

## DERLEME

### KARACİĞER SİROZU VE BESLENME TEDAVİSİ\*

Mevra AYDIN ÇİL\*\*

Büşra DOKUZ\*\*\*

Cansu ARSLAN\*\*\*

Alınış Tarihi: 26.09.2016

Kabul Tarihi: 12.09.2017

#### ÖZET

Dünyada ve Türkiye’de karaciğer sirozu prevalansı artmaktadır. Bu hastalığın ilerlemesinde ve şiddetindeki öneme rağmen beslenme odak noktası olmamıştır. Malnutrisyon bu hastalarda sık görülür ve birçok araştırmada, siroz hastalarında beslenme yetersizlikleri ile artan komplikasyon ve mortalite arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle erken dönemde siroz hastalarında beslenme durumu değerlendirilmesi ve diyet modifikasyonları önemlidir. Öncelikle hastanın beslenme durumu değerlendirilmeli, beslenme öyküsü ve besin tüketimleri alınmalıdır. Hastanın antropometrik ölçümleri değerlendirilirken ödem durumu dikkate alınmalıdır. Sirozlu hastaların enerji ve protein gereksinimleri sağlıklı bireylere göre artmıştır. Kişiyi özgü yeterli enerji ve protein içeren diyetler planlanmalı ve hastanın tüketimleri takip edilmelidir. Özellikle yağda eriyen vitaminler, tiamin, folat, çinko düzeyleri değerlendirilmeli eğer vitamin-mineral yetersizlikleri varsa hastaya suplemante edilmelidir. Öğün planı yapılırken gece açlıklarını önlemek için mutlaka gece ara öğününe yer verilmeli ve dallı zincirli aminoasit suplemantasyonları özellikleri bu öğünde kullanılmalıdır. Hepatik ensefalopati gelişmiş hastada protein kısıtlaması yapılıyorsa bu uzun sürmemeli ve dallı zincirli aminoasitlerle desteklenmelidir. Protein kaynağı olarak bitkisel besinler ve süt ürünleri tercih edilmelidir. Planlanan beslenme programı, hastada konstipasyon gelişimini önlemek ve ensefalopati riskini azaltmak için yeterli posa (25-40 g) içermelidir. Ascit ve ödem varlığında sodyum alımı (< 2g), hiponatremi varlığında sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Hastanın oral alımları yetersiz ise enteral veya parenteral destek yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Siroz; Beslenme Tedavisi; Hepatik ensefalopati

#### ABSTRACT

##### **Liver cirrhosis and nutrition therapy**

Prevalance of liver cirrhosis is increasing in the world and Turkey. Despite the importance of the progress and severity of this disease nutrition has not been the focus. Malnutrition is common in these patients and increases the severity of the disease. in many research has been demonstrated that there is a relationship between increasing complication and mortality with nutritional deficiencies. Therefore evaluation of nutritional status and dietary modifications is important in the early stage. First, the patient's nutritional status should be evaluated, nutritional habits and food consumption should be taken. While assessing the patient 's anthropometric measurements, the state of edema should be considered. Cirrhotic patient's energy and protein requirements have increased compared to healthy individuals. Individual diet has to include sufficient energy and protein consumption. Especially fat -soluble vitamins , thiamine , folate, zinc levels should be monitored if there is its deficiencies, should be supplemented. Meal plan include night snacks to prevent night hunger and branched chain aminoacides use in this meal. If protein restriction is done, it should not take long and should be supported by branched chain aminoacides in patients with hepatic encephalopathy. As a source of protein plant foods and dairy products should be preferred.. The diet plan that prevent the development of constipation in patients and reduce the risk of hepatic encephalopathy must contain sufficient fiber ( 25-40 g) . sodium intake in the presence of ascites and edema (< 2g) , hyponatremia presence of fluid intake should be restricted purchases. If oral intake is insufficient should be given to patient enteral or parenteral support.

**Key Words:** Cirrhosis; Nutrition therapy; hepatic encephalopathy.

## GİRİŞ

Yunanca’da esmer sarı anlamına gelen ‘kirros’ dan türetilen siroz sözcüğü, Laennec tarafından çalışmasında ‘karaciğerde sarı nodüller’ şeklinde ilk kez belirtilmiş ve kullanılmıştır (Duffin 1987). Küresel sağlık

yükünün önemli bir nedeni olan karaciğer sirozu, 2010 yılında dünyada bir milyondan fazla kişinin ölümüne (tüm ölümlerin %2’si) neden olmuştur (Mokdad, Lopez, Shahrzaz, Lozano, Mokdad, Stanaway et al. 2014). Beslenme tedavisinin

\*Bu derleme 15. Ulusal hemşirelik kongresinde poster olarak sunulmuştur.

\*\*Atatürk Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü (Araş.Gör.)

e-posta: [mevra.aydin@atauni.edu.tr](mailto:mevra.aydin@atauni.edu.tr)

\*\*\* Diyetisyen

siroz hastalarının mortalitesi, hepatik ensefalopati ve enfeksiyonların önlenmesi üzerine olumlu potansiyel etkileri vardır (Fiiala, Israelsen, Hamberg, Krag, Gluud 2015). Beslenme tedavisini hedefi; karaciğer rejenerasyonu desteklemek, malnutrisyonu önlemek veya düzeltmek ve komplikasyonları önlemek ve/veya tedavi etmek olmalıdır (Bémeur, Butterworth 2015 ). Doktor, diyetisyen, hemşire ve eczacı ile oluşturulan multidisipliner bir ekip tarafından yapılan nutrisyonel müdahale, hastaların hayatta kalış oranlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmektedir (Iwasa, Iwata, Hara, Hattori, Ishidome, Sekoguchi-Fujikawa et al. 2013).

### **Beslenme durumunun değerlendirilmesi**

Malnutrisyon, sirozun en iyi bilinen komplikasyonudur ve mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu için önemli prognostik etkileri vardır. Dekompansiyon, komplikasyonlar (ascit, ensefalopati, bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom) ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (Cheung, Lee, Raman 2012; da Silveira, T. R. 2005; Cabre, Gassull 2005; Norman, Kirchner, Lochs, Pirlich 2006). Bu nedenle sirozlu hastaların beslenme durumunun izlenmesi çok önemlidir. Beslenme durumu izlenirken, hastanın oral alımı, biyokimyasal bulguları, antropometrik özellikleri takip edilmeli ve malnutrisyon riski değerlendirilmelidir.

Oral alımları takip edilirken, hastanın enerji, protein, mikronutrient alımları saptanmalıdır. Ayrıca geçmişteki diyet kısıtlamaları, iştah durumu, doygunluk seviyesi, tat almadağı değişiklikler, sosyoekonomik düzeyi, moda diyetler, supplement kullanımı, etnik ve dini tercihleri, besin intoleransları veya alerjileri gibi sorularla beslenme hikayesi alınmalıdır. 24 saatlik besin tüketim kaydı, besin tüketim sıklığı, kalori sayımı veya besin günlüğü yöntemleri kullanılabilir.

Son dönem karaciğer hastalarının genelinde vücut kompozisyonları değişir. Sağlıklı insanlara göre ekstrasellular sıvı miktarı artarken, intrasellular sıvı miktarları ise azalmıştır. Kas dokuları ve yağ dokuları genellikle azalmıştır fakat bu durum sıvı tutumu ile maskelenir. Vücut kompozisyonu değerlendirme yöntemleri olarak, dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), bioelektrik impedans analizi (BİA), beden kütle indeksi (BKİ) (kuru ağırlık bilinmiyorsa, asit ve ödem varlığında kullanımı doğru değildir), deri kıvrım kalınları, el kavrama gücü, bel çevresi (ascit

varlığında kullanımı doğru olmaz), üst orta kol çevresi gibi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca malnutrisyon riskini belirleyebilmek için Subjektif Global Değerlendirme (SGD) yapılmalıdır (Johnson, Overgard, Cohen, DiBaise 2013; Suzuki K, Takikawa Y. 2010).

Klinik durumu (kompanse-dekompanse) ve karaciğer hastalığının şiddetini değerlendirme, SGD ve antropometrik ölçümler yapma, glukoz intoleransı, insulin direnci ve postprandiyal hiperglisemi değerlendirilmesi, oksidatif stres durumunun değerlendirilmesi, besin alımının değerlendirilmesi ve indirekt kalorimetre ve iz element ölçümleri yapma; beslenme durumu yönetimi için önerilmektedir (Suzuki K, Takikawa Y. 2010).

### **Enerji ve makronutrient**

Siroz hastaları artan nutrisyonel gereksinimlerine rağmen önerilen enerji alımının %50'sinden daha azını almaktadırlar (Sarin, Dhingra, Bansal, Malhotra, Guptan 1997). Artan enerji gereksinimlerinin nedeni; siroz hastalarında yağsız vücut külesine oranla dinlenme metabolik hız artmıştır. Bu durumun nedeni glukoneogenezin artmasıdır (Amodio, Bemeur, Butterworth, Cordoba, Kato, Montagnese et al. 2013). Fakat enerji alımları artan sitokin ve leptin düzeyleri nedeniyle azalmıştır. Enerji ihtiyaçları hastalığın şiddetine ve malnutrisyon durumuna göre değişir. Karaciğer fonksiyonlarındaki azalma ile sirozun progresyonunda, iskelet kas külesinde, kas fonksiyonunda ve fiziksel fonksiyonda azalmalar meydana gelmektedir. Düşük protein alımı malnutrisyon ve mortalite ile ilişkilidir (Ney, Abraldes, Ma, Belland, Harvey, Robbins et al. 2015).

### **Karbonhidrat ve yağ**

Siroz hastalarının %40-50'sinde insulin direnci veya Diabetes Mellitus (DM) meydana gelir. Günlük karbonhidrat alımı %45-75 arasında olmalıdır, 4-6 öğüne dağıtılmalı ve düşük glisemik indeksi besinler tercih edilmeli (GI<55), çözünür posa alımı (tam tahıl, meyve, sebze) artırılmalıdır (Norman, Pirlich 2009; Bémeur, Butterworth 2015). Önerilen yağ alımı %20-30 ve steatoreye göre düzenlenmelidir (Bémeur, Butterworth 2015).

### **Siroz hastalarına önerilen enerji ve makronutrient değerleri**

Hastada hepatik ensefalopati varlığı, ensefalopati evresi; enerji, protein, yağ yüzdelerini belirlemede bir kriterdir. Hepatik ensefalopati yok ise; enerji 25-35 kal/kg/gün, protein 1.2-1.5 g/kg/gün, CHO enerjinin %72'si,

lipit enerjinin %28'i kadar olmalıdır. Hastada hepatik ensefalopati yok fakat glukoz intoleransı var ise enerjisi 25 kal/kg/gün, kötü beslenmiş ise 30-40 kal/kg/gün olarak ayarlanmalıdır. Hepatik ensefalopati varlığında, evre 1-2'de; enerji 35-40 kal/kg/gün, protein 0.5-1.2 g/kg/gün, CHO enerjinin %75'i, lipit enerjinin %25'i kadar olmalıdır. Evre 3-4'de; enerji 35-40 kal/kg/gün, protein 0.5-1.7 g/kg/gün, olmalıdır. Hastanın kuru ağırlığı dikkate alınmalı, bitkisel vedallı zincirli aminoasitlerden zengin protein kaynakları tercih edilmelidir (Moctezuma-Velázquez, García-Juárez, Soto-Solís, Hernández-Cortés, Torre 2013).

#### **Mikronutrientler**

Mikronutrient yetersizlikleri görülür. Sıklıkla görülen mikronutrient yetersizlikleri, yağda eriyen vitaminler (A,D,E, K vit.), suda eriyen vitaminler (pridoksin, tiamin ve B12), çinko ve magnezyumdur. Ayrıca sirozlu hastalarda, sağlıklı bireylere göre homosistein, sitein, bakır ve bakır (Cu)/çinko (Zn) oranı artmıştır. Ayrıca, bakır ve manganez safra ile atılır bu nedenle parenteral beslenen, sirozlu veya kolestatlı hastalarda beslenme solüsyonlarında azaltılması veya hiç konulmaması önerilir (Johnson, Overgard, Cohen, DiBaise 2013). Azalan çinko seviyeleri hastalığın şiddeti, transplantasyon sonrası hayatta kalış süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle çinko eksikliği taramaları bu hasta grubunda yapılmalıdır (Sengupta, Wroblewski, Aronsohn, Reau, Reddy, Jensen et al.2015).

#### **Dallı Zincirli Aminoasitler (DZA) :**

Dallı zincirli aminoasitler (DZAA; valin, löysin, izolöysin) ekstrahepatik dokularda metabolize edilmektedir. Bu nedenle DZAA miktarı siroz hastalarında azalırken, karaciğerde metabolize edilen aromatik aminoasitlerin (AAA; (fenilalanin,tirozin, triptofan) miktarı artar. DZAA/AAA oranı normalde 3.0-3.5 iken sirozlu hastalarda bu düzey daha düşüktür (Holecek 2010). Bu durumun birçok olası nedeni vardır. Hiperinsulinemi, iskelet kaslarının DZAA tutumunu artırır ve DZAA'ler enerji için kullanılır. Ek olarak, DZAA'ler kaslarda amonyanın uzaklaştırılması için kullanılır. Düşük DZAA nedeniyle albumin gibi proteinlerinde yapımı bozulur (Nakaya, Okita, Suzuki, Moriwaki, Kato, Miwa et al. 2007). 646 hastada yapılan başka bir çalışmada 12 g DZAA suplementasyonun dekompanse sirozlu hastaların hayatta kalma süresini, yaşam kalitesini ve serum albumin düzeylerini iyileştirdiği görülmüştür (Muto, Sato, Watanabe, Moriwaki, Suzuki, Kato

et al. 2005). DZA verilme zamanı da önemlidir. Fukushima ve ark. yapmış oldukları çalışmada, 12g DZAA öğünlerle beraber verildiğinde Fisher oranı azalmış bir şekilde kalırken, 8g yatma zamanı, 4 g ise kahvaltıdan sonra verildiğinde Fisher oranı artmış, Nitrojen dengesinde önemli düzelmeler meydana gelmiş ve albumin seviyeleri düzelmiştir (Fukushima, Miwa, Ida, Kuriyama, Toda, Shimomura et al. 2003). Özellikle gece verilen DZAA hepatik albumin sentezini stimule etmiştir. Çünkü gündüz verilen DZAA'lerin protein sentezinde değil çoğu enerji metabolizması için kullanılmaktadır. DZAA suplementasyonun yan etkisi yoktur. Fakat hastalar tadından dolayı tüketimi red edebilmektedir (Nakaya, Okita, Suzuki, Moriwaki, Kato, Miwa et al. 2007). Ayrıca DZAA kaslardaki amonyak detoksifikasyonunu desteklemenin yanı sıra serebral nörotransmitter düzeylerini regüle ederek hepatik ensefalopati de olumlu etkisi vardır (Dam, Ott, Aagaard, Gluud, Vilstrup 2015; Gluud, Dam, Les, Córdoba, Marchesini, Borre et al. 2015).

#### **Sıvı-Sodyum:**

Hastalarda ascit ve ödem oluşumu nedeniyle sıvı ve sodyum kısıtlanır. 1 g sodyum 200 ml sıvı tutumuna neden olur. Bu nedenle hastanın durumuna göre düşük sodyumlu diyet (<2000 mg) veya sodyum kısıtlı diyet (<500 mg) uygulanır. Potasyum tutumuna neden olan diüretik kullanımında ise hiperkalemi nedeniyle potasyumlu tuz kullanımdan kaçılmalıdır. Yetişkin bir insanın sıvı gereksinimi 30-40 ml/kg/gün veya 1 ml/kal'dir. Sirozlu hastalarda sodyum seviyesi 125 mmol/L olana kadar sıvı kısıtlanmasına gerek yoktur. Hiponatremi tedavisinde, diüretik alımı azaltılmalı veya sonlandırılmalı ve sıvı alımı yaklaşık 1-1.5 L olarak sınırlandırılmalıdır. Sıvı kısıtlaması tartışmalı bir durumdur ve hipovolemisi olan ascitli hastalarda veya orta veya hafif hiponatremisi olanlarda önerilmez. (Johnson, Overgard, Cohen, DiBaise 2013; Fukushima, Miwa, Ida, Kuriyama, Toda, Shimomura et al. 2003).

#### **Hepatik ensefalopati:**

Hepatik ensefalopati, karaciğer fonksiyonlarının önemli derece de bozulmasıyla veya portosistemik şantlar nedeniyle görülür. Amonyaktan üre sentezi bozulur, hiperamonyemi görülür, Fisher oranı ve DZAA/Tirozin oranı azalır. Hepatik ensefalopatinin nutrisyonel nedeni ise fazla protein alımı ve konstipasyondur. Epizodik olarak hepatik ensefalopati görülen hastalara epizodik olarak

<40 g/gün protein ve dallı zincirli aminoasit alımı önerilir. Fakat uzun dönem protein kısıtlaması protein katabolizmasına ve protein enerji malnutrisyonuna neden olabileceği için DZAA suplementasyonu ile kombine edilmelidir (Yasutake, Kohjima, Nakashima, Kotoh, Nakamuta, Enjoji 2012). Protein kaynağı olarak bitkisel ve süt proteinleri tercih edilmelidir. Birçok çalışmada hayvansal ve bitkisel yüksek protein alımları karşılaştırılmış ve bitkisel yüksek protein alımının sadece tolerasyonun değil aynı zamanda psikometrik parametreleri sürekli iyileştirdiği gösterilmiştir (Norman, Pirllich 2009).

Laktuloz gibi prebiyotiklerin ve/veya probiyotik alımı amonyak seviyesini azaltır. Ayrıca çinko suplentasyonunda amonyak seviyesini iyileştirdiği bildirilmiştir (Yasutake, Kohjima, Nakashima, Kotoh, Nakamuta, Enjoji 2012). Lunia ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada enselafopatili hastalarda probiyotik kullanımının amonyak seviyelerini düşürdüğü ve piskometrik parametrelerini iyileştirdiği saptanmıştır (Lunia, Sharma, Sharma, Sachdeva, Srivastava 2014). 6 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ise probiyotik tedavisinin hepatik enselafopatiyi gelişimini aşkar bir şekilde azalttığı fakat mortalite ve serum amonyak seviyelerini etkilemediği belirtilmiştir (Xu, Ma, Chen, Zhao, Chen, Zhang 2014).

Son dönem karaciğer hastalığı beslenme yönetimine baktığımızda oral beslenme de yüksek proteinli az ve sık beslenme, ödem ve ascid varlığında Na alımını günlük 2000 mg'ın altında tutmak önem taşır. Oral yolda enerji-protein ihtiyacı karşılanamıyorsa başlanılan

enteral yolda aspirasyon riskine dikkat edilerek yüksek enerjili formulalar kullanılmalıdır. Parenteral beslenmede ise glikoz seviyeleri takip edilerek hiperglisemi durumunda 2-3 g/kg/gün glikoz verilmelidir. Kolestaz varsa Cu ve Mn'de sınırlandırılmalıdır. (Johnson, Overgard, Cohen, DiBaise 2013)

Sirozlu bireylerde karaciğer glikojen depolarında yetersizlik olduğu için gece açlık sonrası glikoz oksidasyonu azalır ve yağ ve protein yıkımı sağlıklı bireylerin 2-3 günlük açlık sonrasına benzer. Bu nedenle gece atıştırması veya gece akşam yemeği önerilir (Nakaya, Okita, Suzuki, Moriwaki, Kato, Miwa et al. 2007). Yapılan çalışmalarda yaklaşık 200 kalori ile olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu gece öğünün dallı zincirli aminoasitlerden veya karbonhidrattan zengin olması istenir (Johnson, Overgard, Cohen, DiBaise 2013; Fukushima, Miwa, Ida, Kuriyama, Toda, Shimomura et al. 2003).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; sirotik hastaların beslenme durumu multidisipliner bir ekip tarafından tam ve doğru olarak değerlendirilmelidir. Beslenme durumu değerlendirilirken SGD, antropometrik ölçümler kullanılmalı, hastanın beslenme öyküsü ve besin tüketimleri kaydedilmeli ve hastaya özel beslenme planı geliştirilip hasta sık aralıklarla takip edilmelidir. Böylelikle erken dönemde malnutrisyonun tanılanması ve tedavi edilmesi hastanın yaşam süresini ve kalitesini artıracaktır. Türkiye'de siroz hastalarının beslenme durumu ve beslenme tedavisinin etkinliğine ilişkin çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

**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; 8(1):325-36.

**Bémeur C, Butterworth R F.** Reprint of: Nutrition in the Management of Cirrhosis and its Neurological Complications. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015; 5:131-40.

**Cabre E, Gassull MA.** Nutrition in liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2005; 8(5):545-51.

**Cheung K, Lee S S, Raman M.** Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012; 10(2): 117-25.

**Dam G, Ott P, Aagaard NK, Gluud LL, Vilstrup H.** Branched Chain Amino Acids and Blood Ammonia. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB eds. *Branched Chain Amino Acids and Blood Ammonia*. In *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. 1 st ed., New York: Humana Press; 2015: p. 101-12.

**da Silveira, T. R.** Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21(2):113-7.

**Duffin, J M.** Why does cirrhosis belong to Laennec? *Canadian Medical Association Journal* 1987; 137(5):393.

**Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL.** Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic

- hepatitis: a systematic review and meta- analysis. *Liver International* 2015; 35(9): 2072-8.
- Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y et al.** Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis: comparison with anytime administration. *JPEN* 2003; 27:315–22.
- Gluud L. L., Dam G, Les I, Córdoba J, Marchesini G, Borre M et al.** Branched- chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *The Cochrane Library*, 2015.
- Holeczek M.** Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition* 2010; 26(5):482-90.
- Iwasa M, Iwata K., Hara N., Hattori A., Ishidome M., Sekoguchi-Fujikawa N et al.** Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013;29(11):1418-21.
- Johnson TM , Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK.** Nutrition Assessment and Management in Advanced Liver Disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2013; 28:15-29.
- Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S.** Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12(6):1003-8.
- Moctezuma-Velázquez C, García-Juárez I, Soto-Solís R, Hernández-Cortés J, Torre A.** Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2013; 29(11):1279-85.
- Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al.** Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine* 2014; 12(1):145.
- Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al.** Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3(7):705-13.
- Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, et al.** BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition* 2007; 23:113–20.
- Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al.** Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutrition in Clinical Practice* 2015,0884533614567716.
- Norman K, Kirchner H, Lochs H, Pirlich M.** Malnutrition affects quality of life in gastroenterology patients. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(21):3380.
- Norman K, Pirlich M.** Malnutrition in Liver Cirrhosis: Effects of Nutritional Therapy. Preedy, V. R., Lakshman, R. Srirajaskanthan, R. Watson, R.R eds. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver.* CRC press; 2009: p. 217-29.
- Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Gupta RC.** Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 1997; 92:777–83.
- Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, Reau N, Reddy KG, Jensen D et al.** Screening for Zinc Deficiency in Patients with Cirrhosis: When Should We Start? *Digestive diseases and sciences* 2015; 1-6.
- Suzuki K, Takikawa Y.** Biomarkers of Malnutrition in Liver Cirrhosis. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver.* Preedy VR, Lakshman R, Srirajaskanthan R, Watson RR eds. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver.* CRC press; 2009: p. 203-16.
- Xu J, Ma R, Chen LF, Zhao LJ, Chen K, Zhang RB.** Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2014; 13(4): 354-60
- Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M.** Nutrition Therapy for Liver Diseases Based on the Status of Nutritional Intake. *Gastroenterology Research and Practice* 2012; <https://dx.doi.org/10.1155%2F2012%2F859697>