

Problematiche nutrizionali nel paziente affetto da cirrosi epatica

Nutritional problems of patients suffering from cirrhosis of the liver

C. Passaglia *

Dipartimento di Medicina Generale II, AO Universitaria Pisana, Pisa

KEY WORDS

Hepatic cirrhosis
Energy balance
Protein-calorie malnutrition
Artificial nutrition
Total parenteral nutrition
Enteral nutrition

Summary **BACKGROUND** Liver plays a critical role in energetic metabolism and in many other biochemical processes; that's why advanced liver disease is frequently associated with protein-calorie malnutrition, that compromises clinical outcome of these patients. Unfortunately, assessing nutritional status in patients with liver disease is difficult because of fluid excess and reduction of the protein synthesis. Multiple factors are involved in the cause of protein-calorie malnutrition; in addition to well-described factors of maldigestion and malabsorption, the importance of poor dietary intake cannot be overemphasized. **CONCLUSIONS** Nitrogen economy can be improved in the majority of patients by frequent small meals and by special dietary supplements in those who are intolerant of proteins. Nutrient intake can be increased by supplemental enteral nutrition and can be ensured by tube or parenteral feeding.

Introduzione

La cirrosi epatica è una malattia caratterizzata da un'alterazione del parenchima di natura fibronectica, con importanti fenomeni di rigenerazione. L'eziopatogenesi – che generalmente è riconducibile a patologia virale, ad abuso alcolico, a sindromi colestatiche, a patologia autoimmune e metabolica – rimane oscura in circa il 10% dei pazienti, anche se, attualmente, si ritiene che nella maggior parte dei casi sia sostenuta dalla patologia evolutiva della steatosi.

La storia della malattia, ben conosciuta, si è molto modificata negli ultimi anni, grazie a un accurato follow-up e alla sorveglianza cui sono stati sottoposti i pazienti: a fronte di una riduzione della sindrome epatorenale, dell'ascite intrattabile e della peritonite batterica spontanea, assistiamo a un tendenziale incremento dei casi di epatocarcinoma, possibile segno di una maggiore esposizione ai fattori di rischio e di una riduzione dell'importanza che le complicanze cirrotiche esplicano sulla mortalità.

Questa evoluzione relativamente positiva della storia naturale della patologia ha comportato un confronto più serrato con la malnutrizione protido-calorica manifestata dai pazienti più avanzati, che rappresenta un fattore di aggravamento prognostico e di modificazione importante della qualità di vita.

Equilibrio metabolico ed energetico

Il fegato, tra le tante funzioni che svolge, gioca un ruolo primario nel controllo dei vari metabolismi: attraverso la regolazione della glicogenosintesi, della glicogenolisi e della neoglucogenesi, controlla il metabolismo glucidico; attraverso la sintesi proteica, il ciclo dell'urea e la clearance dell'ammonio, il metabolismo proteico; infine, con il controllo della sintesi delle lipoproteine, della chetogenesi e della neolipogenesi, regola il metabolismo lipidico. Queste molteplici funzioni si intersecano a vari livelli, costituendo quella ragnatela biochimica che il fegato è chiamato a modulare.

Il fegato, organo centrale nel controllo dei metabolismi dell'organismo, partecipa in modo primario – anche se non essenziale – al mantenimento del peso corporeo e quindi all'equilibrio energetico, espresso dalla seguente formula:

$$\text{Energy intake} = \text{Energy expenditure}$$

* Corrispondenza:

Carlo Passaglia, Dipartimento di Medicina Generale II, UOC Medicina Generale V, AO Universitaria Pisana, via Roma 67, 56127 Pisa, e-mail: c.passaglia@ao-pisa.toscana.it

per cui la quantità di calorie apportate con i nutrienti deve corrispondere alla somma del dispendio energetico correlato al metabolismo basale, dell'effetto termico degli alimenti e del dispendio energetico generato dall'esercizio fisico.

I nutrienti che arrivano al fegato, soprattutto per via portale, condizionano l'approccio al cibo modulando il centro della fame e della sazietà, anche se non in modo unico e primario. Il condizionamento avviene prevalentemente per via neuromediata, sebbene i modelli di studio che fanno riferimento al fegato trapiantato indichino una sicura partecipazione del sistema ormonale.

Anche prodotti metabolici intermedi, quali il piruvato e il lattato, svolgono azioni simili e, come i nutrienti, presentano un'azione mediata dalla branca afferente del vago, nel senso che una soluzione di continuo di questa via determina una riduzione della ricerca del cibo [1].

Non stupisce, quindi, riscontrare pazienti affetti da epatopatia cronica che manifestano segni e sintomi di malnutrizione protido-calorica.

Epidemiologia

La prevalenza della malnutrizione protido-calorica nella cirrosi epatica, riportata dalla letteratura, oscilla dal 72% nella cirrosi di eziologia alcolica, secondo lo studio di Franco *et al.* [2], al 30% nella cirrosi di eziologia varia, come riportato da Merli *et al.* [3].

In uno studio successivo il gruppo di Merli, a nome dell'*Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis* [4], espone i dati relativi alla prevalenza della malnutrizione in un'ampia popolazione di cirrotici di varia patogenesi, rappresentativa di tutto il territorio italiano. L'analisi di questi dati mette in luce una prevalenza della malnutrizione di lieve entità nel 20% dei maschi e delle femmine, mentre risultano severamente malnutriti l'11,4% dei maschi e il 6,8% delle femmine.

La patogenesi della cirrosi è ascrivibile nel 50% dei casi alla patologia alcolica, che è chiaramente molto più rappresentata nei maschi che nelle femmine.

La percentuale di malnutrizione, espressa come deficit sia di massa magra sia di massa grassa, si incrementa proporzionalmente con il grado di compromissione epatica valutata con il punteggio di Child-Pugh.

Una successiva elaborazione dei dati raccolti nello studio citato permette, sempre al gruppo di Merli [5], di stabilire che la malnutrizione intesa come deficit di massa magra riduce la sopravvivenza nei pazienti in classe A e B di Child-Pugh, mentre non è correlata nei pazienti di classe C, fenomeno riferibile al ruolo dei fattori di rischio di morte, ben più importanti in soggetti con malattia epatica più avanzata. Infatti, in tale categoria di pazienti le variabili correlate alla sopravvivenza risultano essere l'età, il sesso, la bilirubina, la colinesterasi, l'ascite e la presenza di varici esofagee.

In controtendenza rispetto ai lavori citati, McCullough [6] riporta le esperienze di vari autori che evidenziano una sostanziale equivalenza dell'eziopatogenesi etanolica e non.

Fisiopatologia della malnutrizione protido-calorica

L'eziopatogenesi di questa condizione clinica può dipendere sostanzialmente dai seguenti meccanismi fisiopatogenetici:

- introito calorico inadeguato, determinato da anoressia, nausea e vomito, modificazioni del gusto e diete poco appetibili (iposodica, ipoproteica, ipolipidica ecc.);
- maldigestione e/o malassorbimento dei nutrienti per alterata secrezione biliare e/o pancreatica, alterato assorbimento della parete intestinale e per l'effetto di certi farmaci (disaccaridi non assorbibili, colestiramina ecc.);
- alterazioni metaboliche associate a riduzione dei depositi di glicogeno, incremento della neoglucogenesi e della lipolisi e incremento del catabolismo proteico;
- alterazioni del metabolismo energetico causate da ipermetabolismo in corso di complicanze, aumentata ossidazione dei lipidi e ridotta utilizzazione del glucosio.

Questi dati sul metabolismo energetico provengono da un lavoro di Schneeweiss *et al.* [7]. Lo studio, peraltro, evidenzia che il consumo energetico e quello dell'ossigeno mostravano una correlazione inversa con la classificazione di Child, spiegata, verosimilmente, dalle condizioni metaboliche analoghe al digiuno, dalla malnutrizione e dalle ridotte scorte di glicogeno epatico e muscolare, condizioni cliniche che si ritrovano facilmente nella patologia epatica avanzata.

Muller *et al.* [8] dimostrano che il 17% dei cirrotici è ipermetabolico, che le modificazioni del dispendio energetico sono correlabili con la malnutrizione e che quest'ultima varia al variare della malattia epatica. Evidenziano, inoltre, che coloro che perdono massa magra in modo significativo presentano un peggiore outcome post-trapianto (incremento della mortalità). I pazienti ipermetabolici vengono sottoposti a trapianto prima, anche se il numero delle complicanze risulta uguale a quello dei pazienti non ipermetabolici.

È opportuno rilevare il ruolo che le limitazioni dietetiche, di frequente non corrette, svolgono nell'instaurarsi di una malnutrizione; infatti, a fronte di un mantenimento degli equilibri metabolici, spesso, anche in condizioni cliniche avanzate, è dato osservare protratte astensioni dall'assunzione di proteine animali in assenza di encefalopatia epatica, oppure eccessive restrizioni idriche o saline che rendono impossibile un'alimentazione naturale in soggetti di per sé sottoposti ad anoressie prolungate per la patologia di base [9].

Soprattutto quando compare l'ascite, il paziente avverte una precoce sazietà, un'avversione al cibo, una riduzione del gusto e quindi, in questa fase della malattia, la dieta deve essere concordata con il paziente tenendo bene in mente, però, il ruolo devastante che la malnutrizione riveste nella progressione della patologia e nella qualità di vita.

Problematiche metodologiche per l'accertamento della malnutrizione nel paziente cirrotico

Quando la funzione epatica comincia a deteriorarsi e si manifestano i primi segni di ritenzione idrica, la valutazio-

ne dello stato nutrizionale del paziente presenta limitazioni metodologiche legate alla misurazione del peso corporeo, dell'acqua totale (ridotta validità della bioimpedenzometria), del turnover proteico e dell'indice creatinuria/altezza.

Uno studio di McCullough tenta di fare chiarezza sul ruolo della bioimpedenzometria nella valutazione dei compartimenti corporei nel cirrotico, con o senza ascite [10]. Questo lavoro evidenzia che la bioimpedenzometria è inaccurata per la determinazione dell'acqua totale ed extracellulare. Nei cirrotici non ascitici, la contemporanea misurazione della bioimpedenzometria e della diluizione bromica appare adeguata per misurare i vari comportamenti idrici, mentre nei cirrotici ascitici è indispensabile ricorrere a metodiche diluizionali.

Risultano, invece, ancora accettabili le seguenti metodologie: plicometria, circonferenza muscolare del braccio non dominante (*Mid-Arm Muscle Area*, MAMA) e circonferenza grassa, sempre del braccio non dominante (*Mid-Arm Fat Area*, MAFA). Per le formule di calcolo si rimanda alla nota bibliografica [11].

Gli indici di turnover proteico sono alterati perché il fegato partecipa alla formazione sia delle proteine a rapido turnover, come la prealbumina, sia delle proteine a turnover intermedio, come la transferrina, e delle proteine a lungo turnover, come l'albumina. In corso di patologia epatica manifesta, pertanto, non è corretto ricorrere a questi marker per lo studio della malnutrizione proteica.

In conclusione, è opportuno ribadire il ruolo insostituibile dei parametri antropometrici nell'individuazione precoce della malnutrizione e la loro importanza nel follow-up dei pazienti.

La realtà italiana

Nutritional Status in Cirrhosis è uno studio multicentrico italiano per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente cirrotico, iniziato nel 1988 e pubblicato nel 1994 nel *Journal of Hepatology* [4]. L'analisi di questo studio permette di sottolineare alcuni aspetti che caratterizzano la malnutrizione nei soggetti con cirrosi.

- Alterazioni nutrizionali sono spesso presenti nel paziente cirrotico e sono correlate con la gravità della malattia epatica.
- Si conferma la difficoltà della valutazione clinica e laboratoristica della malnutrizione nel cirrotico e, considerando i parametri inerenti alla valutazione della massa muscolare e grassa, viene rilevata una malnutrizione in circa il 30% dei pazienti.
- La malnutrizione è più frequente nel sesso maschile, ma tale dato risente della maggiore frequenza dell'abuso alcolico nella patogenesi dell'epatopatia nel maschio.
- Il peso corporeo non rappresenta un parametro affidabile e viene inficiato ulteriormente dal rilievo dell'ascite; i dati antropometrici non risentono della ritenzione idrica e dell'ascite e presentano una riduzione correlata alla gravità della patologia epatica.

- L'utilizzazione lipidica è aumentata nel cirrotico ed è correlata con la gravità della patologia, vale a dire con il grado Child dell'epatopatia; il tessuto adiposo è più ridotto nella donna, mentre il tessuto muscolare è più ridotto nell'uomo.
- Negli etilisti numerosi fattori contribuiscono alla malnutrizione: lo scarso appetito, il malassorbimento associato alla patologia intestinale e pancreatica, le modificate abitudini alimentari nel tempo e nella qualità dei nutrienti assunti. I dati di malnutrizione sono maggiormente presenti in coloro che continuano a bere. Nel sesso femminile lo stato nutrizionale sembra essere peggiore a parità di condizione clinica.
- È stata rilevata una discreta correlazione tra valutazione clinica dello stato di nutrizione e parametri antropometrici. In effetti, i dati concordavano nel 77% dei pazienti cirrotici.
- I risultati dello studio mettono in luce che il 37% dei pazienti che presentano una superficie muscolare e grassa, misurata nella parte media del braccio, inferiore al quinto percentile non è considerato malnutrito, se valutato solo da un punto di vista clinico.

Queste considerazioni suggeriscono di introdurre nella valutazione routinaria del paziente cirrotico anche una misurazione dei parametri antropometrici, al fine di individuare con maggiore precisione dati relativi alla malnutrizione soprattutto della componente proteica, cioè quella che è maggiormente correlata con i dati di sopravvivenza.

La nutrizione clinica in corso di cirrosi compensata

Dagli studi della letteratura [4,8,12] si evince che le necessità energetiche del paziente epatopatico oscillano fra 25 e 50 kcal/kg/die. I fabbisogni minori (25-35 kcal/kg/die) sono richiesti in caso di patologia ancora ben compensata, mentre i valori maggiori (35-50 kcal/kg/die) sono a favore dei pazienti con cirrosi scompensata o sottoposti di recente a trapianto epatico. Valori energetici superiori sono necessari in corso di patologia settica.

Le stesse considerazioni sono valide per il fabbisogno proteico, che varia tra 1,0 e 1,5 g/kg/die, con minori richieste per i pazienti meno gravi. È utile sottolineare che in questa fase non solo non vi sono limitazioni alla qualità di proteine da introdurre ma, anzi, va incoraggiata l'assunzione di proteine ad alto valore nutritivo, poiché il fegato malato e soprattutto malnutrito non riesce a compiere totalmente la sua funzione protidosintetica.

I carboidrati e i lipidi saranno somministrati in un rapporto abbastanza costante, che oscilla tra il 67-80% per i glucidi e il 20-33% per i lipidi [13].

La disfunzione epatica comporta un difetto nello stoccaggio e nell'utilizzazione dei micronutrienti, sostenuto da un'alterata attivazione vitaminica, una conversione e un rilascio insufficienti, e associato a un trasporto fortemente modificato [9].

Per quanto riguarda l'assunzione dei microelementi, in genere è controindicata una supplementazione di ferro e in fase di compenso non occorre intraprendere una somministrazione degli altri oligoelementi; è utile invece un apporto di vitamine, soprattutto quando venga ridotta l'assunzione di frutta e verdura per ridurre il carico idrico. In corso di colestasi sarà necessaria una supplementazione delle vitamine liposolubili in formulazione parenterale o idrosolubile, se a disposizione. Infatti sono attualmente reperibili in commercio, anche se non in Italia, formulazioni delle vitamine E e A in forma idrosolubile. Per la supplementazione delle vitamine K e D esistono meno problematiche.

Infine, in corso di cirrosi etanolica si rende necessaria una supplementazione di vitamina B1, al fine di prevenire e/o curare le complicanze neurologiche.

La nutrizione clinica in corso di cirrosi complicata

In corso di emorragia da varici esofagee sono consigliati una dieta idrica e un apporto di nutrienti per via parenterale.

Il trattamento del paziente ascitico prevede una restrizione idrica con assunzione di non più di 1.000 cc di acqua e una restrizione sodica a 2 g di cloruro di sodio al dì, con particolare attenzione all'assunzione quantitativa di verdura e frutta.

Il trattamento nutrizionale dei pazienti affetti da encefalopatia portosistemica presenta difficoltà concettuali legate alle basi fisiopatologiche della malattia, che possono essere riassunte come segue:

- problematiche del sensorio;
- necessità energetiche;
- mantenimento del patrimonio proteico;
- intolleranza proteica;
- supplementazione di micronutrienti;
- ruolo degli aminoacidi a catena ramificata.

Le alterazioni del sensorio rendono ragione della difficoltà di nutrire questi pazienti per via naturale; frequentemente, infatti, le condizioni cerebrali non permettono una normale deglutizione.

Le necessità energetiche del paziente in qualsiasi stadio di encefalopatia comportano un'assunzione di circa 25-35 kcal/kg/die.

La tolleranza proteica, che nelle fasi iniziali dell'encefalopatia (I-II stadio) permette un'assunzione di circa 1,0-1,5 g/kg/die di proteine, si riduce a 0,5-1,0 g/kg/die nelle fasi avanzate (III-IV stadio). In questi stadi di malattia le proteine meglio tollerate sono quelle di provenienza vegetale; quelle di origine animale, invece, devono essere prescritte. A sostegno di questa tesi, un lavoro del gruppo di Bianchi [14] mette in luce un netto miglioramento degli indici clinici dell'encefalopatia in pazienti trattati con nutrizione a base di proteine vegetali anziché animali.

Il ruolo degli aminoacidi a catena ramificata nella terapia dell'encefalopatia epatica acuta e cronica non è ancora completamente chiarito. Infatti, il lavoro di Naylor *et al.*

del 1989 [15] evidenzia un'importanza precipua degli aminoacidi a catena ramificata nel precoce recupero cerebrale nelle encefalopatie acute. Successive rivisitazioni dell'argomento e studi specifici non sono stati in grado di confermare un ruolo di questi aminoacidi nel migliorare il tasso di sopravvivenza, così come il lavoro, più recente, di Marchesini *et al.* [16]. Questi ultimi autori concludono che, nonostante una riduzione importante dell'end-point *compositum* comprensivo della mortalità, la supplementazione di aminoacidi a catena ramificata per via orale migliora alcuni end-point surrogati come la qualità di vita e la progressione del danno epatico, ma non determina un miglioramento significativo della sopravvivenza.

Merita alcune riflessioni la via di somministrazione della nutrizione clinica. Quando è possibile usare la via enterale, è sempre opportuno ricorrere a quella naturale, stimolando il paziente ad assumere pasti frequenti di ridotta entità e aiutandolo anche con gli integratori nutrizionali. Poco perseguibile è l'opzione della gastrostomia percutanea endoscopica (*Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*, PEG), per le problematiche collegate alla ritenzione idrica con possibile comparsa di ascite. Il sondino naso-gastrico non è ben tollerato da molti pazienti e, inoltre, questi spesso presentano segni di ipertensione portale, con varici esofago-gastriche o gastropatia ipertensiva.

La nutrizione parenterale totale nel paziente affetto da cirrosi epatica si associa ai seguenti rischi [12]:

- presenza di gravi deficit della coagulazione, che possono controindicare l'inserzione di un catetere venoso centrale;
- presenza di deficit immunitari, che possono favorire la comparsa di gravi infezioni;
- facilità alla ritenzione idrica, con possibile formazione di ascite quando si infondono volumi elevati di liquidi;
- ridotta tolleranza glucidica, che comporta la somministrazione di insulina e talvolta risulta difficilmente controllabile;
- presenza di intolleranza alle proteine in corso di encefalopatia epatica, anche se si riscontra maggiormente in caso di somministrazione orale.

Riggio *et al.* [17] hanno riportato l'esperienza di un supporto nutrizionale di circa 1.000 kcal per via parenterale periferica, associato a una dieta normoproteica e ipercalorica, con il quale hanno ottenuto un miglioramento del bilancio azotato e dei parametri antropometrici della malnutrizione. La durata del supporto nutrizionale è stata di 10 giorni.

Infine, non ancora sufficientemente chiarito è il ruolo della supplementazione di zinco nella risoluzione dell'encefalopatia, anche se è dimostrato in modo assai chiaro il miglioramento funzionale epatico [18].

Conclusioni

Sulla base di quanto rilevato, possiamo concludere che, essendo stata confermata una correlazione positiva tra epatopatia e malnutrizione, e poiché quest'ultima è una condizione clinica che aggrava tutti gli stati morbosi, è raccoman-

dabile mettere in atto ogni misura possibile al fine di individuare precocemente uno stato di malnutrizione e di attuare una strategia terapeutica per il ripristino di una condizione nutrizionale ottimale.

Per il momento, il più importante problema nutrizionale risiede nella modalità di somministrazione dei nutrienti: le soluzioni suggerite presentano, infatti, limiti spesso invalidabili. Per tale motivo, risulta decisivo riconoscere il più precocemente possibile uno stato di malnutrizione protidocalorico, in modo da poter adottare le misure più "fisiologiche" – o, forse meglio, "naturali" – onde evitare di dover ricorrere a manovre sovente incompatibili con la condizione di base.

In questo contesto non si può non enfatizzare il ruolo del medico di medicina generale o dell'internista nel sorvegliare lo stile di vita del suo assistito, compito sicuramente difficoltoso ma che, se sostenuto dalla dovuta caratura di impegno professionale e umano, può condurre a risultati davvero eccellenti.

Bibliografia

- [1] Langhans W. Metabolic control of food intake. Role of the liver. In: Westertep-Plantenga MS, Steffens AB, Tremblay A (eds). Regulation of food intake and energy expenditure. Milano: EDRA Medical Publishing & New Media, 1999:185-99.
- [2] Franco D, Belghiti J, Cortesse A, et al. [Nutritional status and immunity in alcoholic cirrhosis (author's transl)]. Gastroenterol Clin Biol 1981;5(10):839-46. French.
- [3] Merli M, Romiti A, Riggio O, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987;11(5 Suppl):130-4S.
- [4] Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. J Hepatol 1994;21(3):317-25.
- [5] Merli M, Riggio O, Dally L; PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Does malnutrition affect survival in cirrhosis? Hepatology 1996;23(5):1041-6.
- [6] McCullough AJ. Nutritional therapy in liver disease. In: Wolfe MM (ed). Therapy of digestive disorders. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000:448-64.
- [7] Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, et al. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. Hepatology 1990;11(3):387-93.
- [8] Muller MJ, Lutz HU, Plogmann B, Burger M, Korber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. Hepatology 1992;15(5):782-94.
- [9] Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. J Clin Gastroenterol 2002;35(5):391-7.
- [10] Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 1981;34(11):2540-5.
- [11] McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Measurements of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1991;14(6):1102-11.
- [12] Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22(4):415-21.
- [13] Merli M, Riggio O, Capocaccia L. NA nell'insufficienza epatica. In: Bozzetti F, Guarnieri G (eds). Manuale di nutrizione artificiale. Milano: Masson, 1992:567-80.
- [14] Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. J Intern Med 1993;233(5):385-92.
- [15] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Gastroenterology 1989;97(4):1033-42.
- [16] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al; Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124(7):1792-801.
- [17] Riggio O, Merli M, Romiti A, Ariosto F, Variali M, Capocaccia L. The role of parenteral nutrition in cirrhotic patients. In: Liver and hormones. Serno Symposia Publications from Raven Press 1988;43:107-11.
- [18] Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ; ESPEN Consensus Group. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997;16(2):43-55.