

27 - 29 novembre 2025

Padova Congress
Via Carlo Goldoni 8, Cancellò C - Padova

«Malnutrizione e sarcopenia nella malattia epatica cronica: priorità clinica sottostimata»

RELATORE:

Dr. F.D. Merlo

Responsabile Degenza Ordinaria

SC Dietetica e Nutrizione Clinica

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio
Molinette

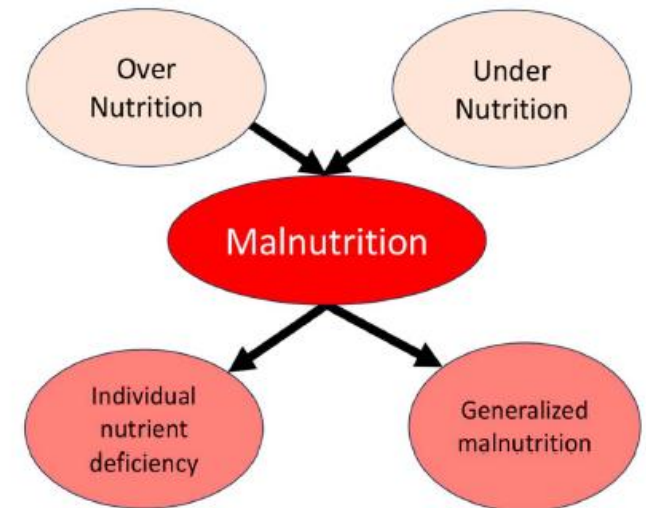


Malnutrizione e sarcopenia nell'epatopatia cronica

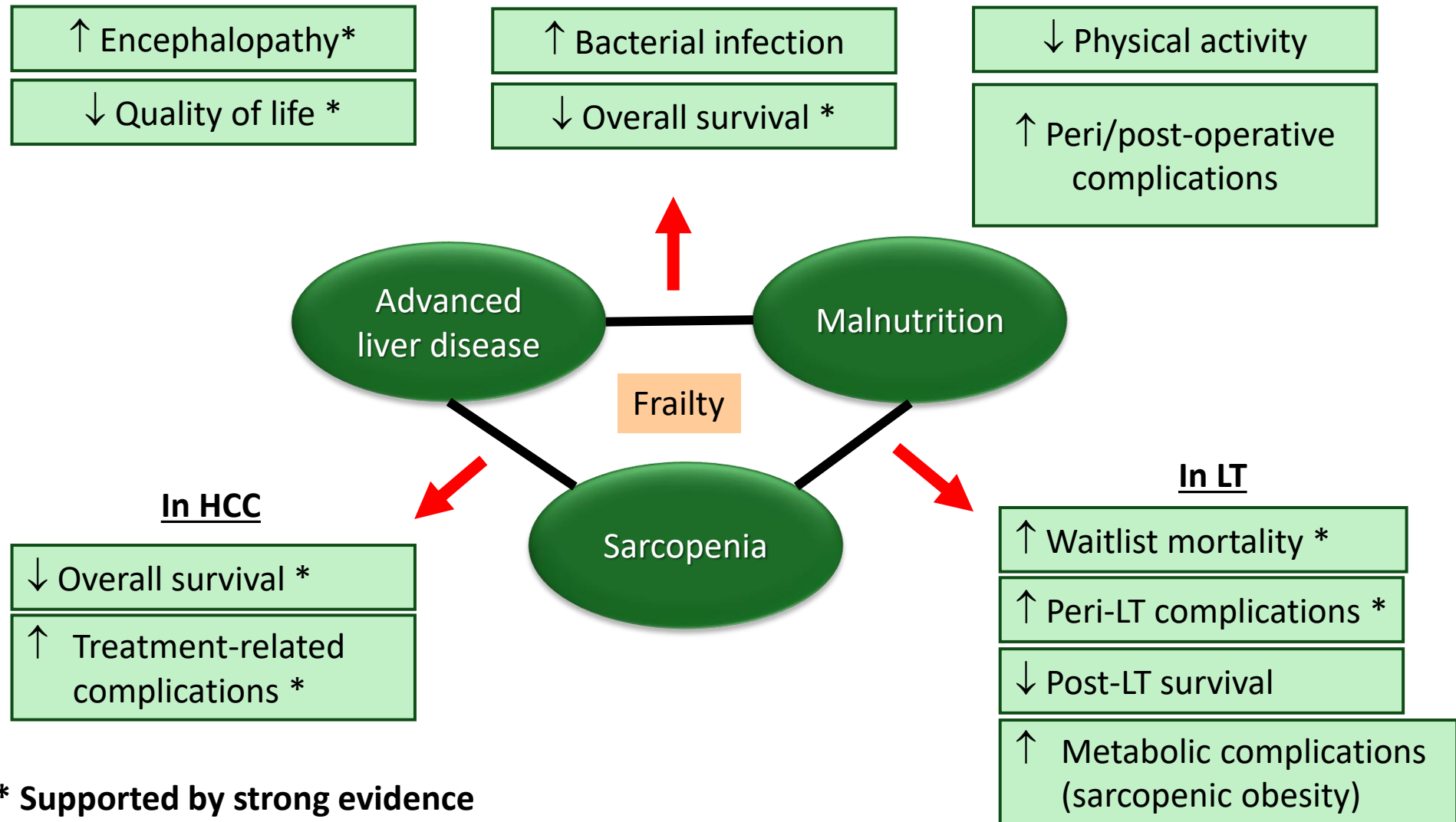
Un quadro di **MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA** è riscontrabile nel **20% dei pazienti con malattia epatica cronica compensata** e fino ad oltre il **60% dei pazienti con cirrosi avanzata**

La principale manifestazione fenotipica della malnutrizione è rappresentata dalla **SARCOPENIA**, sindrome caratterizzata da perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e funzione (forza muscolare o performance fisica) riscontrabile nel **30-70% dei pazienti con cirrosi**.

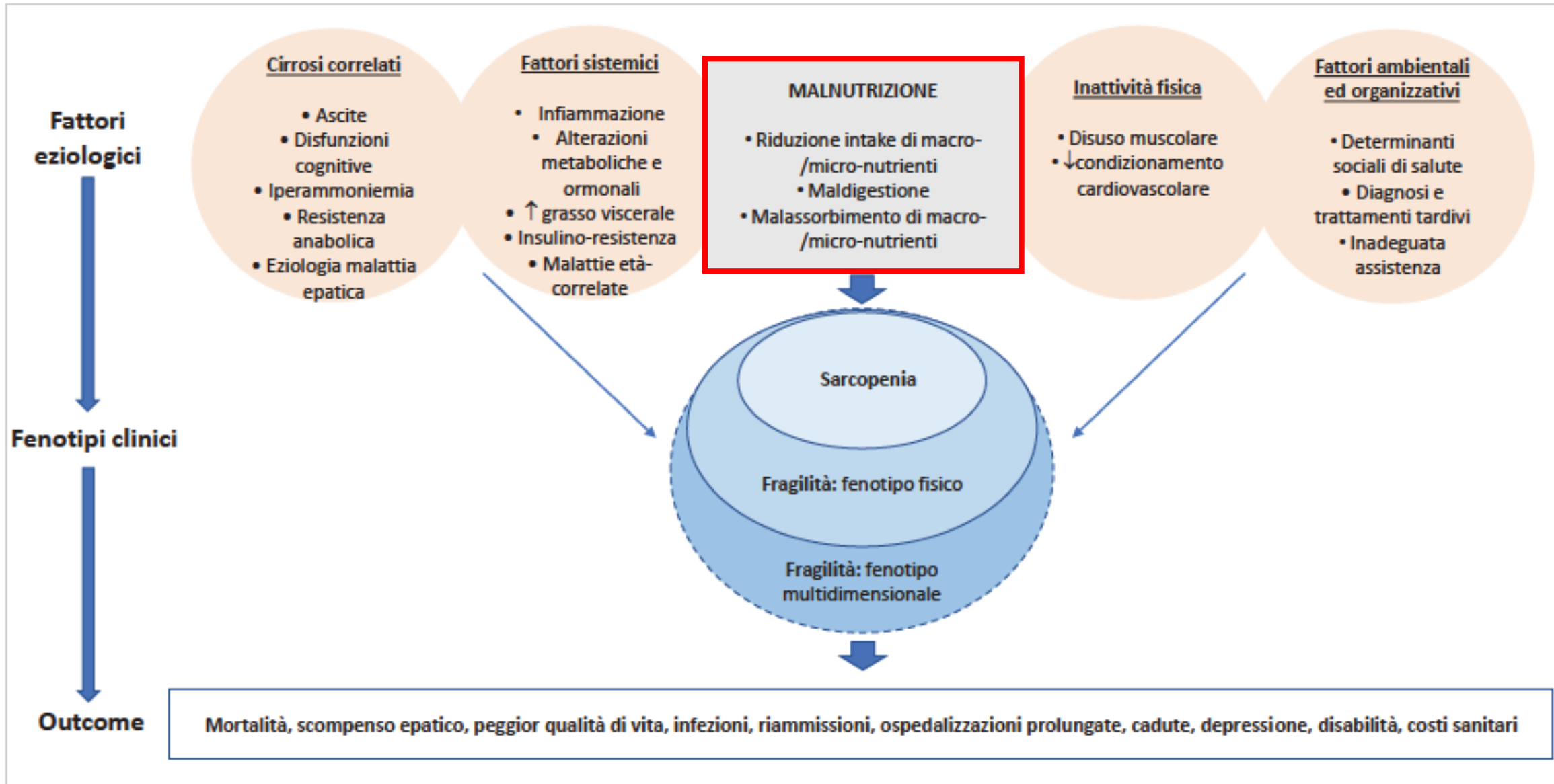
**MALNUTRIZIONE E SARCOPENIA
CONDIZIONANO L'OUTCOME DEL PAZIENTE**



Conseguenze di malnutrizione e sarcopenia



Malnutrizione, sarcopenia e fragilità: fattori eziologici



Malnutrizione: fattori eziologici

Riduzione intake

di macro-/micro-nutrienti:

- sazietà precoce (da ascite), anoressia, nausea, vomito, disgeusia
- scarsa palatabilità delle diete (es. dieta iposodica o a basso contenuto in potassio)
- alterato livello di coscienza
- restrizione idrica e digiuno per trattamenti e ospedalizzazioni

Maldigestione e malassorbimento

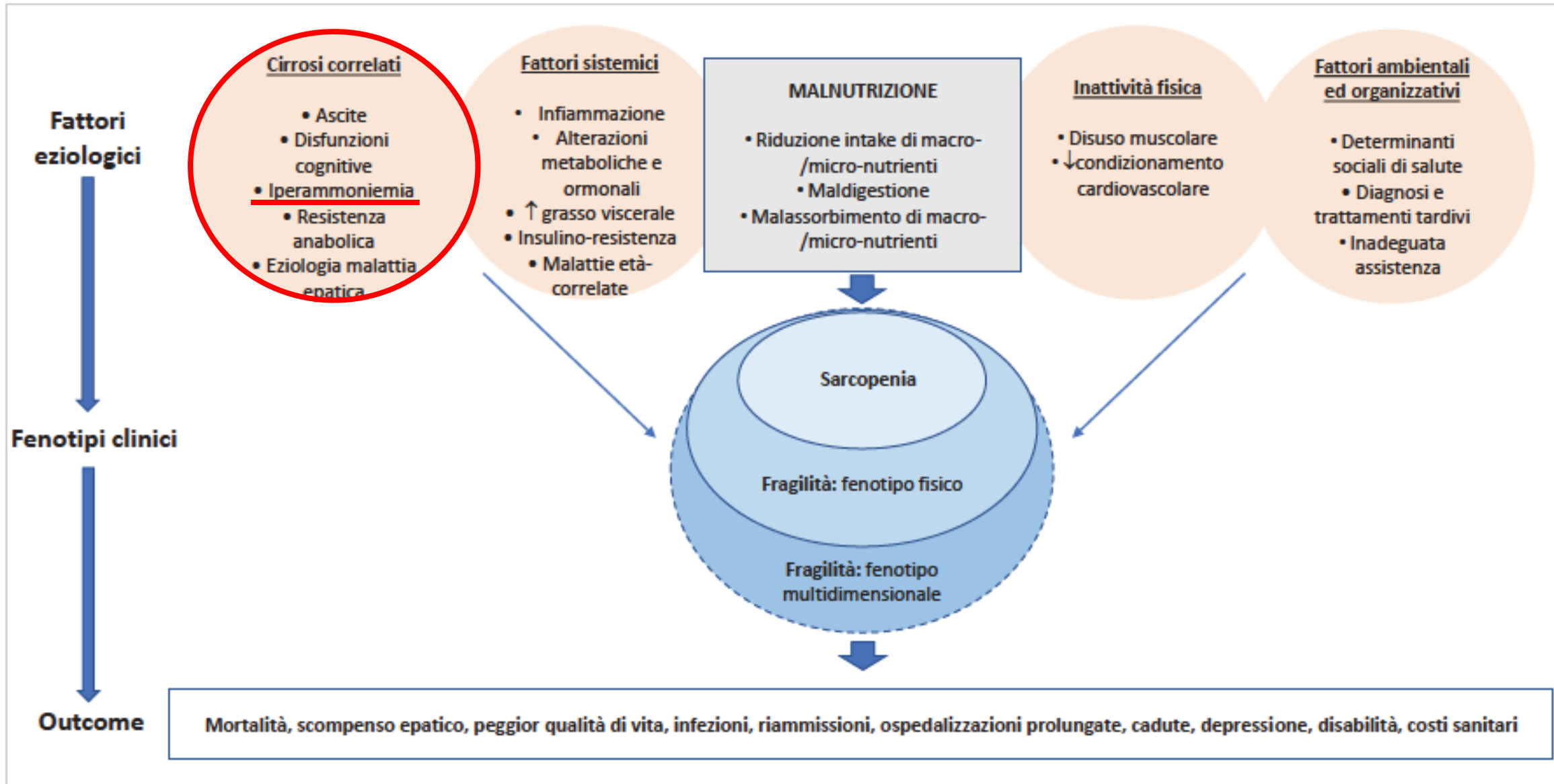
di macro-/micro-nutrienti:

- colestasi
- shunt portosistemico
- deficit di enzimi pancreatici
- sovracrescita batterica intestinale (*small intestine bacterial overgrowth* - SIBO)
- alterazione del microbiota
- enteropatia

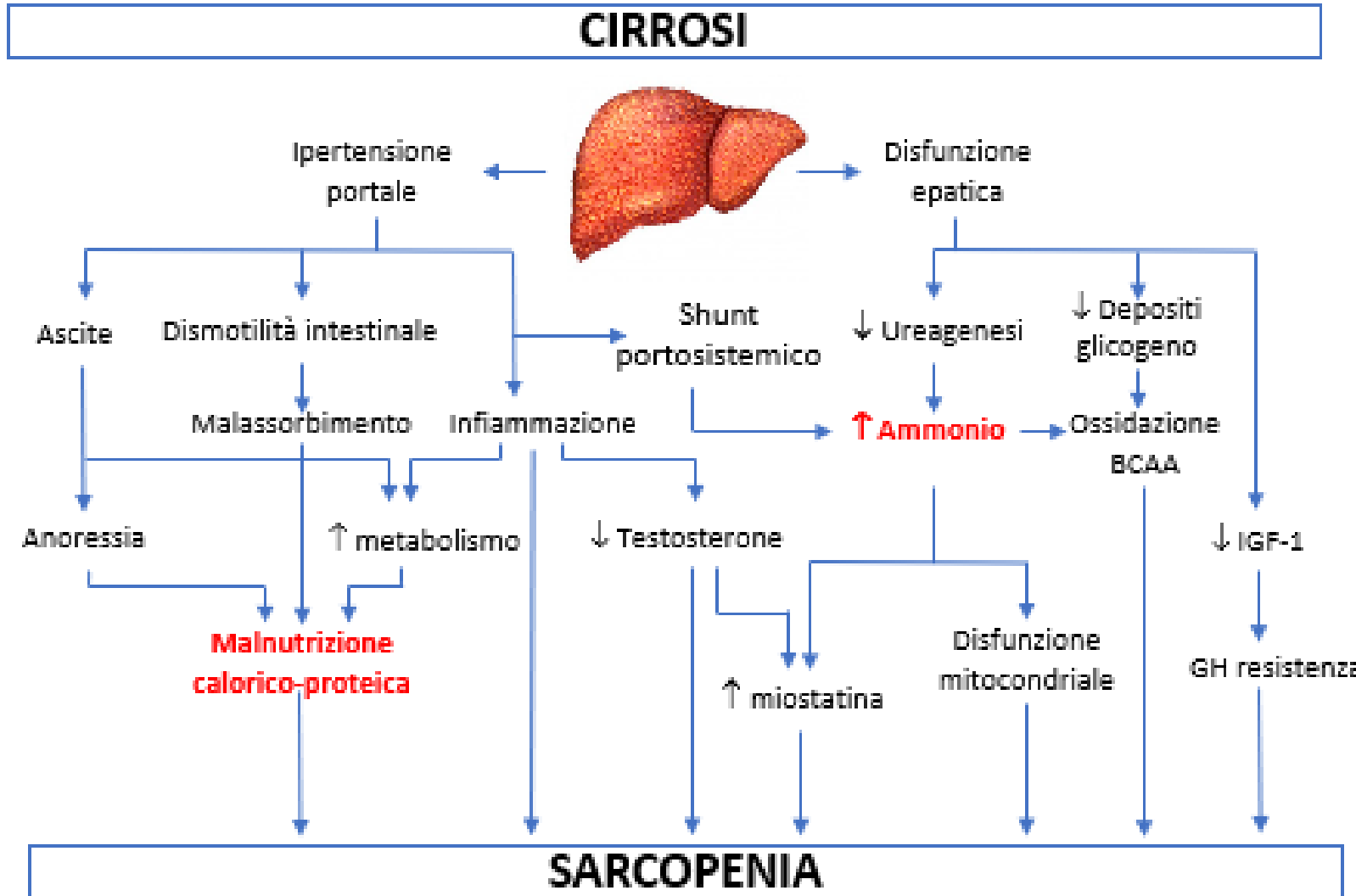
Deficit calorico-proteico, di folati, tiamina, zinco, magnesio, selenio, Vit. D, Vit. E, acidi grassi a catena lunga

MALNUTRIZIONE

Malnutrizione, sarcopenia e fragilità: fattori eziologici

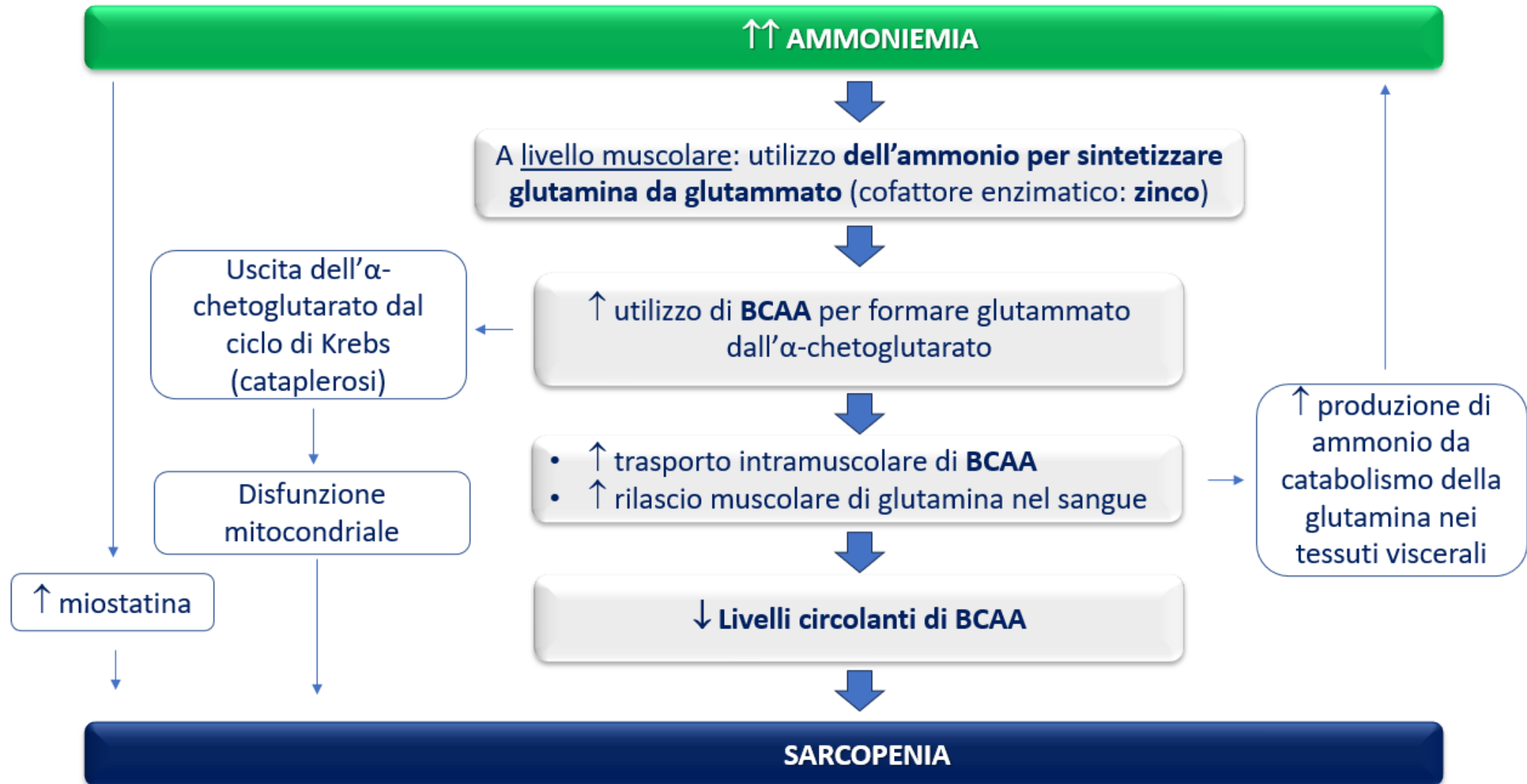


Asse fegato-muscolo

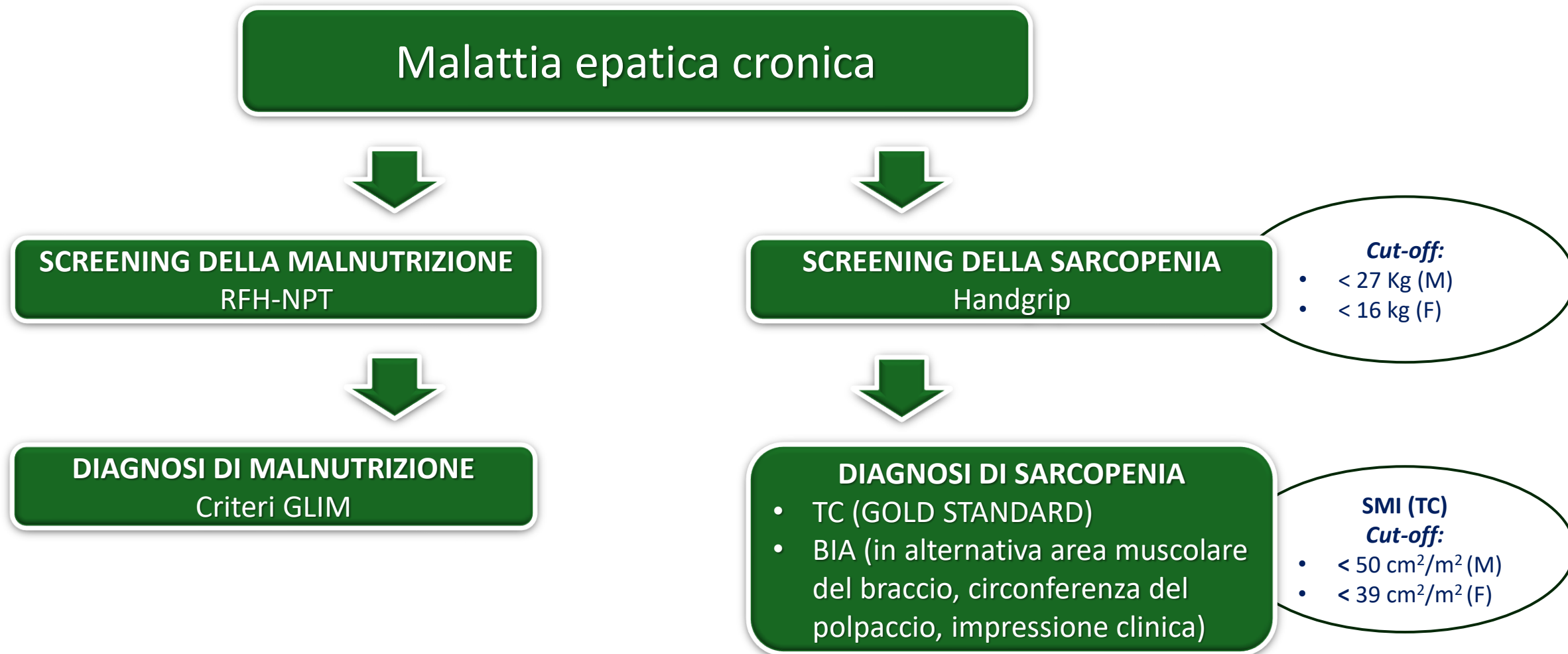


La malnutrizione calorico-proteica (a seguito degli effetti dell'ipertensione portale) e l'iperammoniemia (dovuta all'insufficienza epatica), rappresentano le principali cause di sarcopenia nella cirrosi

Iperammoniemia e sarcopenia



Valutazioni diagnostiche

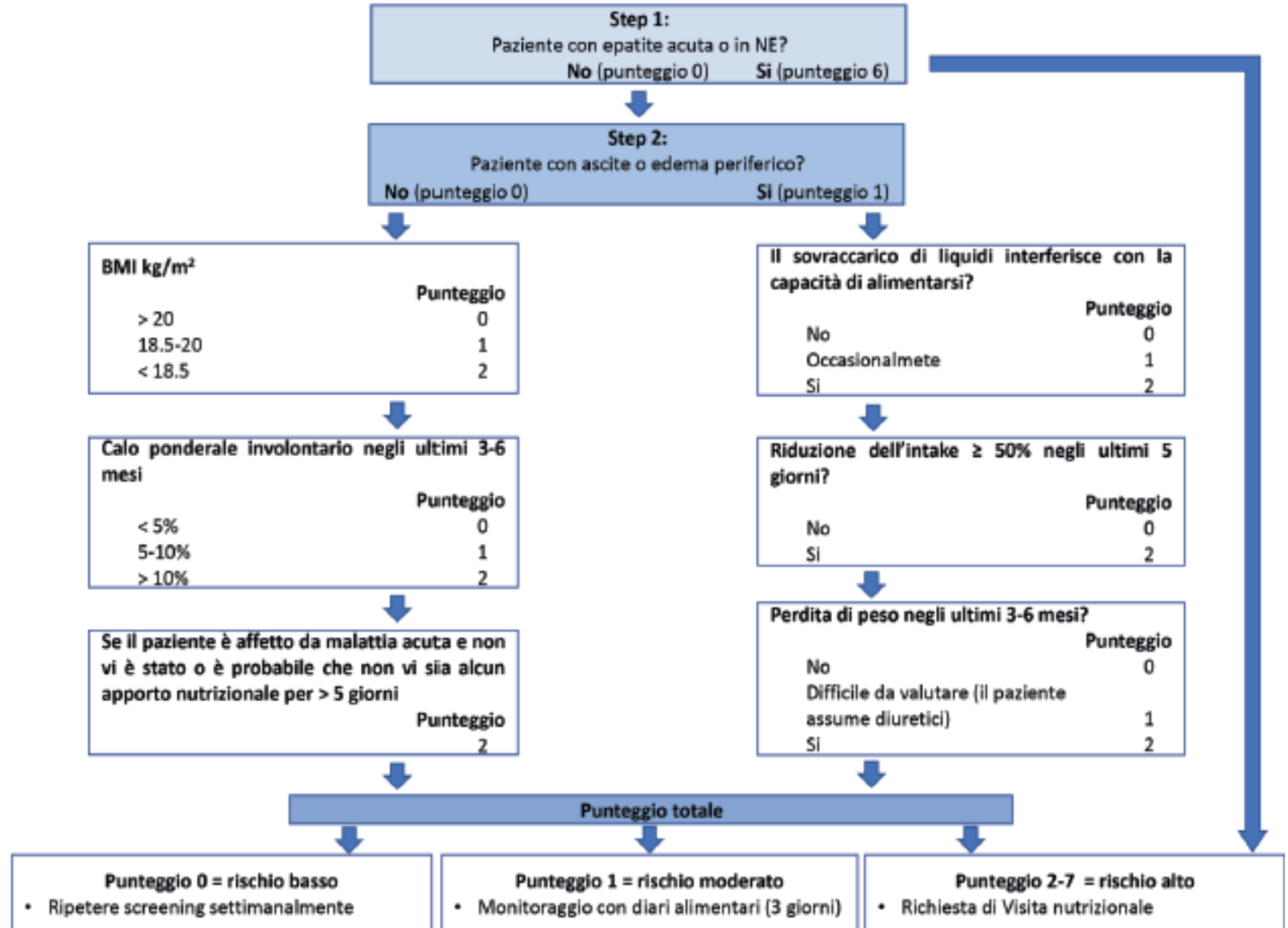


*Una rivalutazione del **rischio di malnutrizione** e **sarcopenia** dovrebbe essere fatta annualmente nella malattia compensata e ogni 2-3 mesi nei pazienti con cirrosi scompensata e/o in trattamento nutrizionale.*

Valutazioni diagnostiche



Royal Free Hospital Nutrition
Prioritizing Tool (RFH-NPT)

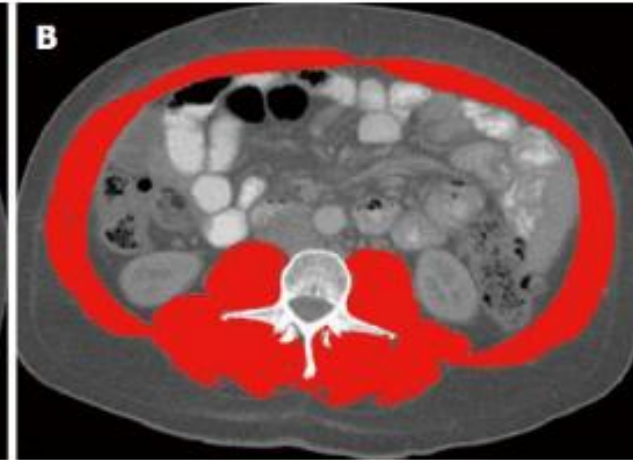
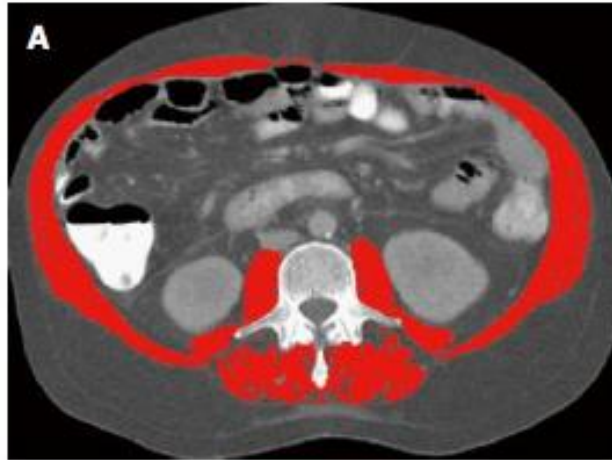


Valutazioni diagnostiche



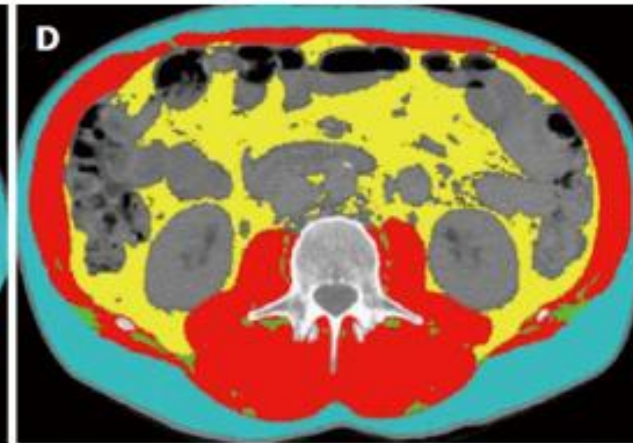
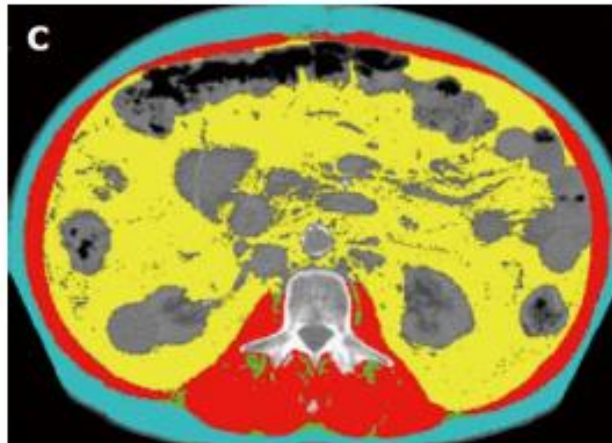
A e B: pazienti maschi cirrotici con stesso BMI (32 Kg/m²)

sarcopenia →
L3 SMI = 50 cm²/m²



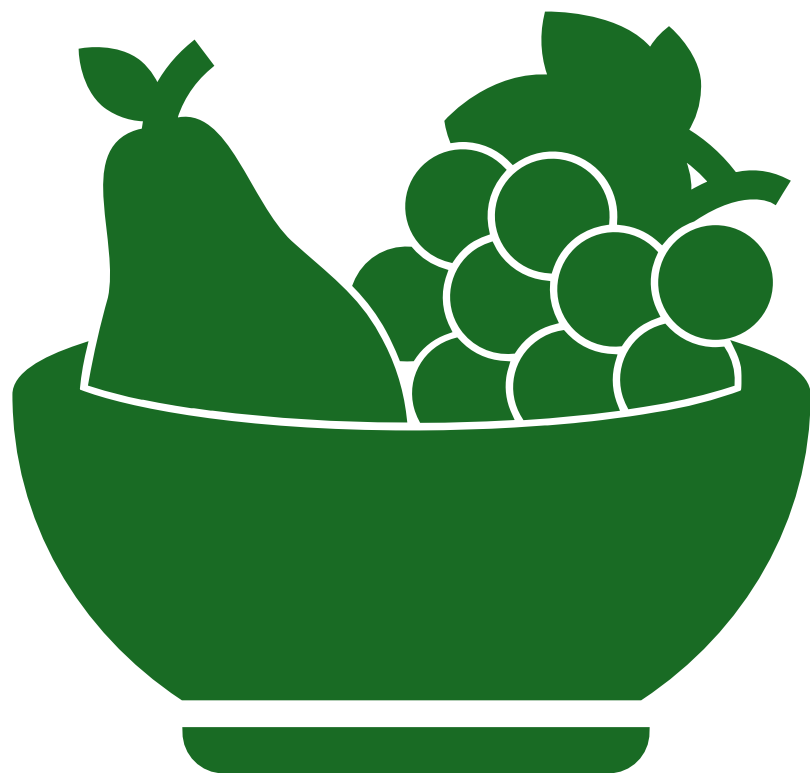
← no sarcopenia
L3 SMI = 71 cm²/m²

sarcopenia →
L3 SMI = 47 cm²/m²



← no sarcopenia
L3 SMI = 59 cm²/m²

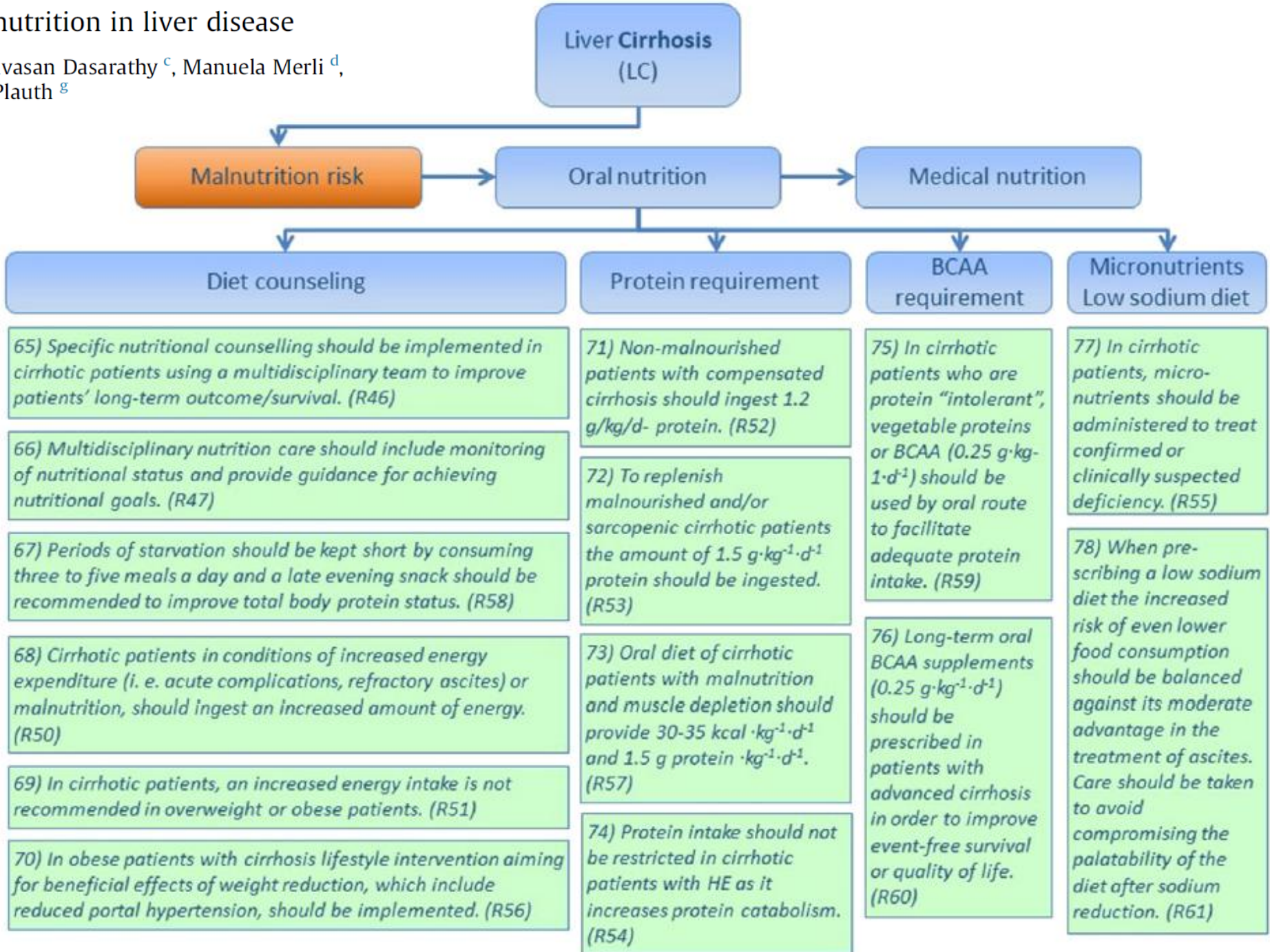
C e D: pazienti maschi cirrotici con HCC e stesso BMI (28 Kg/m²)



Intervento nutrizionale

ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease

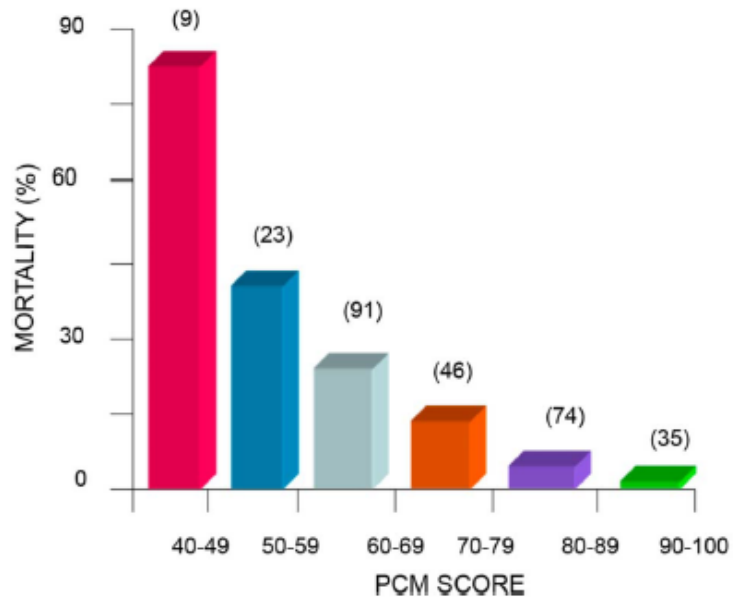
Stephan C. Bischoff ^{a,*}, William Bernal ^b, Srinivasan Dasarathy ^c, Manuela Merli ^d, Lindsay D. Plank ^e, Tatjana Schütz ^f, Mathias Plauth ^g



ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4}, Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

PROTEIN/CALORIE MALNUTRITION AND MORTALITY



KEY CONCEPTS

- All patients with cirrhosis should be **assessed for frailty and/or sarcopenia** with appropriate diagnostic testing to guide nutritional management
- Patients with **chronic liver disease** should be routinely **monitored for anorexia or malnutrition** resulting from decreased or poor-quality food intake, with **appropriate nutritional interventions as needed**
- The **risk of malnutrition** among individuals with **alcohol** use disorder increases with **increasing liver disease severity**, particularly those who have severe alcohol-associated hepatitis
- **Malnutrition/sarcopenia is generally more severe with greater fibrosis/more advanced liver disease.** This concept extends from early MASLD to advanced ALD
- ➔ Presence of **malnutrition in hospitalized patients with cirrhosis** is associated with higher risk of **mortality** (in-hospital, waitlist, and posttransplant), **length of stay, complications, and infections** compared with patients without malnutrition
- ➔ Given that **sarcopenia** is associated with **worse patient outcomes** before, during, and after **liver transplantation**, structured programs are needed to assess and treat sarcopenia in patients with cirrhosis
- Patients with **alcohol-associated liver disease**, especially patients with alcohol-associated hepatitis, should have **dietary assessment** to ensure adequate nutritional intake

Intervento nutrizionale

CME

ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4},
Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶,
Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

- Tutti i pazienti con cirrosi dovrebbero essere **valutati per malnutrizione/sarcopenia e fragilità** mediante test diagnostici appropriati per guidare la gestione nutrizionale, da **team esperto e multidisciplinare**
- I pazienti con **malattia epatica cronica** dovrebbero essere regolarmente **monitorati** per **anoressia o malnutrizione** derivanti da un'assunzione alimentare ridotta o di scarsa qualità, con **interventi nutrizionali appropriati secondo necessità**
- **Evitare periodi di digiuno prolungato (> 6 ore)**, suddividendo le calorie giornaliere in 3 pasti principali (colazione, pranzo e cena) e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e tarda sera)
- Nei pazienti con ascite può essere considerata la **liberalizzazione dall'eventuale trattamento con dieta iposodica** (5 g/die di sale aggiunto) nel momento in cui, per scarsa palatabilità, si riscontra una riduzione dell'intake orale (dieta iposodica se Na < 125 mmol/l)
- Deve essere **incoraggiata l'assunzione di diverse fonti proteiche**. In particolare, oltre alla carne, è consigliato il consumo di **latticini e proteine vegetali**, che secondo recenti dati di letteratura sembrano avere effetti favorevoli sull'encefalopatia epatica (maggior contenuto di BCAA).
- Nei pazienti con MASH si suggerisce un trattamento con **vitamina E, 800 UI al giorno**

Intervento nutrizionale

Fabbisogni:
CALORIE

- In genere il **fabbisogno calorico di un paziente con cirrosi compensata non è superiore a quello di un individuo sano**
- Tuttavia può essere aumentato in un sottogruppo di **pazienti ipermetabolici (fino al 35% dei pazienti con cirrosi) e in quelli con complicanze acute o ascite refrattaria.**
- Pertanto, la **calorimetria indiretta** per la determinazione della spesa energetica a riposo è fortemente raccomandata



Intervento nutrizionale

Fabbisogni:
CALORIE

Le linee guida ESPEN raccomandano, nel **soggetto non obeso (BMI < 30 kg/m²)**, un apporto calorico giornaliero di **30-35 Kcal/kg di peso attuale**.

Tuttavia nei **pazienti scompensati**, con encefalopatia epatica e/o ascite refrattaria, il fabbisogno calorico giornaliero può superare anche le **35 kcal/kg di peso**.



Quale peso considerare



Intervento nutrizionale

Fabbisogni:
CALORIE



Considerare un **peso secco**:

- peso post-paracentesi
- sottrazione di una percentuale di peso in base alla quantità di ritenzione di liquidi (lieve, 5%; moderata, 10%; grave, 15%; più un ulteriore 5% in presenza di edema bilaterale sino alle ginocchia).

Intervento nutrizionale

Fabbisogni:
CALORIE



Una **riduzione del peso del 5-10%** migliora l'outcome dei pazienti obesi (BMI > 30 kg/m², corretto per la ritenzione di liquidi) con cirrosi compensata (paziente stabile non ospedalizzato)

*Lai JC. Hepatology 2021
EASL. J Hepatol 2019*

In assenza di calorimetria indiretta:

- **25 kcal/kg IBW/die per individui con BMI > 30 kg/m²**

ESPEN Practical Guidelines 2020

In alternativa riduzione dell'assunzione calorica giornaliera di 500-800 kcal (comunque non meno del 70% dell'intake calorico abituale)

EASL. J Hepatol 2019

Intervento nutrizionale

Fabbisogni:
PROTEINE

I pazienti cirrotici, per inappetenza e/o nausea, spesso non sono in grado di raggiungere un'adeguata assunzione di proteine con l'alimentazione naturale.

Tutte le linee guida sono concordi nel raccomandare un apporto proteico giornaliero **da 1,2 a 1,5 g/kg**

Lai JC. Hepatology 2021

EASL. J Hepatol 2019

ESPEN 2020

- Questi apporti sono sicuri, non peggiorano l'encefalopatia epatica e migliorano l'anabolismo proteico.
- **Il maggior intake proteico (1,5 g/kg/d) deve essere garantito ai pazienti malnutriti e/o sarcopenici (compresi quelli con obesità sarcopenica)**
- **In presenza di obesità, si suggerisce di fare riferimento ad un peso di riferimento**
- Se BMI>30 e patologie intercorrenti: 2.0-2.5 g/kg IBW/d
- Nel caso di pazienti «**intolleranti**» alle proteine e che **sviluppano EE** in seguito all'assunzione di normali quantità di proteine di tipo misto possono essere indicate le **proteine vegetali, supplementate per via orale oppure 0,25 g/kg/die di BCAA per raggiungere il fabbisogno proteico.**
- **Suggerita supplementazione long-term con BCAA orali (0,25 g/kg/d) in pazienti cirrotici (EFS, QoL)**

ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4}, Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

- Le proteine alimentari sono una delle principali fonti di produzione di ammoniaca nell'intestino, componente chiave nello sviluppo e nella gestione dell'encefalopatia epatica (HE).
- Le fonti proteiche raccomandate possono essere sia vegetali che animali.
- **Le proteine vegetali, rispetto a quelle animali:**
 1. Hanno un **contenuto più elevato di arginina** (aumenta la produzione di urea).
 2. **Contengono più fibre** (acidificano il colon e favoriscono l'eliminazione dell'ammoniaca tramite le feci).
 3. Hanno un **contenuto inferiore di metionina e triptofano**.
 4. Complessivamente, **favoriscono livelli più bassi di ammoniaca e mercaptani nel sangue**, sostanze coinvolte nell'encefalopatia.

Proteine vegetali vs animali ed encefalopatia epatica

- Risultati degli studi:
 - 6 studi hanno confrontato proteine vegetali e animali in pazienti con cirrosi e HE.
 - 4 studi: miglioramenti associati alle proteine vegetali.
 - 2 studi: nessuna differenza significativa.
 - Limiti degli studi: datati (oltre 25 anni), campioni piccoli, regimi di intervento diversi.

Recommendation

7. We suggest a diet enriched in vegetarian sources of protein in patients with cirrhosis and HE who require nutritional supplementation (conditional recommendations, low quality of evidence).

ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4}, Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

Table 10. Studies comparing the impact of vegetable vs animal source of protein on HE in patients with cirrhosis

Study	Population	Intervention	Comparison	Outcome
Uribe 1982 RCT (268)	Chronic mild HE (N = 10)	40 g/d or 80 g/d vegetarian protein diet	40 g/d animal protein diet	Improved NCT with both vegetarian diets, and EEG with 80 g/d vegetarian protein diet
DeBurjin 1983 Cross-over (269)	Shunt surgery, and chronic mild HE (N = 8)	40–80 g/d of vegetarian protein diet	40–80 g/d of animal protein diet	Computer-analyzed EEG peak frequency lower with animal protein (6.58 vs 7.10, $P = 0.01$), with risk of HE at lower peak
Keshavarzian 1984 Controlled cross-over (270)	Chronic moderate HE on lactulose (N = 6)	80 g/d protein (50 g vegetarian protein)	40 g/d protein (10 g vegetarian protein)	Vegetarian protein associated with EEG improvement in all and clinical improvement in 2 patients
Shaw 1983 Cross-over (271)	HE admission due to alcohol or GI bleeding (N = 5)	35–40 g/d vegetarian protein diet	35–40 g/d animal protein diet	No difference in clinical or psychometric assessment
Chiarino 1992 RCT (272)	Mild to moderate HE (N = 8)	2:3 vegetarian protein diet	2:3 animal protein diet	No difference in clinical or EEG improvement
Bianchi 1993 RCT cross-over (273)	Grade 1-II HE (N = 8)	71 g/d (50 g vegetarian protein)	71 g/d (50 g animal protein)	Improved nitrogen balance, ammonia, clinical, and psychometry with vegetarian protein

GI, gastrointestinal; HE, hepatic encephalopathy; RCT, randomized controlled trial; NCT, number connection test.

Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial



Sudhir Maharshi, Barjesh Chander Sharma, Sanjeev Sachdeva, Siddharth Srivastava, and Praveen Sharma

Department of Gastroenterology, G.B. Pant Hospital, New Delhi, India

- **Studio randomizzato in India**
 - **120 pazienti con cirrosi e HE minima suddivisi in:**
 - Metà hanno ricevuto 30–35 kcal/kg/giorno e 1,0–1,5 g/kg/giorno di proteine vegetali.
 - Metà non hanno ricevuto integrazione nutrizionale.
 - **Dopo 6 mesi:**
 - Miglioramento dell'**HE in 71%** dei pazienti con supplementazione vegetale vs 23% senza ($P = 0,001$).
 - **Comparsa di HE manifesta: 10%** con supplementazione vs 22% senza ($P = 0,04$).

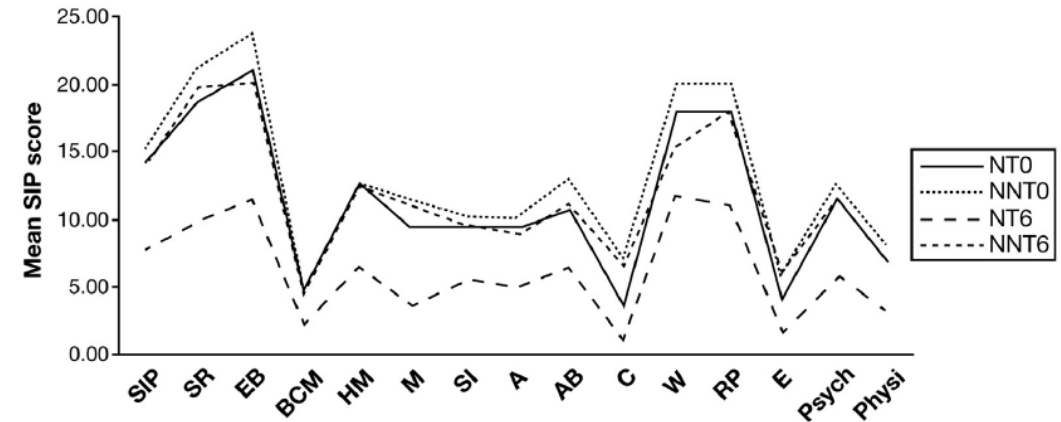


Figure 2. Sickness impact profile score (mean value) in both groups at baseline and at 6 months. $P > .05$ for all categories at baseline in both groups. A, alertness; AB, ambulation; BCM, body care and movements; C, communication; E, eating; EB, emotional behavior; HM, home management; M, mobility; NNT0, no nutritional therapy group at baseline; NNT6, no nutritional therapy group at 6 months; NT0, nutritional therapy group at baseline; NT6, nutritional therapy group at 6 months; RP, recreation and pastime; SI, social interaction; SR, sleep and rest; W, work; Psych, psychosocial; Physi, physical.

Intervento nutrizionale

BCAA

- Costituiscono un **substrato energetico** durante i periodi di digiuno (prevenzione della proteolisi muscolare)
- Favoriscono la **detossificazione dell'ammonio** a livello del muscolo scheletrico
- Attivano la **sintesi proteica muscolare** attraverso la via mTOR e la miogenesi (Leucina)
- Nella cirrosi si osserva una **riduzione dei livelli circolanti di BCAA** per: deficit dietetico, aumentato consumo come substrato energetico, aumentata ossidazione per detossificazione dell'ammonio

Intervento nutrizionale

BCAA

Table 2
Clinical trials investigating the impact of branched chain amino acids on sarcopenia in cirrhosis.

Author, year	Design	Participants and inclusion criteria	Intervention	Duration	Measurement of sarcopenia	Results
Marchesini et al., 2003 [42]	Double-blind multicentre RCT	174 patients with Child Pugh B or C cirrhosis with portal hypertension	Intervention: BCAAs 14.4 g/d Control: L-ALB or M-DXT	12 months	Anthropometry (MAMC, Mid arm muscle area, TSF) BIA (Fat free mass, fat mass)	↑ TSF and Mid-arm fat area in BCAA group. No change in fat free mass or fat mass on BIA.
2017 [40]	single arm study	albumin <3.5 g/L despite standard nutritional therapy	snack		Strength (handgrip strength)	No change in SMI
Ruiz-Margain	Open label RCT	72 patients with Child-	Intervention: High protein	6 months	Anthropometry: (MAMC,	↑ MAMC
Hiraoka et al., 2018 [115]	Prospective, single arm study	33 patients with Child-Pugh A or B cirrhosis	13.5 g BCAA as LES + 2000 steps/d	3 months	BIA Strength (handgrip, leg)	↑ SAI ↓ IMAC in patients with ameliorated hypoalbuminemia. ↑ muscle volume ↑ leg and handgrip strength

RISULTATI

- **Antropometria:** ↑ circonferenza muscolare del braccio (*Les 2011, Ruiz-Margain 2017*), circonferenza della coscia (*Roman 2014*), peso corporeo (*Nakaya 2007*)
- **Composizione corporea:** ↑ Massa muscolare (BIA – *Hiraoka 2018*), ↑ indice massa muscolare scheletrica (TC - *Kitajima 2017*)
- **Forza:** ↑ handgrip (*Uojima 2017*) e forza gamba (*Hiraoka 2018*)
- **Funzione:** ↑ test del cammino (*Roman 2014*)

- supplementazioni di lunga durata (3-14 mesi)
- dosi variabili (12-30 g/die)

RCT; Randomized controlled trial. BCAA; Branched chain amino acid. L-ALB; lactoalbumin, M-DXT; maltodextrin. MAMC; mid arm muscle circumference. TSF; triceps skin fold. BIA; bioelectrical impedance. REE; resting energy expenditure. CT; Computed tomography. IMAC; intramuscular adipose tissue content. SMI; skeletal muscle mass index. HPHF (high protein high fibre). SAI; skeletal muscle area index.

Intervento nutrizionale

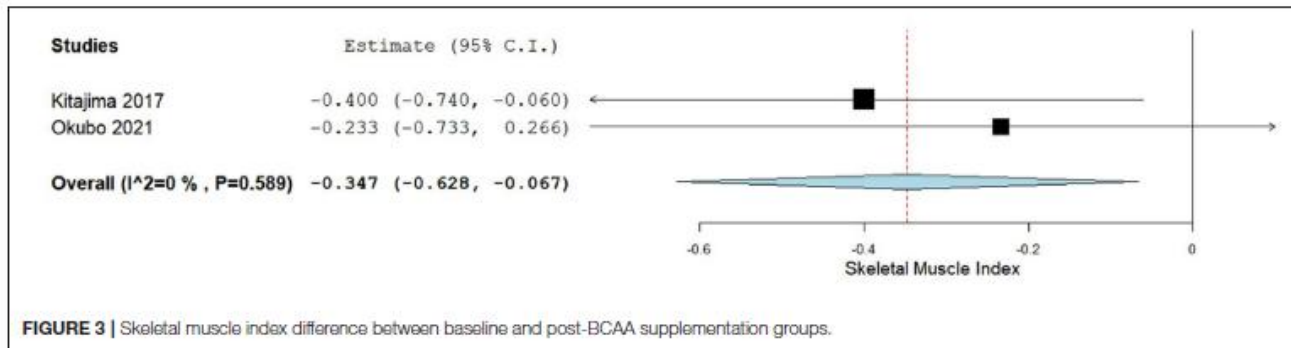
BCAA

Effects of Branched-Chain Amino Acids on Parameters Evaluating Sarcopenia in Liver Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis

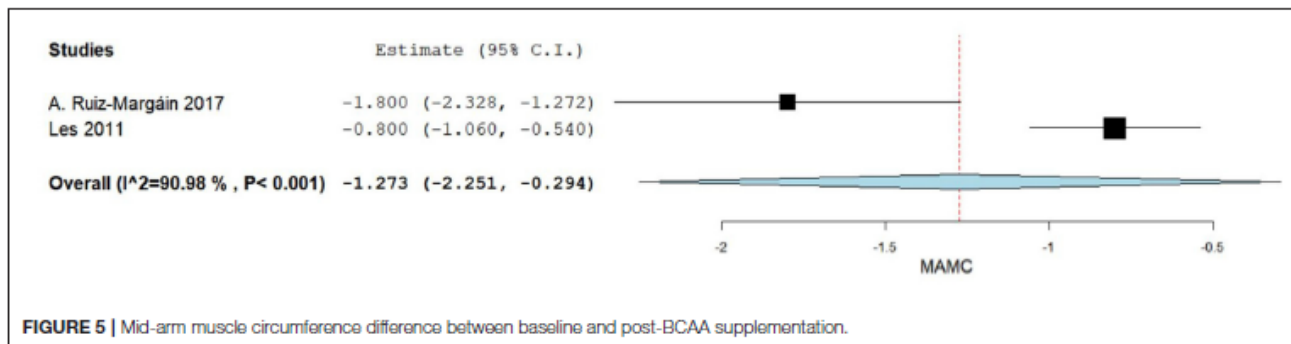
Abdulrahman Ismael¹, Camelia Bucsa², Andreea Farcas², Daniel-Corneliu Leucuta^{3*}, Stefan-Lucian Popa¹ and Dan L. Dumitrascu¹

- 12 studi
- 1225 pazienti

Front Nutr 2022



↑ Indice massa muscolare scheletrica – SMI (BIA, TC)



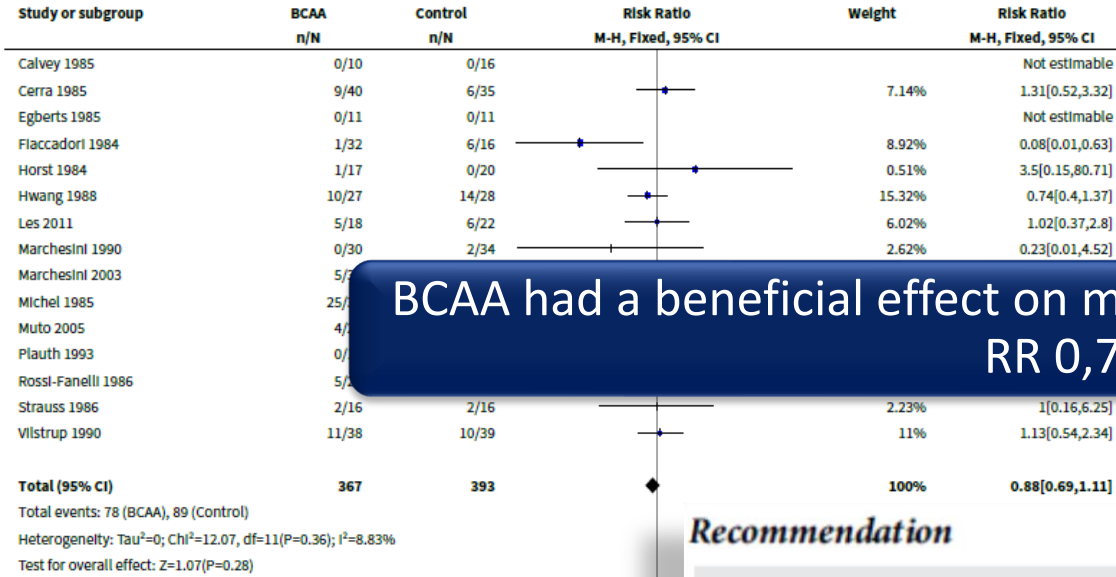
↑ Circonferenza muscolare del braccio – MAMC

Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy (Review)

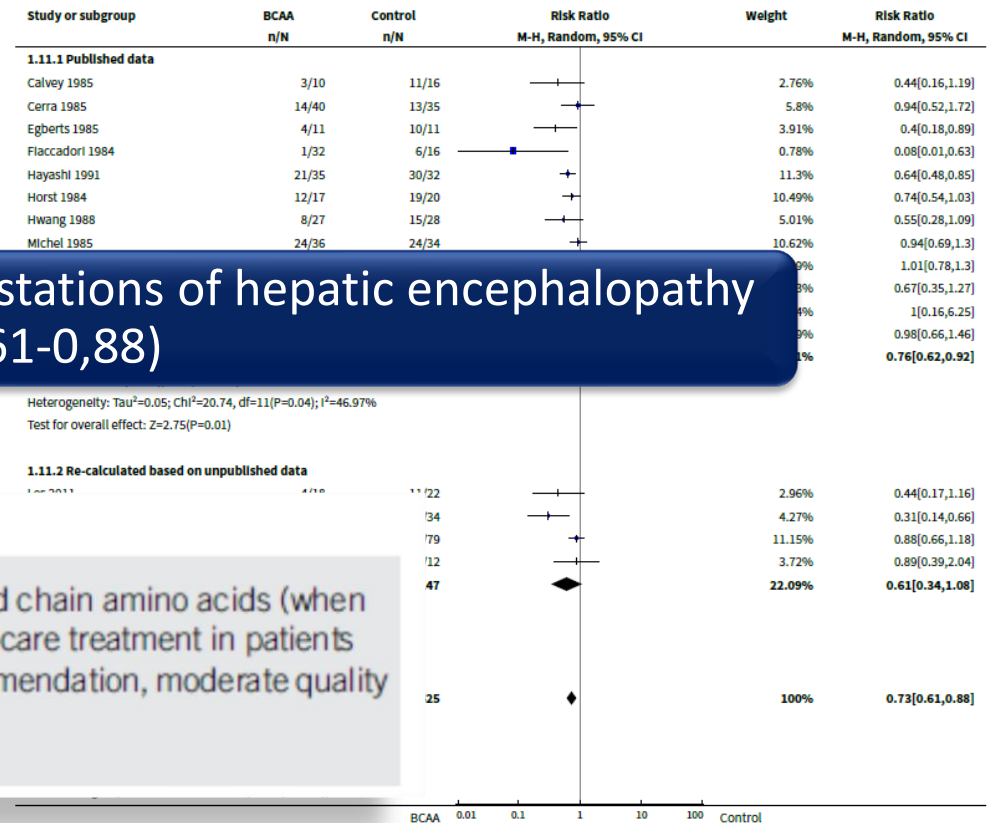
MORTALITY

ENCEPHALOPATHY

Analysis 1.1. Comparison 1 Branched-chain amino acids (BCAA) versus control, Outcome 1 Mortality.



Analysis 1.11. Comparison 1 Branched-chain amino acids (BCAA) versus control, Outcome 11 Hepatic encephalopathy: type of data.



**BCAA had a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy
RR 0,73 (0,61-0,88)**

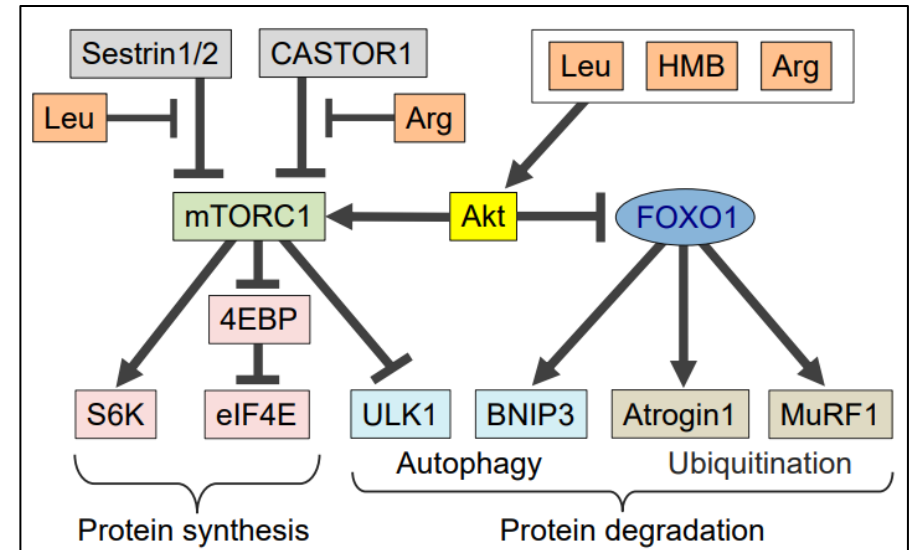
Recommendation

8. We recommend the use of branched chain amino acids (when available) in addition to standard-of-care treatment in patients with cirrhosis and HE (strong recommendation, moderate quality of evidence).

Intervento nutrizionale

HMB

- Metabolita della leucina
- Stimola la **sintesi proteica muscolare** attraverso la via anabolica mTOR, riduce la proteolisi ed attenua l'autofagia
- Nel paziente con cirrosi si riscontra una **riduzione dei livelli circolanti** per ridotta metabolizzazione epatica della leucina



Intervento nutrizionale

HMB

Article

The Effects of 12-Week Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation in Patients with Liver Cirrhosis: Results from a Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study

Barbara Lattanzi ¹, Angelo Bruni ¹, Simone Di Cola ¹, Alessio Molfino ², Adriano De Santis ¹, Maurizio Muscaritoli ² and Manuela Merli ^{1,*}

Nutrients 2021

Supplementazione orale con 3 g/die di HMB per 12 settimane

	T0	T1	T2
HMB GROUP (14 patients)			
HG (kg)	26 ± 11.3	28.7 ± 13.4	29.1 ± 13.4
FCS (s)	14.2 ± 5	11.7 ± 2.6 *	11.7 ± 2.3 *
6MWT (m)	361.8 ± 68	409.4 ± 58 *	407.3 ± 73 *
PLACEBO GROUP (10 patients)			
HG (kg)	32.4 ± 12.6	32.6 ± 12.7	33.4 ± 13.5
FST (s)	12.2 ± 5.1	11.7 ± 4.3	11.7 ± 4
6MWT (m)	387 ± 97	405 ± 72	396 ± 63

↑ performance fisica (test della sedia, six-minute walk test)

	T0	T1	T2
HMB GROUP (13 patients)			
TPI (mm/h ²)	4.9 ± 1.8	5.4 ± 1.8 *	5.4 ± 1.7 *
TWI (mm/h ²)	10.2 ± 2.5	10.6 ± 2.3	10.7 ± 2.5
PLACEBO GROUP (11 patients)			
TPI (mm/h ²)	5.6 ± 1.4	5.4 ± 1.1	5.4 ± 1.3
TWI (mm/h ²)	10.2 ± 2.2	10.2 ± 2.2	10.2 ± 2.3

↑ Massa muscolo quadricipite (ecografia)

	T0	T1	T2
HMB GROUP (14 patients)			
Liver Frailty Index	4.1 ± 0.4	3.7 ± 0.4 *	3.6 ± 0.6 *
PLACEBO GROUP (10 patients)			
Liver Frailty Index	3.5 ± 0.6	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6

Value expressed as mean ± SD. * p ≤ 0.05 in comparison with T0.

↓ Liver Frailty Index

ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4}, Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

- **La carenza di vitamina D è comune nei pazienti con cirrosi ed è associata a un aumento del rischio di osteopenia, osteoporosi, infezioni, mortalità e carcinoma epatocellulare (HCC).**
- Nei pazienti con epatite B cronica, i livelli di 25-OH-D3 sono significativamente più bassi e correlano positivamente con la gravità della malattia epatica.
- **Il 77,6% dei pazienti con cirrosi ha bassi livelli di vitamina D; i livelli diminuiscono con la gravità della classificazione Child-Pugh e sono negativamente correlati con la mortalità.**
- Nei pazienti cirrotici con ascite e **peritonite batterica spontanea**, bassi livelli di vitamina D (<25 ng/mL) sono un **marker predittivo indipendente di infezione e mortalità.**

Key concept

13. Evidence for supplemental vitamin D in chronic liver disease is limited; however, if vitamin D level is low, supplementation may offer bone-related and liver-related health benefits.

Vitamina D

Risultati degli studi:

- Un trial randomizzato ha mostrato che la supplementazione di vitamina D aumenta significativamente i livelli di 25(OH)D nei pazienti con cirrosi, ma non modifica significativamente la densità minerale ossea o altri parametri biochimici dopo un anno.
- Una meta-analisi recente indica che la supplementazione di vitamina D riduce l'incidenza di fratture negli adulti con osteoporosi o fratture pregresse. Inoltre, la supplementazione giornaliera di vitamina D associata a un minor rischio di fratture e dosi inferiori o superiori non mostrano effetti significativi.
- Gli effetti preventivi della vitamina D3 nella cirrosi e nella carcinogenesi epatica non sono ancora noti negli esseri umani, nonostante alcuni benefici osservati nei modelli animali.
- **Nei pazienti con epatopatia alcolica, la supplementazione di colecalciferolo (1.000 UI/die) aumenta significativamente i livelli di vitamina D e migliora la classificazione Child-Pugh, con alcuni pazienti che passano a classi meno gravi dopo il trattamento.**
- Alcuni trial clinici suggeriscono che la supplementazione di vitamina D può migliorare la difesa contro la peritonite batterica spontanea e ridurre la mortalità.

Intervento nutrizionale

Vit. D

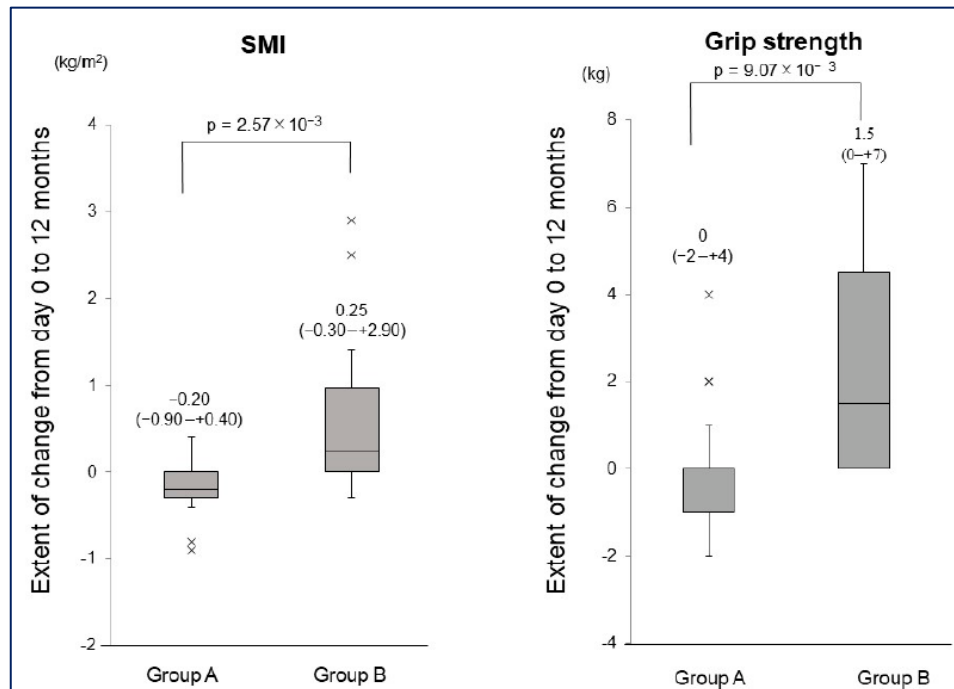
Article

Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle Volume and Strength in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis Undergoing Branched Chain Amino Acids Supplementation: A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Trial

Tomomi Okubo¹, Masanori Atsukawa^{1,2,*}, Akihito Tsubota³, Hiroki Ono², Tadamichi Kawano², Yuji Yoshida¹, Taeng Arai², Korenobu Hayama¹, Norio Itokawa², Chisa Kondo², Keiko Kaneko² and Katsuhiko Iwakiri²

Supplementazione con vitamina D (2000 UI di Vit. D3 al giorno) per 12 mesi in pazienti con cirrosi scompensata già in trattamento con BCAA da 6 mesi

Nutrients 2021



La supplementazione con vitamina D rappresenta una sicura opzione terapeutica per prevenire e migliorare la perdita di massa muscolare (valutata come SMI alla BIA) e la forza muscolare (valutata tramite HG)

Intervento nutrizionale

ZINCO

- Il **deficit di zinco è di comune riscontro** (fino 83% dei pazienti). È dovuto a: riduzione dell'intake, malassorbimento e aumentata escrezione urinaria (da diuretico).

Katayama K. J Clin Med Res. 2018

Koop AH. Ann Hepatol 2018

- Lo zinco è un **cofattore** essenziale nelle reazioni enzimatiche responsabili della conversione dell'ammonio:
 - in urea tramite l'ornitina transcarbamilasi nel fegato
 - in glutamina tramite la glutamina sintetasi nel muscolo scheletrico

Haussinger D. Gut 2008

- Il deficit di zinco si associa ad **anoressia e disgeusia ed encefalopatia**.

Grungreiff K. Ann Hepatol 2016

ACG Clinical Guideline: Malnutrition and Nutritional Recommendations in Liver Disease

Ashwani K. Singal, MD, MS, FACP^{1,*}, Robert J. Wong, MD, MS, FACP^{2,*}, Srinivasan Dasarathy, MD^{3,4}, Manal F. Abdelmalek, MD, MPH, FACP⁵, Brent A. Neuschwander-Tetri, MD, FACP, FAASLD, AGAF, FACP⁶, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP⁷, Jessica Petrey, MSLS⁸ and Craig J. McClain, MD, FACP⁹

- Lo Zinco è componente di molte proteine ed enzimi, inclusi fattori di trascrizione critici come l'hepatocyte nuclear factor 4a, fondamentale per la funzione degli epatociti.
- Lo zinco è coinvolto nel metabolismo dell'ammonio e nella rimozione dell'ammoniaca in muscolo e fegato.
- La carenza o il metabolismo alterato di zinco è comune nelle malattie epatiche (ALD, MASLD, epatiti).
- **La carenza di zinco è molto comune in pazienti con malattia epatica con prevalenza fino al 84–96%. È particolarmente comune nei pazienti con punteggio Child-Pugh B o C.**
- **La carenza di zinco è correlata con la gravità della malattia epatica, infezioni, sopravvivenza senza trapianto peggiore e rischio di malnutrizione.**
- **Le cause includono ridotto apporto dietetico, aumento dell'escrezione urinaria, attivazione di trasportatori specifici e induzione della metallothioneina epatica.**

Key concept

14. Zinc supplementation should be considered for patients with liver disease and hypozincemia and/or signs/symptoms of zinc deficiency.

ZINCO

Risultati degli studi

- La carenza di zinco può contribuire allo sviluppo della malattia epatica alcolica (ALD): soggetti con ipozinchemia presentano enzimi epatici più alti e albumina più bassa.
- Nei pazienti con cirrosi epatica, la carenza di zinco predice la malattia epatica manifesta e la mortalità. La supplementazione di zinco è strettamente collegato a quello di zinco. La supplementazione di zinco migliora la sopravvivenza nei pazienti con cirrosi.
- Una grave carenza di zinco può causare disturbi mentali e encefalopatia.
- La carenza di zinco è associata all'encefalopatia porto-sistemica (PSE) e la supplementazione di zinco può migliorare la PSE.
- **Una meta-analisi su 4 studi con 247 pazienti cirrotici ha mostrato che lo zinco, combinato con lattulosio, migliora i test psicometrici nei pazienti con PSE lieve rispetto al solo lattulosio (nessuna differenza per livelli di ammonio).**

Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis

Ying-Chi Shen^{1,2}, Ya-Hui Chang^{1,2,3,4}, Ching-Ju Fang^{5,6} and Yang-Sheng Lin^{1,2,7,8,9,10*}

Table 1 Characteristics of the selected randomized controlled trials

Author, Year	Trial design	Country	N (M:F)	Age ^a (yrs)	Etiology of cirrhosis (V/A/other)	HE grade (MHE/I/II)	Serum zinc levels ^a (ug/dL)	CP score ^{a,b} /classification	Intervention	Comparison	Treatment duration (days)
Reding, 1984 [14]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Belgium	Z: 10 (8:2) C: 12 (7:5)	Z: 52.1 ± 9.9 C: 52.7 ± 13.4	0/22/0	0/22/0	Z: 60.3 ± 17.9 C: 64.5 ± 21	Z: A/B/C = 1/8/1 C: A/B/C = 1/9/2	Zinc acetate 600 mg/d	Placebo	7
Riggio, 1991 [15]	Double-blind crossover trial	Italy	10:5	47–71	6/5/4	3/10/2	29.9 ± 8.4	ND	Zinc sulfate 600 mg/d	Placebo	10
Bresci, 1993 [13]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Italy	Z: 46 (33:13) C: 44 (23:21)	Z: 51 ± 9 C: 49 ± 9	50/30/10	≤ grade I	Z: 50 ± 6 C: 52 ± 5	Z: A/B/C = 0/30/16 C: A/B/C = 0/35/9	Zinc acetate 600 mg/d and lactulose	Lactulose 90 g/d	180
Hayashi, 2007 [26]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Japan	Z: 19 (10:9) C: 21 (13:8)	Z: 66.0 ± 9.9 C: 65.1 ± 11.3	38/0/2	ND	Z: 58.4 ± 9.2 C: 60.2 ± 9	ND	Zinc sulfate 200 or 600 mg/d ^c and BCAA granules	BCAA granules	150–180
Takuma, 2010 [28]	Randomized, unblinded, placebo-controlled	Japan	Z: 39 (17:22) C: 40 (23:17)	Z: 66.5 ± 5.7 C: 66.5 ± 7.4	58/13/8	0/49/30	Z: 48.9 ± 9.3 C: 51.6 ± 13.3	Z: A/B/C = 8/23/8 C: A/B/C = 7/26/7	Polaprezinc 225 mg/d ^d and standard therapy ^e	Standard therapy ^e 30–60 mL/d	180
Katayama, 2014 [27]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Japan	Z: 7 (3:4) C: 5 (4:1)	Z: 64.3 ± 7.1 C: 73.6 ± 8.4	ND	≤ grade 1	Z: 55.1 ± 8.1 C: 51.8 ± 8.3	ND ND	Zinc acetate 150 mg/d	Placebo	90
Mousa, 2016 [17]	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Egypt	Z: 31 (16/14) C: 27 (15/12)	Z: 54.5 ± 9.6 C: 55.8 ± 9.2	57/0/3	58/0/0	Z: 49.6 ± 11.2 C: 46.9 ± 10.5	Z: A/B/C = 6/22/3 C: A/B/C = 4/20/3	Zinc gluconate 175 mg/d, Vit. A 50,000 IU, Vit. C 500 mg, Vit. E 100 mg, and lactulose	Lactulose 30–60 ml twice to three times a day	90

M male, F female, N number, CP Child-Pugh, Z zinc supplementation, d day, C control, ND no data, HE hepatic encephalopathy, MHE minimal hepatic encephalopathy, V viral, A alcoholic, BZL blood zinc level, BCAA Branched-chain amino acids

^aData reported as the mean ± standard deviation

^bCirrhosis staging reported as A: < 7; B: 7–9; and C: > 9

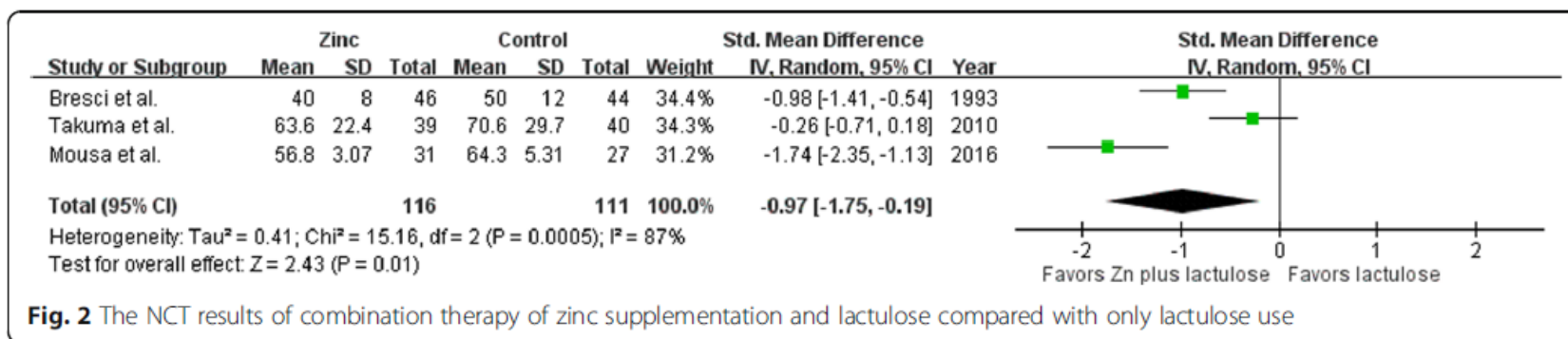
^cThe zinc sulfate dose was 600 mg/d when serum zinc levels of < 50 µg/dL and was 200 mg/d when zinc levels of 50–70 µg/dL

^dPolaprezinc was composed of zinc 51 mg and L-carnosine 174 mg

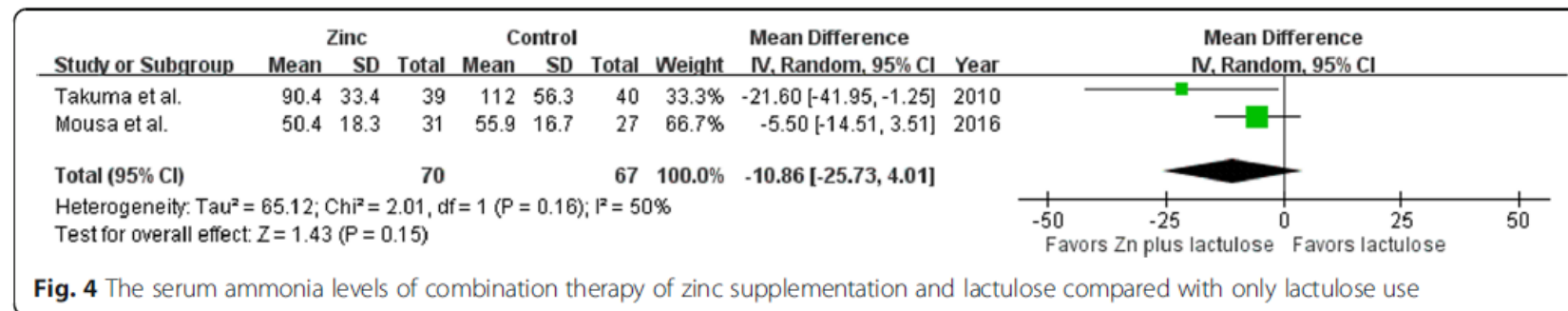
^eStandard therapy contained BCAA granules and lactulose 30–60 mL/d

Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis

Ying-Chi Shen^{1,2}, Ya-Hui Chang^{1,2,3,4}, Ching-Ju Fang^{5,6} and Yang-Sheng Lin^{1,2,7,8,9,10*}



Miglioramento Test psicometrici



Differenza non significativa per Ammoniemia

Intervento nutrizionale

ZINCO

Article

Serum Zinc Concentration and Sarcopenia: A Close Linkage in Chronic Liver Diseases

Hiroki Nishikawa *, Hirayuki Enomoto, Kazunori Yoh, Yoshinori Iwata, Yoshiyuki Sakai, Kyohei Kishino, Naoto Ikeda, Tomoyuki Takashima, Nobuhiro Aizawa, Ryo Takata, Kunihiro Hasegawa, Noriko Ishii, Yukihisa Yuri, Takashi Nishimura, Hiroko Iijima and Shuhei Nishiguchi

J Clin Med 2019

Table 5. Multivariate analyses of factors linked to the presence of sarcopenia for LC cases.

	Multivariate Analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	P Value
Age (per one year)	1.054	1.003–1.106	0.0363
BMI (per one kg/m ²)	0.755	0.636–0.898	0.0014
Serum albumin (per one g/dL)	0.377	0.121–1.520	0.1890
Classification of serum zinc level			
Intermediate-Zn group	1.000	Reference	
High-Zn group	2.500	0.377–16.667	0.3429
Low-Zn group	6.410	1.618–25.641	0.0082

Abbreviations: BMI, body mass index; Zn, zinc; CI, confidence interval.

In 147 pazienti con cirrosi, all'analisi multivariata, bassi livelli sierici di zinco (<60 µg/dl) costituiscono fattori di rischio indipendente di sarcopenia

Intervento nutrizionale

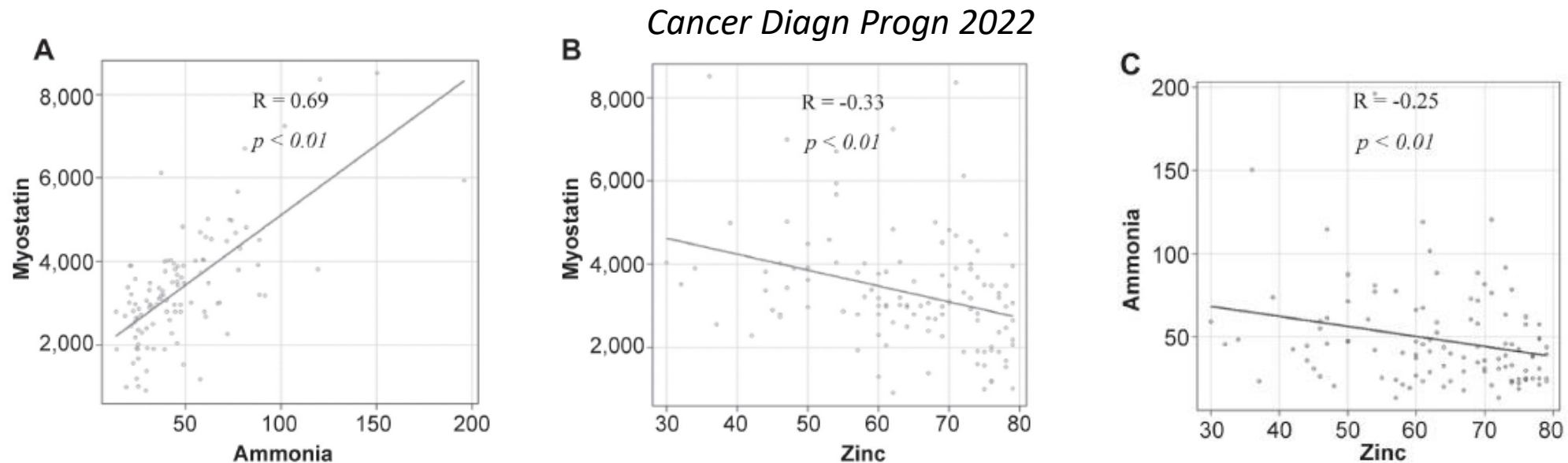
ZINCO

Clinical Significance of Serum Zinc Levels on the Development of Sarcopenia in Cirrhotic Patients

KOJI MURATA¹, TADASHI NAMISAKI¹, YUKI FUJIMOTO¹, SOICHI TAKEDA¹, MASAHIDE ENOMOTO¹, HIROAKI TAKAYA¹, YUKI TSUJI¹, AKIHIKO SHIBAMOTO¹, JUNYA SUZUKI¹, TAKAHIRO KUBO¹, SATOSHI IWAI¹, FUMIMASA TOMOOKA¹, MISAKO TANAKA¹, MIKI KANEKO¹, SHOHEI ASADA¹, ARITOSHI KOIZUMI¹, NOBUYUKI YORIOKA¹, TAKUYA MATSUDA¹, TAKAHIRO OZUTSUMI¹, KOJI ISHIDA¹, HIROYUKI OGAWA¹, HIROTETSU TAKAGI¹, YUKIHISA FUJINAGA¹, MASANORI FURUKAWA¹, YASUHIKO SAWADA¹, NORIHISA NISHIMURA¹, KOH KITAGAWA¹, SHINYA SATO¹, KOSUKE KAJI¹, TAKASHI INOUE², KIYOSHI ASADA², HIDETO KAWARATANI¹, KEI MORIYA¹, TAKEMI AKAHANE¹, AKIRA MITORO¹ and HITOSHI YOSHII¹

151 pazienti con cirrosi:

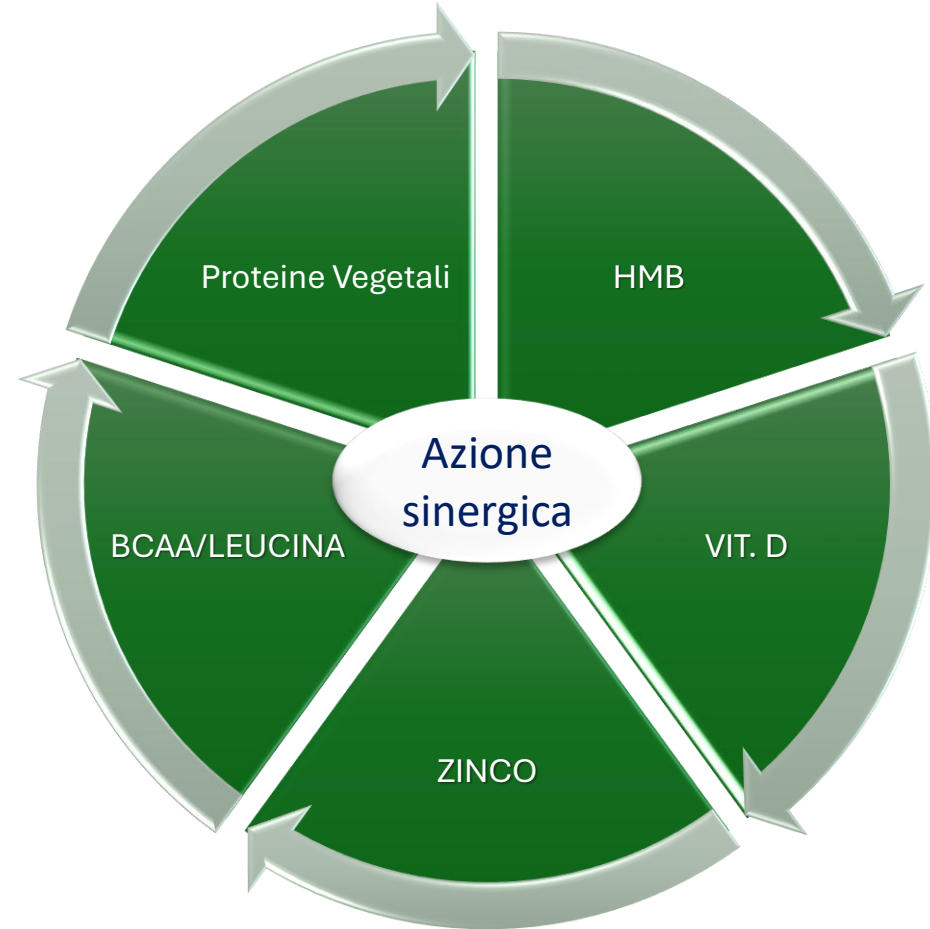
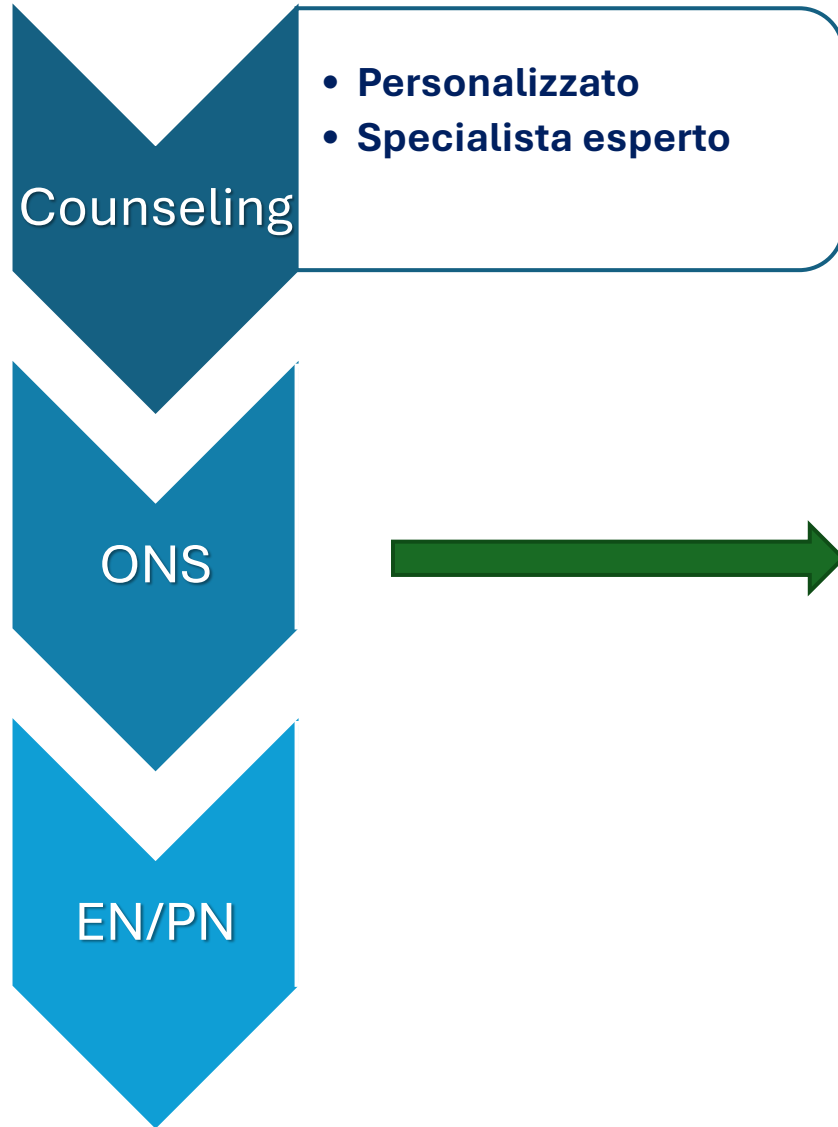
- 38 con livelli normali di zinco
- 113 con deficit subclinico



Nei pazienti con deficit subclinico (<80 $\mu\text{g}/\text{dl}$):

- i livelli sierici di ammonio si correlano direttamente con quelli della miostatina (A)
- I livelli sierici di zinco si correlano inversamente con quelli di miostatina (B) e di ammonio (C)

Conclusioni



Piano di trattamento personalizzato, di precisione, proattivo, sinergico

Conclusioni

- **Malnutrizione, sarcopenia** e fragilità sono di frequente riscontro nella malattia epatica cronica.
- Tutti i pazienti con cirrosi dovrebbero essere valutati sin dalla **prima visita e poi successivamente nel follow-up** attraverso strumenti standardizzati di **screening e diagnosi**.
- Attraverso la supplementazione orale di alcuni nutrienti, come **BCAA, leucina e HMB** con target rappresentato dalle alterazioni metaboliche che contribuiscono allo sviluppo della sarcopenia, è possibile ottenere effetti favorevoli sulla massa muscolare.
- Contribuiscono al miglioramento del metabolismo proteico muscolare anche alcuni micronutrienti, in particolare **Vit. D e zinco**.

27 - 29 novembre 2025

Padova Congress
Via Carlo Goldoni 8, Cancellò C - Padova

Grazie per l'attenzione



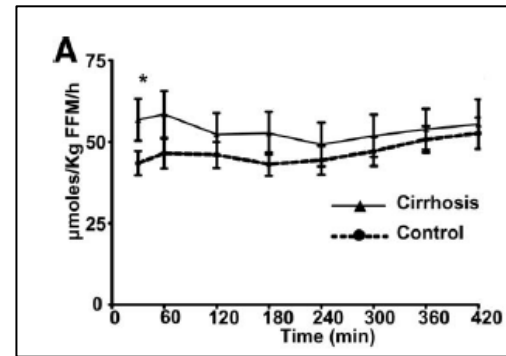
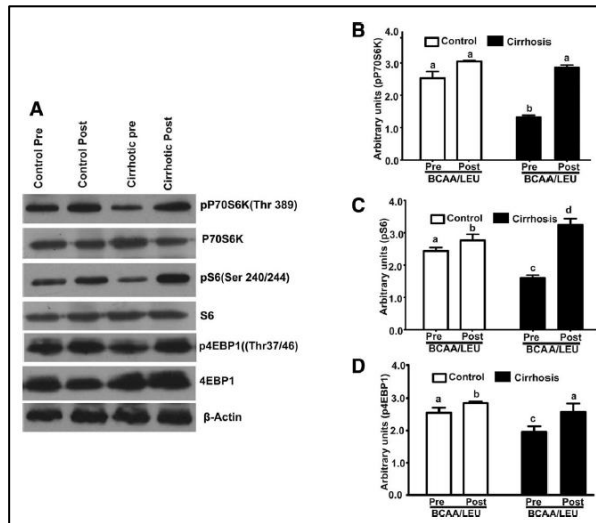
Intervento nutrizionale

Metabolic and Molecular Responses to Leucine-Enriched Branched Chain Amino Acid Supplementation in the Skeletal Muscle of Alcoholic Cirrhosis

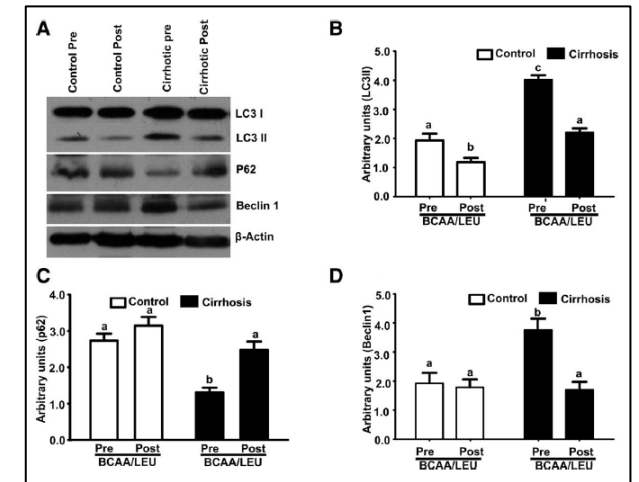
Cynthia Tsien,^{1*} Gangarao Davuluri,^{2*} Dharmvir Singh,³ Allawy Allawy,² Gabriella A.M. Ten Have,⁴ Samjhana Thapaliya,³ John M. Schulze,⁵ David Barnes,³ Arthur J. McCullough,² Marielle P.K.J. Engelen,⁴ Nicolaas E.P. Deutz,⁴ and Srinivasan Dasarathy^{2,3}

HEPATOLOGY 2015

Biopsie seriate del muscolo vasto laterale dopo somministrazione di una miscela di BCAA arricchita in Leucina a pazienti con cirrosi (n.6) vs controlli (n.8)

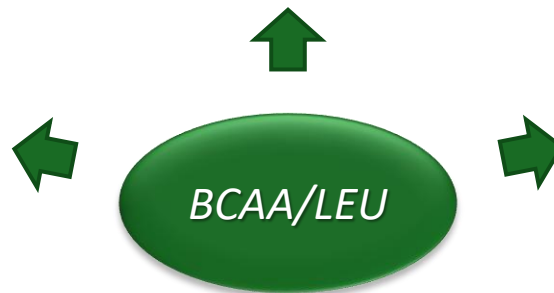


Riduzione della proteolisi



Riduzione dei markers dell'autofagia

Incremento delle molecole di segnale responsabili della regolazione della sintesi proteica e dell'attivazione della via anabolica mTOR



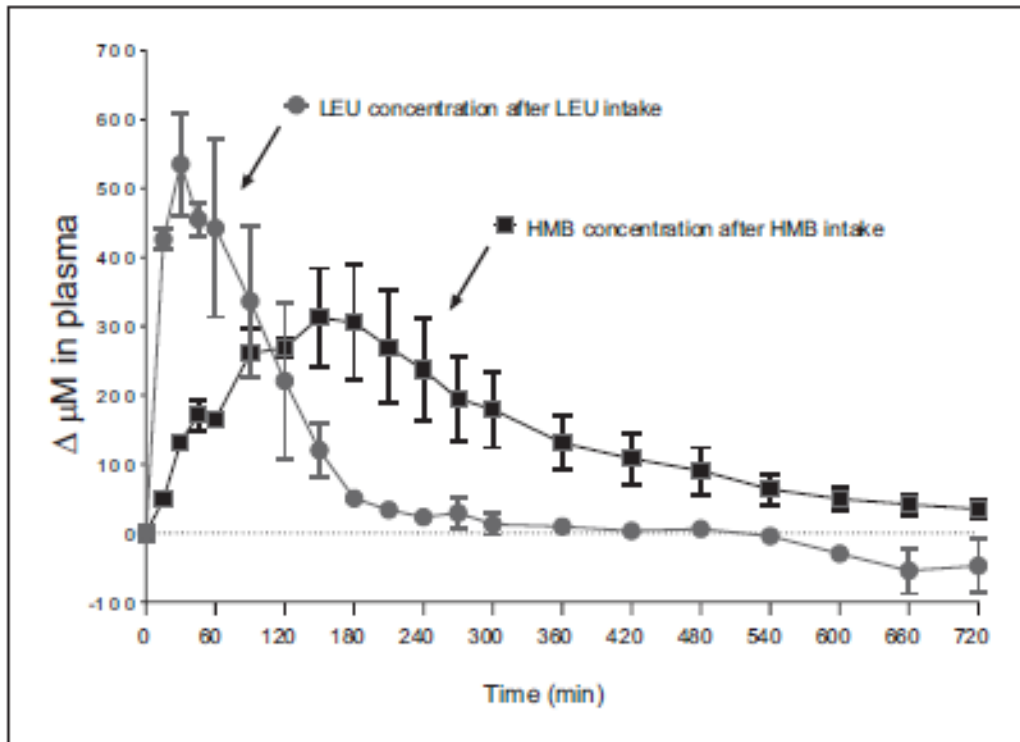
Intervento nutrizionale

HMB

Is β -hydroxy β -methylbutyrate an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations?

Mariëlle P.K.J. Engelen and Nicolaas E.P. Deutz

Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2018



- Maggior emivita dell' HMB (1.5 g) vs Leucina (3 g)

Possibile effetto anticatabolico «retard»



Razionale per una supplementazione ad effetto sinergico con leucina