AMMONIO umol/L	0	112 (±77)	98.5	54.8	28-303
	1	102 (±73)	89.5	58.8	18-272
FERRO umol/L	0	18 (±11)	15.4	9.2	3.8-41.6
	1	16 (±10)	13	12.5	5.6-40.5
Na mmol/L	0	133 (±5.7)	136	9.25	125-140
	1	135 (±4.7)	136	6.75	128-141
K mmol/L	0	4.1 (±0.9)	4	0.65	2.9-5.8
	1	4.1 (±0.7)	3.8	0.5	3.4-5.6
Cl mmol/L	0	100 (±6.5)	99.5	7.5	90-112
	1	103 (±5.5)	102	8.2	97-113
Ca mmol/L	0	2.1 (±0.06)	2.1	0.03	2-2.2
	1	2.1 (±0.09)	2.1	0.15	2-2.2

2.5.3 Parametri antropometrici e test funzionali

La rilevazione del peso a T0 e T1 ha fornito un dato medio di 70,1 kg e 68,8 kg, il BMI medio è risultato di 23,4 e 23 (BMI minimo: 17,5; BMI massimo: 29,9 a T0; BMI minimo: 17; BMI massimo: 30,3 a T1). A T0 il 20% dei pazienti è risultato sottopeso, il 50% normopeso, il 30% sovrappeso. A T1 il 30% dei pazienti è risultato sottopeso, il 30% normopeso, il 30% sovrappeso e il 10% con obesità di I grado. La circonferenza braccio è in media di 23,3cm con mediana di 19cm, mentre la circonferenza polpaccio è in media 31,6cm con mediana 30cm. L'HST sul braccio dominante ha dato come valore medio della forza 16,4 kg a T0 e 17,3 kg a T1, solo il 20% dei pazienti ha avuto un risultato al di sopra del cutoff di 27 kg per la sarcopenia. Il 90% del campione ha avuto risultati insufficienti ai test di performance fisica Balance Test (SideBySide, SemiTandem e Tandem) e Gait Speed. Il Liver Frailty Index è in media 6,1 e 5,9, la totalità del campione rientra nella classificazione Prefrail e Frail di tale indice. I parametri di interesse sono riportati in *Tabella 2.8*.

Tabella 2.8 Parametri antropometrici, test funzionali e di performance fisica (N=10)

	T	Mean	Median	IQR	Min-Max
SCORE RFH-NPT	0	2.9 (±2.3)	3	2.7	0-7
	1	2.8 (±2.7)	2	3	0-7
PESO kg	0	70.1 (±15.4)	70.5	19.4	42-90
	1	68.8 (±16.6)	67	26.1	40-89
BMI kg/m ²	0	23.4 (±4.3)	23.8	6.8	17.5-29.9
	1	23 (±4.7)	22,9	8	17-30.3
CIRCONFERENZA BRACCIO cm	0	23.3 (±9.8)	19	18.5	13.2-37.4
CIRCONFERENZA POLPACCIO cm	0	31.6 (±4.5)	30	7	24.5-38.2
HANDGRIP DX KG	0	16.4 (±9.8)	13.7	16.2	4.7-31.3
	1	17.3 (±10)	16	17.8	6-33.3
HANDGRIP SX KG	0	15.3 (±8.9)	12	13.2	2.7-28
	1	16.9 (±9.6)	14	16.3	6.7-31.3
CHAIR STAND TEST (secondi)	0	9.1 (±14.9)	0	18	0-35
	1	11 (±14.4)	0	25	0-32
BALANCE TEST SIDEBYSIDE(secondi)	0	3 (±4.8)	0	7.5	0-10
	1	4 (±5.2)	0	10	0-10
SEMITANDEM (secondi)	0	3 (±4.8)	0	7.5	0-10
	1	4 (±5.2)	0	10	0-10
TANDEM (secondi)	0	2.7 (±4.4)	0	6	0-10
	1	3.6 (±4.7)	0	8.8	0-10
GAIT SPEED (m/sec)	0	0.42 (±0.7)	0	0.9	0-1.7
	1	0.57 (±0.7)	0	1.2	0-1.8
LIVER FRAILITY INDEX	0	6.1 (±1.05)	6.7	1.7	4.5-6.9
	1	5.9 (±1.2)	6.6	2.2	4.4-6.9

2.5.4 Valutazione nutrizionale

I risultati dello screening RFH-NPT hanno evidenziato un rischio di malnutrizione basso con punteggio 0 solo per 1 paziente su 10, rischio moderato per il 30% e rischio alto con score compreso tra 2 e 7 per il 60%. Il punteggio mediano è risultato pari a 3.

I pazienti con rischio moderato e alto sono stati valutati per la diagnosi di malnutrizione secondo i Criteri Glim 2018, ricercando la presenza di almeno un criterio fenotipico e uno eziologico con i seguenti risultati: nel campione prevale la malnutrizione grave per il 40%, moderata per il 30%, è invece assente nel 30% dei pazienti. Complessivamente il 70% dei soggetti presenta malnutrizione da moderata a grave.

La sarcopenia, secondo la definizione operativa del 2018 EWGSOP2, è grave per il 60% dei pazienti, in cui sono presenti tutti i tre criteri, moderata nel 20% e assente nel 20%. L'80% del campione risulta pertanto sarcopenico, come illustrato in *Figura 2.2*.



Figura 2.2 Percentuali di malnutrizione e sarcopenia nel campione di pazienti

Tra i pazienti gravemente malnutriti 3 sono risultati ad alto rischio di Refeeding Syndrome secondo i Criteri NICE 2017, in particolare per BMI <18,5kg/m², perdita di peso involontaria >10% negli ultimi 3-6 mesi ed in terapia con insulina e diuretici. I dati relativi alla valutazione nutrizionale sono riportati in *Tabella 2.9*.

Tabella 2.9 Percentuali dei pazienti affetti da malnutrizione, sarcopenia e rischio Sindrome da Rialimentazione N = 10 N (%)

DIAGNOSI MALNUTRIZIONE SECONDO CRITERI GLIM 2018		
ASSENTE		3 (30%)
GRAVE		4 (40%)
MODERATA		3 (30%)
SARCOPENIA		
GRAVE		6 (60%)
MODERATA		2 (20%)
NO		2 (20%)
RISCHIO REFEEDING SYNDROME SECONDO CRITERI NICE 2017		
BASSO		7 (70%)
ALTO		3 (30%)

Lo stato nutrizionale dei pazienti è stato messo in relazione con gli interventi nutrizionali impostati in regime di ricovero e il verificarsi delle recidive di EPS. In *Tabella 2.10* sono riportate le recidive che si sono presentate nel 50% del campione, con un solo episodio nel 40% dei pazienti e 3 episodi nel 10%. Il 50% dei pazienti ha avuto una prescrizione dietoterapica secondo Linee Guida con integrazione di ONS e BCAA, si è trattato di pazienti con malnutrizione grave e sarcopenia, il 30% dieta fisiologica e il 20% counseling nutrizionale con indicazioni dietetiche qualitative.

Tabella 2.10 Recidive di EPS e interventi nutrizionali effettuati N=10 (N%)

RECIDIVE EPS		
0		5 (50%)
1		4 (40%)
3		1 (10%)
RECIDIVE EPS		
No		5 (50%)
Sì		5 (50%)
INTERVENTO NUTRIZIONALE		
COUNSELING NUTRIZIONALE		2 (20%)
DIETA FISIOLÓGICA		3 (30%)
DIETOTERAPIA+ONS+BCAA		5 (50%)

2.5.5 Risultati questionario

Dai dati emersi dalla valutazione del questionario quali-quantitativo predisposto ad hoc per i pazienti, emerge che il 90% vive in famiglia con la moglie che prepara i pasti nell'80% dei casi, solo 1 paziente su 10 è istituzionalizzato. Non è presente disfagia, mentre il 50% del campione presenta limiti nella masticazione dovuti prevalentemente ad edentulia e cattivo stato della dentatura. La totalità del campione riferisce alvo stitico ed è in terapia con lassativi (lattulosio) per il trattamento dell'EPS. I diuretici sono assunti dal 90% dei pazienti, mentre nessuno assume integratori. Il ritmo sonno-veglia è alterato nell'80% del campione. Per quanto riguarda la frequenza di assunzione dei pasti, pranzo e cena sono consumati sempre da tutti i soggetti sia a T0 che a T1, la colazione sempre nel 90% dei casi. Gli spuntini risultano più irregolari e il 40% del campione li assume solo qualche volta. 5 pazienti su 10 non consumano lo spuntino serale consigliato dalle Linee Guida per i pazienti cirrotici, e in particolare con EPS. I risultati sono riassunti in *Tabella 2.11*.

Tabella 2.11 Abitudini di vita, sintomi gastrointestinali e ritmo di assunzione dei pasti

Con chi vive	Famiglia 9 (90%)	Istituto 1 (10%)	
Chi prepara i pasti	Marito 1 (10%)	Moglie 8 (80%)	Ristorazione collettiva 1 (10%)
Fumatore	Ex 6 (60%)	NO 2 (20%)	SI 2 (20%)
Potus	Ex 7 (70%)	NO 3 (30%)	
Appetito	Buono 2 (20%)	Normale 3 (30%)	Scarso 5 (50%)
Limiti masticazione	NO 5 (50%)	SI 5 (50%)	
Disfagia	NO 10 (100%)		
Digestione	Nausea 3 (30%)	Normale 7 (70%)	
Alvo	Stipsi 10 (100%)		
Diuresi	Normale 10 (100%)		
Allergie intolleranze	Farmaci 2 (20%)	NO 8 (80%)	
Ritmo sonno veglia	Irregolare 8 (80%)	Regolare 2 (20%)	
Attività fisica	Nessuna 5 (50%)	Non strutturata 5 (50%)	
Farmaci	Diuretici-Lassativi 9 (90%)	Lassativi 1 (10%)	
Integratori	NO 10 (100%)		
Colazione	Qualche volta 1 (10%)	Sempre 9 (90%)	
Spuntino mattina T0	Qualche volta 4 (40%)	Sempre 6 (60%)	
Spuntino mattina T1	Qualche volta 4 (40%)	Sempre 5 (50%)	Mai 1 (10%)
Pranzo		Sempre 10 (100%)	
Merenda T0	Qualche volta 4 (40%)	Sempre 6 (60%)	
Merenda T1	Qualche volta 3 (30%)	Sempre 6 (60%)	Mai 1 (10%)
Cena		Sempre 10 (100%)	
Spuntino dopo cena T0	Qualche volta 2 (20%)	Sempre 3 (30%)	Mai 5 (50%)
Spuntino dopo cena T1	Qualche volta 2 (20%)	Sempre 3 (30%)	Mai 5 (50%)

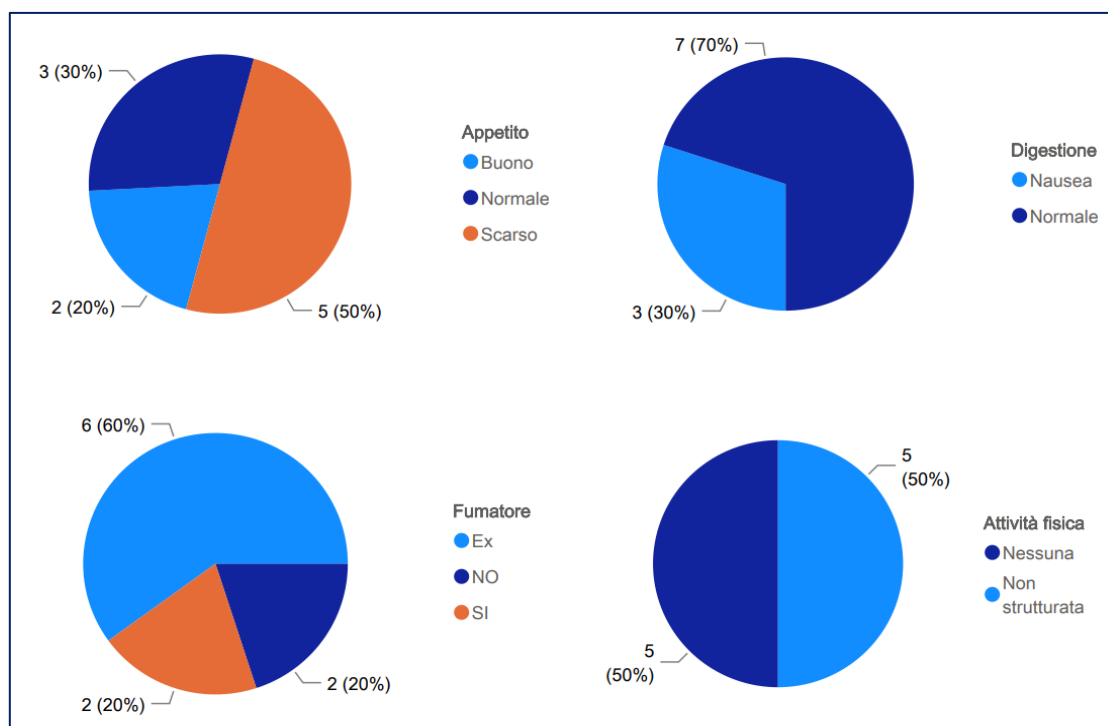


Figura 2.3 Sintomi gastrointestinal e abitudini dei pazienti

In *Figura 2.3* sono rappresentati i sintomi gastrointestinali e stili di vita. Il 50% dei pazienti riferisce scarso appetito con sazietà precoce e conseguente riduzione degli apporti, il 30% lamentano nausea. Il 60% dichiarano di essere ex fumatori e il 70% hanno una storia di abuso di alcol, in accordo con l’eziologia esotossica della cirrosi rilevata dall’anamnesi. Solo 5 pazienti su 10 sono in grado di effettuare passeggiate o attività fisiche non strutturate e di breve durata.

2.5.6 Valutazione dietetica

Dall’anamnesi alimentare effettuata con il questionario si sono calcolati gli apporti medi e le percentuali di soddisfacimento dei fabbisogni a T0 in base agli standard comparativi (*Tabella 2.12*). È emerso un intake energetico medio di 2050 kcal rispetto alle 2145 kcal raccomandate dalle Linee Guida con copertura in media del 95% dei fabbisogni, l’apporto energetico pro kg è risultato in media di 30 kcal rispetto a quello raccomandato di 32 kcal (tra 30 kcal e 35 kcal per i pazienti senza e con malnutrizione).

Il 40% dei pazienti non soddisfa il fabbisogno energetico.

L'apporto proteico medio è pari a 73 g di proteine contro i 92 g raccomandati con copertura media del 78% e solo il 10% del campione soddisfa il fabbisogno di questo nutriente. L'apporto di proteine pro kg è di 1 g rispetto a 1,38 g di media raccomandata (tra 1,2 g e 1,5 g). L'assunzione di proteine animali e vegetali si equivalgono in percentuale. L'intake di carboidrati è in media il 47% dell'energia totale, al limite inferiore dell'apporto raccomandato da LARN, mentre i lipidi costituiscono in media il 38% dell'energia assunta, al di sopra del 35% del limite superiore raccomandato. Le fibre sono in media 24,6 g e i LARN consigliano almeno 25 g/die anche con apporti inferiori alle 2000 kcal. I liquidi sono in media di 1,6 L, con restrizione per ascite nel 40% dei pazienti.

Tabella 2.12 Apporti nutrizionali rilevati con questionario a T0 (N=10)

	Mean	Median	SD	IQR	Min	Max
Apporto energetico medio da questionario kcal	2050	2023	492.6	823	1281	2770
Apporto energetico medio raccomandato da Linee Guida kcal	2145	2160	327.5	375	1470	2590
Copertura apporto energetico %	95	100	15.9	18.5	73	124
Apporto energetico medio/kg/die da questionario g	30	30.3	3.2	1.5	25.5	37.4
Apporto energetico medio /kg/die raccomandato da Linee Guida kcal	32	30	2.6	5	30	35
Copertura apporto energetico /kg/die %	95	100	15.9	18.5	73	124
Apporto proteico medio da questionario g	73	77	19	28	34	91
Apporto proteico medio raccomandato da Linee Guida g	92	94	13	10.5	63	111
Copertura apporto proteico %	78	83	16.6	26	54	101
Proteine animali g	34	36	9.7	7.5	14.6	52
Proteine vegetali g	36	29.6	12.8	20	19.5	55
Apporto proteico medio/kg/die da questionario g	1	1.1	0.15	0.2	0.8	1.3
Apporto proteico medio /kg/die raccomandato da Linee Guida g	1.38	1.5	0.16	0.3	1.2	1.5
Copertura apporto proteico /kg/die %	78	83	16.5	27	54	100
Apporto glucidico medio da questionario %	47	47	5.3	8	38	53
Apporto lipidico medio da questionario %	38	37.6	4.6	7.9	33	45
Apporto di fibre medio da questionario g	24.6	20.6	10.7	11.5	9.2	47
Apporto liquidi L	1.6	1.7	0.6	0.9	0.5	2.5

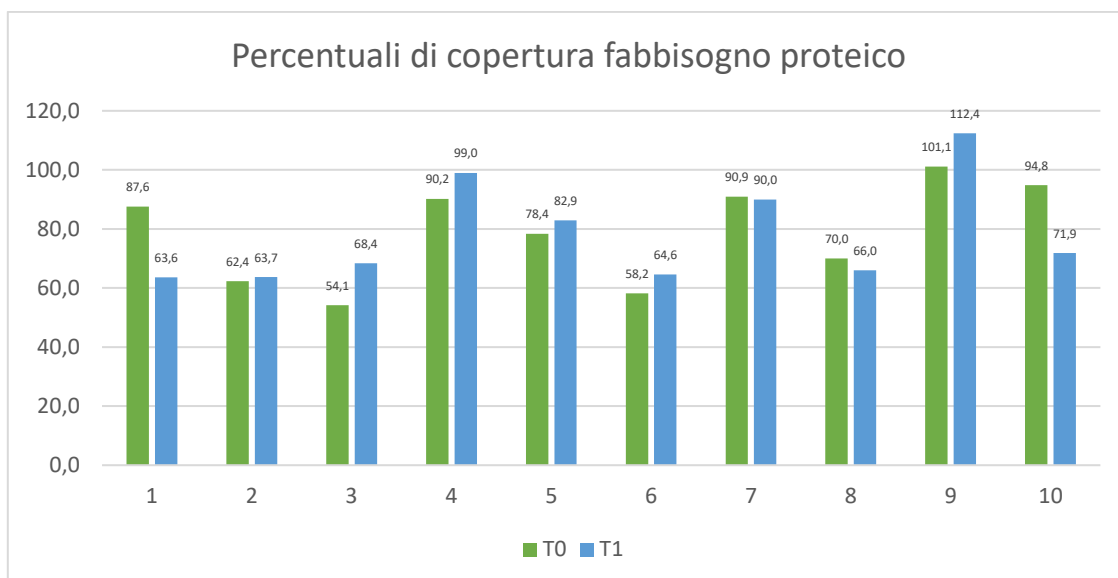


Figura 2.4 Percentuali di copertura del fabbisogno proteico secondo standard comparativi Linee Guida ESPEN 2020.

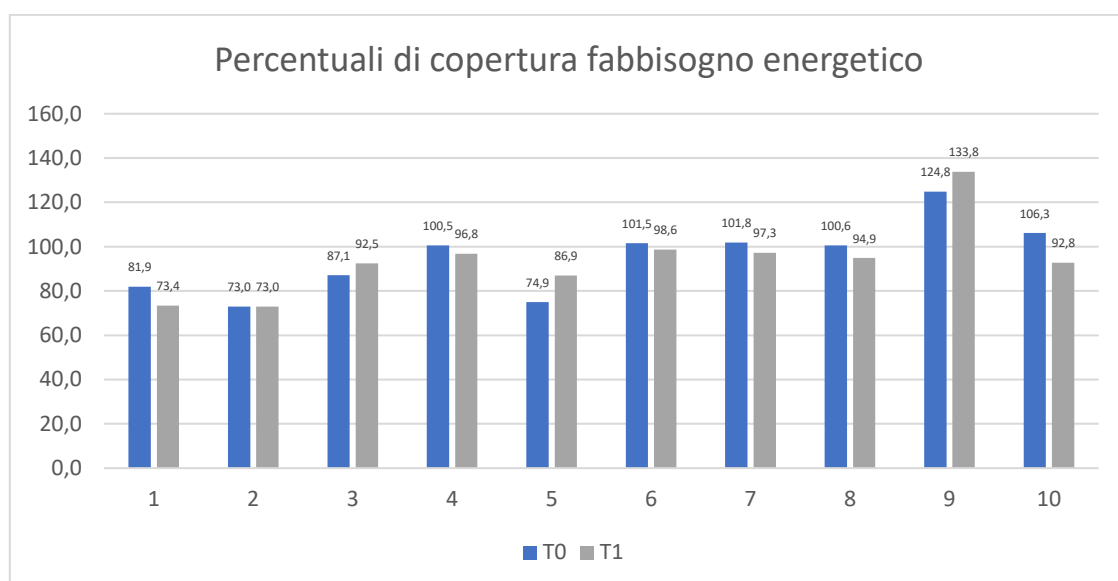


Figura 2.5 Percentuali di copertura del fabbisogno energetico secondo standard comparativi Linee Guida ESPEN 2020.

In *Figura 2.4 e 2.5* sono rappresentate le percentuali di copertura dei fabbisogni energetici e proteici al T0 e T1 emerse dalla valutazione dietetica del questionario.

Tabella 2.13 Apporti rilevati con Recall 24h e diario alimentare al ricovero (N=10).

Apporto energetico Diario/ Recall 24h Kcal	2123	2148	391	405	1350	2663
Copertura apporto energetico da diario/Recall 24h%	99	101	15.6	19.5	69	117
Apporto proteico Diario/ Recall 24h g	90.7	84	18	17.7	61	126
Copertura apporto proteico Diario/Recall 24h %	99	100	18.6	25	73	127
Apporto glucidico Diario/ Recall 24h %	48.5	49	3.6	2.7	40	52
Apporto lipidico Diario/ Recall 24h %	34.6	34	2.9	3	32	40
Apporto di fibre Diario/ Recall 24h g	22	20	6.7	4.7	13	38

Nella rilevazione della Recall 24h o diario in regime di ricovero (*Tabella 2.13*), i fabbisogni sono risultati soddisfatti in media sia per l'apporto energetico che proteico, anche le percentuali di carboidrati e lipidi rispettano gli standard comparativi. È stata rilevata in reparto la somministrazione di ONS nel 50% del campione per la copertura dei fabbisogni. L'apporto di fibre medio di 22 g rimane insufficiente anche nella rilevazione con diario e Recall 24h. Dall'analisi del diario alimentare con grafica a porzioni somministrato in regime di degenza è emerso, infatti, che i pazienti consumano prevalentemente il primo e secondo piatto escludendo il contorno vegetale. Anche l'assunzione di frutta è limitato a qualche preparazione tipo purea facilmente edibile con basso apporto di fibre.

Il confronto tra gli apporti di macronutrienti rilevati da questionario al T0 e T1 (*Tabella 2.13*) ha evidenziato in media un regime alimentare normoglicidico nel 60% e 70% dei pazienti rispettivamente, il resto del campione ha un basso apporto in carboidrati. A T0 il 60% ha un'alimentazione iperlipidica, mentre a T1 i soggetti con regime iperlipidico e normolipidico si equivalgono.

Il dato sull'apporto di fibre mette in luce la scarsa assunzione nell'80% dei casi a T0 e 70% a T1 in base al questionario sulle abitudini alimentari a domicilio, dato ancora peggiore nella rilevazione del diario alimentare con insufficiente apporto nel 90% e nella totalità del campione nei due tempi rispettivamente.

Solo il 30% dei pazienti assume l'integrazione con BCAA al T0 in regime di ricovero, nonostante la dietoterapia secondo Linee Guida con l'aggiunta di ONS e BCAA

sia stata prescritta al 50% del campione. La percentuale di assunzione di BCAA scende al 10% a T1.

Per quanto riguarda gli ONS prescritti durante la degenza al 50% del campione in associazione alla dietoterapia e BCAA, sono stati assunti da tutti i pazienti con discreto gradimento soprattutto nella formulazione cremosa, tuttavia sono stati sospesi alla dimissione nella totalità dei casi, senza raggiungere i fabbisogni nutrizionali adeguati con alimenti naturali.

Tabella 2.13 Apporti di macronutrienti e supplementi a confronto tra T0 e T1

Apporto glucidico da questionario raccomandato da LARN 45%-60%	T0 T1	ipoglicidico 4 (40%) ipoglicidico 3 (30%)	normoglicidico 6 (60%) normoglicidico 7 (70%)	
Apporto lipidico da questionario raccomandato da LARN 20%-35%	T0 T1	iperlipidico 6 (60%) iperlipidico 5 (50%)	normolipidico 4 (40%) normolipidico 5 (50%)	
Apporto di fibre medio consigliato da LARN (tra 12,6 e 16,7g/1000kcal)	T0 T1	adeguato 1 (10%) adeguato 2 (20%)	elevato 1 (10%) elevato 1 (10%)	insufficiente 8(80%) insufficiente 7(70%)
ASSUNZIONE di BCAA	T0 T1	No 7 (70%) No 9 (90%)	Si 3 (30%) Si 1 (10%)	
ASSUNZIONE di ONS	T0 T1	No 5 (50%) No 10 (100%)	Si 5 (50%)	
Apporto glucidico da diario raccomandato da LARN 45%-60%	T0 T1	ipoglicidico 1 (10%) ipoglicidico 2 (20%)	normoglicidico 9 (90%) normoglicidico 7 (70%)	iperipoglicidico 1 (10%)
Apporto lipidico da diario raccomandato da LARN 20%-35%	T0 T1	iperlipidico 3 (30%) iperlipidico 6 (60%)	normolipidico 7 (70%) normolipidico 4 (40%)	
Apporto di fibre medio da diario consigliato da LARN g (tra 12,6 e 16,7)	T0 T1	adeguato 1 (10%)	insufficiente 9 (90%) insufficiente 10 (100%)	

Nel confronto degli apporti tra T0 e T1 sia nella rilevazione con anamnesi alimentare con questionario che con Recall 24h e diario, si evidenzia una leggera riduzione sia dell'intake energetico che proteico, più evidente nella rilevazione del diario e Recall 24h, tuttavia la differenza non raggiunge la significatività per la numerosità esigua del campione (*Tabella 2.14*). È possibile da questi dati fare una considerazione sull'outcome del miglioramento dello stato nutrizionale: data l'insufficiente copertura del fabbisogno energetico (in media del 95% ma al di sotto dell'80% per 4 pazienti su 10) e del fabbisogno proteico (in media del 78% con il 90% del campione che non soddisfa gli standard comparativi), una diminuzione degli apporti rilevati a T1 sia in termini calorici che proteici, seppur non

significativa, mette in evidenza l'inefficacia degli interventi nutrizionali messi in atto soprattutto per la scarsa aderenza dei pazienti alle indicazioni di maggior copertura dei fabbisogni. In particolare i pazienti con malnutrizione grave, patologia epatica avanzata e maggiori complicanze, a cui è stato prescritto l'intervento nutrizionale secondo Linee Guida con integrazione di ONS e BCAA, non hanno soddisfatto a T1 i fabbisogni nutrizionali e sospeso l'assunzione delle integrazioni senza miglioramento dello stato nutrizionale.

Tabella 2.14 Confronto degli apporti energetici e proteici tra T0 e T1 (N=10).

	T	Media	SD	Mediana	p-value (Wilcoxon test)
Apporto energetico medio da questionario kcal	0 1	2050 1995	492 546	2023 2012	0.375
Apporto energetico medio/kg/die da questionario g	0 1	30.1 29.8	3.2 4.2	30 29	0.770
Apporto proteico medio da questionario g	0 1	73 71	19 21	77 65	0.834
Apporto proteico medio/kg/die da questionario g	0 1	1 1	0.15 0.15	1.09 1.02	0.767
Apporto energetico Diario/ Recall 24h Kcal	0 1	2123 2030	391 488	2148 2093	0.625
Apporto proteico Diario/ Recall 24h g	0 1	90.7 81	18.5 23	84 79	0.406

Nei grafici di seguito riportati (*Figura 2.4*) si possono evidenziare le mediane degli apporti energetici e proteici con andamento verso il basso, la variabilità all'interno del campione e la ridotta numerosità rende i box ampi tra di loro e non permette di affermare che la differenza non sia dovuta al caso. Pur non essendoci significatività, si può evidenziare l'andamento in diminuzione della mediana per la non aderenza alle raccomandazioni di un'adeguata assunzione.

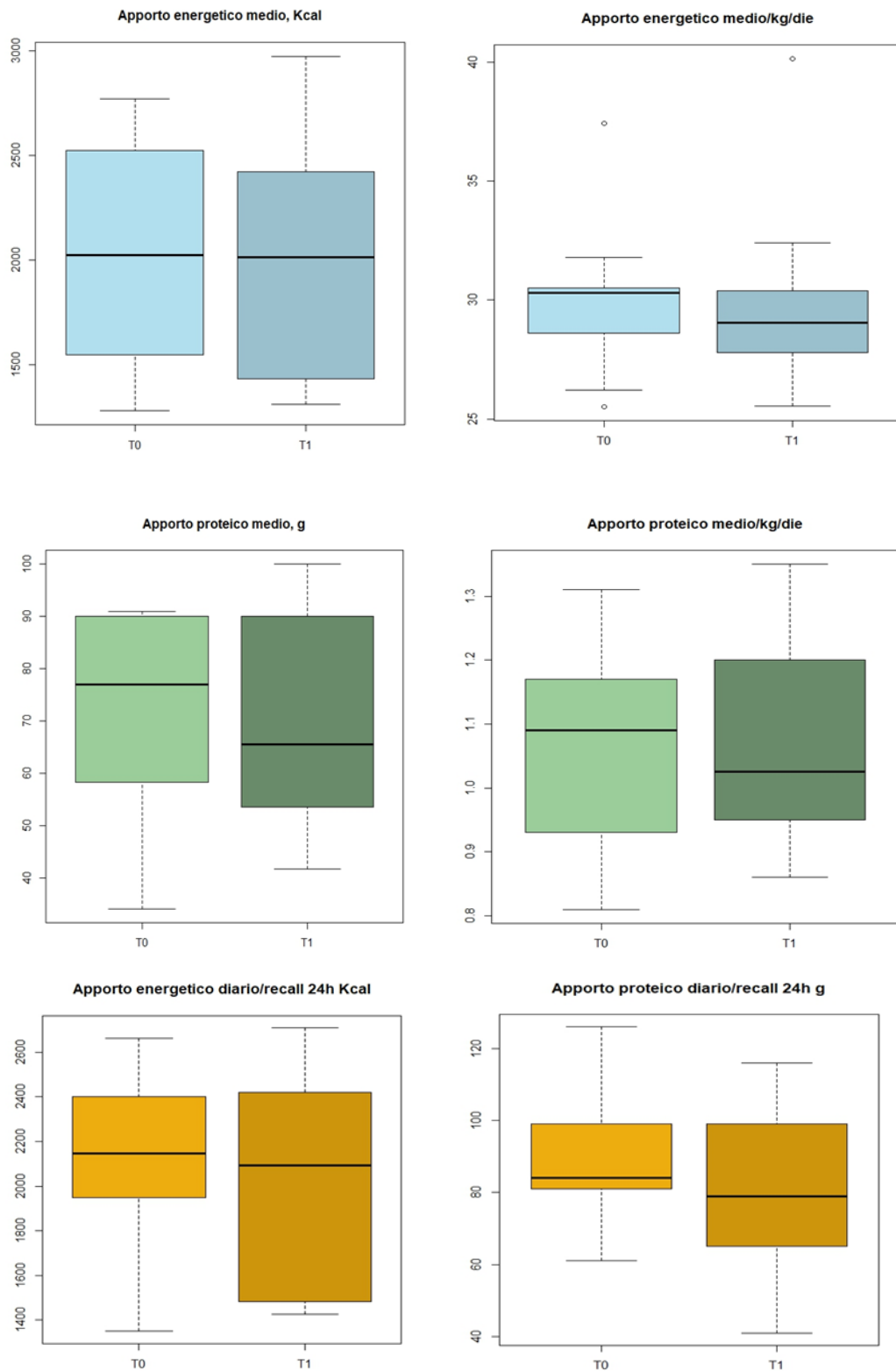


Figura 2.4 Boxplot con confronto tra T0 e T1 degli apporti energetici e proteici totali e pro kg rilevati con questionario e Recall 24h/diario.

2.5.7 Correlazioni

È necessario mettere in evidenza alcune criticità dello studio per l'interpretazione dei risultati, prima tra tutte la dimensione ridotta della popolazione presa in esame. Ciò ha fatto sì che i dati non acquisissero una significatività che si sarebbe potuta osservare nel caso in cui il numero dei partecipanti fosse stato maggiore. Inoltre, il tempo di osservazione limitato all'arco temporale di otto mesi, non è stato sufficiente alla rilevazione delle recidive dell'EPS episodica con frequenza >6 mesi, pertanto i pazienti osservati più di recente al T0 non è stato possibile seguirli nel decorso della patologia e verificare gli outcome considerati. Tuttavia sono emerse alcune tendenze indicative che possono fornire uno spunto di approfondimento.

In *Tabella 2.15* sono riportate le variabili della valutazione nutrizionale, malnutrizione e sarcopenia, e l'assunzione di integrazione con ONS e BCAA in relazione

Tabella 2.15 Correlazione tra malnutrizione, sarcopenia e assunzione di integratori e la recidiva di EPS

	Si N = 5 (50%)	No N = 5 (50%)	Total N = 10 (100%)	p-value
DIAGNOSI MALNUTRIZIONE SECONDO CRITERI GLIM				0.57
ASSENTE	1 (20%)	2 (40%)	3 (30%)	
GRAVE	3 (60%)	1 (20%)	4 (40%)	
MODERATA	1 (20%)	2 (40%)	3 (30%)	
Malnutrizione				>0.99
Si	4 (80%)	3 (60%)	7 (70%)	
No	1 (20%)	2 (40%)	3 (30%)	
Sarcopenia				>0.99
Si	4 (80%)	4 (80%)	8 (80%)	
No	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)	
SARCOPIENIA				>0.99
GRAVE	3 (60%)	3 (60%)	6 (60%)	
MODERATA	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)	
NO	1 (20%)	1 (20%)	2 (20%)	
ASSUNZIONE di BCAA				0.17
NO	2 (40%)	5 (100%)	7 (70.0%)	
SI	3 (60%)	0 (0%)	3 (30.0%)	
ASSUNZIONE di ONS				0.21
NO	1 (20%)	4 (80%)	5 (50.0%)	
SI	4 (80%)	1 (20%)	5 (50.0%)	

col verificarsi o meno della recidiva dell'EPS. Nel campione non si sono evidenziate differenze sostanziali rispetto alle variabili presentate tra i pazienti che hanno avuto o non hanno avuto la recidiva. La mancanza di correlazione positiva è da ricondurre alla scarsa numerosità del campione in esame e tempo di osservazione ristretto per la malnutrizione e sarcopenia, nel caso dell'integrazione con ONS E BCAA l'assenza di significatività è dovuta all'assunzione limitata al periodo di degenza e poi sospesa in dimissione con limitati effetti positivi a lungo termine sullo stato nutrizionale.

In Tabella 2.16, pur non essendoci un dato significativo, si può evidenziare il trend degli apporti, sottolineando l'apporto energetico e proteico, rilevato con l'anamnesi alimentare da questionario, più basso in caso di recidiva, ipotizzando un mancato soddisfacimento dei fabbisogni rispetto agli standard comparativi. Il trend andrebbe confermato con un campione più ampio di soggetti all'interno dello studio. Questa tendenza sembra invertita nella Recall 24h e diario dove la maggior copertura dei fabbisogni è avvenuta in ricovero con la supplementazione, successivamente sospesa alla dimissione.

Tabella 2.16 Correlazione tra apporti energetici e proteici medi e recidiva di EPS.

	Recidiva	N	Media	SD	Mediana	p-value (Mann-Whitney test)
Apporto energetico medio da questionario kcal	Sì	5	1838	542	1548	0.222
	No	5	2261	374	2040	
Apporto energetico medio/kg/die da questionario g	Sì	5	29	2	30	0.402
	No	5	31	4	30.4	
Apporto proteico medio da questionario g	Sì	5	67	22	71	0.346
	No	5	79	14	87	
Apporto proteico medio/kg/die da questionario g	Sì	5	1.05	0.2	1.08	0.690
	No	5	1.08	0.1	1.13	
Apporto energetico Diario/ Recall 24h Kcal	Sì	5	2162	492	2220	0.402
	No	5	2085	312	1950	
Apporto proteico Diario/ Recall 24h g	Sì	5	96	25	99	0.243
	No	5	85	7.4	81	

I risultati dell'analisi stratificata per intervento nutrizionale in Tabella 2.17 non evidenziano differenze tra la dietoterapia e dieta libera o counseling su malnutrizione e sarcopenia. Ciò è da ricondursi ad una scarsa compliance alle indicazioni fornite durante

il ricovero sia in termini di apporti energetici e proteici, sia per ciò che concerne la prescrizione dell'assunzione di ONS, sia per i BCAA che non vengono proseguiti a domicilio. Inoltre l'intervento dietoterapico è stato indirizzato ai pazienti con grave malnutrizione e più limitate possibilità di recupero dello stato nutrizionale.

Tabella 2.17 Correlazione tra diverse tipologie di intervento nutrizionale malnutrizione, sarcopenia e assunzione di integrazione.

	Dieta libera/counseling N = 5 (50%)	Intervento N = 5 (50%)	Total N = 10 (100%)	p-value
DIAGNOSI MALNUTRIZIONE SECONDO CRITERI GLIM				0.079
ASSENTE	3 (60%)	1 (20%)	4 (40%)	
GRAVE	0 (0%)	4 (80%)	4 (40%)	
MODERATA	2 (40%)	0 (0%)	2 (20%)	
Malnutrizione				0.52
Si	2 (40%)	4 (80%)	6 (60%)	
No	3 (60%)	1 (20%)	4 (40%)	
Sarcopenia				>0.99
Si	3 (60%)	4 (80%)	7 (70%)	
No	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)	
SARCOPENIA				0.52
GRAVE	2 (40%)	4 (80%)	6 (60%)	
MODERATA	1 (20%)	0 (0%)	1 (10%)	
NO	2 (40%)	1 (20%)	3 (30%)	
ASSUNZIONE di BCAA				>0.99
NO	5 (100%)	4 (80%)	9 (90%)	
SI	0 (0%)	1 (20%)	1 (10%)	
ASSUNZIONE di ONS				-
NO	5 (100%)	5 (100%)	10 (100%)	

In *Tabella 2.18* si evidenzia una correlazione positiva tra apporto energetico medio emerso dalla rilevazione con questionario quali-quantitativo e presenza di malnutrizione da moderata a grave.

Tabella 2.18 Correlazione tra apporto energetico medio e malnutrizione.

	N	Malnutrizione	Media	SD	Mediana	p-value (Mann-Whitney test)
Apporto energetico medio da questionario kcal	7	Si	1808	361	1941	0,017
	3	No	2614	135	2550	

Non ci sono state differenze significative negli apporti energetici e proteici rilevati sia con questionario che con diario tra i due gruppi tra chi ha ricevuto l'intervento dietoterapico e no, principalmente per scarsa aderenza alle indicazioni nutrizionali dei pazienti che hanno avuto la dietoterapia personalizzata. *Tabella 2.19*

Tabella 2.19 Correlazione tra apporti energetici e proteici e tipologie di intervento nutrizionale.

	Intervento	N	Media	SD	Mediana	p-value (Mann-Whitney test)
Apporto energetico medio da questionario kcal	Dieta/counseling Intervento	5	2265	474	2227	0.151
		5	1726	514	1433	
Apporto energetico medio/kg/die da questionario g	Dieta/counseling Intervento	5	31	5.1	29	0.690
		5	28.6	3	29	
Apporto proteico medio da questionario g	Dieta/counseling Intervento	5	76.6	17	69	0.295
		5	66.2	25	53	
Apporto proteico medio/kg/die da questionario g	Dieta/counseling Intervento	5	1.05	0.19	0.98	1.000
		5	1.08	0.13	1.07	
Apporto energetico Diario/ Recall 24h Kcal	Dieta/counseling Intervento	5	1961	526	2092	0.690
		5	2098	497	2130	
Apporto proteico Diario/ Recall 24h g	Dieta/counseling Intervento	5	73.4	27	70	0.310
		5	88.8	18	87	

2.6 Discussione

Dall'analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione è emerso che nel 90% del campione il ricovero preso in esame dall'osservazione è una riospedalizzazione, confermando il dato epidemiologico che vede la complicità dell'encefalopatia epatica nella cirrosi come quella che più frequentemente richiede cure e impiego di risorse (28). Il motivo del ricovero è per il 60% dei pazienti dovuto all'episodio di EPS con la concomitante valutazione trapianto nel 20% dei pazienti, il dato del 50% dei pazienti in lista per valutazione trapianto mette in evidenza la gravità della patologia epatica allo stadio terminale, condizione che richiede un'attenta valutazione nutrizionale iniziale e monitoraggio nel follow up da parte di personale specializzato, per ottimizzare lo stato nutrizionale nel periodo pre e perioperatorio.

L'eziologia della malattia epatica è da ricondursi nel 70% dei pazienti a causa dismetabolica o a componente mista dismetabolica ed esotossica, il restante 50% ad eziologia esotossica ed esotossica-HCV correlata. Nel 70% del campione con EPS è quindi presente l'eziologia esotossica alla base della cirrosi, con implicazioni sullo stato cognitivo da ricondursi in parte all'azione tossica dell'abuso di alcol, in parte dovute alla complicità dell'encefalopatia epatica (82), oltre all'impatto della pregressa dipendenza su malnutrizione energetico-proteica e carenza vitaminica.

Tra le complicanze della cirrosi si è rilevata l'ascite nel 40% dei soggetti: questa condizione influisce sullo stato nutrizionale con riduzione degli apporti per ingombro addominale, sazietà precoce, nausea ed iporessia. Il diabete si è riscontrato in 6 pazienti su 10, in trattamento con ipoglicemizzanti orali e insulina in percentuali equivalenti, con episodi di scompenso metabolico che sicuramente richiedono particolare attenzione nell'impostazione della dietoterapia, per evitare il peggioramento del quadro patologico.

Il 50% del campione dello studio ha un grado III di EPS secondo i criteri di West Haven, il 40% grado II e solo un paziente ha grado I, con evidente compromissione dello stato cognitivo in questi pazienti che riferiscono incapacità di lavorare, un tasso di disoccupazione più elevato, scarsa qualità della vita e del sonno/riposo, inidoneità alla guida, ridotta autonomia e la necessità di assistenza continua da parte delle famiglie e caregivers in accordo con i dati riportati in letteratura (7). Solo 1 paziente su 10 ha un Child Pugh Classe A, il 30% Classe B e il 60% Classe C, con peggioramento dello score per il 40% dei pazienti, miglioramento per il 30% e punteggio stabile per il restante 30%.

Associando anche il punteggio MELD e MELDNa emerge un quadro della patologia epatica grave per questi pazienti con aspettativa di vita ridotta che richiede interventi tempestivi e necessità di stretto monitoraggio.

Nel 90% dei pazienti si sono avuti risultati insufficienti ai test di performance fisica Balance Test (SideBySide, SemiTandem e Tandem) e Gait Speed e solo il 20% dei pazienti ha avuto un risultato al di sopra del cutoff di 27 kg per la sarcopenia all'HST. Inoltre il Liver Frailty Index è in media 6,1 e 5,9 all'osservazione a T0 e T1, la totalità del campione rientra nella classificazione Prefrail e Frail di tale indice, confermando l'impatto della patologia epatica cronica sulla performance fisica, fattore determinante sugli esiti di salute e prognostico nel predire la mortalità in questi soggetti (168).

Nella valutazione dello stato nutrizionale dei pazienti si è rivelato utile l'impiego dello strumento dello screening RFH-NPT, che ha evidenziato un rischio di malnutrizione basso con punteggio 0 solo per 1 paziente su 10, rischio moderato per il 30% e rischio alto con score compreso tra 2 e 7 per il 60%. La rapidità e facilità di somministrazione, anche da parte del personale di reparto non specializzato, permette di introdurre come pratica clinica di routine la rilevazione del rischio di malnutrizione in tutti i pazienti, per poter applicare tempestivamente gli interventi di correzione, sia in pazienti con malnutrizione in atto sia in pazienti che andranno incontro ad alterazioni dello stato nutrizionale per la patologia o l'ospedalizzazione.

I pazienti con rischio moderato e alto sono stati valutati per la diagnosi di malnutrizione secondo i Criteri Glim 2018 con risultati che vedono prevalere la malnutrizione grave per il 40%, moderata per il 30%, assente nel 30% dei pazienti.

Complessivamente il 70% dei soggetti presenta malnutrizione da moderata a grave, in accordo con i dati presenti in letteratura che riportano che la malnutrizione calorico-proteica di grado da moderato a severo, spesso sottodiagnosticata in questi pazienti, è approssimativamente del 75%, con perdita di massa muscolare e di riserve energetiche (33). Tra i pazienti gravemente malnutriti 3 sono risultati ad alto rischio di Refeeding Syndrome secondo i Criteri NICE 2017, dato che mette in luce le criticità nel gestire gli aspetti nutrizionali in questi pazienti con calo ponderale involontario, riduzione degli apporti per lo stato della malattia, utilizzo di farmaci come diuretici e terapia insulinica, che possono far precipitare un quadro già molto compromesso.

Comorbidità e complicanze rendono questi pazienti estremamente fragili con necessità di una presa in carico precoce anche dal punto di vista nutrizionale, partendo dall'osservazione nella pratica clinica che uno stato di malnutrizione si instaura molto velocemente e richiede tempi lunghi nella correzione, con frequenti insuccessi.

Un altro dato estremamente importante emerso dallo studio è la presenza, secondo la definizione operativa del 2018 EWGSOP2, di grave sarcopenia nel 60% dei pazienti, moderata nel 20% e assente nel restante 20%. L'80% del campione risulta pertanto sarcopenico, come riportato anche in letteratura, e la sarcopenia ha dimostrato di essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza nei pazienti con cirrosi (68).

Inoltre, la perdita di massa muscolare ha un impatto significativo sul rischio di sviluppare l'EPS (69). Quindi minimizzare il catabolismo proteico e favorire un mantenimento della massa muscolare con un'adeguata assunzione proteica in termini di qualità (valore biologico delle proteine) e distribuzione razionale nell'arco della giornata è uno dei target da perseguire nell'intervento nutrizionale da parte del dietista.

Dai dati emersi dalla valutazione del questionario quali-quantitativo predisposto ad hoc per i pazienti, emerge che il 90% vive in famiglia con la moglie che prepara i pasti nell'80% dei casi, solo 1 paziente su 10 è istituzionalizzato. È un dato importante perché individua a chi deve essere indirizzato il counseling nutrizionale, per migliorare l'aderenza alle indicazioni in relazione al decadimento cognitivo dei pazienti e loro incapacità a gestire gli aspetti nutrizionali. Il 50% del campione presenta limiti nella masticazione dovuti prevalentemente ad edentulia e cattivo stato della dentatura, altro aspetto che va considerato per individuare possibili soluzioni di tipo odontoiatrico o modifiche nella consistenza degli alimenti per facilitare l'assunzione adeguata. La totalità del campione riferisce alvo stitico ed è in terapia con lassativi (lattulosio) per il trattamento dell'EPS, le alterazioni dell'alvo vanno ricondotte agli stili di vita sedentari dei pazienti, regimi alimentari poco equilibrati e insufficiente assunzione di fibre, tutti aspetti che possono essere migliorati con interventi nutrizionali strutturati e più personalizzati. I diuretici sono assunti dal 90% dei pazienti, mentre nessuno assume integratori. Il ritmo sonno-veglia è alterato nell'80% del campione, in accordo con i dati in letteratura (94-96). Per quanto riguarda la frequenza di assunzione dei pasti principali, sono consumati sempre da tutti i soggetti mentre gli spuntini risultano più irregolari. 5 pazienti su 10 non consumano lo spuntino serale consigliato dalle Linee Guida per i

pazienti cirrotici, e in particolare con EPS, per ridurre il periodo di digiuno notturno mal tollerato (143). L'aspetto del frazionamento dei pasti nella giornata è quello che maggiormente può beneficiare dell'intervento di un professionista come il dietista, perché è emerso che i pazienti non sono informati delle alterazioni metaboliche e intolleranza al digiuno della loro malattia epatica e, semplici strategie per ovviare a questa mancanza, dovrebbero essere una priorità. Per quanto riguarda i sintomi gastrointestinali e stili di vita, dal questionario è emerso che il 50% dei pazienti riferisce scarso appetito con sazietà precoce e conseguente riduzione degli apporti, il 30% lamentano nausea. Questi aspetti possono essere migliorati con il monitoraggio e risoluzione dell'iperammoniemia e suggerendo l'assunzione di pasti di ridotte dimensioni, alto valore nutrizionale e con maggior frequenza a copertura dei fabbisogni. Solo 5 pazienti su 10 sono in grado di effettuare passeggiate o attività fisiche non strutturate e di breve durata, altro obiettivo di intervento perché l'attività fisica è indispensabile nel preservare la mobilità, l'autonomia, nel migliorare il tono dell'umore e stimolare l'appetito, nonché agendo sulla sarcopenia e fragilità.

Dall'anamnesi alimentare effettuata con il questionario e il calcolo degli apporti medi e le percentuali di soddisfacimento dei fabbisogni a T0 è emersa una copertura in media del 95% dei fabbisogni raccomandati dalle Linee Guida con un apporto energetico pro kg in media di 30 kcal rispetto a quello raccomandato di 32 kcal (tra 30 kcal e 35 kcal per i pazienti senza e con malnutrizione). Il 40% dei pazienti non soddisfa il fabbisogno energetico. L'apporto proteico ha una copertura media del 78% e solo il 10% del campione soddisfa il fabbisogno di questo nutriente. Questo è il dato più rilevante dello studio per l'implicazione sulla sarcopenia, fragilità, catabolismo proteico e peggioramento dell'EPS, come riportato in letteratura dove è emerso che le diete a basso contenuto proteico non hanno alcun effetto benefico sull'EPS (65). L'apporto di proteine pro kg è di 1 g rispetto a 1,38 g di media raccomandata (tra 1,2 g e 1,5 g), l'assunzione di proteine animali e vegetali si equivalgono in percentuale e in questo caso l'intervento nutrizionale deve essere indirizzato ad una maggiore assunzione di fonti proteiche vegetali e lattiero casearie per ridurre il carico di aminoacidi aromatici. Le fibre sono in media 24,6 g e i LARN consigliano almeno 25 g/die anche con apporti inferiori alle 2000 kcal. Il 40% dei pazienti è in restrizione idrica per ascite. Tutti questi aspetti della valutazione dietetica sono i target principali dell'intervento nutrizionale da parte di un

dietista perché, agendo su un adeguato apporto energetico-proteico come da più recenti Linee Guida ESPEN 2020, si possono ottenere migliori outcome per questi pazienti complessi. Incrementare l'assunzione di fibre, seppur di secondaria importanza rispetto ai macronutrienti, può influenzare positivamente un quadro di disbiosi e alterazione dell'alvo, con incremento dell'ammoniemia, che è frequente nei pazienti come riportato anche in letteratura (60,61).

Anche sul bilancio idrico e strategie di riduzione dell'introito di liquidi nei pazienti con ascite è di fondamentale importanza la consulenza del dietista per evitare un peggioramento della complicità e la frequenza delle procedure di paracentesi evacuativa o di ospedalizzazione per scompenso ascitico.

Nella rilevazione della Recall 24h e diario in regime di ricovero, i fabbisogni sono risultati soddisfatti in media sia per l'apporto energetico che proteico, anche le percentuali di carboidrati e lipidi rispettano gli standard comparativi. Il dato rispecchia una maggiore attenzione ai fabbisogni nutrizionali del paziente in reparto e alla somministrazione di ONS nel 50% del campione per la copertura dei fabbisogni. L'apporto di fibre rimane insufficiente anche in degenza perché si tende a privilegiare l'assunzione energetica e proteica a discapito delle fibre, che possono dare sazietà precoce in questi pazienti e diminuiscono la densità calorica dei pasti. Dall'analisi del diario alimentare con grafica a porzioni somministrato in reparto è emerso, infatti, che i pazienti consumano prevalentemente il primo e secondo piatto escludendo il contorno vegetale. Anche l'assunzione di frutta è limitata a qualche preparazione tipo purea facilmente edibile con basso apporto di fibre. Per quanto riguarda l'obiettivo dell'educazione alimentare rivolta al paziente, che bisogna perseguire in ricovero facendo acquisire le abitudini da continuare al domicilio post degenza, dalla valutazione emerge la necessità di esortare a consumare interamente le pietanze servite a vassoio, educando al frazionamento dei pasti, corretto bilanciamento ed esortando ad assumere gli spuntini tra i pasti principali e quello serale come da raccomandazioni delle Linee Guida. È pertanto fondamentale il ruolo del dietista che attraverso il counseling può promuovere la motivazione al cambiamento e consolidare le modifiche apportate all'alimentazione.

Dallo studio del campione di pazienti è stato rilevato che le recidive si sono presentate nel 50% dei casi, con un solo episodio nel 40% dei pazienti e 3 episodi nel 10%. In

accordo con la letteratura che vede l'EPS associata ad alti tassi di mortalità, indipendentemente dalla gravità della malattia sottostante, con implicazioni fisiopatologiche e prognostiche indipendenti (26), tra i pazienti con recidive a pochi mesi dall'osservazione a T0 si è avuto un esito infausto, un paziente sottoposto a trapianto e uno in grave peggioramento dell'insufficienza epatica. Il 50% dei pazienti ha avuto una prescrizione dietoterapica secondo Linee Guida con un apporto energetico di $35 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ e un apporto proteico di $1.5 \text{ g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ con integrazione di ONS e BCAA ed indicazione a preferire proteine lattiero-casearie e vegetali. Si è trattato di pazienti con malnutrizione grave e sarcopenia, mentre per il 30% è stata impostata una dieta fisiologica come da dietetico ospedaliero e il 20% ha ricevuto il counseling nutrizionale con indicazioni dietetiche qualitative. Le recidive si sono verificate sia nel gruppo dei pazienti malnutriti che nel gruppo senza malnutrizione, con leggera maggiore incidenza nei soggetti malnutriti senza raggiungimento della significatività. Inoltre non si è raggiunta la significatività nel confronto tra i pazienti con e senza sarcopenia e regime dietetico personalizzato e no. Per l'interpretazione di questi risultati occorre mettere in evidenza alcune criticità sia relative allo studio che ai pazienti, prima tra tutte la dimensione ridotta della popolazione presa in esame. Ciò ha fatto sì che i dati non acquisissero una significatività che si sarebbe potuta osservare nel caso in cui il numero dei partecipanti fosse stato maggiore. Tuttavia sono emerse alcune tendenze indicative che possono fornire uno spunto di approfondimento. Inoltre, il tempo di osservazione limitato all'arco temporale di otto mesi, non è stato sufficiente alla rilevazione delle recidive dell'EPS episodica con frequenza >6 mesi, pertanto i pazienti valutati più di recente al T0 non è stato possibile seguirli nel decorso della patologia e verificare gli outcome considerati.

L'intervento nutrizionale messo in atto durante la degenza aveva come scopo il miglioramento dello stato nutrizionale e della sarcopenia, è stato indirizzato in particolare verso i pazienti con patologia epatica più avanzata con possibilità di miglioramento ridotte. Si deve tener conto anche del diverso impatto delle comorbidità sullo sviluppo degli episodi di EPS, per cui pazienti in buono stato nutrizionale e con moderata o assente sarcopenia sono andati incontro a recidiva, altri particolarmente "intolleranti" alle proteine animali hanno avuto episodi di scompenso con iperammoniemia e recidiva nonostante una maggiore compliance alle indicazioni nutrizionali specifiche per EPS. Ciò evidenzia la grande complessità della patologia e del management di questi pazienti. La

criticità legata ai pazienti è stata la scarsa aderenza alle indicazioni nutrizionali per coloro che hanno avuto la prescrizione della dietoterapia secondo standard comparativi delle Linee Guida ESPEN 2020, come emerso dalle rilevazioni al T1 del questionario e Recall 24h con diminuzione degli apporti energetici e proteici già inadeguati ai fabbisogni a T0. Inoltre è emerso che solo il 30% dei pazienti ha assunto l'integrazione con BCAA al T0 in regime di ricovero, nonostante siano stati prescritti al 50% del campione. La percentuale di assunzione di BCAA scende al 10% a T1 con motivazioni da ricondursi a scarsa palatabilità, effetti collaterali quali nausea e sazietà precoce, nonché elevato costo degli integratori. Inoltre i pazienti assumono terapie farmacologiche complesse per la patologia epatica e hanno riferito che l'integrazione con amminoacidi non è considerata di prioritaria importanza, spesso percepita come non terapeutica, pertanto rappresenta un altro ambito di intervento informativo da parte del dietista.

Per quanto riguarda gli ONS prescritti durante la degenza al 50% del campione in associazione alla dietoterapia e BCAA, sono stati assunti da tutti i pazienti con discreto gradimento soprattutto nella formulazione cremosa, tuttavia anche questa integrazione è stata sospesa alla dimissione nella totalità dei casi per il costo elevato non coperto dal SSN, senza raggiungere i fabbisogni nutrizionali adeguati con l'alimentazione. L'intervento nutrizionale in questo caso può mirare ad individuare alimenti naturali ad elevata densità energetico-proteica con costo più contenuto e buona palatabilità.

È possibile da questi dati emersi fare una considerazione sull'outcome del miglioramento dello stato nutrizionale: data l'insufficiente copertura del fabbisogno energetico (in media del 95% ma al di sotto dell'80% per 4 pazienti su 10) e del fabbisogno proteico (in media del 78% con il 90% del campione che non soddisfa gli standard comparativi), una diminuzione degli apporti rilevati a T1 sia in termini calorici che proteici, seppur non significativa, mette in evidenza l'inefficacia degli interventi nutrizionali messi in atto soprattutto nei pazienti con malnutrizione grave, patologia epatica avanzata e maggiori complicanze, che necessitano di interventi nutrizionali precoci, maggiormente personalizzati e un monitoraggio più attento.

2.7 Conclusioni

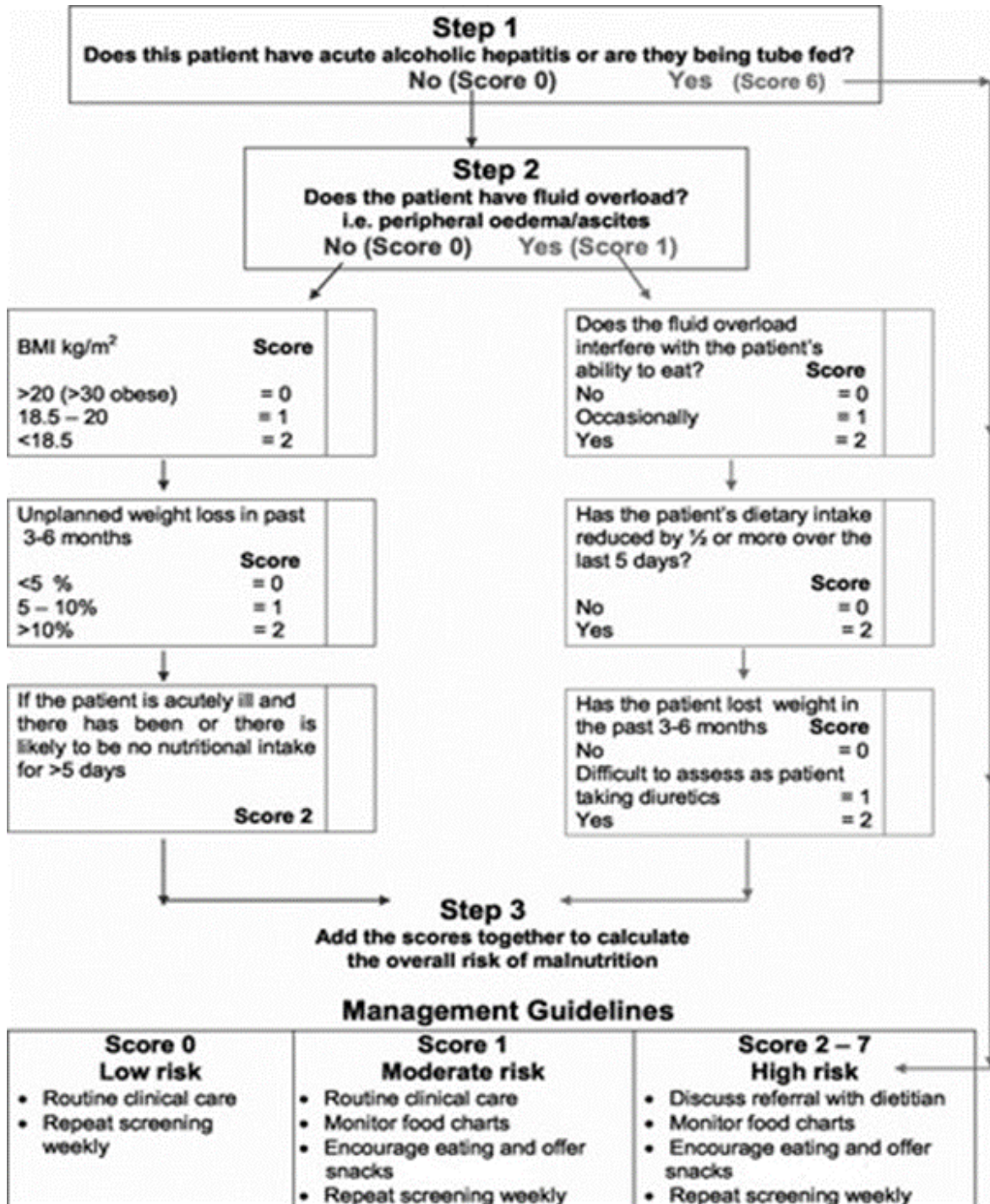
Nel nostro studio la situazione che è stata osservata rispecchia per molti aspetti quanto riportato in letteratura e, pur considerando la numerosità limitata del campione, si evince come l'epatopatia cronica complicata dall'encefalopatia è una condizione estremamente complessa e di difficile gestione, non solo dal punto di vista delle terapie mediche ma anche per ciò che concerne l'aspetto nutrizionale e l'impatto che questo ha su malnutrizione, sarcopenia e fragilità dei pazienti. Pertanto lo stato nutrizionale deve essere valutato sistematicamente e periodicamente durante il follow-up in questi pazienti in quanto, mantenere e preservare uno stato nutrizionale adeguato, è fondamentale e dovrebbe essere un pilastro del trattamento. È consigliabile che tutti i pazienti con cirrosi, in particolare quelli con cirrosi scompensata e quindi a maggior rischio di sviluppare la complicanza dell'EPS, siano sottoposti ad uno screening nutrizionale tempestivo, mediante strumenti validati attualmente disponibili e facilmente accessibili, pratica che si è rivelata utile nello studio. Il passo successivo auspicabile è l'applicazione delle raccomandazioni per gli interventi nutrizionali per tutti i pazienti, differenziate per i vari contesti specifici della patologia epatica, come da Linee Guida della Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo 2020, con un protocollo di intervento da parte di personale specializzato, quale il dietista, che possa personalizzare e implementare strategie efficaci per migliorare l'aderenza alle indicazioni. La rilevazione del grado di decadimento cognitivo dei pazienti suggerisce l'esigenza di un maggior coinvolgimento dei caregivers nella gestione degli aspetti nutrizionali e di educazione alimentare, attraverso un counseling specifico e ampliato alle figure di riferimento. Un aspetto innovativo dello studio è stata la progettazione del questionario per l'anamnesi alimentare dettagliata con valutazione degli introiti quali-quantitativi e ritmi di assunzione dei pasti, con illustrazioni delle principali portate per tutti i gruppi alimentari, strumento versatile ed estremamente utile in reparto rivolto a pazienti con decadimento cognitivo ma utilizzabile per agevolare tutte le anamnesi alimentari. Il dato più rilevante della valutazione dietetica è stato il riscontro di inadeguati apporti proteici in contrasto con vecchi dati che evidenziavano eccessivi introiti di proteine nei pazienti cirrotici, soprattutto alla luce del superamento del dogma della restrizione proteica nell'EPS. Anche i fabbisogni energetici non sono pienamente soddisfatti, quelli di fibre del tutto insufficienti, le integrazioni sono ancora limitate al periodo di ricovero e sospese in

dimissione, sottolineando ancora una volta la necessità di una consulenza dietistica per individuare come ottenere migliori outcome, quali l'adeguamento degli apporti nutrizionali ai fabbisogni e il supporto ai pazienti nel mantenimento di un'alimentazione bilanciata, guidandoli nelle scelte alimentari, rendendole quanto più varie possibile, chiarendo dubbi e spiegando errate convinzioni acquisite da pregresse conoscenze in ambito nutrizionale, superate dalle attuali evidenze delle Linee Guida. In base agli spunti emersi dallo studio, l'aspetto della recidiva e correlazione con lo stato nutrizionale andrebbe indagato con un maggior numero di pazienti ed un tempo di osservazione più prolungato.

3 ALLEGATI

Allegato 1

Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT)



Allegato 2

ANAMNESI ALIMENTARE

Data compilazione _____ Paziente _____

Sesso: • Maschio • Femmina Data di nascita _____ (età _____)

Vive: • da solo • in coppia/famiglia • altro _____ chi prepara i pasti _____

Fumo: • non fumatore • fumatore n° sigarette/die _____ • ex fumatore

Appetito: • normale • buono • scarso

Limiti nella masticazione: • si • no motivo _____
Difficoltà per disfagia: • si • no motivo _____

Digestione: • lenta Alvo: • regolare
• difficoltosa • stipsi n° _____ scariche/sett.
• acidità/reflusso • diarrea n° _____ scariche/die
• nausea Diuresi: • normale
• normale • contratta

Allergie e/o intolleranze: _____

Ritmo sonno/veglia: • normale • irregolare

Attività fisica: • nessuna (motivo _____)
• non strutturata (camminata/bici/cyclette) _____ h o min _____ volte/sett
• strutturata _____ h o min _____ volte/sett

Farmaci (lassativi, diuretici) _____
Integratori _____

Quanti pasti fa al giorno:

• colazione (• sempre • qualche volta • mai)	• merenda (• sempre • qualche volta • mai)
• spuntino (• sempre • qualche volta • mai)	• cena (• sempre • qualche volta • mai)
• pranzo (• sempre • qualche volta • mai)	• spuntino dopo cena (• sempre • qualche volta • mai)

Latte : tazze/die _____ scodelle/die _____ • intero • parzialmente scremato

Yogurt: vasetti/die _____ • bianco intero • bianco magro • alla frutta

Fette biscottate: n°/die _____

Pane : n° fette/die _____ n° panini/die _____ • comune • integrale

Marmellata : n° cucchiaini/die _____

Zucchero/miele : n° cucchiaini/die _____





Biscotti : n°/die _____ • frollini • secchi • integrali





Cereali da colazione : n° cucchiaini/die _____ • cornflakes • fiocchi avena • riso soffiato





Creme spalmabili : n° cucchiaini/die _____

Brioche/merendine confezionate : n°/die _____

Crackers/grissini : n° _____ pacchetti/die


<p>Pasta : n° porzioni/sett _____</p> <p>Pasta integrale : n° porzioni/sett _____</p>	 <p>Tav. 18</p>
<p>Riso o altri cereali da pasto : n° porzioni/sett _____</p> <p>Integrali : n° porzioni/sett _____</p>	 <p>Tav. 20</p>
<p>Lasagne al forno : n° porzioni/sett _____</p>	 <p>Tav. 14</p>
<p>Minestrone con pasta : n° porzioni/sett _____</p>	 <p>Tav. 15</p>

<p>Pasta e fagioli/legumi : n° porzioni/sett_____</p>	 <p>Tav. 16</p>
<p>Pastina in brodo : n° porzioni/sett_____</p>	 <p>Tav. 17</p>
<p>Polenta : n° porzioni/sett_____</p>	 <p>Tav. 18</p>
<p>Carne rossa: n° porzioni/sett_____</p>	 <p>Tav. 40</p>

<p>Carne bianca: n° porzioni/sett _____</p>	
<p>Pesce : n° porzioni/sett _____</p>	
<p>Legumi : n° porzioni/sett _____</p>	
<p>Formaggi stagionati: n° porzioni/sett _____</p> <p>Formaggi freschi: n° porzioni/sett _____</p> <p>Grana grattugiato : n° cucchiaini /die _____</p>	


Uova sode/occhio di bue : n° _____/sett

Frittata : n° _____ volte/sett




Tav. 36

Affettati: n° porzioni/sett _____



Tav. 47

Verdura cruda : n° porzioni/die _____
n° porzioni/sett _____





Tav. 46

Verdura cotta : n° porzioni/die _____
n° porzioni/sett _____



Tav. 70

<p>Patate : n° porzioni/sett _____</p> <p>Purè : n° porzioni/sett _____</p>	
<p>Frutta : (un frutto grande o 2 piccoli) n° porzioni/die _____</p> <p>Purea di frutta : n° porzioni/die _____</p>	

Frutta a guscio (noci, mandorle, nocciole): _____/die o sett.

Bevande: ai pasti fuori pasto

- Acqua _____ l/die _____ bicchieri/die
- Birra _____ bicchieri/die
- Aperitivo alcolico _____ bicchieri/die o sett.
- Bibite zuccherate (succhi, tè, cola...) _____ bicchieri/die
- Thè/tisane calde zuccherate: _____ tazze/die
- Vino _____ bicchieri/die
- Superalcolico _____ bicchierini/die o sett.

Caffè: n° _____ v./die

•Zuccherato •senza zucchero •corretto •dolcificante

Oli e grassi da condimento :

•olio extrav. d'oliva _____ cucchiaini/die •altri oli •burro •altro

Dolci: n° _____ v./sett.

•Dolci confezionati •dolci casalinghi •cioccolato •gelato •altro •Caramelle: n° _____/die

Piatti pronti : n° _____ v./sett **Fritture:** n° _____ v./sett

Tonno/sgombro in scatola : n° _____ v./sett

Pizza : n° _____ v./sett

	ORA	RECALL 24H
COLAZIONE		
SPUNTINO		
PRANZO		
SPUNTINO		
CENA		
DOPO CENA		

Allegato 3

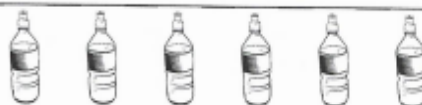
Diario alimentare

DATA	NOME E COGNOME	LETTO
------	----------------	-------

Segnate con il simbolo X la porzione consumata per ciascun alimento o portata.

		Nulla	1/4	1/2	3/4	Tutto
COLAZIONE	Latte/caffelatte yogurt	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Biscotti o fette biscottate	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Marmellata/miele	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
Spuntino		=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
PRANZO	1° piatto (asciutto od in brodo)	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	2° piatto (carne, pesce, formaggio, salumi, legumi)	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Verdura	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Pane/grissini/Crackers	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Frutta/Dolce	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Spuntino		=0	=0,25	=0,5	=0,75
CENA	1° piatto (asciutto od in brodo)	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	2° piatto (carne, pesce, formaggio, salumi, legumi)	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Verdura	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Pane/grissini/Crackers	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Frutta/Dolce	=0	=0,25	=0,5	=0,75	=1
	Spuntino		=0	=0,25	=0,5	=0,75
Punteggi parziali		=	=	=	=	=
Punteggio totale =						

ACQUA (bottiglie da 1/2 L)



4 BIBLIOGRAFIA

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. agosto 2014;60(2):715–35.
2. Felipo V, Urios A, Montesinos E, Molina I, Garcia-Torres ML, Civera M, et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. marzo 2012;27(1):51–8.
3. Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carlà V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;53(2):558–66.
4. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol*. giugno 2017;15(6):934–6.
5. Scaglione SJ, Metcalfe L, Kliethermes S, Vasilyev I, Tsang R, Caines A, et al. Early Hospital Readmissions and Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis Enrolled in a Large National Health Insurance Administrative Database. *J Clin Gastroenterol*. 1 ottobre 2017;51(9):839–44.
6. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol*. settembre 2012;10(9):1034-1041.e1.
7. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol*. settembre 2011;106(9):1646–53.
8. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. dicembre 2020;39(12):3533–62.
9. Manuale di gastroenterologia Unigastro. Edizione 2007-2009. Pisa: Pacini Editore 2007.
10. Riccardi G, Pacioni D, Rivellese AA. Manuale di Nutrizione applicata. II edizione. Napoli: Idelson-Gnocchi Editore 2005.
11. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. agosto 2015;62(2):584–90.
12. Tapper EB, Henderson JB, Parikh ND, Ioannou GN, Lok AS. Incidence of and Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in a Population-Based Cohort of Americans With Cirrhosis. *Hepatology Communications*. novembre 2019;3(11):1510.

13. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 24 gennaio 1981;282(6260):263–6.
14. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *Journal of Hepatology*. 1 novembre 2015;63(5):1133–8.
15. D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. maggio 1986;31(5):468–75.
16. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology*. novembre 1998;28(5):1215–25.
17. Fonio P, Discalzi A, Calandri M, Doriguzzi Breatta A, Bergamasco L, Martini S, et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *La radiologia medica*. 2017;122:713–21.
18. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis*. giugno 2011;26(2):135–9.
19. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879–85.
20. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia Is a Risk Factor of Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study With Time-Dependent Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. giugno 2009;104(6):1382.
21. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675–82.
22. Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR, Flud CR, Patidar KR, White MB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multi-center study testing the utility of single versus combined testing. *Metab Brain Dis*. febbraio 2019;34(1):289–95.
23. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy: An Open-Label Randomized Controlled Trial of Lactulose Versus Placebo. *Gastroenterology*. 1 settembre 2009;137(3):885-891.e1.
24. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 25 marzo 2010;362(12):1071–81.
25. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. marzo 2007;45(3):549–59.

26. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* febbraio 2014;60(2):275–81.
27. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of Illness and Economic Model for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Hepatology.* febbraio 2019;69(2):564–72.
28. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci.* giugno 2019;64(6):1448–57.
29. Shaheen AA, Nguyen HH, Congly SE, Kaplan GG, Swain MG. Nationwide estimates and risk factors of hospital readmission in patients with cirrhosis in the United States. *Liver Int.* maggio 2019;39(5):878–84.
30. Roggeri DP, Roggeri A, Rossi E, Cinconze E, Gasbarrini A, Preti PM, et al. Overt hepatic encephalopathy in Italy: clinical outcomes and healthcare costs. *HMER.* 13 luglio 2015;7:37–42.
31. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, Donato D, Gatta A, Angeli P, et al. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Dig Dis.* 2017;35(5):433–8.
32. Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol.* settembre 2011;106(9):1646–53.
33. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology.* 1 dicembre 2020;73(6):1526–47.
34. Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain metabolism of 13N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology.* 2006;43(1):42–50.
35. Wright G, Noiret L, Olde Damink SWM, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int.* febbraio 2011;31(2):163–75.
36. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metabolic Brain Disease.* 2009;24(1):95–102.
37. Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, Rangroo Thrane V, Vairappan B, Ott P, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metabolic Brain Disease.* 2017;32(2):529–38.
38. Davuluri G, Allawy A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A, et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *Journal of Physiology.* 2016;594(24):7341–60.

39. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*. 2014;60(6):1310–24.
40. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82(1):47–95.
41. Görg B, Qvarthava N, Bidmon HJ, Palomero-Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, et al. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2010;52(1):256–65.
42. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2004;40(2):247–54.
43. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*. 1999;117(3):640–4.
44. Poo JL, Rosas-Romero R, Rodriguez F, Silencio JL, Muñoz R, Bourges H, et al. Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico City. *Digestive Diseases*. 1995;13(2):136–42.
45. Takuma Y, Noursot K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: Oral zinc in hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010;32(9):1080–90.
46. Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2019;34(5):914–20.
47. Atluri DK, Asgeri M, Mullen KD. Reversibility of hepatic encephalopathy after liver transplantation. *Metabolic Brain Disease*. 2010;25(1):111–3.
48. Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39(8):740–7.
49. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2332–40.
50. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of Persistent Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(2):181–3.
51. Görg B, Karababa A, Häussinger D. Hepatic Encephalopathy and Astrocyte Senescence. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2018;8(3):294–300.
52. Davis BC, Bajaj JS. The Human Gut Microbiome in Liver Diseases. *Seminars in Liver Disease*. 2017;37(2):128–40.

53. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(1):77–89.
54. Nava GM, Stappenbeck TS. Diversity of the autochthonous colonic microbiota. *Gut Microbes*. 2011;2(2):99–104.
55. Tranah TH, Vijay GKM, Ryan JM, Shawcross DL. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(1):1–5.
56. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562–72.
57. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513(7516):59–64.
58. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology*. 2014;60(5):940–7.
59. Chen Y, Ji F, Guo J, Shi D, Fang D, Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Scientific Reports*. 2016;6.
60. Chen Y, Guo J, Qian G, Fang D, Shi D, Guo L, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2015;30(9):1429–37.
61. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Thacker LR, Daita K, Kang DJ, et al. Gut Microbiota Alterations can predict Hospitalizations in Cirrhosis Independent of Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*. 2015;5.
62. Bajaj JS, Liu EJ, Kheradman R, Fagan A, Heuman DM, White M, et al. Fungal dysbiosis in cirrhosis. *Gut*. 2018;67(6):1146–54.
63. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325–36.
64. Davuluri G, Allawy A, Thapaliya S, Rennison JH, Singh D, Kumar A, et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *Journal of Physiology*. 2016;594(24):7341–60.
65. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: Results of a randomized study. *Journal of Hepatology*. 2004;41(1):38–43.
66. 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 Transplantation*. 2012;18(10):1209–16.

67. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology*. 1998;27(5):1200–6.
68. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(2):166-173.e1.
69. Nardelli S, Lattanzi B, Torrasi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(6):934–6.
70. Gioia S, Merli M, Nardelli S, Lattanzi B, Pitocchi F, Ridola L, et al. The modification of quantity and quality of muscle mass improves the cognitive impairment after TIPS. *Liver International*. 2019;39(5):871–7.
71. Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, Ebadi M, Ghosh S, Rose C, et al. Myosteatorsis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology International*. 2018;12(4):377–86.
72. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Kochi T, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Research*. 2017;47(13):1359–67.
73. Merli M, Giusto M, Lucidi C, Giannelli V, Pentassuglio I, Di Gregorio V, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(2):281–4.
74. Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihi CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 15 ottobre 2012;303(8):E983-993.
75. Vasques J, Guerreiro CS, Sousa J, Pinto M, Cortez-Pinto H. Nutritional support in cirrhotic patients with sarcopenia. *Clin Nutr ESPEN*. 1 ottobre 2019;33:12–7.
76. García-Compeán D, Orsi E, Kumar R, Gundling F, Nishida T, Villarreal-Pérez JZ, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *WJG*. 28 febbraio 2022;28(8):775–93.
77. Lanthier N, Lefere S, Schepper H, Reenaers C. Clinical nutrition, skeletal muscle and liver disease: linking the dots for good management. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 1 giugno 2023;86:267–8.
78. Espina S, Casas-Deza D, Bernal-Monterde V, Domper-Arnal MJ, García-Mateo S, Lué A. Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases. *Nutrients*. gennaio 2023;15(15):3487.
79. Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, Engelen MPKJ, Ten Have GAM, Prayson R, et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017;65(6):2045–58.

80. Fozouni L, Wang CW, Lai JC. Sex Differences in the Association Between Frailty and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clinical and translational gastroenterology*. 2019;10(12):e00102.
81. Haugen CE, McAdams-Demarco M, Holscher CM, Ying H, Gurakar AO, Garonzik-Wang J, et al. Multicenter study of age, frailty, and waitlist mortality among liver transplant candidates. *Annals of Surgery*. 2020;271(6):1132–6.
82. Kril JJ, Butterworth RF. Diencephalic and cerebellar pathology in alcoholic and nonalcoholic patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 1997;26(4):837–41.
83. Weissenborn K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy – Impact of Comorbid Conditions. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;9(1):109–11.
84. De Chiara F, Heebøll S, Marrone G, Montoliu C, Hamilton-Dutoit S, Ferrandez A, et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(4):905–15.
85. Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2018;77(9):837–45.
86. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. 2001;358(9275):38–9.
87. Grover VPB, Pavese N, Koh SB, Wylezinska M, Saxby BK, Gerhard A, et al. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis c: In vivo evidence of neuroinflammation. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19(2):e89–96.
88. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *Journal of Hepatology*. 2015;63(5):1133–8.
89. Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R, et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver International*. 2007;27(9):1194–201.
90. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson NDC, Peter C H. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic protosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *Journal of Hepatology*. 1995;23(2):123–8.
91. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. dicembre 2004;19(3–4):253–67.
92. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol*. agosto 1996;53(8):758–63.
93. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Rütger E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. dicembre 1998;13(4):379–89.

94. Montagnese S, De Pittà C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology*. febbraio 2014;59(2):705–12.
95. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology*. febbraio 1998;27(2):339–45.
96. Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int*. ottobre 2009;29(9):1372–82.
97. Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Digestion*. luglio 1998;59 Suppl 2:22–4.
98. Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*. ottobre 2005;19 Suppl 3:S93-98.
99. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. luglio 2009;29(6):789–96.
100. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. maggio 2009;29(5):629–35.
101. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(9):1012–7.
102. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral Branched-Chain Amino Acids Have a Beneficial Effect on Manifestations of Hepatic Encephalopathy in a Systematic Review with Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials^{1, 2}. *The Journal of Nutrition*. 1 agosto 2013;143(8):1263–8.
103. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*. 1 giugno 2013;28(2):221–5.
104. Ventura-Cots M, Arranz JA, Simón-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of Ornithine Phenylacetate in Cirrhotic Decompensated Patients: An Open-label, Dose-escalating, Single-cohort Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. dicembre 2013;47(10):881.
105. Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr. RS, Alexeeva O, et al. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2014;59(3):1073–83.
106. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351–60.

107. Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *Journal of Hepatology*. 1 maggio 2005;42(5):674–9.
108. Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of Refractory Hepatic Encephalopathy After Insertion of TIPS: Long-Term Results of Shunt Reduction With Hourglass-Shaped Balloon-Expandable Stent-Graft. *American Journal of Roentgenology*. dicembre 2009;193(6):1696–702.
109. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transplantation*. 2011;17(1):38–46.
110. Meyer F, Bannert K, Wiese M, Esau S, Sautter LF, Ehlers L, et al. Molecular Mechanism Contributing to Malnutrition and Sarcopenia in Patients with Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*. 28 luglio 2020;21(15):5357.
111. Haj Ali S, Abu Sneineh A, Hasweh R. Nutritional assessment in patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 27 settembre 2022;14(9):1694–703.
112. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of Ascites to Impaired Gastric Function and Nutritional Intake in Patients With Cirrhosis and Ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. novembre 2005;3(11):1095–100.
113. 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.
114. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-Chain Amino Acid Supplementation in Patients with Liver Diseases¹. *The Journal of Nutrition*. 1 giugno 2005;135(6):1596S-1601S.
115. Clarembeau F, Bale G, Lanthier N. Cirrhosis and insulin resistance: current knowledge, pathophysiological mechanisms, complications and potential treatments. *Clin Sci (Lond)*. 28 agosto 2020;134(16):2117–35.
116. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. dicembre 2016;65(6):1232–44.
117. Espina S, Sanz-Paris A, Bernal-Monterde V, Casas-Deza D, Arbonés-Mainar JM. Role of Branched-Chain Amino Acids and Their Derivative β -Hydroxy- β -Methylbutyrate in Liver Cirrhosis. *J Clin Med*. 10 dicembre 2022;11(24):7337.
118. Espina S, Sanz-Paris A, Gonzalez-Irazabal Y, Pérez-Matute P, Andrade F, Garcia-Rodriguez B, et al. Randomized Clinical Trial: Effects of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB)-Enriched vs. HMB-Free Oral Nutritional Supplementation in Malnourished Cirrhotic Patients. *Nutrients*. 3 giugno 2022;14(11):2344.
119. Campollo O, Sprengers D, McIntyre N. The BCAA/AAA ratio of plasma amino acids in three different groups of cirrhotics. *Rev Invest Clin*. 1992;44(4):513–8.

120. Espina S, Gonzalez-Irazabal Y, Sanz-Paris A, Lopez-Yus M, Garcia-Sobreviela MP, Del Moral-Bergos R, et al. Amino Acid Profile in Malnourished Patients with Liver Cirrhosis and Its Modification with Oral Nutritional Supplements: Implications on Minimal Hepatic Encephalopathy. *Nutrients*. 25 ottobre 2021;13(11):3764.
121. Zhao VM, Ziegler TR. Nutrition support in end-stage liver disease. *Crit Care Nurs Clin North Am*. settembre 2010;22(3):369–80.
122. 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. *Journal of Hepatology*. 1 gennaio 2019;70(1):172–93.
123. Wu J, Meng QH. Current understanding of the metabolism of micronutrients in chronic alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 21 agosto 2020;26(31):4567–78.
124. Send SR. Nutritional Management of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. gennaio 2020;15(1):9–12.
125. Licata A, Zerbo M, Como S, Cammilleri M, Soresi M, Montalto G, et al. The Role of Vitamin Deficiency in Liver Disease: To Supplement or Not Supplement? *Nutrients*. 10 novembre 2021;13(11):4014.
126. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. agosto 2013;59(2):344–50.
127. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 17 novembre 2022;14(22):4855.
128. Liu M, Yang H, Mao Y. Magnesium and liver disease. *Ann Transl Med*. ottobre 2019;7(20):578.
129. Mehkari Z, Mohammed L, Javed M, Althwanay A, Ahsan F, Oliveri F, et al. Manganese, a Likely Cause of «Parkinson's in Cirrhosis», a Unique Clinical Entity of Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Cureus*. 14 settembre 2020;12(9):e10448.
130. Anand AC. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. dicembre 2017;7(4):340–57.
131. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. maggio 2007;85(5):1257–66.
132. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol*. 27 novembre 2020;12(11):883–96.
133. Dolz C, Raurich JM, Ibáñez J, Obrador A, Marsé P, Gayá J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology*. marzo 1991;100(3):738–44.
134. Traub J, Reiss L, Aliwa B, Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 7 febbraio 2021;13(2):540.

135. Augustyn M, Grys I, Kukla M. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Hepatol.* marzo 2019;5(1):1–10.
136. Gudan A, Jamioł-Milc D, Hawryłkiewicz V, Skonieczna-Żydecka K, Stachowska E. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis-A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients.* 9 dicembre 2022;14(24):5261.
137. Huang L, Yu Q, Peng H, Zhen Z. Alterations of gut microbiome and effects of probiotic therapy in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 23 dicembre 2022;101(51):e32335.
138. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Nishiguchi S, Higuchi K. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. *Nutrients.* 7 ottobre 2021;13(10):3519.
139. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* giugno 2016;61(6):1735–43.
140. 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.* agosto 2008;48(2):557–66.
141. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* gennaio 1995;36(1):110–6.
142. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol.* marzo 1993;17(3):377–83.
143. 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.
144. 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.* giugno 2015;61(6):2018–29.
145. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* ottobre 1995;74(4):557–67.
146. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ.* 11 novembre 1989;299(6709):1202–3.
147. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* febbraio 1997;77(2):197–212.
148. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality

- of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* febbraio 2008;27(1):48–56.
149. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr.* dicembre 1994;72(6):937–46.
 150. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr.* ottobre 2005;24(5):751–9.
 151. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol.* marzo 1993;17(3):377–83.
 152. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* aprile 1995;14(2):152–8.
 153. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* luglio 2004;41(1):38–43.
 154. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* maggio 2016;14(5):753–9.
 155. 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):1611–44.
 156. Cañamares-Orbis P, Bernal-Monterde V, Sierra-Gabarda O, Casas-Deza D, Garcia-Rayado G, Cortes L, et al. Impact of Liver and Pancreas Diseases on Nutritional Status. *Nutrients.* 13 maggio 2021;13(5):1650.
 157. Haj Ali S, Abu Sneineh A, Hasweh R. Nutritional assessment in patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 27 settembre 2022;14(9):1694–703.
 158. Riccardi, Pacioni, Giacco, Rivellese. Valutazione delle abitudini alimentari. In: *Manuale di Nutrizione Applicata.* Napoli: Idelson Gnocchi 1908; 2021. p. 139– 140.
 159. Rivellese, Annuzzi, Capaldo, Vaccaro, Riccardi. Valutazione delle abitudini alimentari. In: *Nutrizione Umana.* Napoli: Idelson Gnocchi 1908; 2017. p. 163– 76.
 160. Agarwal A, Taneja S, Chopra M, Duseja A, Dhiman RK. Animal Naming Test – a simple and accurate test for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy and prediction of overt hepatic encephalopathy. *Clin Exp Hepatol.* giugno 2020;6(2):116–24.
 161. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 1 aprile 2007;132(4):1261–9.

162. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 1 marzo 2007;45(3):797–805.
163. 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 Transplantation*. 2012;18(10):1209–16.
164. Landi F, Onder G, Russo A, Liperoti R, Tosato M, Martone AM, et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr*. giugno 2014;33(3):539–44.
165. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. gennaio 2019;43(1):32–40.
166. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 1 gennaio 2019;48(1):16–31.
167. 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.
168. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. *Liver Transpl*. giugno 2019;25(6):841–7.
169. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana IV Revisione.

5 RINGRAZIAMENTI

Gli obiettivi si raggiungono con il lavoro costante e grande dedizione, ma soprattutto con il contributo e supporto di chi partecipa alla loro realizzazione ed è per questo che vorrei ringraziare tutti coloro che sono stati fondamentali in questo percorso.

Un ringraziamento speciale va al mio relatore, il prof. Francesco Paolo Russo, che ha proposto questo progetto di tesi e mi ha permesso di fare un'esperienza ricca e unica, non solo per l'approfondimento di una patologia così complessa e del metodo di ricerca, ma anche per la pratica professionale. È stato una figura di riferimento sempre disponibile e di sicuro supporto e risoluzione delle problematiche che inevitabilmente insorgono in ogni progetto, il suo ottimismo e l'incoraggiamento sono di raro riscontro. Grazie anche ai suoi collaboratori per l'accoglienza e la pazienza dimostratami durante lo svolgimento del lavoro.

I miei più sinceri ringraziamenti vanno alla Dott.ssa Alice Toniolo, mia tutor di tirocinio in questi anni e correlatrice di tesi, mi ha aiutata a migliorare con i suoi consigli preziosi, esortandomi alla correttezza, rigore e professionalità e ricompensandomi con riconoscimenti e fiducia. Ho potuto contare sulla sua dedizione e puntualità in ogni circostanza.

Un ringraziamento particolare, inoltre, alla Prof.ssa Valérie Tikhonoff, Presidente del Corso di Laurea, a tutti i docenti e tutor che hanno contribuito in maniera significativa alla mia formazione con la loro preparazione e trasmettendo la passione per la professione e il lavoro. Alla Dott.ssa Giorgia Gugelmo sono grata per il tempo dedicatomi, il sostegno e la disponibilità all'ascolto in particolare in questo anno impegnativo. Ringrazio, infine, la Dott.ssa Romina Valentini, coordinatrice delle attività didattiche, ci sono persone, come lo è stata lei per me, che con una frase possono essere determinanti nei percorsi di vita.

Un grazie anche ai miei compagni di corso con cui ho condiviso questi tre anni, soprattutto Elena, per la sua sincera e incondizionata amicizia e per le lunghe chiacchierate di conforto, le auguro di poter realizzare tutti gli obiettivi che desidera.

Il ringraziamento più grande alla mia meravigliosa famiglia e alla "mia ragione di vita", a cui ho sottratto tanto del mio tempo, a cui prometto di recuperare.