

1	Inhaltsverzeichnis	
2	1 Allgemeines	7
3	1.1 Ernährungszustand - Diagnostik	7
4	1.2 Energiestoffwechsel – Diagnostik	15
5	1.3 Monitoring	19
6	1.4 Leberschaden durch Ernährung (nutrition associated liver injury, NALI)	
7	21	
8	1.4.1 Medizinische Ernährung.....	24
9	2 Krankheitsspezifische Empfehlungen.....	30
10	2.1 Akutes Leberversagen (ALV).....	30
11	2.1.1 Vorbemerkungen	30
12	2.1.2 Metabolische Konstellation.....	31
13	2.1.3 Orale Ernährung.....	34
14	2.1.4 Medizinische Ernährung.....	35
15	2.2 Alkoholassozierte Lebererkrankung.....	41
16	2.2.1 Nährstoffbedarfe und Zielzufuhr	45
17	2.2.2 Orale Ernährung.....	50
18	2.2.3 Medizinische Ernährung.....	52
19	2.3 Metabolische Dysfunktion-assoziierte Leberkrankheit (MASLD).....	57
20	2.3.1 Metabolische Konstellation.....	57
21	2.3.2 Lebensstilintervention.....	57
22	2.3.3 Orale Ernährung.....	61
23	2.3.4 Medizinische Ernährung.....	68
24	2.3.5 Metabolische Chirurgie	74
25	2.4 Leberzirrhose (LZ)	76
26	2.4.1 Metabolische Konstellation.....	76

27	2.4.2	Orale Ernährung.....	90
28	2.4.3	Medizinische Ernährung.....	94
29	2.5	Lebertransplantation und andere Operationen.....	100
30	2.5.1	Präoperatives Ernährungsmanagement	100
31	2.5.2	Postoperatives Ernährungsmanagement	109

32

33 **S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)**

34 in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernährung (AKE), der
 35 Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Deutschen
 36 Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
 37 (DGVS) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL).

38

39 **Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) - Leber**

40 Mathias Plauth¹, Lars Bechmann⁺, Donata Grajecki², Felix Gundling³, Ludwig Kramer⁴,
 41 Andreas E. Kremer⁵, Monika Rau⁶, Andrea Schneider⁷, Frank Tacke⁸, Ingo van Thiel⁹

42

43 ¹ Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Innere Medizin, Dessau-Roßlau

44 ⁺ verstorben. Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum,
 45 Medizinische Klinik, Bochum

46 ² Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
 47 Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus
 48 Charité Mitte, Berlin

49 ³ Klinikum am Bruderwald der Sozialstiftung Bamberg, Medizinische Klinik II,
 50 Bamberg

51 ⁴ Wiener Gesundheitsverbund Klinik Hietzing, 1. Medizinische Abteilung mit
 52 Gastroenterologie, Wien (A)

53 ⁵ Universitätsspital Zürich, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,
 54 Universität Zürich, Zürich (CH)

55 ⁶ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II Schwerpunkt
56 Hepatologie, Würzburg

57 ⁷ Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
58 und Endokrinologie, Hannover

59 ⁸ Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
60 Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus
61 Charité Mitte, Berlin

62 ⁹ Deutsche Leberhilfe e.V., Köln

63

64 **Korrespondenzadresse**

65 Prof. Dr. med Mathias Plauth
66 Städtisches Klinikum Dessau
67 Klinik für Innere Medizin
68 Auenweg 38
69 06847 Dessau-Roßlau
70 Email: mathias.plauth@icloud.com

71

72 **Zusammenfassung**

73 Ziel: Sowohl Über- als auch Unterlernährung spielen für die Prognose von Patienten
74 mit Leberkrankheiten eine bedeutende Rolle. Bei chronischer Leberkrankheit besteht
75 häufig eine Mangelernährung mit gestörter Körperzusammensetzung, allerdings zeigt
76 sich in den letzten Jahren ein Wandel des klinischen Spektrums mit Zunahme von
77 Adipositas und sarkopener Adipositas. In der klinischen Praxis wird das Potenzial der
78 Ernährungstherapie als metabolisches Management einer Leberkrankheit oft
79 unterschätzt und nicht ausgeschöpft. Mit der Aktualisierung dieser Leitlinie sollen
80 umfassende aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen für die Ernährungstherapie
81 von Patienten mit Lebererkrankungen gegeben werden.

82 Methoden: Frühere Leitlinien der Deutschen und der Europäischen Gesellschaften für
83 Ernährungsmedizin (DGEM, ESPEN) zur Ernährung von Patienten mit
84 Lebererkrankungen wurden entsprechend den Prinzipien der AWMF
85 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und

86 ÄZQ (Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung) aktualisiert und vollständig
87 überarbeitet und erweitert.

88 Ergebnisse: Die vorliegende Leitlinie umfasst 110 im Konsentierungsverfahren
89 ermittelte Aussagen und Empfehlungen zum ernährungsmedizinischen metabolischen
90 Management leberkranker Patienten im Hinblick auf pathophysiologische Grundlagen,
91 Indikationsstellung und Durchführung einer Ernährungstherapie sowie ihrer
92 Ergebnisse. Empfehlungen werden für die Krankheitsbilder akutes Leberversagen
93 (ALV), alkoholassoziierte Lebererkrankung (ALD), metabolische Dysfunktion-
94 assoziierte Fettleberkrankheit (MASLD), Leberzirrhose (LZ), Lebertransplantation und
95 Operation sowie ernährungsbedingte Leberschädigung (NALI) gegeben.

96 Schlussfolgerung: Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung liegt häufig ein
97 prognostisch ungünstiger metabolischer Status vor mit gestörter
98 Körperzusammensetzung und Mangelernährung oder Adipositas; diese
99 Patientengruppe profitiert von einem evidenzbasierten ernährungsmedizinischen
100 metabolischen Management. Bei Patienten mit akutem Leberversagen ist die
101 Datenlage wesentlich unsicherer, da nur wenige Studiendaten für diese schwere, aber
102 seltene Erkrankung vorliegen.

103

104 **Abstract**

105 Aim: Overnutrition as well as undernutrition have a major prognostic role for patients
106 suffering from liver disease. In chronic liver disease, impaired body composition and
107 malnutrition are common findings. In recent years, however, the clinical presentation
108 has changed with an increasing proportion of obese and sarcopenic obese liver
109 patients. More often than not the potential of metabolic management by nutrition
110 support remains unrecognized and underused. The current update of this guideline is
111 aimed at giving comprehensive, up-to-date and evidence-based recommendations for
112 nutrition therapy in patients with liver disease.

113 Methods: Previous guidelines of the German and European Societies for Nutritional
114 Medicine (DGEM, ESPEN) on nutrition in patients with liver disease were updated and
115 thoroughly revised and extended according to the requirements of the AWMF (German

116 Association of the Scientific Medical Societies) and the ÄZQ (Agency for Quality in
117 Medicine).

118 Results: The present guideline comprises 110 statements and recommendations
119 developed in a consensus process on the nutritional metabolic management of
120 patients with liver disease with regard to pathophysiological principles, indication for
121 and application of nutritional therapy and the resulting outcome. Recommendations
122 address the following conditions: acute liver failure, alcohol-associated liver disease,
123 metabolic dysfunction-associated liver disease, liver cirrhosis, liver transplantation and
124 surgery, as well as nutrition associated liver injury.

125 Conclusions: Patients with chronic liver disease frequently exhibit an unfavourable
126 nutritional metabolic status with impaired body composition and malnutrition or obesity;
127 this group of patients benefits from evidence based nutritional metabolic management.
128 For patients with acute liver failure evidence is weak because there is only few data
129 from studies in this severe but rare condition.

130

131 **Schlüsselwörter**

132 Sarkopenie, ernährungsbedingte Leberschädigung, akutes Leberversagen,
133 Fettlebererkrankung, alkoholische Steatohepatitis, nicht-alkoholische
134 Fettlebererkrankung, Leberzirrhose, Transplantation

135

136 **Keywords**

137 Sarcopenia, nutrition associated liver injury, acute liver failure, fatty liver disease,
138 alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, transplantation

139

140 **Abkürzungen**

141 AAS, Aromatische Aminosäuren; AASLD, American Association for the study of liver
142 disease; ABIC, Alter, Bilirubin, INR, Creatinin; ACLF, akut-auf-chronisches
143 Leberversagen; AGA, American Gastroenterological Association; AKE,
144 Arbeitsgemeinschaft klinische Ernährung;; ALT, Alanin-Aminotransferase; ALV,
145 Akutes Leberversagen; AP, alkalische Phosphatase; ALD, alkoholassozierte

146 Lebererkrankung; ASH, Alkoholische Steatohepatitis; ASPEN, American Society for
147 Parental and Enteral Nutrition; AST, Aspartat-Aminotransferase; AUDIT, Alcohol Use
148 Disorders Identification Test; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
149 Medizinischen Fachgesellschaften; ÄZQ, Ärztliche Zentralstelle für
150 Qualitätssicherung; BIA, bioelektrische Impedanzanalyse; BMI, Body Mass Index;
151 CAP, controlled attenuation parameter; CI, Confidence Interval; CPT, Child-Pugh
152 Score; CRP, C-reaktives Protein; CT, Computertomographie; CSPEN, Chinese
153 Society of Parenteral and Enteral Nutrition; DDG, Deutsche Diabetes Gesellschaft;
154 DGEM, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin; DGVS, Deutsche Gesellschaft
155 für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; DHA,
156 Docosahexaensäure; EASL, European Association for the Study of the Liver; EE,
157 enterale Ernährung; EFFORT, Effect of early nutritional support on Frailty, Functional
158 Outcomes, and Recovery of malnourished medical inpatients Trial; EPA,
159 Eicosapentaensäure; ERAS, enhanced recovery after surgery; ESICM, European
160 Society of Intensive Care Medicine; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition
161 and Metabolism; ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology
162 Hepatology and Nutrition; ESPR, European Society for Paediatric Research; EZ,
163 Ernährungszustand; FFM, fettfreie Masse; GAHS, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score;
164 GASL, Deutsche Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber; GESKES, Gesellschaft
165 für Klinische Ernährung der Schweiz; gGT, Gamma-Glutamyltransferase; GI,
166 gastrointestinal; GIB, gastrointestinale Blutung; GLIM, Global Leadership Initiative on
167 Malnutrition; g-Glob, gamma Globuline; HCC, hepatocellular carcinoma; HE,
168 Hepatische Enzephalopathie; hGH, human growth hormone; HMB, β -Hydroxy- β -
169 Methylbutyrat; HOMA-IR, homeostasis model assessment – insulin resistance; HR,
170 hazard ratio; IFALD, intestinal failure associated liver disease; KI, Karnowsky Index;
171 LCT, long chain triglyceride; LDUST, Liver Disease Undernutrition Screening Tool; LT,
172 Lebertransplantation; LFI, Liver Frailty Index; LWK, Lendenwirbelkörper; LZ, Leber
173 Zirrhose; MASLD, metabolic dysfunction-associated liver disease; MASH, metabolic
174 dysfunction-associated steatohepatitis; MCT, medium chain triglyceride; MedD,
175 mediterrane Diät; MELD, Model of End Stage Liver Disease; MET, metabolisches
176 Äquivalent; MRT, Magnetresonanztomographie; NALI, nutrition associated liver
177 injury; NAS, NAFLD activity score; NHANES, National Health and Nutrition
178 Examination Survey Homepage; NRS, Nutritional Risk Screening; NUTRIC, Nutrition

179 Risk in Critically ill; ONS, orales Nahrungssupplement; OR, odds ratio; PBC, primär
 180 biliäre Cholangitis; PE, parenterale Ernährung; PhA, phase angle; PICO, Patient,
 181 Intervention, Comparison, Outcome; PNAC, parenteral nutrition associated
 182 cholestasis; PNALD, parenteral nutrition associated liver disease; QALY, quality-
 183 adjusted life year; QOL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; RFH-NPT,
 184 Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool; RFS, Reefedingsyndrom; RQ,
 185 respiratorischer Quotient; RR, relatives Risiko; SGA, Subjective Global Assessment;
 186 SMI, Skelettmuskelindex; SMOF, Eigennamen; TNF α , Tumornekrosefaktor alpha;
 187 TPE, total parenterale Ernährung; VA, American Veteran Affairs; VCO₂,
 188 Kohlenstoffdioxidabgabe; VO₂, Sauerstoffaufnahme; VKAS, verzweigtkettige
 189 Aminosäuren; WHO, World Health Organization; ZNS, zentrales Nervensystem

190

191 Tabellen

192 **Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Cut-off Werte des Skelettmuskelindex (SMI)**
 193 **in cm²·m⁻² ermittelt an einem horizontalen CT-Schnitt in Höhe der Mitte von**
 194 **LWK3 11**

195 **Tabelle 2: Cut-Off-Werte des Phasenwinkels bei Patienten mit Leberzirrhose. 14**

196 **Tabelle 3: Checkliste zur Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie unter**
 197 **Verwendung von validierten NutritionDay Kenngrößen (132, 133). 20**

198

199 1 Allgemeines

200 1.1 Ernährungszustand - Diagnostik

201 ***PICO: Welche Instrumente sollten bei Patienten mit Leberkrankheiten eingesetzt***
 202 ***werden, um ein ernährungsbedingtes Morbiditäts- und/oder Mortalitätsrisiko zu***
 203 ***erkennen durch a.) Screening, b.) Frailty Assessment, c.) Sarkopenie***
 204 ***Assessment, d.) Analyse der Körperzusammensetzung, e.) andere Verfahren?***

Empfehlung 1

	Patienten mit Lebererkrankungen sollen mit einem validierten Instrument systematisch auf das Vorliegen einer Mangelernährung gescreent werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

205 Kommentar

206 Leitlinien und systematische Übersichten empfehlen die Verwendung validierter
 207 Screeninginstrumente zur systematischen Erkennung von Patienten mit
 208 Lebererkrankungen und einem erhöhten Mangelernährungsrisiko (1, 2). Dafür wurden
 209 zwei Instrumente entwickelt, das Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-
 210 NPT) (3, 4) und das Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST) (5). Im
 211 direkten Vergleich erwies sich der NRS-2002 in mehreren Studien dem RFH-NPT als
 212 unterlegen (6-10). Der NRS-2002 wurde jedoch als hilfreich bei der Erkennung
 213 mangelernährter Patienten mit HCC befunden (11). Gemäß einer Übersicht und einer
 214 Validierungsstudie, in der 8 Instrumente geprüft wurden, können das RFH-NPT und
 215 das LDUST für das Screening auf ein Mangelernährungsrisiko bei Leberkranken
 216 empfohlen werden (7, 10). In der Praxis hat sich allerdings der NRS-2002
 217 durchgesetzt, auch ohne explizite Validierung für Leberkranke.

218

Empfehlung 2	
	Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, insbesondere Patienten mit Zirrhose und zur Transplantation gelistete Patienten sollen auf das Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas untersucht werden, weil die Adipositas WHO III° (BMI $\geq 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) einen unabhängigen Prädiktor von Mortalität und Morbidität bei diesen Patienten darstellt.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

219 Kommentar

220 In Europa stieg der Anteil der zur LT gelisteten Patienten mit MASH von 1.2% im Jahr
 221 2002 auf 8.4% im Jahr 2016 (12). Ungeachtet der Ätiologie erhöht Adipositas mit
 222 steigendem Schweregrad das Risiko für eine Dekompensation der Lebererkrankung
 223 (13-15). Im Zuge dieser Entwicklung nahm die Prävalenz von Adipositas und Diabetes

bei LT-Kandidaten zu (12), so dass in manchen Regionen inzwischen fast 50% der Patienten auf der Warteliste adipös sind, wobei der Anteil der hochgradigen Adipositas mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ bei 15% liegt (16, 17). Adipositas mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (WHO II° und III°) ist nicht nur mit chirurgischen Herausforderungen (18), höheren postoperativen Infektionsraten und Transplantatproblemen (19-21) vergesellschaftet, sondern gefährdet den Nutzen der LT durch schlechteres Langzeitüberleben (12, 22, 23) infolge kardiovaskulärer Ereignisse und höherem Risiko für ein MASH-Rezidiv im Transplantat (24). Eine aktuelle Auswertung von 15184 im Zeitraum 2007 bis 2017 für die LT gelisteten Kandidaten in Frankreich zeigt eine von 19,6% auf 29,0% ansteigende Adipositasprävalenz und einen von 4,0% auf 8,7% steigenden Anteil von LT-Kandidaten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ (25). Höhergradig adipöse (BMI $\geq 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) LT-Kandidaten hatten eine höher kumulative 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit für einen ungünstigen Verlauf (Tod, Streichung von der Warteliste) und eine schlechtere Aussicht auf eine Transplantation. Demgegenüber zeigte sich kein Unterschied in den Outcomes zwischen nicht-Adipösen und Patienten mit Adipositas I° (25). Bei der Interpretation dieser Befunde sollte sich der Leser allerdings der eingeschränkten Aussagekraft des BMI bei Patienten mit dekompensierter LZ mit Aszites und Ödemen bewusst sein.

Empfehlung 3

	Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, insbesondere Patienten mit Zirrhose und zur Transplantation gelistete Patienten sollen auf das Vorliegen einer Sarkopenie als starkem Prädiktor von Mortalität und Morbidität untersucht werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Eine gleichartige Empfehlung wird auch in der AASLD Practice Guidance gegeben (2). Neben dem physiologischen altersassoziierten Verlust an Muskelmasse und -funktion, der primären Sarkopenie, zeigt sich klinische Relevanz der Sarkopenie bei chronischer Krankheit mit einer Prävalenz von 21% bei weiblichen und 54% bei männlichen Patienten mit LZ auf der LT-Warteliste (26). Höhere Sarkopenieraten wurden bei

Patienten mit alkoholischer LZ berichtet gegenüber etwas niedrigeren bei Patienten mit LZ infolge MASH, chronischer Virushepatitis C oder autoimmuner Hepatitis (27). Eine Vielzahl von Publikationen belegt die Bedeutung einer verminderten Muskelmasse oder -funktion als starker Prädiktor von Mortalität und Morbidität (refraktärer Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, Enzephalopathie, inflammatorischer Status, u.a.) für Patienten mit ALD (28), MASH (29) und LZ (26, 30-40) sowie für transplantierte Patienten (31, 41-44). Die Autoren einer Metaanalyse berichten eine Sarkopenieprävalenz von 22.2%-70% und bei Vorliegen einer Sarkopenie ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf der Warteliste (HR 1.72; 95% CI 0.99–3.00, p=0.05) und nach der LT (HR 1.84; 95% CI 1.11–3.05, p=0.02) (45). Eine rezente Metaanalyse berichtet für Patienten mit LZ eine gepoolte Sarkopenieprävalenz von 37.5% (95% CI 32.4%-42.8%) und bestätigt, dass das Vorliegen einer Sarkopenie ein starker und unabhängiger Prädiktor für ein 2,35-fach (95% CI 2.01-2.63) erhöhtes Sterblichkeitsrisiko ist (46). Diese Beobachtungen haben u.a. zu dem Vorschlag geführt, die Aussagekraft des MELD-Scores durch Einschluss der Variable Sarkopenie zu verbessern (32). Allerdings zeigte sich übereinstimmend mit früheren Beobachtungen (47), dass eine niedrige Muskelmasse eher bei Patienten mit niedrigem MELD- bzw. Child-Pugh Score zum Tragen kommt (32-34) und der Einschluss der Sarkopenie in den MELD nur einen begrenzten Zugewinn erbrachte. Andererseits fand sich in der von Zeng et al. untersuchten Kohorte eine deutlich höhere Sterblichkeit bei sarkopenen als bei nicht-sarkopenen Patienten mit MELD >14 bzw. Child-Pugh Klasse C (39).

Empfehlung 4

	Zur Quantifizierung von Muskelmasse und -qualität als prognostisch relevanter Teilkriterien einer Sarkopenie sollten radiologische Verfahren (CT-Schnittbilder, falls aus anderer Indikation angefertigt, oder MRT-Schnittbilder) genutzt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Seit den wegweisenden Publikationen aus der Arbeitsgruppe von Vickie Baracos (48-50) sind viele Untersuchungen zur diagnostischen und prognostischen Bedeutung des mittels CT in Höhe des 3. LWK bestimmten Skelettmuskelindex (SMI) als repräsentatives Maß der Skelettmuskelmasse des gesamten Körpers zur Publikation gekommen. In einem anderen Ansatz werden Fläche bzw. Diameter des Musculus psoas auf einem CT-Schnitt zur Diagnose einer verminderten Muskelmasse verwendet. Im direkten Vergleich zeigte sich jedoch keine bzw. keine zufriedenstellende Übereinstimmung bei der Bestimmung einer verminderten Muskelmasse anhand des SMI aus der gesamten Skelettmuskelfläche in Höhe LWK3 oder des anlogenen Psoasindex aus Messung von Psoasfläche bzw. -diameter anhand eines CT-Schnitts (51, 52). Die Verwendung eines einzigen Muskels als Referenz wird daher sehr zurückhaltend gesehen (53). Bei der Bewertung der Muskelmasse sind vor allem Alter und Geschlecht als Einflussgrößen von Bedeutung, weshalb geschlechtsspezifische Cut-Off-Werte beachtet werden müssen. Außerdem hat die Ethnizität eine Bedeutung, denn bei Asiaten liegt die Muskelmasse etwa 15% unter der von Individuen westlicher Länder (54). So werden für Asiaten niedrigere Cut-Off-Werte des SMI vorgeschlagen (Tabelle 1) (39, 55). Wie in Tabelle 1 zu sehen, kommen unterschiedliche Cut-Off-Werte zur Anwendung, die entweder mit mathematischen Modellen an der untersuchten Patientenkohorte (26) oder aber an nicht-leberkranken Patientenkohorten (36, 39, 56) als Referenzpopulation gewonnen wurden. Problematisch erscheint auch die Alterslimitierung (<60 Jahre) der Referenzkohorten, denn nicht wenige Patienten mit LZ waren in diesen Studien deutlich älter (36, 39).

Tabelle 1: Geschlechtsspezifische Cut-off Werte des Skelettmuskelindex (SMI) in $\text{cm}^2 \cdot \text{m}^{-2}$ ermittelt an einem horizontalen CT-Schnitt in Höhe der Mitte von LWK3

Autor	Region	Referenzpopulation	Kategorie	Frauen	Männer
Carey 2017	USA	LZ-Patienten auf LT-Warteliste	sarkopen	39	50
Prado 2009	Canada	GI- und pulmonal-onkologische Patienten	sarkopen	< 38.5	< 52.4
Martin 2013	Canada	GI- und pulmonal onkologische Patienten	sarkopen	< 41	< 43 (BMI < 25) < 53 (BMI ≥ 25)
Ebadi 2020	Canada	Lebendspender < 59 Jahre	sarkopen	30 ≤ SMI < 37	42 ≤ SMI < 50

			schwer sarkopen	< 30	< 42
Nishikawa 2016	Japan	?	low SMI	< 38	< 42
Zeng 2021	China	Ambulante Patienten ohne Lebererkrankung < 60 Jahre	sarkopen	< 32.5	< 44.77

298

Empfehlung 5	
	Zur Quantifizierung der Muskelfunktion als prognostisch relevantem Teilkriterium einer Sarkopenie sollen die Messung von Handgriffstärke, Gehgeschwindigkeit oder der Chair-Stand Test oder die Bemessung der Gebrechlichkeit mittels eines standardisierten Instruments eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

299 Kommentar

300 Zur Erfassung der Gebrechlichkeit als multidimensionales Konstrukt liegen viele
301 Instrumente vor, von denen einige auch eine Graduierung erlauben. Ähnlich der
302 Klassifizierung des Karnowsky Index in hohe (KI 80-100), moderate (KI 50-70) oder
303 schlechte (KI 10-40) Leistungsfähigkeit erlaubt der Liver Frailty Index (LFI) eine
304 Klassifizierung in robust (LFI <3.2), prä-gebrechlich (LFI 3.2-4.3) und gebrechlich (LFI
305 ≥4.4) (2, 57-60). Diese beiden Instrumente sind die einzigen, mit denen eine
306 Assoziation von Gebrechlichkeit und Krankheitsverlauf bei Patienten mit LZ evaluiert
307 wurde (2, 57, 61). In den LFI gehen Handgriffstärke, Chair-Stands und Balance ein
308 (59). Im AASLD Guidance Paper werden zur Prävalenz der Gebrechlichkeit bei
309 ambulanten Patienten mit LZ Spannen von 17% bis 43% berichtet; für stationäre
310 Patienten werden Prävalenzen von 38% bei LZ mit HE und 18% ohne HE, bei
311 Verwendung des Karnofsky Index sogar Raten von bis zu 68% referiert (2). Bei der
312 Mehrzahl der Patienten mit LZ zeigt die Gebrechlichkeit einen progredienten Verlauf
313 und nur bei weniger als 20% kommt es zu einer Verbesserung (57, 61). Auch 12
314 Monate nach LT fand sich bei 32% eine Verschlechterung des LFI und weniger als
315 40% wurden als robust (FLI ≤3.2) eingestuft (62). Mehrere Studien belegen eine starke
316 Assoziation von Gebrechlichkeit und Mortalität (2). Eine multizentrische Studie an

ambulanten, mit dem LFI als gebrechlich klassifizierten Patienten mit LZ zeigt eine fast verdoppelte Sterblichkeit auf der Warteliste (63), die umso mehr zunimmt, je schneller die Gebrechlichkeit voranschreitet (61). Eine ähnlich hohe 90-Tage-Mortalität wurde auch bei gebrechlichen hospitalisierten Patienten mit LZ beschrieben (64). Unter Verwendung des Karnowsky Index wurde bei Transplantierten ein mit dem Ausmaß der Gebrechlichkeit steigendes Sterblichkeitsrisiko beobachtet (57). Neben der Mortalität sind auch höherer Ressourcenverbrauch und geringere Lebensqualität mit Gebrechlichkeit assoziiert (2).

Empfehlung 6

Zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos soll mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) der Phasenwinkel als integrales Abbild von Körperzellmasse und -funktion gemessen werden.

Modifiziert, Stand 2023

Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Die mit phasensensitiven Geräten im Monofrequenzmodus (50kHz) durchgeführte Bioimpedanzanalyse erlaubt die Bestimmung des Phasenwinkels (PhA, phase angle) aus den Widerstandswerten Reaktanz und Resistanz. Der PhA wird als ein integrales Maß für Zellmasse und Zellintegrität verstanden und liefert somit ein Abbild des ernährungsmedizinisch relevanten metabolischen Status. Zahlreiche Studien an Patienten mit LZ konnten zeigen, dass ein niedriger PhA mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (65-70). In einer Kohorte von 97 Patienten, die wegen dekompenzierter LZ hospitalisiert wurden, mit einer 6-Monats-Sterblichkeit von 35% fanden die Untersucher bei einem PhA $\leq 5.52^\circ$ eine 3.4 mal höhere Sterblichkeit bzw. eine Verminderung der Sterblichkeit um 53% für jedes 1° des PhA (69). Im direkten Vergleich zeigt der PhA eine vergleichbar gute Vorhersage des Überlebens wie der CT-basierte SMI (70, 71) und eine Überlegenheit gegenüber dem SGA (72). Für die Klassifizierung der gemessenen PhA Werte ist die Auswahl des zutreffenden (Population, Gerät) Referenzwertes nicht ohne Bedeutung. Eine Übersicht über die bei Patienten mit LZ benutzten Cut-Off-Werte gibt Tabelle 2.

342

343 **Tabelle 2: Cut-Off-Werte des Phasenwinkels bei Patienten mit Leberzirrhose**

Autor	Region	Referenzpopulation	Frauen	Männer
Selberg 2002	Deutschland	Patienten mit LZ	< 5.4°	< 5.4°
Peres 2012	Brasilien	Patienten mit LZ	< 5.18°	< 5.18°
Ruiz- Margain 2015	Mexico	Keine Angabe	≤ 4.9°	≤ 4.9°
Belarmino 2017*	Mexico	Keine Angabe	≤ 4.9°	≤ 4.9°
Saueressig 2020	Brasilien	Patienten mit LZ	≤ 5.52°	≤ 5.52°
Ruiz- Margain 2021	Mexico, USA	Patienten mit LZ	≤ 5.4°	≤ 5.6°

344 * Cut-Off-Werte von Ruiz-Margain2015 übernommen.

345

Empfehlung 7	
	Nach Diagnosestellung einer Mangelernährung bei Patienten mit Lebererkrankung soll vor Einleitung der Ernährungstherapie das Risiko eines Refeedingsyndroms ermittelt und entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

346 **Kommentar**

347 Bei dem Refeedingsyndrom (RFS) handelt es sich um eine an sich physiologische
348 anabole Reaktion auf die wieder begonnene Ernährung eines mangelernährten und
349 depletierten Organismus. Erfolgt bei dieser Stoffwechselumstellung eine inadäquate
350 Ernährungstherapie, kommt es in den ersten Tagen nach Ernährungsbeginn zu
351 Imbalancen durch Elektrolyt- und Wasserverschiebungen, die zu einem dramatischen
352 Krankheitsbild mit ausgeprägten peripheren Ödemen und Multiorganversagen mit
353 tödlichem Ausgang führen können. Das RFS wurde bislang als eher rares
354 Krankheitsbild angesehen und ist daher kaum in systematischen Studien untersucht
355 (73-77). Eine Sekundärauswertung der EFFORT-Studie zeigt allerdings eine RFS-

Prävalenz von 14.6% in der Studienpopulation von internistischen Patienten mit einem erhöhten Mangelernährungsrisiko (78). Bei den Patienten mit RFS fanden die Autoren das Sterblichkeitsrisiko um 53%, das Risiko intensivpflichtig zu werden um 171%, das Risiko eines verlängerten Krankenhausaufenthalts um 1,6 Tage und das Risiko einer erneuten stationären Aufnahme innerhalb von 30 Tagen um 142% erhöht. Der Wissensstand zum RFS ist lückenhaft und basiert vielfach auf klinischer Beobachtung und Benutzung unterschiedlicher Definitionen des RFS (75, 77, 79). In Konsensuspapieren wurden Kriterien zur Identifizierung von RFS-Risikopatienten publiziert (80) die in die klinische Praxis Eingang gefunden haben, deren Wertigkeit allerdings nicht durch überzeugende Validierungsdaten belegt ist (77). Zum Management des RFS bei Patienten mit Leberkrankheiten liegen allenfalls Kasuistiken vor; Patienten mit Alkoholkrankheit, kritisch Kranke auf Intensivstation und Patienten nach bariatrischer Operation gelten als Risikopatienten für ein RFS (77). Essenzielle Komponenten des RFS-Managements bestehen in initial reduzierter Energiezufuhr, Korrektur von Elektrolytimbalanzen und initial engmaschigem Monitoring. Zur praktischen Umsetzung sei auf die detaillierten Empfehlungen in den Konsensuspapieren bzw. aktuellen Übersichten verwiesen (75-77, 79).

1.2 Energiestoffwechsel – Diagnostik

PICO: Wie sollte der Energiebedarf bei Patienten mit Lebererkrankungen ermittelt werden und wieviel Energie sollte bei Patienten mit einer akuten oder chronischen Lebererkrankung oder nach LT durch die Ernährung bereitgestellt werden?

Empfehlung 8	
	Der Energiebedarf sollte durch Messung des Ruheenergieumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt werden. Falls diese nicht verfügbar ist, kann der Energiebedarf in der klinischen Praxis geschätzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Wiederholt wurde gezeigt, dass bei Patienten mit LZ die Abschätzung des Ruheenergieumsatzes anhand von Formeln ungenau ist und um $\pm 500 \text{ kcal} \cdot 24\text{h}^{-1}$ vom gemessenen Ruheenergieumsatz abweichen kann (81-84). Die indirekte Kalorimetrie mit Messung von VO_2 und VCO_2 ist allerdings apparativ und finanziell aufwändig, so dass kompakte Instrumente entwickelt wurden, die nur die VO_2 messen und daraus den Energieumsatz unter Annahme eines respiratorischen Quotienten (RQ) von 0,85 berechnen (85). Patienten mit LZ zeigen jedoch typischerweise eine hohe Fettoxidationsrate und damit niedrigere RQ-Werte (81, 86-89). Trotz dieser Limitationen erwies sich die Bestimmung des Ruheenergieumsatzes mit diesen kompakten Geräten akkurater als die Abschätzung anhand von Formeln (90). Unter Verwendung dieser Technik zeigte sich für Patienten 6 Tage nach LT eine schlechte Übereinstimmung zwischen gemessenem und anhand von Formeln geschätztem Ruheenergieumsatz (91).

Messungen von VO_2 und VCO_2 mittels indirekter Kalorimetrie zeigten, dass je nach untersuchter Kohorte und verwendeter Definition bis zu 35% der Patienten mit LZ einen Hypermetabolismus zeigten, während bei bis 30% ein Hypometabolismus vorlag (81, 84, 92-94). Hypermetabolismus bei Patienten mit LZ zeigte sich mit kürzerem ereignisfreiem Überleben und ungünstigem Ergebnis nach LT assoziiert (93, 95). Nach LT und Verbesserung der Körperzusammensetzung kommt es zu einer Rückbildung des Hypermetabolismus (96, 97). Die Frage des Hyper- oder Hypometabolismus wirft die Frage nach der Validität der Bezugsgröße auf. Dabei zeichnet sich ab, dass die Normalisierung des Energieumsatzes auf Körpermasse (Istgewicht) ungenau ist, weshalb Normalisierungen auf Körperoberfläche, Körperzellmasse, fettfreie Masse, Idealgewicht oder „Trockengewicht“ Verwendung fanden.

Wenn die Kalorimetrie nicht verfügbar ist, bleibt nur die Möglichkeit, den Ruheenergieumsatz anhand von Formeln unter Inkaufnahme der o.g. Fehler abzuschätzen. Eine Metaanalyse für Patienten mit LZ zeigte, dass unter den verschiedenen Formeln die von Harris & Benedict die geringste Differenz zwischen den Mittelwerten des berechneten und des gemessenen Ruheenergieumsatzes aufwies (83).

Empfehlung 9

	Falls nicht aufgrund ungewöhnlicher körperlicher Aktivität ein erhöhter Bedarf besteht, sollte die Ernährung von nicht-adipösen Patienten mit einer akuten oder chronischen Leberkrankheit und nach Transplantation mit einer Energiezufuhr von nicht mehr als dem 1,3-fachen des Ruheenergieumsatzes erfolgen. Wenn keine Möglichkeit zur Messung des Energieumsatzes besteht, kann die Energiezufuhr mit $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ erfolgen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

411 Kommentar

412 Patienten mit ALV zeigen in der indirekten Kalorimetrie einen um 18% bzw. 30%
413 höheren Ruheumsatz als gesunde Kontrollen (98, 99).

414 Bei Patienten mit Alkoholhepatitis (100, 101) mit oder ohne LZ (102) fand sich
415 gegenüber Kontrollen kein Unterschied im gemessenen Ruheenergieumsatz und im
416 Verhältnis von gemessenem zu errechnetem Ruheenergieumsatz. Bei Normalisierung
417 auf die Muskelmasse oder die Körperoberfläche lag der Ruheenergieumsatz allerdings
418 um bis zu 55% über dem der Kontrollen (100, 101). Patienten mit anhaltendem
419 Alkoholkonsum aber normalen Leberwerten haben einen höheren Ruheenergieumsatz
420 als Patienten mit alkoholischer LZ ($25.8 \text{ vs } 20.8 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) (103). Ebenso zeigten
421 Patienten mit Fettleber, Alkoholhepatitis oder LZ bei anhaltendem Alkoholkonsum
422 einen um 26% erhöhten Ruheenergieumsatz, der schon am vierten Tag der Abstinenz
423 abnahm (104). Alkoholranke mit oder ohne Leberkrankheit zeigten einen um 11%
424 höheren auf Körpergewicht bezogenen Ruheenergieumsatz als gesunde „social
425 drinker“ (105).

426 Bei Patienten mit MASLD ist es nicht leicht, ein klares Bild zu erhalten, weil sich die
427 Studienkohorten hinsichtlich Vorliegens oder Abwesenheit von Übergewicht bzw.
428 Adipositas, inflammatorischem Geschehen oder eines metabolischen Syndroms
429 unterscheiden. Hochgradig adipöse Männer mit metabolischem Syndrom wiesen
430 einen um 17% höheren Ruheenergieumsatz auf als die ohne ein solches (106). Bei
431 einem vergleichbaren BMI (MASLD $27.7 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$; Kontrollen $25.3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) fand sich kein
432 Unterschied in dem für fettfreie Masse adjustierten Ruheenergieumsatz ($26.6 \pm 0.5 \text{ vs}$
433 $26.0 \pm 0.3 \text{ kcal} \cdot \text{kgFFM}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) (107).

434 Der mittels Kalorimetrie gemessene Ruheenergieumsatz von Patienten mit LZ
435 unterscheidet sich nicht von Kontrollen, wenn er auf Körpergewicht (LZ : $22\text{-}27 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) (87, 89, 108, 109) oder Körperoberfläche (86, 88, 103, 108) normalisiert wird,
436 $1\cdot\text{d}^{-1}$) (87, 89, 108, 109) oder Körperoberfläche (86, 88, 103, 108) normalisiert wird,
437 zeigt sich jedoch erhöht, wenn er auf Körpermagermasse (88, 108, 110, 111),
438 „Trockengewicht“ (22.4 ± 3.8 vs $20.8 \pm 2.6 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) (84) oder Körperzellmasse
439 (108) bezogen wird. Aus Bestimmungen des gesamten Energieumsatzes ($28\text{-}32$
440 $\text{kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) und des Ruheenergieumsatzes ($23\text{-}25 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) lässt sich die
441 Empfehlung ableiten, zur Deckung des täglichen Energiebedarfs von Patienten mit LZ
442 das 1,3-fache des gemessenen Ruheenergieumsatzes anzusetzen (110, 112, 113).
443 Sowohl bezüglich der nahrungsinduzierten Thermogenese (114, 115) als auch des
444 Energiebedarfs für eine definierte körperlichen Aktivität (113, 115-117) bestehen keine
445 Unterschiede zwischen Patienten mit kompensierter LZ und Kontrollen. Allerdings
446 zeigen Patienten mit LZ eine deutlich bewegungsärmere Lebensweise (118), so dass
447 ein krankheitsbedingt erhöhter Ruheenergieumsatz durch die verminderte körperliche
448 Aktivität in Folge der Gebrechlichkeit oft mehr als ausgeglichen werden dürfte (110,
449 117, 119, 120).

450 Nach LT zeigte sich in einer longitudinalen Studie, dass der mittels indirekter
451 Kalorimetrie aus VO_2 und VCO_2 ermittelte Ruheenergieumsatz 10 Tage nach LT bei
452 124% des nach Formel geschätzten Werts lag (121). Sechs und 12 Monate nach LT
453 zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen gemessenem und geschätztem
454 Ruheenergieumsatz (109, 121). In einer neueren Studie lag der am 6. Tag nach LT
455 gemessene Ruheenergieumsatz ($24.5 \pm 6.1 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) in der gleichen
456 Größenordnung wie bei Patienten mit LZ (91). Generell kann davon ausgegangen
457 werden, dass LT-Patienten einen ähnlichen Energiebedarf haben wie andere
458 abdominalchirurgische Patienten (122), so dass die Versorgung mit dem 1.3-fachen
459 des Ruheenergieumsatzes angemessen erscheint (123, 124).

460 Bei der Berechnung des Energiebedarfs stellt sich die Frage, welches Gewicht zu
461 verwenden ist. Die EASL Clinical Practice Guideline (125) empfiehlt das
462 „Trockengewicht“ unter Verwendung einer allerdings bisher nicht validierten Formel
463 (126, 127). Dabei wird das Gewicht nach Parazentese oder das aktuelle Gewicht
464 abzüglich 5%, 10% oder 15% bei geringem, moderatem oder massivem Aszites sowie
465 zusätzlich 5% bei beidseitigen Fußödemen eingesetzt. Als pragmatische Alternative
466 kann das aktuelle Körpergewicht bei allen nicht adipösen Patienten und bei Adipösen

das Idealgewicht benutzt werden. Bei adipösen Patienten können die Empfehlungen für das Kalorien- und Eiweißziel in der Ernährung von Intensivpatienten mit Adipositas herangezogen werden (128) (vgl. Kommentar zu Empfehlungen 59, 71, 72 und 90).

1.3 Monitoring

PICO: Welche diagnostischen Verfahren sollten bei Patienten mit einer Lebererkrankung zur Ergebniskontrolle und metabolischem Monitoring einer strukturierten Ernährungstherapie angewendet werden?

Empfehlung 10	
	Das Ergebnis einer strukturierten Ernährungstherapie von Patienten mit einer Lebererkrankung sollte im Verlauf kontrolliert werden. Dazu sollten neben Kenngrößen der Lebererkrankung wie MELD auch Kenngrößen der Körperzusammensetzung sowie von Muskelmasse, Muskelfunktion oder Gebrechlichkeit ermittelt und dokumentiert werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Wie eingangs ausgeführt sind einfache anthropometrische Größen wie Körpergewicht oder Body-Mass Index nicht geeignet, das Ausmaß der Mangelernährung bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit der ausreichenden Präzision zu erfassen. Sie eignen sich daher auch nicht zur Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie. In Interventionsstudien wurden daher Verfahren zur Analyse der Körperzusammensetzung wie Bestimmung des Ganzkörper-Proteinstatus (129, 130) oder der Bestimmung von Muskelmasse und -funktion (131) eingesetzt. Zur Orientierung für die klinische Praxis ist in Tabelle 3 eine Checkliste zur Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie benannt.

486
487

Tabelle 3: Checkliste zur Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie unter Verwendung von validierten NutritionDay Kenngrößen (132, 133).

Kenngröße	Durchführung
Körperlänge	Erstvorstellung
Körpergewicht	Bei jeder Konsultation
Volumenstatus (klinischer Eindruck) Dehydriert - euvoläm - überwässert	Bei jeder Konsultation
Frage nach ungewollter Gewichtsänderung Wieviel? In welchem Zeitraum?	Bei jeder Konsultation
Frage nach Verzehr am Vortag: Alles - 50% - 25% - Nichts - Nichts (nicht erlaubt)	Bei jeder Konsultation
Ist eine (erneute) Ernährungsberatung erfolgt?	Bei jeder Konsultation
Frage nach Art und Quantität der zuletzt praktizierten Ernährungstherapie: Keine - Spätmahlzeit - ONS - Enterale Sondenernährung - Parenterale Ernährung	Bei jeder Konsultation
Mindestens eine der folgenden Kenngrößen - Phasenwinkel mittels BIA - Handkraft - Liver Frailty Index (LFI)	Erstvorstellung Verlaufskontrollen nach Woche 4 und 12 der Ernährungstherapie, danach mindestens alle 6 Monate
Optional - Skelettmuskelindex (falls CT- Schnitt in Höhe LWK3 vorhanden)	

488

Empfehlung 11	
	Zum metabolischen Monitoring einer strukturierten Ernährungstherapie sollte bei Patienten mit akutem Leberversagen eine Überwachung insbesondere der Glukose-, Laktat-, Triglyzerid-, Phosphat- und Ammoniak-Spiegel erfolgen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

489 **Kommentar**

490 Zum metabolischen Monitoring einer künstlichen Ernährung im Allgemeinen und bei
491 kritisch Kranken liegen Leitlinienempfehlungen vor (128, 134). Insbesondere bei ALV
492 ist eine angemessene Stoffwechselüberwachung notwendig, um die Nährstoffzufuhr
493 an die Substratverwertung anpassen zu können. Erhöhte arterielle

Ammoniakkonzentrationen haben sich bei Patienten mit ALV als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis erwiesen (135-137). Daher sollte die Zufuhr von Aminosäuren entsprechend den ermittelten Ammoniakkonzentrationen angepasst werden. Es wird eine strenge Kontrolle der Plasmaspiegel für Glukose (Zielwert: 8 bis 10 mmol·l⁻¹), Laktat (Zielwert: < 5,0 mmol·l⁻¹), Triglyzeride (Zielwert: < 3,0 mmol·l⁻¹) und Ammoniak (Zielwert arteriell: < 100 µmol·l⁻¹) empfohlen. Patienten mit Hypophosphatämie nach Acetaminophen-induzierter Leberschädigung haben eine günstigere Prognose. Hochgradige Hypophosphatämie führt jedoch zur respiratorischen Insuffizienz und zur Dysfunktion von ZNS und Erythrozyten (138). Daher sollten die Serum-Phosphatkonzentrationen zur Unterstützung der Leberregeneration überwacht und korrigiert werden.

1.4 Leberschaden durch Ernährung (nutrition associated liver injury, NALI)

PICO: Welche Leberschäden können durch Unter- bzw. Mangelernährung verursacht werden?

Aussage 1	
	Schwere Unterernährung bzw. Hungerzustände können einen Leberschaden bis hin zum akuten Leberversagen verursachen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Hungerzustände können bedingt durch den alimentären Eiweißmangel und damit verminderter Synthese von Apolipoproteinen zur Leberverfettung führen, bekannt als Kwashiorkor in Hungergebieten (139-141), die im Allgemeinen nach einer erneuten Nahrungsaufnahme vollständig reversibel ist (141). Bei Kindern mit Kwashiorkor scheint eine Fehlanpassung vorzuliegen, die mit einem weniger effizienten Fettabbau und einer geringeren Oxidation von Fettsäuren einhergeht (142, 143) als bei Kindern mit Marasmus. Eine Beeinträchtigung des Fettsäureabbaus in der Leber konnte nicht beobachtet werden (142). Mangelernährung beeinträchtigt spezifische Leberfunktionen wie den Phase-I-Stoffwechsel von Xenobiotika (144, 145) oder die Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins bei infizierten Kindern (146, 147). Es ist nicht

519 bekannt, ob die Fettleber bei Unterernährung zu einer chronischen Lebererkrankung
520 fortschreiten kann.

521 Schwere Mangelernährung und Hungerzustände können eine Leberschädigung bis
522 hin zum Leberversagen verursachen. Dies wurde in Untersuchungen bei Patienten mit
523 Anorexia nervosa gezeigt (148). Mehr als die Hälfte der Patienten mit Anorexia
524 nervosa entwickeln Erhöhungen der Transaminasen, die meistens nur moderat
525 ausfallen, aber mit dem Ausmaß des Gewichtsverlustes korrelieren (149).
526 Pathophysiologisch wird eine durch den Hungerzustand induzierte hepatozelluläre
527 Autophagie angenommen (149, 150).

528

Aussage 2	
	Bei Patienten mit Mangelernährung kann durch eine inadäquate Ernährungstherapie ein Leberschaden ausgelöst werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

529 **Kommentar**

530 Die Inzidenz von Leberschäden durch ein RFS ist nicht genau bekannt. In einer
531 retrospektiven Analyse von Patienten mit Anorexia nervosa, die bei Hospitalisierung
532 normale Leberwerte hatten, entwickelten 46% unter der Ernährungstherapie einen
533 Transaminasenanstieg. Dieser am ehesten durch eine Steatose im Rahmen einer
534 Überernährung verursachte Transaminasenanstieg hatte sein Maximum um den 27.
535 Tag und normalisierte sich bei 81% der Patienten nach einem Monat. Ob chronische
536 Leberschäden auftreten können, ist nicht bekannt (149).

537

Aussage 3	
	Mangelernährung als Folge eines bariatrisch chirurgischen Eingriffs kann ein akutes Leberversagen verursachen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

538 **Kommentar**

539 Eine Metanalyse von 2019 schloss 14 Studien mit 36 Patienten ein, die wegen eines
540 Leberversagens nach bariatrisch chirurgischem Eingriff (bei morbider Adipositas) zur
541 Lebertransplantation gelistet werden mussten (151). Das Leberversagen trat im
542 Median 20 Monate nach der Operation auf. Der Inzidenzwert hing von der
543 angewandten Operationstechnik ab und war am höchsten beim jejunioilealen Bypass
544 (n=16) und dem biliopankreatischen Diversionsverfahren nach Scopinaro (n=14). 4
545 Patienten verstarben während der Wartezeit und 4 Patienten verstarben nach der
546 Lebertransplantation (151). Es wird eine multifaktorielle Genese diskutiert, wobei eine
547 bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarmes und ein schwerer Protein- bzw.
548 Aminosäuremangel eine wesentliche Rolle spielen sollen (151, 152). Ein solcher
549 Mangel wirkt sich auf mehreren Stoffwechselebenen aus, da Aminosäuren zahlreiche
550 Stoffwechselprozesse der Leber steuern, die auch die Lipogenese, die Biogenese von
551 Organellen, Enzymen und Transporterproteinen sowie oxidative Stressprozesse
552 beeinflussen. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass das
553 betroffene Patientenkollektiv schon eine sehr hohe Prädisposition für die metabolische
554 Dysfunktion-assoziierte Lebererkrankung (MASLD) aufweist. Zu den diesbezüglichen
555 Therapieempfehlungen wird auf das Kapitel 2.3 dieser Leitlinie wie auch auf die
556 aktuelle Leitlinie der DGVS (153) verwiesen. Weitere Faktoren können die
557 Dehydratation mit reduziertem Blutfluss durch die Leber sowie Mangelzustände von
558 Mikronährstoffen sein.

559

560 **PICO: Welche Leberschäden können durch Überernährung verursacht werden?**

Aussage 4	
	Überernährung kann eine steatotische Lebererkrankung (SLD) und eine metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) verursachen; letztere kann in eine Leberzirrhose übergehen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

561 **Kommentar**

562 Empfehlungen für die Ernährung bei diesen Zuständen werden im Kapitel 2.3 MASLD
563 gegeben.

564

565 1.4.1 Medizinische Ernährung

566 **PICO: Welche Leberschäden können durch medizinische Ernährung (enterale**
567 **Ernährung, parenterale Ernährung) verursacht werden?**

Aussage 5	
	Bei Kleinkindern und Kindern kann die parenterale Ernährung neben einer Steatose auch eine cholestatische Leberkrankheit verursachen, die als <i>parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC)</i> bezeichnet wird. Besonders betroffen sind Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

568 Kommentar

569 Wegen des unterschiedlichen Erscheinungsbildes und der Pathophysiologie ist die
570 PNAC der Säuglinge und Kinder von der *parenteral nutrition associated liver disease*
571 (*PNALD*) der erwachsenen Patienten zu unterscheiden. Während bei Erwachsenen
572 die Steatose dominiert, sind Säuglinge und Kinder empfindlicher, einen
573 Leberzellschaden zu erleiden bzw. eine Cholestase, entsprechend ihrem noch
574 unreifen Gallemetabolismus. Das zeigt sich in der pädiatrischen Literatur, in der
575 vorwiegend der Terminus PNAC angewendet wird, hingegen der Ausdruck PNALD
576 sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten benutzt wird (154). Die
577 PNAC tritt bei Säuglingen und Kindern häufiger auf als die PNALD bei Erwachsenen
578 (40-60% vs 15-40%) (155-157). Ein besonderes Risiko besteht bei Frühgeborenen mit
579 niedrigem Geburtsgewicht. Sondheimer berichtete eine Inzidenz von 50% bei
580 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g gegenüber 10% bei einem
581 Geburtsgewicht > 1500 g (158). Erfolgt die PE wegen eines Darmversagens, ist es
582 schwer, zwischen einem Leberschaden infolge des Darmversagens (*intestinal failure*
583 *associated liver disease; IFALD*) oder infolge der PE (PNAC) zu differenzieren, der bei
584 60% der Kleinkinder und bis zu 85% der Neugeborenen auftritt, die eine Langzeit-PE

585 wegen eines Darmversagens benötigen (156, 157). Bei Säuglingen und Kindern zeigt
586 die PNAC eine hohe Mortalität mit bis zu 40% und ist zu einer der Hauptindikationen
587 für die pädiatrische Lebertransplantation geworden (154).

588

Aussage 6	
	Wenn es bei Erwachsenen unter einer parenteralen Ernährung zu einem Leberschaden kommt, ist es oft unmöglich zu unterscheiden, ob dieser Schaden durch die schwere Grundkrankheit (beispielsweise ausgedehnte Darmresektion oder Sepsis) oder die parenterale Ernährung verursacht wurde. Die als <i>parenteral nutrition associated liver disease (PNALD)</i> bezeichnete Lebererkrankung kann in seltenen Fällen bis zur Zirrhose führen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

589 **Kommentar**

590 Als PNALD wurde ein mit der PE assoziierter Leberschaden beschrieben, der als
591 Komplikation einer länger als 14 Tagen durchgeführten totalen PE auftrat (159).
592 Biochemisch wird die PNALD üblicherweise durch den 1,5-fachen Anstieg des oberen
593 Grenzwertes bei mindestens 2 der folgenden Leberenzyme definiert: AST, ALT,
594 alkalische Phosphatase. Der Enzymanstieg tritt 1 bis 3 Wochen nach Beginn der PE
595 auf. Ein weiterer Parameter ist der Anstieg des konjugierten Bilirubins >2 oder >3
596 mg·dl⁻¹ während der totalen PE (155). Histologisch findet sich eine Steatose mit
597 vorwiegend klein- bis gemischtropfiger Verfettung ohne Zellkernverlagerung und ist
598 damit grundsätzlich von der klassischen MASLD zu unterscheiden (160). Die
599 Entwicklung der Steatohepatitis zeigt dann eine periportal lymphozytäre Infiltration mit
600 dem Auftreten von Leberzellnekrosen, die zur Fibroseentwicklung und
601 Gallengangshyperplasie und schließlich zur Zirrhose führen kann (160).

602 1985 beschrieben Bowyer et al. bei 9 von 60 Patienten mit Langzeit-PE eine
603 Steatohepatitis (159). Der Leberschaden persistierte und schritt im Median von 15
604 Monaten bei 3 Patienten bis zur Zirrhose fort (159). Cavicchi et al. beobachteten eine
605 mit der Dauer der PE von 26% nach zwei Jahren auf 50% nach 6 Jahren ansteigende

606 Prävalenz von komplizierter PNALD bei Patienten mit PE-pflichtigem Darmversagen.
607 Eine chronische Cholestase lag bei 55% nach zwei Jahren und 72% nach sechs
608 Jahren vor; 22% der Patienten verstarben infolge der PNALD (161). In der
609 multivariaten Analyse waren allerdings eine Dünndarmlänge <50 cm und eine
610 Fettgabe von >1,0 g·kg⁻¹·d⁻¹ signifikant mit dem Leberschaden assoziiert. Stanko et al.
611 untersuchten Patienten, die seit 1 Jahr eine PE erhielten (162). Die Leberenzyme
612 waren im Normalbereich bei denen, die nur wenig Darm verloren hatten, während 4
613 von 6 Patienten mit erheblichem Darmverlust zwischen dem 4. und 10. Monat der PE
614 eine progressive Cholestase und Steatohepatitis entwickelten. Sie folgerten aus dieser
615 Beobachtung, dass der Leberschaden nicht als Folge der PE, als PNALD bezeichnet,
616 sondern viel eher als direkte Folge des Darmversagens, als IFALD bezeichnet,
617 anzusehen ist (162). Klinische Beobachtungen an Intensivpatienten (163) und
618 Untersuchungen an Ferkeln (164) sprechen dafür, dass Leberschäden unter PE
619 weniger durch die Bestandteile der PE selbst als vielmehr durch Infektionen,
620 hämodynamische Insuffizienz oder die funktionelle Ausschaltung des Darms bei TPE
621 und die daraus resultierende Störung des enterohepatischen Gallensäurekreislaufs
622 verursacht werden.

623 In der klinischen Praxis ist daher die Unterscheidung der IFALD oder PNALD meist
624 schwierig. Demzufolge wird in der Literatur, das betrifft auch die entsprechenden
625 Leitlinien und Konsensusbeschlüsse, häufig die IFALD mit der PNALD mit Hinblick auf
626 die therapeutischen Konsequenzen gleichgesetzt. Die fortgeschrittene IFALD/PNALD
627 ist eine akzeptierte Indikation für die langfristig lebensrettende Darmtransplantation
628 (165).

629

630 **PICO: Sollte bei parenteral Ernährten die Anwendung spezieller**
631 **Ernährungsprotolle gegenüber keinem Ernährungsprotokoll empfohlen werden,**
632 **um a.) biochemische Zeichen der Hepatozytenschädigung, b.) eine**
633 **Einschränkung der Leberfunktion, c.) eine abnormale Leberhistologie, d.) einen**
634 **chronischen Leberschaden zu verhindern bzw. zu verbessern?**

Empfehlung 12

	Bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen sollten spezielle Ernährungsprotokolle implementiert werden, um das Potential einer enteralen Ernährung bestmöglich zu nutzen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

635 Kommentar

636 Bei Säuglingen und Kindern haben einige Studien gezeigt, dass eine protokollbasierte
637 Ernährungstherapie die intestinale Rehabilitation fördert. Diese Protokolle sollen durch
638 eine individuell adaptierte Nährstoffzufuhr eine überdosierte Ernährung
639 (Hyperalimentation) verhindern, die Infusion von Lipidemulsionen auf Sojaölbasis
640 limitieren und die orale und enterale Ernährung maximal unterstützen. Die Ergebnisse
641 einer retrospektiven Studie zeigten, dass die Implementierung solcher
642 Ernährungsprotokolle die Zeiten ohne Ernährung sowie die Dauer der notwendigen
643 PE verkürzt und die Entwicklung einer PNAC bei Säuglingen verhindert (166). In einer
644 multivariablen Analyse waren septische Episoden und die Anzahl der Tage mit
645 Lipidzufuhr $>2,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Schlüsselparameter für die Entwicklung einer PNAC;
646 nach 60 Tagen mit einer Lipiddosis $>2,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ war das PNAC-Risiko um das 10-
647 fache erhöht (167). Diese Protokolle unterstützen die Implementierung zyklischer PE.
648 Ein Review kommt zu dem Schluss, bei schwacher Evidenz der Datenlage, dass die
649 zyklische PE die Inzidenz der PNAC verringern kann (168). Eine retrospektive
650 Kohortenanalyse einer neonatologischen Intensivstation mit 124 Patienten, die eine
651 PE für länger als 14 Tage erhielten, zeigte eine Inzidenz für PNAC von 27,4% in der
652 Gruppe mit kontinuierlicher PE und 20,8% in der Gruppe mit zyklischer PE (169).

653

654 ***PICO: Sollte bei parenteral Ernährten eine Infusionsmischung mit einer***
655 ***speziellen Zusammensetzung gegenüber einer Standardzusammensetzung***
656 ***eingesetzt werden, um a.) biochemische Zeichen der Hepatozytenschädigung,***
657 ***b.) eine Einschränkung der Leberfunktion, c.) eine abnormale Leberhistologie,***
658 ***d.) einen chronischen Leberschaden zu verhindern bzw. zu verbessern?***

Empfehlung 13

	Bei parenteral ernährten Säuglingen und Kindern sollen zur Vermeidung bzw. Behandlung einer PNAC keine reinen Sojaöl-Emulsionen eingesetzt werden, sondern gemischte Lipidemulsionen, die auch Omega-3-Fettsäuren enthalten können.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

659 Kommentar

660 Fischöhlhaltigen Lipidemulsionen wird ein protektiver Effekt gegen
661 PNAC/PNALD/IFALD zugeschrieben. Diese Frage wurde in mehreren Publikationen
662 evaluiert, in denen eine 100% Fisch-Öl-Emulsion mit einer auf $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ limitierten
663 Dosis infundiert wurde, während die Sojaöl-Emulsion in Dosen bis zu $4,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
664 verabreicht wurde. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eher die Quantität
665 als die Zusammensetzung der Lipidemulsionen die beobachtete Verbesserung des
666 Outcomes bestimmte (170, 171). In einer retrospektiven Analyse von 51 Kindern mit
667 PNALD und Leberzirrhose war der Einsatz von fischölbasierten Lipidemulsionen von
668 einer Resolution der Cholestase zu 76% begleitet (172). Eine randomisierte
669 kontrollierte Studie, die eine 100%-Fischöl-Emulsion gegen eine Sojaöl-Lipidemulsion
670 verglich, beide in einer Dosis von $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, wurde vorzeitig beendet wegen der
671 unerwartet niedrigen Inzidenz von PNAC (173). Kein Patient zeigte Fettsäuredefizite
672 und beide Regime wurden gut vertragen und waren sicher.

673 Die Reduktion des Sojaöl-Anteils kann einerseits durch den Zusatz von Fischöl (174),
674 andererseits durch ein Lipidgemisch bestehend aus sojaölbasierten Lipiden und
675 mittelkettigen Fettsäuren (MCT) (175) oder einem Gemisch aus Fischöl- und Soja-
676 Olivenöl-Emulsion, oder Sojaöl-basierten Lipiden mit Olivenöl und MCT-Lipiden sowie
677 Fischöl (SMOF) erreicht werden (175). In randomisierten kontrollierten Studien, die die
678 SMOF-Emulsion mit sojaölbasierten Lipidemulsionen verglichen, erwies sich die
679 SMOF-Emulsion als sicher und effektiver in Bezug auf die Bilirubinsenkung und
680 Parameter des oxidativen Stress (176). Eine Cochrane Metaanalyse von 2019, die 29
681 Studien mit Frühgeborenen einschließt, beschreibt bei Frühgeborenen mit
682 PNAC/PNALD (aller Definitionen) im Vergleich von Fischöl-Lipidemulsionen mit
683 Sojaölemulsionen signifikant seltener eine Cholestase (häufig definiert durch einen
684 Bilirubinanstieg) bei Gabe von Fischölemulsionen. Jedoch kommt diese Metaanalyse

zum Schluss, dass aufgrund der unzureichenden Datenlage keine eindeutige Evidenz besteht, die einen Vorteil von Fischölemulsionen in der Prävention oder Resolution von Cholestasen bei Frühgeborenen ableiten lässt (177). Eine retrospektive Analyse von 2020 hat zwar eine geringere Cholestaseinzidenz bei Babies (16 von 21) gefunden, die SMOF erhielten im Vergleich zu den Babies, (21 von 23) die eine sojaölbasierte Lipidemulsion erhielten, jedoch war das Ergebnis nicht signifikant. Allerdings war die Hyperbilirubinämie (Definition für die Cholestase) in der SMOF-Gruppe auch schneller rückläufig (178).

Die ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Leitlinien von 2018 zu Lipiden empfehlen, in der längerfristigen PE von Frühgeborenen, Säuglingen und älteren Kindern, nicht mehr reine Sojaöl-Lipidemulsionen zu verwenden, sondern zusammengesetzte Lipidemulsionen mit oder ohne Fischöl (179). Diese Leitlinien differenzieren nicht zwischen PNALD und IFALD.

Empfehlung 14	
	Bei Erwachsenen mit dem Verdacht auf eine PNALD sollte eine Lipidemulsion mit einem reduzierten Verhältnis von Omega-6/Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Für Erwachsene stehen nur wenig Daten zur Verfügung, die den Effekt einer Dosisanpassung oder Modifizierung der Lipidzusammensetzung der PE auf die PNALD beschreiben. Die Literatur einschließlich der diesbezüglichen Leitlinien differenziert nicht zwischen der PNALD und IFALD. Die Empfehlungen der ESPEN-Expertengruppe zum chronischen Darmversagen von 2018 (180) wie auch das ESPEN-Positionspapier von 2018 zum Management der IFALD LaiClinNutr2018 beruhen im Wesentlichen auf Expertenmeinung und nur auf wenigen Studien. Reine Sojaölemulsionen sollen zur PE in Dosierungen $> 1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ nicht mehr eingesetzt werden (161). Der Austausch der sojaölbasierten Lipide durch eine 100% Fischölemulsion wurde in Fallberichten als effektive Therapie der PNALD beschrieben (181, 182). In einer Fallserie von 15 Patienten war der Zusatz einer Fischöl-Emulsion zur einer sojaölbasierten Lipidemulsion mit einem Rückgang der bioptisch gesicherten

PNALD assoziiert (183). In einem Fall war der Einsatz einer Fischölemulsion zusammen mit einer olivenölbasierten PE mit einer Reduktion der Leberverfettung und Entzündung assoziiert (184). Eine vierwöchige randomisierte kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie an 73 Patienten mit chronischem Darmversagen zeigte, dass im Vergleich mit einer sojaölbasierten Emulsion die Gabe eines Sojaöl//MCT/Olivenöl/Fischöl-Emulsionsgemischs mit niedrigeren Bilirubinwerten und normalen Transaminasen einherging (185). In einer randomisierten Langzeitstudie über 5 Jahre verglich diese Forschergruppe auch die Gabe von SMOF mit einer Mischemulsion aus Sojaöl-MCT oder Sojaöl-Olivenöl und fand bezüglich des Verlaufs der Leberenzyme keine Unterschiede; allerdings zeigte die SMOF-Gruppe bei höheren Anfangswerten einen signifikanten Abfall des Bilirubins (186). Die Konsensuskonferenz zu Lipiden in der PE von 2020 gibt die Empfehlung, dass sich fischöhlhaltige Lipidemulsionen günstig bei Patienten mit IFALD (die IFALD wird nicht von der PNALD abgegrenzt) in der Langzeit-PE auswirken können (187). Zusammenfassend ist festzustellen, dass mehr Daten notwendig sind, um einen evidenzbasierten Einsatz von fischöhlhaltigen Lipidemulsionen zur Therapie und Prävention der PNALD zu empfehlen.

2 Krankheitsspezifische Empfehlungen

2.1 Akutes Leberversagen (ALV)

2.1.1 Vorbemerkungen

Typischerweise betrifft das ALV Menschen ohne eine vorbestehende Lebererkrankung (188, 189). Es entwickelt sich so rasant, dass bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose keine Zeichen einer Mangelernährung bestehen, diese sich aber im Verlauf der akuten kritischen Krankheit, ihrer Rückbildung und anschließender Rekonvaleszenz ausbilden kann. Das ALV ist eine seltene, schwere und rasant verlaufende Erkrankung, weshalb es nur in wenigen klinischen Studien – so auch bezüglich der Ernährungstherapie – untersucht ist. Therapeutische Interventionen stützen sich daher meist auf klinische Beobachtungen von Patienten mit ALV und Analogieschlüssen zu anderen kritischen Krankheiten. Trotz dieser spärlichen Evidenzlage haben sich die Behandlungsergebnisse für Patienten mit ALV über die

743 letzten Jahre eindrucksvoll verbessert, was dafür spricht, dass die so entwickelten
744 Behandlungskonzepte einen klinischen Nutzen haben (189).

745 Zur Praxis der klinischen Ernährung bei ALV liegen zwei europäische Umfragen vor,
746 die Gemeinsamkeiten im Grundsätzlichen, in manchem Detail aber Unterschiede
747 zeigen (190, 191). Zentrale Bedeutung haben die Stabilisierung von Stoffwechsel und
748 Vitalfunktionen, die Unterstützung der Leberregeneration und die Prävention bzw.
749 Behandlung des Hirnödems. Die Ernährungstherapie verfolgt daher drei
750 Zielsetzungen:

- 751 • Sicherstellen einer ausreichenden Energieversorgung durch Gabe von
752 Glukose, Fett, Vitaminen und Spurenelementen,
- 753 • Sicherstellen einer optimalen Eiweißsyntheserate durch adäquate Eiweiß- bzw.
754 Aminosäurezufuhr,
- 755 • Vermeidung metabolischer Komplikationen der Ernährungstherapie durch
756 Sicherstellung einer Euglykämie und Prävention von Hyperammoniämie und
757 Hypertriglyzeridämie

758

759 2.1.2 Metabolische Konstellation

760 **PICO: Welche Stoffwechselveränderungen sollten im metabolischen**
761 **Management des ALV bezüglich der Ernährungstherapie berücksichtigt**
762 **werden?**

Empfehlung 15

	In der Planung und Durchführung der Ernährungstherapie von Patienten mit ALV sollen die hohe Wahrscheinlichkeit schwerer metabolischer Entgleisungen in Folge des (sub)totalen Versagens der Leberfunktionen und des konsekutiven Multiorganversagens berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für eine profunde Einschränkung von hepatischer Glukoseproduktion und Laktatelimination sowie eine Eiweißkatabolie mit Hyperaminoazidämie und Hyperammoniämie.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

763 Kommentar

764 Die Stoffwechsellage des ALV ist geprägt durch das Zusammentreffen vom Ausfall der
765 Leberfunktionen mit dem Stressstoffwechsel einer kritischen Krankheit und ihrer
766 systemischen Entzündungsreaktion. Hypoglykämie ist ein wohlbekanntes Problem bei
767 ALV und resultiert aus der eingeschränkten hepatischen Glukoneogenese, der
768 hepatischen Glykogendepletion und einer Hyperinsulinämie (192). Bei ALV zeigt das
769 Splanchnikusgebiet eine verstärkte Glykolyse mit Aufnahme von Glukose unter
770 Freisetzung von Laktat und erhöhten arteriellen Laktatwerten, ohne dass eine Hypoxie
771 vorliegt (193).

772 Unter physiologischen Verhältnissen gewinnen Hepatozyten den Hauptanteil ihrer
773 Energie aus Fettsäureoxidation und Ketogenese (194). Bei ALV zeigen die sehr
774 niedrigen Ketonkörperkonzentrationen eine zusammengebrochene hepatische
775 Ketogenese an (193). Die Gewebe des Splanchnikusgebiets zeigen in Folge der
776 gestörten hepatischen Utilisation keine Aufnahme, sondern eine Abgabe von freien
777 Fettsäuren, deren Plasmaspiegel erniedrigt sind (193).

778 Bei ALV sind die Plasmakonzentrationen von Aminosäuren auf das Drei- bis Vierfache
779 erhöht und zeigen ein charakteristisches Muster mit Abnahme der verzweigtkettigen
780 Aminosäuren (VKAS) und der Zunahme von Glutamin, Tryptophan sowie aromatischer
781 und schwefelhaltiger Aminosäuren (193, 195). Die Splanchnikusorgane nehmen keine
782 Aminosäuren mehr auf und die hohe Konversion von Glutamin zu Ammonium und
783 Alanin durch den Dünndarm wird infolge der weitgehend ausgefallenen Leberfunktion
784 nicht mehr kompensiert (193). Die Harnstoffproduktion ist vermindert oder gar völlig

fehlend. Gehirn und Skelettmuskulatur eliminieren Ammonium unter Bildung von Glutamin. In dieser Situation hilft die extrakorporale Therapie (kontinuierliche Hämofiltration, Plasmapherese), Ammoniumspiegel unter der kritischen Grenze zu halten und überschüssiges Glutamin zu eliminieren (196-198). Die Hyperammoniämie wird als Hauptfaktor in der Pathogenese der HE bei ALV gesehen und es besteht eine engere Beziehung zwischen arteriellen Ammoniumspiegeln und HE Schweregrad als im Fall einer HE bei Leberzirrhose. Als kritische Schwelle gelten arterielle Ammonium-Plasmaspiegel von $>100 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$, insbesondere, wenn sie über längere Zeit bestehen (137).

Unter physiologischen Verhältnissen macht der hepatische Energieverbrauch 25% des Gesamtenergieverbrauchs aus. Messungen mit indirekter Kalorimetrie zeigen bei ALV einen um 18% bzw. 30% erhöhten Ruheumsatz (98, 99). Möglicherweise spiegelt sich hier die systemische Entzündungsreaktion wider, so dass sich ALV-Patienten hinsichtlich ihres Energieverbrauchs nicht von anderen kritisch Kranken unterscheiden. In der klinischen Praxis wird die Messung des Energieverbrauchs bei ALV-Patienten nicht routinemäßig eingesetzt. Eine Umfrage an 33 hepatologischen Zentren in Europa (190) zeigte, dass der Ruheumsatz nur von 13% dieser Zentren durch indirekte Kalorimetrie ermittelt wurde und dass 53% die Harris-Benedict-Formel zur Abschätzung des Energiebedarfs verwendeten.

PICO: Welche Störungen des EZ sollten für die Einschätzung des Morbiditäts- und/oder Mortalitätsrisikos bei Patienten mit ALV berücksichtigt werden?

Empfehlung 16	
	Bei adipösen Patienten mit ALV sollte ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko und eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Transplantation beachtet werden. Bei hochgradig Mangelernährten mit ALV sollte eine Anorexia nervosa in die Differentialdiagnose einbezogen werden.
Modifiziert, Stand 2020	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

808 Zur Bedeutung des Ernährungszustandes zu Krankheitsbeginn für den weiteren
809 Verlauf eines ALV gibt es nur spärliche Daten. Rutherford und Kollegen (199)
810 analysierten die Daten von 782 erwachsenen Patienten mit ALV, die zwischen 1998
811 und 2004 prospektiv untersucht wurden. Die Autoren fanden zwar dieselbe Adipositas-
812 Prävalenz (30%) bei ALV-Patienten wie in der Gesamtbevölkerung, jedoch war das
813 Risiko einer Transplantation oder eines tödlichen Verlaufs bei adipösen Patienten
814 signifikant höher und ihre Überlebensrate nach Transplantation geringer. Der Anteil
815 adipöser Patienten, bei denen eine Transplantation vorgesehen war, unterschied sich
816 in den verschiedenen BMI-Kategorien nicht. In einer kleinen retrospektiven
817 Untersuchungsreihe erwiesen sich übergewichtige Patienten als anfälliger für ein ALV
818 (200).

819 Bei hochgradig unterernährten Patienten mit Anorexia nervosa wurde ein ALV-
820 ähnliches Krankheitsbild beschrieben (201), jedoch ohne morphologischen Nachweis
821 einer Leberzellnekrose (202); nach Wiederaufnahme einer angemessenen Ernährung
822 erholten sich die Patienten vollständig.

823

824 2.1.3 Orale Ernährung

825 **PICO: Sollte bei Patienten mit ALV eine orale Ernährung erfolgen, um gegenüber**
826 **keiner Ernährung Morbidität und/oder Mortalität zu verbessern?**

Empfehlung 17	
	Patienten mit ALV und nur mäßiger Enzephalopathie und erhaltenen Schutzreflexen können eine orale Ernährung erhalten.
Gepprüft, Stand 2014	Starker Konsens, 100% Zustimmung

827 Kommentar

828 Wie in der Vorbemerkung ausgeführt, liegen zum metabolischen Management des
829 ALV durch Ernährungstherapie nahezu keine Studiendaten vor. Wie in früheren
830 Leitlinien (1, 203) ausgeführt, basiert die Empfehlung zur oralen Ernährung auf der
831 klinischen Praxis, normale physiologische Ernährungsweisen zu nutzen, so lange sie
832 ungestört praktiziert werden können und auf die EE und/oder PE nur als Zweit- oder

833 Drittlinienoption zurückzugreifen. Dabei ist der tatsächliche Verzehr gut im Auge zu
834 behalten, um sicherzustellen, dass die Patienten auch eine bedarfsdeckende orale
835 Ernährung erreichen. In allen Formen des ALV besteht das Risiko einer
836 Verschlechterung der HE mit Verlust der Schutzreflexe und Aspirationsrisiko, weshalb
837 ein engmaschiges Monitoring der HE unverzichtbar ist.

838

839 2.1.4 Medizinische Ernährung

840 *PICO: Sollte bei Patienten mit ALV eine medizinische Ernährung erfolgen, um*
841 *gegenüber keiner medizinischen Ernährung Morbidität und/oder Mortalität zu*
842 *verbessern?*

Empfehlung 18	
	In Ermangelung klinischer Studien kann bei Patienten mit ALV eine medizinische Ernährung nur in Analogie zur Ernährung kritisch Kranker anderer Ätiologie empfohlen werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

843 Kommentar

844 Die Entscheidung über den Beginn und die Modalität einer Ernährungstherapie erfolgt
845 grundsätzlich in Analogie zu den Empfehlungen zur Ernährungstherapie bei anderen
846 Intensivtherapiepatienten (128, 204). Abhängig vom klinischen Verlauf lassen sich drei
847 Formen des ALV unterscheiden (205). Beim hyperakuten Leberversagen kommt es
848 innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten eines Ikterus zur Enzephalopathie, und die
849 Patienten erholen sich entweder schnell spontan bzw. dank einer Transplantation oder
850 sterben. Aufgrund der kurzen Erkrankungsdauer wird der Ernährungstherapie nur
851 geringe Bedeutung zugemessen, und die Prognose ist bei diesem Subtyp günstiger.
852 Bei akutem Leberversagen beträgt das Intervall zwischen Auftreten des Ikterus und
853 beginnender Enzephalopathie 8 bis 28 Tage, und bei subakutem Leberversagen kann
854 dieses Intervall 29 bis 72 Tage lang sein. Bei beiden letzteren Formen des ALV ist eine
855 Ernährungstherapie viel häufiger erforderlich.

856

Empfehlung 19

	Bei nicht-mangelernährten Patienten mit ALV sollte die medizinische Ernährung eingesetzt werden, wenn die Aufnahme einer normalen oralen Ernährung innerhalb von 5 bis 7 Tagen nicht zu erwarten oder eine orale Ernährung unmöglich ist.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

857 **Kommentar**

858 Es gibt keine Daten zur Frage, welche Methoden am besten geeignet sind, den
859 Ernährungszustand von Patienten mit ALV zu bestimmen. Es ist jedoch nicht
860 unwahrscheinlich, dass Verfahren wie der NUTRIC Score (206), die Bestimmung der
861 Muskelmasse anhand eines evtl. vorhandenen Abdomen-CTs (vgl. Kommentar zu
862 Empfehlung 4), die Bestimmung des Phasenwinkels mittels BIA (vgl. Kommentar zu
863 Empfehlung 6), das Subjective Global Assessment oder der GLIM-Algorithmus (207)
864 von Nutzen sein können, in Analogie zu anderen Krankheitsbildern eine
865 Mangelernährung zu erkennen (1).

866

Empfehlung 20	
	Bei mangelernährten Patienten mit ALV sollte die medizinische Ernährung mittels enteraler und/oder parenteraler Ernährung unverzüglich, wie bei anderen kritisch Kranken begonnen werden.
Gepüft, Stand 2014	Starker Konsens, 100% Zustimmung

867 **Kommentar**

868 Bei Patienten mit hyperakutem ALV und erhöhten arteriellen Ammoniumspiegeln
869 ($>150 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Hirnödems mit
870 intrakranieller Hypertension (135, 208). In dieser Konstellation, in der es zu einer zwar
871 kurz dauernden, aber schweren Einschränkung der Leberfunktion kommen kann, ist
872 es möglich, dass die Verabreichung von Eiweiß bzw. Aminosäuren zu einem weiteren
873 Anstieg der Ammoniumspiegel führt und so das Hirnödemrisiko erhöht. In dieser
874 Situation sollte die Gabe von Eiweiß bzw. Aminosäuren für eine kurze Periode (24-48

875 h) zurückgestellt und erst mit Erholung der Leberfunktion unter Kontrolle der arteriellen
876 Ammoniumspiegel begonnen werden (1).

877

878 **PICO: Sollten bei Patienten mit ALV orale Nahrungssupplemente (ONS)**
879 **eingesetzt werden, um gegenüber keiner medizinischen Ernährung Morbidität**
880 **und/oder Mortalität zu verbessern?**

Empfehlung 21	
	Bei Patienten mit ALV und nur mäßiger Enzephalopathie und erhaltenen Schutzreflexen können orale Nahrungssupplemente (ONS) eingesetzt werden, wenn die Zielzufuhr mit normalen Lebensmitteln auf oralem Weg nicht erreicht wird.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

881 **Kommentar**

882 Diese Empfehlung stützt sich auf Expertenkonsens und Behandlungsgrundsätze der
883 klinischen Ernährung, da es keine studienbasierte Evidenz zu dieser Fragestellung
884 gibt (vgl. Empfehlung 17).

885

886 **PICO: Sollte bei Patienten mit ALV die enterale Ernährung eingesetzt werden,**
887 **um gegenüber keiner medizinischen Ernährung Morbidität und/oder Mortalität**
888 **zu verbessern?**

Empfehlung 22	
	Patienten mit ALV sollten eine enterale Ernährung erhalten, wenn eine angemessene Ernährung auf oralem Wege nicht praktikabel ist.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

889 **Kommentar**

Wie in früheren Leitlinien (1, 203) ausgeführt, ist das verfügbare Datenmaterial begrenzt, und die Empfehlungen basieren auf einem Vorgehen in Analogie zu dem bei kritisch Kranken anderer Ätiologien sowie einer Umfrage, die die klinische Praxis in europäischen Hepatologie-Zentren im Jahr 1999 wiedergibt (190). Ein wesentliches Ergebnis dieser Umfrage war, dass Zentren mit hohen Fallzahlen die transnasale Sondenernährung bevorzugen, die in der Mehrzahl der Fälle erfolgreich durchgeführt werden konnte. Für das ALV liegen keine Daten vor, die die Auswirkungen der EE auf die metabolischen Effekte oder das klinische Ergebnis mit denen einer PE vergleichen. Zwei europäische Umfragen sowie Fallberichte belegen die Sicherheit und Durchführbarkeit von EE bei Patienten mit ALV (190, 191, 209).

Empfehlung 23

	Bei ALV sollte die enterale Sondenernährung nach Beherrschung akut lebensbedrohlicher Entgleisungen stets mit niedriger Zufuhr rate begonnen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Die ESICM Leitlinien (204) empfehlen, die enterale Sondenernährung niedrig dosiert und langsam unabhängig vom Grad der Enzephalopathie zu beginnen, sobald akute lebensbedrohliche metabolische und hämodynamische Entgleisungen mit oder ohne Leberunterstützungsstrategien beherrscht sind. Arterielle Ammoniumspiegel sollten regelmäßig bestimmt werden.

Empfehlung 24

	Bei Patienten mit schwerem hyperakutem Leberversagen, hohen arteriellen Ammoniumspiegeln und dem Risiko eines Hirnödems kann die Gabe von Eiweiß bzw. Aminosäuren um 24 bis 48 h verschoben werden, bis die Hyperammoniämie unter Kontrolle ist.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

908 **Kommentar**

909 Wie in Empfehlung 20 ausgeführt, besteht für eine kleine Subgruppe von Patienten mit
910 hyperakutem ALV vorübergehend das Risiko einer Verschlechterung der
911 Hyperammoniämie unter hoher Eiweißzufuhr, so dass sie in dieser frühen
912 Krankheitsphase die EE nur in reduzierter Dosis tolerieren (1). Mit Beginn der Eiweiß-
913 bzw. Aminosäurengabe sollen begleitende Kontrollen der arteriellen
914 Ammoniumspiegel erfolgen, um eine bedeutsame Hyperammoniämie zu vermeiden.

915

916 **PICO: Welche Zusammensetzung der enteralen Ernährung sollte bei Patienten**
917 **mit ALV verwendet werden?**

Empfehlung 25	
	Bei Patienten mit ALV können enterale Standardnahrungen verabreicht werden, da keine Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von Nahrungen mit krankheitsspezifischer Zusammensetzung vorliegen.
Geprüft, Stand 2014	Starker Konsens, 100% Zustimmung

918 **Kommentar**

919 Zur Zusammensetzung enteraler Nahrungen für Patienten mit ALV liegen keine
920 publizierten Daten vor. Für andere kritisch Kranke wird empfohlen, auf speziell
921 zusammengesetzte, beispielsweise immunmodulierende Nahrungen bei
922 internistischen Krankheitsbildern zu verzichten (128), diese aber bei chirurgischen
923 Intensivpatienten einzusetzen (122). Es gibt keine Studienevidenz, dass der Einsatz
924 enteraler Nahrungen, die mit VKAS angereichert sind, gegenüber polymeren
925 Standardnahrungen das klinische Ergebnis bei anderen Intensivpatienten mit einer
926 Lebererkrankung verbessert und sie werden daher bei Patienten mit ALV nur selten
927 eingesetzt (191, 210).

928

929 **PICO: Sollte bei Patienten mit ALV die parenterale Ernährung eingesetzt werden,**
930 **um gegenüber keiner medizinischen Ernährung Morbidität und/oder Mortalität**
931 **zu verbessern?**

Empfehlung 26	
	Bei ALV sollte die parenterale Ernährung stets in dritter Linie eingesetzt werden, wenn mit oraler und/oder enteraler Sondenernährung eine adäquate Ernährung nicht zu erzielen ist.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

932 **Kommentar**

933 Für diese Empfehlung gibt es keine studienbasierte Evidenz, sie spiegelt jedoch die
 934 klinische Praxis der Ernährungstherapie bei anderen Formen einer Leberkrankheit und
 935 bei kritischer Krankheit wider (1, 122, 128). Bei den meisten Patienten mit ALV ist die
 936 EE praktisch und sicher einsetzbar mit Applikationsraten der Sondennahrung in
 937 gleicher Größenordnung wie bei anderen kritisch Kranken (1). Bei Intensivpatienten,
 938 die einer Ernährungstherapie bedürfen, bietet die PE keinen eindeutigen Vorteil
 939 gegenüber der EE und kann zu infektiösen Komplikationen beitragen (210). Es ist
 940 davon auszugehen, dass dies auch bei Patienten mit ALV zutrifft.

941

Empfehlung 27	
	Bei ALV können parenterale Infusionsmischungen wie bei anderer kritischer Krankheit verabreicht werden, da keine Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von Infusionsmischungen mit krankheitspezifischer Zusammensetzung vorliegen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

942 **Kommentar**

943 Bei PE sollten die Glukoseinfusion und Blutzuckerkontrollen gemäß den Leitlinien für
 944 Intensivpatienten durchgeführt werden (128). Bei Patienten mit ALV kommt der
 945 Beherrschung des Hirnödems eine überragende prognostische Bedeutung zu,
 946 weshalb der optimalen Blutzuckerkontrolle besonderes Augenmerk gelten soll.

947 Hepatozyten gewinnen ihre Energie vorwiegend aus Fettsäureoxidation und
 948 Ketogenese (194). Eine Störung der hepatischen β -Oxidation kann zum ALV führen,

949 insbesondere wenn eine mikrovesikuläre Steatose und mitochondriale Dysfunktion
950 vorliegen. In dieser Konstellation kann exogen zugeführtes Fett, beispielsweise im
951 Rahmen einer Sedierung mit Propofol, nicht metabolisiert werden und weiteren
952 Schaden verursachen (211, 212). In der klinischen Praxis scheint dies jedoch kein
953 größeres Problem zu sein. Im Fall diesbezüglicher Bedenken sollten Bestimmungen
954 der Triglyzeridspiegel und eine Anpassung der Infusionsraten erfolgen, insbesondere
955 bei hohen Propofoldosen oder längerer PE.

956 Systematische Studien zur Rolle von Lipiden als Nährstoff stehen in diesem Kontext
957 nicht zur Verfügung. Exogen zugeführte Lipide scheinen von den meisten Patienten
958 gut vertragen zu werden (213, 214). Eine europäische Umfrage zeigte, dass
959 parenterale Lipide – bevorzugt als LCT/MCT-Emulsionen – bei Patienten mit ALV
960 angewendet wurden (190).

961 Die Infusion von Aminosäuren wurde oft unterlassen aus der Befürchtung, dass sie die
962 bestehende Hyperammoniämie und Hyperaminoazidämie verschlimmern und so ein
963 Hirnödem und eine Enzephalopathie auslösen könnte. Eine europäische Umfrage
964 zeigte jedoch, dass die Mehrheit der Hepatologie-Zentren bei Patienten mit ALV
965 Standard-Aminosäurenlösungen oder mit VKAS angereicherte Lösungen infundiert
966 (190). Pathophysiologische Überlegungen sprechen für den Einsatz leberadaptierter
967 Lösungen, die reich an VKAS sind, allerdings liegen keine klinischen Studien vor, die
968 einen Vorteil dieser Lösungen gegenüber Standard-Aminosäurenlösungen für den
969 Verlauf des ALV belegen. An die Notwendigkeit der Monitorings arterieller
970 Ammoniumspiegel sei erneut erinnert.

971 972 **2.2 Alkoholassozierte Lebererkrankung**

973 ***PICO: Welche Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung (alcohol-***
974 ***associated liver disease ALD) profitieren von einer strukturierten***
975 ***Ernährungstherapie gegenüber keiner gezielten Ernährungstherapie bezüglich***
976 ***einer (a) Reduktion von Organversagen und Komplikationen (z.B. Infektionen,***
977 ***hepatische Enzephalopathie, Blutungen), (b) histologischen Verbesserung, (c)***
978 ***reduzierten Langzeitmorbidity und (d) längerem Überleben?***

Aussage 7

	Hochgradig mangelernährte Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung haben eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als nicht mangelernährte Patienten.
Geprüft, Stand 2014	Starker Konsens, 100% Zustimmung

979

Empfehlung 28	
	Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen sollen eine Ernährungstherapie erhalten, wenn sie ihren Kalorienbedarf nicht durch normale Kost decken können.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

980 Kommentar zu Aussage 7 und Empfehlung 28

981 Eine Unterversorgung an Makro- und Mikronährstoffen ist ein häufiges Merkmal bei
982 Lebererkrankungen und findet sich in bis zu 100% der Patienten mit Alkoholhepatitis
983 (215-217).

984 In den Kontrollgruppen der American Veteran Affairs (VA) Studien betrug die
985 Sterblichkeit bei moderater Mangelernährung 21% und bei schwerer Mangelernährung
986 63% (216). Ein Kostverzehr $<2500 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ war in dieser Studie mit einer Mortalität von
987 51%, ein ausreichender Verzehr dagegen mit einer Sterblichkeit von 19% assoziiert.
988 Diese Assoziation wird auch in einer neuen Studie bestätigt, in der Patienten mit einem
989 Verzehr $<21,5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen (218). Der
990 spontane Energie- und Eiweißverzehr von Patienten mit ALD lag im Kontrollarm einer
991 Interventionsstudie bei $21 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ bzw. $0,7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (219). Bei Patienten mit
992 Alkoholhepatitis besteht nicht nur ein verminderter Kostverzehr, sondern auch ein
993 hypermetaboler Status, eine intestinale Dysbiose und eine Störung der mukosalen
994 Barriere mit vermehrter Translokation von Endotoxin und Bakterien sowie eine
995 eingeschränkte Absorptionsleitung des Darms (220-222).

996 Die VA-Studien zeigten, dass eine höhere Energie- und Eiweißaufnahme bei
997 hochgradig unterernährten Patienten mit Alkoholhepatitis entweder durch ONS oder
998 durch Sondenernährung erreicht werden kann und dass die Ernährungsintervention,

999 nicht jedoch die Gabe anaboler Steroide das Überleben signifikant verbesserte (216,
1000 223).

1001

1002 **PICO: Welche Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung profitieren von**
1003 **einer strukturierten Alkoholentwöhnung gegenüber keiner gezielten**
1004 **Alkoholentwöhnung bezüglich einer (a) Reduktion von Organversagen und**
1005 **Komplikationen (z.B. Infektionen, hepatische Enzephalopathie, Blutungen), (b)**
1006 **histologischen Verbesserung, (c) reduzierten Langzeitmorbidity und (d)**
1007 **längerem Überleben?**

Empfehlung 29

	Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen soll ein konsequenter und lebenslanger Alkoholverzicht empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1008

Empfehlung 30

	Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen sollten eine strukturierte Gesprächsintervention bezüglich des Alkoholkonsums erhalten. Bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit sollte eine qualifizierte Entzugsbehandlung empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1009 Kommentar zu Empfehlungen 29 und 30

1010 Neben Schädigung des zentralen und peripheren Nervensystems, des
1011 kardiovaskulären Systems sowie des Gastrointestinaltrakts verursacht der Abbau von
1012 Alkohol eine Schädigung der Leber, die über eine chronische Entzündung zur Fibrose
1013 und nachfolgend Leberzirrhose führen kann. Die wirksamste Therapie der
1014 Alkoholhepatitis ist die Alkoholabstinenz (222). So konnte in einer retrospektiven
1015 Untersuchung mit fast 200 Patienten gezeigt werden, dass sowohl bei Vorliegen einer
1016 Alkoholhepatitis als auch bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Alkoholverzicht

1017 ein wesentlicher Prädiktor für das Überleben darstellte (224). In der monozentrischen
1018 prospektiven Langzeitstudie (Frankreich, 2002-2015) konnte sowohl in kurzfristig (6
1019 Monate) als auch in der Langzeit-Beobachtung gezeigt werden, dass ein fortgesetzter
1020 Alkoholkonsum $>30 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ signifikant mit der Sterblichkeit der Patienten assoziiert war
1021 (225). Darüber hinaus zeigte sich dort eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung im
1022 Vergleich zu abstinenten Patienten. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in der
1023 Studie zweier Zentren (Brüssel, Graz): Hier betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von
1024 abstinenten Patienten 74% gegenüber 41% für nicht-abstinente Patienten (226). Zu
1025 jedem Zeitpunkt der Erkrankung verringert die Beendigung des Alkoholkonsums das
1026 Risiko des Fortschreitens der Leberschädigung und das Auftreten von Komplikationen
1027 (227, 228). Hoher Alkoholkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Erkrankung
1028 an einer ambulant erworbenen Pneumonie, die gehäuft durch gram-negative Keime
1029 verursacht ist und schwerer verläuft als bei abstinenten Menschen (229).

1030 Bei Vorliegen einer alkoholassoziierten Lebererkrankung wird die Beendigung des
1031 Alkoholkonsums von den Leitlinien der europäischen und US-amerikanischen
1032 Fachgesellschaften empfohlen (230, 231). In Anlehnung an die S3 Leitlinie „Screening,
1033 Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ sollten alle stationären
1034 Patienten generell bezüglich riskanten oder schädlichen Alkoholkonsums und
1035 Alkoholabhängigkeit mittels des „Alcohol Use Disorders Identification Test“, AUDIT
1036 oder der Kurzform AUDIT-C gescreent werden. Liegt ein problematischer Konsum
1037 oder eine Abhängigkeit vor, sollte eine Kurzintervention erfolgen (232). Unter
1038 Kurzinterventionen werden bis zu 5 Gespräche von maximal 60 min Dauer verstanden,
1039 in denen Menschen mit problematischem Alkoholkonsum in nicht-psychiatrischen
1040 Settings zu einer Trinkmengenreduktion oder ggf. zur Abstinenz motiviert werden
1041 (233). Weitere Informationen zur Durchführung einer Kurzintervention finden sich unter
1042 anderem über die Deutsche Bundesärztekammer und die Bundeszentrale für
1043 gesundheitliche Aufklärung (234).

1044 Während die Wirkung von Kurzinterventionen bei riskantem und schädlichem
1045 Gebrauch als gesichert gilt, finden sich bei bestehender Abhängigkeit uneinheitliche
1046 Ergebnisse. Dennoch empfehlen die Fachgesellschaften die Durchführung von
1047 Kurzinterventionen bei Alkoholabhängigen, wenn andere und aufwändigere
1048 Interventionen wie eine qualifizierte Entzugsbehandlung durch den Patienten

1049 abgelehnt werden. Bei Vorliegen einer Abhängigkeit sollte dem Patienten eine
1050 qualifizierte Entzugsbehandlung angeboten werden.

1051

1052 2.2.1 Nährstoffbedarfe und Zielzufuhr

1053 *PICO: Welche Besonderheiten sind bezüglich der Energiezufuhr bei Patienten*
1054 *mit alkoholassoziierter Lebererkrankung zu beachten?*

Empfehlung 31	
	In der strukturierten Ernährungstherapie von Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte berücksichtigt werden, dass der Ruheenergieverbrauch bei bestehendem Alkoholkonsum um 25% erhöht ist.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1055 Kommentar

1056 Zur Datenlage bezüglich Energieverbrauch und kalorischen Ziel bei Patienten mit
1057 alkoholassoziierter Lebererkrankung sei auf die Empfehlung 9 samt zugehörigem
1058 Kommentar verwiesen.

1059

1060 *PICO: Welche Zielzufuhr an Energie und Eiweiß sollte bei Patienten mit*
1061 *alkoholassoziierter Lebererkrankung im Rahmen einer strukturierten*
1062 *Ernährungstherapie eingesetzt werden, um die Morbidität und/oder Mortalität zu*
1063 *senken?*

Empfehlung 32	
	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung soll eine Energiezufuhr von $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ und eine Eiweißzufuhr von $1,2\text{--}1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ angestrebt werden. Dabei sind angemessene Maßnahmen zur Vermeidung eines Refeedingsyndroms zu ergreifen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1064 **Kommentar**

1065 Die Empfehlungen bezüglich des Energieziels berücksichtigen den höheren
1066 Ruheenergieumsatz bei Alkoholhepatitis und bestehendem Alkoholkonsum. Aus
1067 Interventionsstudien lassen sich Empfehlungen zum Energie- und Eiweißziel ableiten.
1068 In den VA-Studien wurden in den ersten 30 Tagen mit VKAS angereicherte ONS mit
1069 täglich 1600 kcal und 60 g Eiweiß und von Tag 31 bis 60 mit 1200 kcal und 45 g Eiweiß
1070 eingesetzt (216, 217). Unter diesem Regime konnte die Sterblichkeit der moderat
1071 mangelernährten Patienten mit ASH signifikant gesenkt werden. Für die schwer
1072 Mangelernährten zeigte sich ein Überlebensvorteil von mit einer Sterblichkeit von 19%
1073 bei adäquater Kalorienzufuhr gegenüber 51% bei unzureichender Kalorienzufuhr
1074 (216). Die prognostische Bedeutung der adäquaten Kalorienzufuhr ($>21,5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
1075 ¹⁾) wurde in einer prospektiven kontrollierten Studie erneut bestätigt (218). In einer
1076 randomisierten kontrollierten europäischen Studie, in der die 28-tägige
1077 Ernährungstherapie mit 40 mg Prednisolon verglichen wurde, wurde eine VKAS
1078 angereicherte Sondennahrung in einer Tagesmenge von 2000 kcal und 72 g Eiweiß
1079 verabreicht (235). In frühen Studien zur parenteralen Ernährung von Patienten mit
1080 Alkoholhepatitis betrug die Menge der infundierten Kalorien 200 bis 3000 $\text{kcal} \cdot \text{d}^{-1}$;
1081 Aminosäuren wurden in einer Menge von 35 g bis 130 g pro Tag verabreicht, und die
1082 orale Nahrungsaufnahme lag zwischen 13 und 39 $\text{kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (203).

1083 Eine weitere Auswertung der VA-Datenbank zeigte, dass eine niedrige
1084 Eiweißaufnahme mit einer Verschlechterung und ein höherer Eiweißverzehr mit einer
1085 Verbesserung der HE assoziiert waren; der niedrigste HE-Grad war mit einem
1086 Eiweißverzehr von $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ verbunden (236).

1087

1088 ***PICO: Welche Supplementierung von Mikronährstoffen (Mineralstoffe, Vitamine)***
1089 ***sollte bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung im Rahmen einer***
1090 ***strukturierten Ernährungstherapie verordnet werden, um im Vergleich zu keiner***
1091 ***Supplementierung von Mikronährstoffen die Morbidität und/oder Mortalität zu***
1092 ***senken?***

Aussage 8

	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung liegt häufig ein Mangel an Vitaminen und Spurenelementen vor.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1093 Kommentar

1094 Wenn Alkohol nicht zusätzlich zu den täglichen Nahrungskalorien konsumiert wird,
1095 sondern diese in immer größeren Umfang ersetzt, resultiert das Risiko eines Makro-
1096 und Mikronährstoffmangels. So findet sich bei Patienten schädlichem Alkoholkonsum
1097 häufig ein globaler Mikronährstoffmangel, betroffen sind Vitamine A, D, E, K, B₁, B₂,
1098 B₆, B₇, B₉, B₁₂, C und Zink (237). Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass ein
1099 Mikronährstoffmangel (Vitamin B₆, Folsäure, Zink, Selen) das Auftreten und den
1100 schlechten Verlauf einer Alkoholhepatitis begünstigen (237, 238). Neben einem
1101 verminderten Verzehr sind auch Stoffwechseleränderungen von Bedeutung, wie eine
1102 gestörte Nährstoffabsorption, renale Verluste, ein gesteigerter Verbrauch aber auch
1103 eine unzureichende Aktivierung durch die alkoholgeschädigte Leber (238). Die ESPEN
1104 Leitlinie zu Mikronährstoffdefiziten geht detailliert auf die biologischen Funktionen,
1105 diagnostische Strategien zu spezifischen Mangelzuständen und zur Supplementation
1106 ein (237). Für „Hochrisiko-Patienten“, in denen regelhaft Mikronährstoff-
1107 Mangelzustände auftreten, wie z.B. kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen
1108 oder Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung, rät die ESPEN-Leitlinie
1109 ebenfalls zu einer pragmatischen Substitution (ohne aufwändige Diagnostik), um das
1110 Auftreten von Mikronährstoffmangelzuständen schnell zu beheben bzw. zu vermeiden.
1111

Empfehlung 33

	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte der Vitamin-D-Status überprüft und bei nachgewiesenem Mangel eine Substitution begonnen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1112 Kommentar

1113 Vitamin D Mangel wird mit Beeinträchtigung der Immunkompetenz, Muskelschwäche,
1114 Osteopenie, Osteoporose aber auch des Nervensystems in Verbindung gebracht. Die

1115 Plasmaspiegel von Vitamin D sind im Kontext einer Entzündung deutlich erniedrigt:
1116 Bei CRP-Werten $>40 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ liegen die meisten Vitamin D Werte unter dem
1117 Referenzbereich (237). Etwa 30% der Erwachsenen in Deutschland zeigen einen
1118 Vitamin D Mangel (239); bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum liegt die
1119 Prävalenz deutlich höher. In einer Kohorte von 101 Patienten mit ALD zeigten 60%
1120 einen schweren Vitamin D Mangel ($<10 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$); bei den 41 Patienten mit histologisch
1121 gesicherter Steatohepatitis lag die Prävalenz sogar bei 85% und es fand sich eine
1122 inverse Korrelation von Vitamin D Spiegel und histologischem Schweregrad (240).
1123 Eine andere Arbeitsgruppe fand eine direkte Assoziation zwischen niedrigem Vitamin
1124 D Spiegel, dem Schweregrad der alkoholischen Leberschädigung, der portalen
1125 Hypertension sowie der Mortalität (241). Experimentelle Daten legen nahe, dass 1,25-
1126 (OH) D_3 direkt die Bildung von Typ-I-Kollagen in humanen hepatischen Sternzellen
1127 reduzieren kann (242).

Empfehlung 34

	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte Vitamin B₁ umgehend substituiert werden. Die erste Gabe sollte spätestens vor Beginn der Ernährungstherapie erfolgen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1128

Empfehlung 35

	In einem pragmatischen Ansatz können bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung orale Multivitamin- und Zinkpräparate verordnet werden, um den häufigen Mangel an verschiedenen Mikronährstoffen zu beheben, insbesondere an Vitamin B₆, Folsäure und Zink.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1129 Kommentar zu Empfehlungen 34 und 35

1130 Der Mangel an B-Vitaminen hat eine hohe Prävalenz bei alkoholischer
1131 Lebererkrankung: Vitamin B₁ und B₆ bei 100% (243) und Folsäure bei 23% (244).

1132 Thiaminmangel führt in 2-3 Wochen zu Schäden in ZNS-Regionen mit hohem
1133 Thiamingehalt und Umsatz (245). Schwerer und kurzfristiger Thiaminmangel induziert
1134 oft eine Wernicke Enzephalopathie, während moderater und prolongierter
1135 Thiaminmangel eher periphere Nerven schädigt (245). Alkoholabusus führt nicht per
1136 se zum Thiaminmangel, sondern nur dann, wenn die alimentäre Zufuhr unzureichend
1137 ist (246). Allerdings beeinträchtigt schädlicher Alkoholgebrauch die intestinale
1138 Absorption von Thiamin, seine hepatische Speicherung und Konversion zu
1139 Thiaminpyrophosphat und erhöht den Thiaminbedarf im Vergleich zu Abstinenten
1140 (245). Das Korsakow Syndrom entwickelt sich meist aus einer unbehandelten
1141 Wernicke Enzephalopathie und kann durch ihre rechtzeitige und ausreichend dosierte
1142 Therapie mittels Thiamin verhindert werden; bei manifestem Korsakow Syndrom ist
1143 dagegen kaum mit einem Ansprechen auf Thiamin zu rechnen (245). Bei klinischen
1144 Zeichen einer Wernicke Enzephalopathie sollte die parenterale Thiamingabe mit 3 x
1145 250-500 mg über 2-3 Tage begonnen und mit 3 x 250 mg über 3-5 Tage bzw. bis zur
1146 klinischen Stabilisierung fortgeführt werden (232, 245, 247). Dosen von 100-250 mg·d⁻¹
1147 sind nicht hinreichend sicher, einen Mangel und die klinische Symptomatik zu
1148 beseitigen, oder Mortalität zu verhindern (245). Für die Wirksamkeit von Thiamin im
1149 Glukosestoffwechsel ist ein Magnesiummangel zu beseitigen (245, 247).

1150 Chronische Alkoholexposition hemmt die intestinale Absorption von Folsäure, ihre
1151 Aufnahme in die Leber und beschleunigt ihre renale Ausscheidung (238). Bei
1152 gesunden Probanden fallen Folsäurespiegel ab unter 14 Tagen Wein- oder
1153 Wodkaexposition (248), nicht aber unter 4 Wochen Bierkonsum (249). Folatmangel
1154 begünstigt offenbar Leberzellschädigung und Fortschreiten der histologischen
1155 Veränderungen der ALD durch Störungen des Methioninstoffwechsels (238).

1156 Vitamin B₆ Spiegel gesunder Probanden stiegen unter Bierkonsum in einer Studie an
1157 (250). Patienten mit chronischem Alkoholkonsum zeigen einen deutlich reduzierten
1158 Pyridoxalphosphatspiegel (metabolisch aktive Form der Vitamin-B₆-Gruppe) (251).

1159 Vitamin B₁₂ Spiegel finden sich erniedrigt nach Alkoholexposition bei gesunden
1160 Probanden (248, 249), normal bei lebergesunden ebenso wie bei nicht-zirrhotisch
1161 leberkranken Alkoholabusern (252) oder erhöht bei nicht näher charakterisierten
1162 leberkranken Alkoholabusern (251). Dabei ist zu beachten, dass bei fortgeschrittener
1163 Leberkrankheit Vitamin B₁₂ Spiegel unabhängig von der Ätiologie erhöht sind.

1164 Bei der Substitution eines Mangels an B-Vitaminen ist zu bedenken, dass ausreichend
1165 Vitamin B₁, Vitamin B₆ und Folsäure für den Folat- wie auch Methylierungszyklus
1166 vorhanden sein müssen und deshalb die pragmatische Substitution mit einem
1167 Multivitaminpräparat sinnvoll ist.

1168 Patienten mit alkoholischer Zirrhose haben ein erhöhtes Risiko für einen Zinkmangel
1169 (237). Als Ursachen gelten ungenügende Zufuhr, gestörte Absorption, erhöhte
1170 Ausscheidung und Veränderungen des Zinktransports (253). In einer neueren
1171 Kohortenstudie an 666 Patienten mit verschiedensten Lebererkrankungen zeigten sich
1172 ALD und Mangelernährung neben AST und Hämoglobinwerten als unabhängige
1173 Determinanten eines Zinkmangels (254). Zinkmangel ist offenbar in der Ätiologie
1174 verschiedener Krankheitsmechanismen der ALD involviert von Störungen der
1175 intestinalen Mukosabarriere bis hin zur Apoptose von Hepatozyten (253). In einem
1176 pragmatischen Ansatz wird empfohlen, bei Patienten mit ALD eine orale
1177 Supplementierung mit 50 mg elementarem Zink täglich vorzunehmen (253). Die
1178 ESPEN Leitlinien empfehlen die orale Substitution von 0,5-1,0 mg·kg⁻¹·d⁻¹
1179 (elementares Zn) über 3-4 Monate bei erworbenen Zinkmangel (237).

1180

1181 2.2.2 Orale Ernährung

1182 ***PICO: Sollte bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung die orale***
1183 ***Ernährung im Rahmen einer strukturierten Ernährungstherapie empfohlen***
1184 ***werden, um Krankheitsverlauf, (Ko-)Morbidity und/oder Mortalität zu***
1185 ***verbessern?***

Empfehlung 36	
	Patienten mit einer alkoholassozierten Lebererkrankung sollte eine individuell abgestimmte Ernährungsberatung durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft angeboten werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1186 **Kommentar**

1187 Durch den hohen Energiegehalt von Alkohol (1 g = 7,1 kcal) führt der exzessive
1188 Konsum, addiert zur täglichen Ernährung, zu einer Gewichtszunahme. Die NHANES
1189 Daten zeigen bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung in den Kohorten
1190 von 2009-2014 im Vergleich zur Kohorte von 1999-2001 eine signifikante Zunahme
1191 von Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes (255). In einer kleinen
1192 Kohorte asiatischer Patienten war Adipositas ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ bei Asiaten) mit einem
1193 signifikant erhöhten Risiko für die Diagnose ALD verbunden (256). In einer
1194 europäischen Kohorte zeigte sich Übergewicht bei regelmäßigem Alkoholkonsum als
1195 unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Steatose, Alkoholhepatitis und Zirrhose
1196 (257). In einer prospektiv untersuchten populationsbasierten Kohorte in Schottland
1197 stieg das Sterblichkeitsrisiko in der Gruppe mit einem wöchentlichen Konsum von
1198 $>120 \text{ g}$ Äthanol vom 3,2-fachen bei Normalgewichtigen über das 7,0-fache bei
1199 Adipösen auf das 18,9-fache bei Adipösen (258). Eine aktuelle Übersicht legt einen
1200 synergistischen Effekt von schädlichem Alkoholkonsum und metabolischem Syndrom
1201 nahe (259).

1202 In Anbetracht der hohen Prävalenz an Mangel- und Fehlernährung sowie der
1203 Prognoseverschlechterung durch gleichzeitiges Vorliegen von metabolischen
1204 Risikofaktoren erscheint eine individualisierte, strukturierte Ernährungstherapie
1205 empfehlenswert, auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studiendaten. In
1206 Interventionsstudien zur oralen bzw. enteralen Ernährungstherapie bei
1207 Alkoholhepatitis lag die Energiezufuhr bei $2400\text{-}2700 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ (216), $2000 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$
1208 (235) und $23\text{-}27 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (218, 260). Die Eiweißzufuhr lag bei $54\text{-}108 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ (216),
1209 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (235) und $1,1 \pm 0,1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (218).

1210 Auch wenn direkte Studiendaten an Patienten mit ALD fehlen, legen Daten zu
1211 Ernährungsinterventionen bei Patienten mit MASLD nahe, dass eine mediterrane
1212 Ernährungsweise metabolische Risikofaktoren aber auch intrahepatische
1213 Inflammationsvorgänge bis hin zum Auftreten eines HCC maßgeblich beeinflussen
1214 kann und sich daher möglicherweise ebenfalls vorteilhaft bei Patienten mit ALD
1215 auswirken könnte (vgl. Kapitel 2.3 MASLD). Wie bei MASLD liegen auch für ALD,
1216 insbesondere für alkoholische Leberzirrhose, Daten aus epidemiologischen Studien
1217 vor, die eine Assoziation zwischen Kaffeekonsum und verringertem Risiko der
1218 Zirrhoseentwicklung oder der ALD-bedingten Mortalität berichten (261-263). Trotz
1219 dieser Hinweise, dass Kaffeekonsum bei MASLD, möglicherweise aber auch bei ALD

1220 mit einem günstigem Krankheitsverlauf assoziiert ist, kann aufgrund fehlender
 1221 Wirksamkeitsdaten aus Interventionsstudien keine explizite Empfehlung
 1222 ausgesprochen werden (s.a. Empfehlung 51 und zugehöriger Kommentar).

1223

1224 2.2.3 Medizinische Ernährung

1225 **PICO: Sollten bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung orale**
 1226 **Nahrungssupplemente (ONS) im Rahmen einer strukturierten**
 1227 **Ernährungstherapie eingesetzt werden, um Krankheitsverlauf, (Ko-)Morbidity**
 1228 **und/oder Mortalität zu verbessern?**

Empfehlung 37

	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung, die ihren Kalorien- und Proteinbedarf mit normaler Kost nicht decken können, sollten orale Nahrungssupplemente (ONS) eingesetzt werden, um Komplikationen wie hepatische Enzephalopathie, Aszites oder Infektionen zu reduzieren.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1229

Empfehlung 38

	Bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis und hepatischer Enzephalopathie, die ihren Bedarf nicht allein mit oraler Kost decken können, können orale Nahrungssupplemente (ONS) mit einem erhöhten Gehalt an verzweigtkettigen Aminosäuren eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1230 Kommentar zu Empfehlungen 37 und 38

1231 Die 90-Tage-Mortalität einer schweren, stationär behandlungsbedürftigen
 1232 Alkoholhepatitis liegt bei 20%-50% (222). Zur Diagnose führen: Beginn eines Ikterus
 1233 in den letzten 8 Wochen, andauernder Konsum von >3 (= 40 g Alkohol) bei Frauen
 1234 bzw. >4 (= 50-60 g Alkohol) alkoholischen Getränken pro Tag über mindestens 6

1235 Monate mit weniger als 60 Tage Abstinenz vor Ikterusbeginn, einer 2- bis 6-fach über
1236 dem oberen Normalwert gelegenen AST, einer AST/ALT Ratio $>1,5$ sowie
1237 Bilirubinwerten $>3 \text{ mg-dl}^{-1}$ (231). Zur Abschätzung der kurzfristigen Prognose
1238 kommen der traditionell verwendete Maddrey Score sowie die Glasgow- (GAHS),
1239 ABIC- und MELD-Scores zum Einsatz; letzterer hat sich als bestes statisches
1240 Scoresystem zur initialen Prognoseabschätzung bewährt (222, 264). Der Lille Score
1241 ist ein dynamischer Score zur Prognoseabschätzung und Erkennung von fehlendem
1242 Ansprechen auf Glukokortikoide (222).

1243 Eine Malnutrition kann bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit schwerer
1244 Alkoholhepatitis nachgewiesen werden und war in einigen Studien ein unabhängiger
1245 prädiktiver Faktor für erhöhte Mortalität (217, 265), in anderen nur bei nicht-
1246 dekompenzierten Patienten (47).

1247 ONS sollen Kalorien- und Proteinmangel in Folge von reduziertem Appetit,
1248 Enzephalopathie und untersuchungsbedingter Nüchternheit ausgleichen und
1249 Komplikationen verhindern, die sich durch erhöhte Proteinkatabolie ergeben.

1250 Drei Metaanalysen untersuchten die Rolle von ONS bei Alkoholhepatitis: Antar et al.
1251 (266) identifizierten 7 randomisierte Studien mit 262 Patienten, darunter 4 Studien mit
1252 alleiniger (267-270), eine Studie mit oraler oder PE (271), eine Studie mit ONS (272)
1253 und eine Studie mit Sonden-EE (219), sodass keine eindeutige Zuordnung der
1254 Ergebnisse möglich ist. Außerdem wurde die randomisierte Studie von Cabré in dieser
1255 Metaanalyse nicht berücksichtigt. Die Mortalitätsraten waren in den Gruppen mit
1256 spezifischer Ernährungstherapie nicht unterschiedlich zu normaler Kost, (OR 0.80
1257 (95% CI 0.42-1.52). Auch der Aszites wurde nicht signifikant verbessert (OR 1.29 (95%
1258 CI 0.52-3.20), ebenso bestand kein Einfluss auf Laborparameter. Allerdings bildete
1259 sich die hepatische Enzephalopathie mit Supplementen schneller zurück (OR 0.24
1260 (95% CI 0.06-0.93), sodass diese bei Enzephalopathie empfohlen werden. Aus
1261 heutiger Sicht ist die Empfehlung einer Proteinreduktion nicht aufrechtzuhalten, da die
1262 wichtige Rolle der Muskulatur (Ammoniakabbau zu Glutamin) inzwischen unbestritten
1263 ist (273).

1264 Eine weitere Metaanalyse von 13 Studien, darunter 9 mit EE zeigte eine Reduktion
1265 des Risikos für hepatische Enzephalopathie (RR 0.73; 95% CI, 0.55-0.96), Infektionen
1266 (RR 0.66; 95% CI, 0.45-0.98) und Mortalität (RR 0.80 (95% CI, 0.64-0.99). Sie konnte

1267 aber aufgrund der Studienqualität keinen signifikanten Benefit identifizieren und
1268 forderte daher künftige Studien mit höherer Qualität (274).

1269

1270 **PICO: Sollte bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung die**
1271 **Verordnung von enteraler Sondenernährung im Rahmen einer strukturierten**
1272 **Ernährungstherapie empfohlen werden, um Krankheitsverlauf, (Ko-)Morbidität**
1273 **und/oder Mortalität zu verbessern?**

Empfehlung 39	
	Wenn bei Patienten mit schwerer alkoholassoziierter Lebererkrankung eine bedarfsdeckende Ernährung durch orale Ernährung und orale Nahrungssupplemente (ONS) nicht erreicht werden kann, sollte die enterale Sondenernährung eingesetzt werden, weil unterkalorische Ernährung mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Nicht-blutende Ösophagusvarizen stellen keine Kontraindikation für eine schmallumige enterale Ernährungssonde dar.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1274 **Kommentar**

1275 Patienten mit ALD erreichten auch unter Studienbedingungen oft keine ausreichende
1276 orale Ernährung. Eine ergänzende Sondenernährung konnte die hepatische
1277 Enzephalopathie und die an Bilirubinwerten gemessene Leberfunktion zügiger
1278 verbessern als eine orale Ernährung ad libitum (219). Der kurzfristige Effekt früher
1279 enteraler Ernährung auf Infektionsraten und 28-Tage Mortalität war in einer
1280 randomisierten Studie bei 71 Patienten mit schwerere Alkoholhepatitis (davon 71% mit
1281 nachgewiesener Leberzirrhose) vergleichbar mit jenem von Steroiden (235).
1282 Allerdings war die 1-Jahres-Mortalität in der Steroidgruppe signifikant höher (37% vs.
1283 8%) als in der Gruppe, die mit enteraler Ernährung behandelt wurde (235). In einer
1284 neueren randomisierten und kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer
1285 gewichtsadaptierten 14-tägigen enteralen Sondenernährung mit einer normalen oralen
1286 Ernährung bei 136 Patienten verglichen, die wegen einer schweren Alkoholhepatitis
1287 mit Methylprednisolon behandelt wurden (218). Dabei zeigte sich keine Verbesserung

1288 der 6-Monats-Mortalität (EE 44% vs Kontrollen 52%). Allerdings entfernten sich 49%
 1289 der Patienten die Ernährungssonde vorzeitig, so dass die Ernährungssonde im Median
 1290 nur 5 Tage (2,5-10 Tage) in situ war. 5 Patienten entwickelten schwere
 1291 Nebenwirkungen der EN (3 Aspirationspneumonie, 1 dekompensierter Diabetes
 1292 mellitus, 1 Verschlechterung der HE). Allerdings zeigte sich erneut eine signifikant
 1293 höhere 6-Monats-Sterblichkeit (66% vs 33%) bei Patienten mit einer unzureichenden
 1294 Ernährung ($<21,5 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)
 1295 Metaanalysen belegen, dass die EE im Vergleich mit PE zu einer Reduktion infektiöser
 1296 Komplikationen kritisch kranker Patienten führt (275, 276), unter anderem auch durch
 1297 besseren Erhalt der Darmintegrität. Die EE erhält die Darmphysiologie, reduziert
 1298 Atrophieerscheinungen und kann so zu einer verringerten Darmpermeabilität
 1299 beitragen (277). Unter Alkoholkonsum kommt es zu Permeabilitätsstörungen der
 1300 Darmmukosa und Zellwandbestandteile gelangen über den Portalkreislauf in die
 1301 Leber, wo sie Inflamationsprozesse auslösen können (278). Die zunehmend
 1302 erkannte Rolle der intestinalen Permeabilitätsstörung durch Alkoholkonsum und
 1303 Malnutrition sowie die pathophysiologisch bedeutsame intestinale Dysbiose lässt
 1304 bisher nicht beachtete Effekte einzelner Ernährungsfaktoren auf intestinale
 1305 Barrierefunktion und mikrobielle Dysbiose zunehmend relevant erscheinen. Bisher als
 1306 neutral eingestufte Inhaltstoffe wie Carboxymethylzellulose, Polysorbat 80 oder
 1307 Maltodextrin (279, 280) könnten in Zukunft neu zu bewerten sein; entsprechende
 1308 Studien sind noch ausständig.
 1309

Empfehlung 40

	Kommt es bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis im Verlauf der enteralen Ernährung zu einer hepatischen Enzephalopathie, so können Sondennahrungen mit erhöhtem Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren verwendet werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1310 Kommentar

1311 Neben der Eiweißsubstitution von 1 bis teilweise $1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ergeben sich aus
 1312 verschiedenen Studien Hinweise auf einen möglichen zusätzlichen Nutzen durch eine

1313 Anreicherung mit VKAS bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis (216, 217, 223,
 1314 235, 236). In einer frühen Studie zur Sondenernährung bei Patienten mit LZ, die
 1315 vorwiegend im Rahmen einer Alkoholhepatitis eine HE entwickelten, kam es unter
 1316 einer mit VKAS angereicherten enteralen Ernährung bei fast allen Patienten zu einer
 1317 vollständigen Rückbildung der HE (281).

1318

1319 **PICO: Sollte bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung die**
 1320 **Verordnung von parenteraler Ernährung im Rahmen einer strukturierten**
 1321 **Ernährungstherapie empfohlen werden, um Krankheitsverlauf, (Ko-)Morbidity**
 1322 **und/oder Mortalität zu verbessern?**

Empfehlung 41	
	Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung, die ihren Bedarf auf oralem und/oder enteralem Wege nicht decken können, soll die parenterale Ernährung wie bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt werden. Unter parenteraler Ernährung können sich Leberfunktion und Ernährungszustand verbessern.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1323 **Kommentar**

1324 Neuere Studien zur PE bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung liegen
 1325 nicht vor. In dieser Situation empfiehlt es sich, Zusammensetzung und Dosierung der
 1326 PE bei Patienten mit ALD an den Empfehlungen für Patienten mit Zirrhose zu
 1327 orientieren (vgl. Empfehlungen 83 und 84).

1328 In sechs kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit der parenteralen Gabe von
 1329 Aminosäuren, teils auch zusammen mit Glukose in Ergänzung zur oralen Ernährung
 1330 ad libitum untersucht (267, 269, 282-286). In einer Studie wurde Glukose infundiert,
 1331 wenn bei ansonsten enteral ernährten Patienten diese nicht gegeben werden konnte
 1332 (271). Parenteral wurden zwischen 200-3000 kcal·d⁻¹ und 35-130 g·d⁻¹ Aminosäuren
 1333 verabreicht zusätzlich zu einer oralen Kost von 13 bis 39 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (287). In jeweils
 1334 einer Studie war die parenterale Therapie mit geringerer Mortalität und verbesserter
 1335 Histologie verbunden (267, 282); häufiger wurden Verbesserungen der Leberfunktion

1336 (267, 269, 283, 284, 286), des Serumalbumins (267, 269) oder von viszerale
1337 Proteinen als Marker des Ernährungszustands (285) beobachtet.

1338

1339 2.3 Metabolische Dysfunktion-assoziierte Leberkrankheit (MASLD)

1340 2.3.1 Metabolische Konstellation

1341 *PICO: Welche anamnestischen und metabolischen Kenngrößen sollten bei*
1342 *Patienten mit MASLD ermittelt werden zur a.) Abschätzung des*
1343 *Lebensstilrisikos, b.) Abschätzung des hepatologischen Risikos, c.)*
1344 *Abschätzung des Komorbiditätsrisikos, d.) Erstellung eines Behandlungsplans?*

Empfehlung 42

	Zur Abschätzung der Prognose sowie bei der Erstellung eines Behandlungsplans für Patienten mit MASLD sollen neben hepatologischen auch Komorbiditätsrisiken entsprechend der aktuellen Leitlinie der DGVS und der europäischen Patientenleitlinie berücksichtigt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1345 Kommentar

1346 Zunächst sollte eine basale Erfassung des metabolischen Status mittels Bestimmung
1347 von Körpergröße und Gewicht, BMI, Hüft- und Taillenumfang erfolgen (siehe
1348 Empfehlungen 1 bis 6). Neben der leberspezifischen Morbidität und Mortalität wird die
1349 Prognose der MASLD wesentlich durch extrahepatische Komorbiditäten
1350 (kardiovaskulär, metabolisch, neoplastisch) bestimmt (288-293). Daher empfiehlt sich
1351 analog zu der aktuellen Leitlinie der DGVS und der europäischen Patientenleitlinie eine
1352 basale Abklärung des Risikoprofils (288, 294-296).

1353

1354 2.3.2 Lebensstilintervention

1355 *PICO: Sollte bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit MASLD eine*
1356 *Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner Intervention mit dem Ziel einer*
1357 *Gewichtsreduktion empfohlen werden zur Verbesserung a.) der*

1358 *Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils (Transaminasen, gGT, AP,*
 1359 *Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der Entwicklung einer Zirrhose*
 1360 *und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.) der Sterblichkeit?*

Empfehlung 43	
	Patienten mit MASLD und Übergewicht oder Adipositas soll als Erstlinientherapie eine intensive Lebensstilintervention zur Gewichtsreduktion sowie eine Steigerung der körperlichen Aktivität empfohlen werden, um eine Verbesserung von Komorbiditätsrisiken sowie eine Regredienz von Steatose und nekroinflammatorischer Aktivität in der Histologie zu erreichen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1361 **Kommentar**

1362 Lebensstilinterventionen mit moderater Gewichtsreduktion (<5%) führten in
 1363 Kombination von hypokalorischer Diät und körperlicher Aktivität zu einer signifikanten
 1364 Reduktion der Lebersteatose in der Bildgebung (288, 294, 297, 298). Auch in einer
 1365 kürzlich publizierten Metaanalyse bestätigte sich der positive Effekt eines
 1366 Gewichtsverlusts auf den hepatischen Fettgehalt und die Transaminasen (299).
 1367 Wurde ein Gewichtsverlust von 5-10% erreicht, zeigten sich zudem Verbesserungen
 1368 der histologischen Endpunkte (300-304). Eine deutliche Reduktion der histologischen
 1369 Aktivität (Steatose, Inflammation und Ballonierung) ergab sich bei Erreichen einer
 1370 Gewichtsreduktion von 7-10% (300, 302, 304). Laut einer aktuellen Metaanalyse fand
 1371 sich pro Prozent Reduktion des BMI eine korrespondierende Verbesserung des
 1372 histologischen NAS-Scores von 1,3% (303). Eine signifikante Reduktion der
 1373 Leberfibrose ließ sich jedoch erst nachweisen, wenn die Lebensstilintervention eine
 1374 Gewichtsreduktion >10% zur Folge hatte (301). Dies konnte laut einer jüngst
 1375 veröffentlichten Metaanalyse auch in der Folge des Gewichtsverlusts nach einer
 1376 endoskopischen bariatrischen Prozedur erreicht werden (305). Jedoch wurde auch
 1377 nach bariatrischer Chirurgie gezeigt, dass eine fortgeschrittene Fibrose in 47% der
 1378 Fälle persistiert trotz signifikanten Gewichtsverlustes und der Verbesserung des
 1379 metabolischen Status (306). In einer Interventionsstudie konnte gezeigt werden, dass
 1380 eine sechsmonatige hypokalorische Ernährung (25% Kalorienrestriktion) und die

1381 Kombination einer kalorisch weniger restriktiven Ernährung (12,5% Kalorienrestriktion)
 1382 mit körperlicher Aktivität zu einer vergleichbaren Verbesserung der Steatose,
 1383 Transaminasen und Insulinsensitivität führen (307). Bezüglich dieser Parameter
 1384 erscheint es ebenso ausreichend, wenn hypokalorische Ernährung oder körperliche
 1385 Aktivität bei gleichbleibender Intensität des jeweils anderen Parameters implementiert
 1386 werden. Bei Patienten kann allein durch Steigerung der körperlichen Aktivität bei
 1387 gleichbleibender Ernährung der mittels MRT bestimmte viszerale und hepatische
 1388 Fettangehalt auch ohne nachweisbaren Gewichtsverlust deutlich reduziert werden
 1389 (308, 309). Ohne Steigerung der körperlichen Aktivität führt andererseits ein
 1390 signifikanter Gewichtsverlust sowohl mittels kohlenhydrat- als auch mittels
 1391 fettreduzierter Diät zu einer Reduktion der Lebersteatose (310). Patienten mit MASLD
 1392 weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung einen verminderten körperlichen
 1393 Aktivitätsgrad auf und die Bereitschaft, bzw. Adhärenz für Lebensstilinterventionen ist
 1394 bei adipösen Patienten mit MASLD besonders gering (311, 312).

1395

1396 **PICO: Sollte bei normalgewichtigen Patienten mit MASLD eine**
 1397 **Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner Intervention empfohlen werden**
 1398 **zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils**
 1399 **(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der**
 1400 **Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)**
 1401 **der Sterblichkeit?**

Empfehlung 44	
	Normalgewichtigen Patienten mit MASLD kann eine Gewichtsreduktion um 3-5% und eine Erhöhung der körperlichen Aktivität zur Verbesserung der Steatose und des Muskelaufbaus empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1402 **Kommentar**

1403 Aus interventionellen Studien liegen bislang für normgewichtige Patienten mit MASLD
 1404 zu wenig Daten für eine stärkere Empfehlung vor. Allerdings zeigen Daten aus Hong-
 1405 Kong, dass bei nicht-adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion um 3-5% in 50% der

1406 Fälle zur Remission der MASLD führte (313). Da körperliche Aktivität in verschiedenen
 1407 Studien zu einer Reduktion des intrahepatischen Fettgehalts und der Insulinresistenz
 1408 führen, kann diese bei normgewichtigen Patienten mit MASH empfohlen werden (308,
 1409 314). Die Leitlinien der DGVS empfehlen allen Patienten mit MASLD wöchentlich 3
 1410 Stunden aerobes Training von moderater bis mittlerer Intensität (294).

1411

1412 ***PICO: Welche Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner Intervention sollte***
 1413 ***allen Patienten mit MASLD bezüglich ihrer körperlichen Aktivität empfohlen***
 1414 ***werden zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen***
 1415 ***Profils (Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds,***
 1416 ***d.) der Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-***
 1417 ***Risikos, f.) der Sterblichkeit?***

Empfehlung 45	
	Alle Patienten mit MASLD sollen wöchentlich mindestens 3 Stunden aerobes oder isometrisches Training von mittlerer Intensität praktizieren, um die Leberverfettung zu reduzieren und die Wirkung einer Gewichtsreduktion auf die Inflammation zu verstärken.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1418 **Kommentar**

1419 In zwei prospektiven Kohorten waren sowohl Adipositas, insbesondere bei einem BMI
 1420 >35 kg·m⁻² im mittleren Lebensabschnitt, als auch verminderte körperliche Aktivität
 1421 signifikante Prädiktoren für die leberbedingte Mortalität. Ein höheres Maß an
 1422 körperlicher Aktivität wirkte den mit Adipositas verbundenen übermäßigen Risiken für
 1423 die Leber entgegen (315). Bei Patienten mit MASLD war eine längere körperliche
 1424 Betätigung mit einer geringeren Gesamtmortalität und einer geringeren
 1425 kardiovaskulären Mortalität während eines Nachbeobachtungszeitraums von 10,6
 1426 Jahren verbunden (316). Patienten mit MASLD sollten sich körperlich betätigen, um
 1427 die Lebersteatose zu verringern und die Wirkung einer Gewichtsabnahme auf die
 1428 Entzündung zu unterstützen. Patienten mit zentraler Adipositas und MASLD erreichten
 1429 sowohl bei moderatem (45-55% Maximalpuls) als auch bei starkem (65-80%

1430 Maximalpuls) Laufbandtraining (30 min 5 x wöchentlich) eine vergleichbare Reduktion
1431 des Leberfettgehalts (4,2% bzw. 5,0% nach 6 Monaten und 3,5% bzw. 3,6 % nach 12
1432 Monaten) im Vergleich zu Kontrollen (317). Die Messung des Leberfetts mittels ¹H-
1433 MRS zeigt, dass aerobes Training auch ohne Veränderung des Körpergewichts zu
1434 einer Abnahme des Leberfettgehalts führt (318, 319). Metaanalysen haben gezeigt,
1435 dass aerobes Training und/oder Widerstandstraining bei Patienten mit MASLD die
1436 Transaminasenwerte, die Insulinsensitivität und den hepatischen Fettgehalt
1437 unabhängig von einer Ernährungsumstellung verbessern (314, 320-326). Während
1438 beide Arten von Bewegung im Hinblick auf die Leberendpunkte gleich wirksam sind,
1439 erweist sich Widerstandstraining für Menschen mit schlechter kardiorespiratorischer
1440 Fitness als weniger belastend (324). Bei aerobem Training betrug das mittlere effektive
1441 Intensitätsniveau 4,8 MET (metabolisches Äquivalent) bei drei 40-minütigen
1442 Trainingseinheiten pro Woche, bei Widerstandstraining betrug das mittlere effektive
1443 Intensitätsniveau 3,5 MET bei drei 45-minütigen Einheiten pro Woche (324).
1444 Beide Trainingskonzepte sind gleichermaßen wirksam (320, 322, 324) und können
1445 auch für normalgewichtige Patienten mit MASLD zur Verbesserung der Steatose und
1446 der Insulinempfindlichkeit empfohlen werden (288). Gemäß der WHO-Leitlinie für
1447 körperliche Aktivität sollten normalgewichtige Patienten mit MASLD mindestens 150
1448 bis 300 Minuten pro Woche mäßig intensive aerobe körperliche Aktivität oder
1449 mindestens 75 bis 150 Minuten pro Woche hochintensive aerobe körperliche Aktivität
1450 ausüben. Bislang gibt es keine Daten über die Wirkung von allein Bewegung auf die
1451 histologischen MASH-Merkmale Ballonierung, Entzündung und vor allem Fibrose.

1452

1453 2.3.3 Orale Ernährung

1454 ***PICO: Welche Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner Intervention sollte***
1455 ***Patienten mit MAFLD bezüglich ihrer Ernährung empfohlen werden zur***
1456 ***Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils***
1457 ***(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der***
1458 ***Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)***
1459 ***der Sterblichkeit?***

Empfehlung 46

	Patienten mit MASLD und Übergewicht oder Adipositas soll zur Gewichtsreduktion eine hypokalorische Ernährung gemäß den Leitlinien der Adipositastherapie empfohlen werden, um das Risiko von Begleiterkrankungen zu senken und eine Verbesserung von Steatose und nekroinflammatorischer Aktivität in der Histologie zu erreichen. Zur Erreichung dieser Ziele kann auch eine Formuladiät eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1460

Empfehlung 47	
	Zur Verbesserung von Steatose und biochemischem Profil (Transaminasen) sollen übergewichtige bzw. adipöse Patienten mit MASLD ihr Gewicht um 5-10% reduzieren. Zur Verbesserung der Fibrose, Rückbildung einer MASH sowie zur Senkung des hepatisch-portalvenösen Druckgradienten sollen Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 10% erzielen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1461 **Kommentar zu Empfehlungen 46 und 47**

1462 Die Behandlung von Übergewicht und Adipositas sollte gemäß der
1463 Ernährungsempfehlungen der gültigen Leitlinien der Adipositastherapie erfolgen (327,
1464 328). Aktuell liegen keine Daten vor, die unabhängig vom Gewichtsverlust die
1465 Favorisierung einer bestimmten Form der hypokalorischen Diät zur Erreichung der o.
1466 g. Endpunkte bei MASLD rechtfertigen. In einer Multicenterstudie konnte die
1467 Effektivität und Sicherheit zweier extrem hypokalorischer Diätkonzepte ($450 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$
1468 und $800 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$ nach einer vierwöchigen Randomisierungsphase mit $1200 \text{ kcal} \cdot \text{d}^{-1}$)
1469 mit Formuladiäten (Nahrungersatz) über 12 Wochen bezüglich Gewichtsreduktion
1470 und Verbesserung der MASLD nachgewiesen werden (329). Eine weitere
1471 Beobachtungsstudie mit morbid adipösen Patienten setzte neben Bewegungstherapie,
1472 Verhaltenstherapie auch eine Formuladiät (Energiezufuhr von 800 kcal, 70 g Eiweiß
1473 und 96 g Kohlenhydrate pro Tag) für 12 Wochen ein, die schrittweise ausgetauscht

1474 wurde. Dieses Life-Style-Interventionsprogramm erwies sich als effektiv in Bezug auf
1475 eine Verbesserung der Leberverfettung, Entzündung und Fibrose (330). In einer
1476 randomisierten kontrollierten Studie an 36 Patienten mit MASLD fand sich nach zwölf
1477 Wochen in der mit Formeldiät behandelten Gruppe eine signifikante Reduktion des
1478 Fatty Liver Index, der Transaminasen und des sonographischen Steatosegrades, nicht
1479 aber in der Kontrollgruppe, die bis zur 8 Woche isokalorisch mit deutlich geringerer
1480 Eiweißzufuhr ernährt wurde (331). In einem anderen Ansatz wurden Patienten mit
1481 MASLD über acht Wochen mit einer hypokalorischen (800 kcal·d⁻¹) Formeldiät
1482 behandelt. Von 30 Patienten beendeten 27 die Intervention und es fand sich eine
1483 persistierende mit dem Gewichtsverlust einhergehende Verbesserung der
1484 Transaminasen und der durch Fibroscan gemessenen Lebersteifigkeit (332).
1485 Zusammenfassend beurteilt, führten hypokalorische Diäten mit einem erzielten
1486 Gewichtsverlust >5% (besser >10%) zu einer Verbesserung der MASLD (305, 330-
1487 334).

1488 Zwei Studien belegten eine Überlegenheit einer kohlenhydratreduzierten Diät
1489 gegenüber einer generellen Kalorienrestriktion bezüglich der kurzfristigen
1490 Gewichtsreduktion und Verminderung des hepatischen Triglyzeridgehaltes (335, 336).
1491 Demgegenüber steht eine Studie, in welcher der intrahepatische Lipidgehalt bei
1492 hypokalorischer Diät unabhängig vom Kohlenhydratgehalt abnahm (337) und eine
1493 Metaanalyse, die für die Kohlenhydratreduktion keinen Vorteil gegenüber der
1494 allgemeinen Kalorienrestriktion nachwies (338). Eine randomisierte kontrollierte Studie
1495 ergab bezüglich der hepatischen Steatose einen vergleichbaren Effekt zweier
1496 hypokalorischer zwölfwöchiger Interventionen mittels ketogener Diät oder
1497 Intervallfasten nach dem 5:2 Schema (339). Nach sechs Wochen isokalorischer Diät
1498 mit erhöhtem (30% der Gesamtenergie) Gehalt pflanzlicher vs. Tierischer Proteine
1499 konnte bei übergewichtigen Diabetikern mittels MR-Spektroskopie eine Verbesserung
1500 der Steatose und mittels Clamp-Studie eine Verbesserung der Insulinsensitivität
1501 unabhängig vom erzielten Gewichtsverlust gezeigt werden (340).

1502 Die steigende Prävalenz von Adipositas und metabolischem Syndrom wurde mit einem
1503 gesteigerten Fruktosekonsum als Süßungsmittel in Verbindung gebracht (341, 342)
1504 und Assoziationen von erhöhtem Fruktosekonsum und MASLD (343) und auch
1505 fortgeschrittener Leberfibrose beschrieben (125, 344). Allerdings konnte in einer
1506 Metaanalyse kein klarer Zusammenhang eines erhöhten Fruktosekonsums bei

1507 isokalorischer Diät mit der Entstehung der MASLD nachgewiesen werden (345, 346).
 1508 Bei übergewichtigen Männern fand sich ein Zusammenhang zwischen Leberverfettung
 1509 bzw. Transaminasenerhöhung und einer hyperkalorischen Ernährung, nicht aber mit
 1510 dem Fruktosekonsum im Vergleich mit isokalorischem Glukosekonsum (347). Bei
 1511 übergewichtigen Probanden führte eine sechswöchige Fruktoserestriktion zu einer
 1512 signifikanten Reduktion des hepatischen Fettgehalts in der MR-Spektroskopie (348).
 1513 Unabhängig von der zugrundeliegenden Lebensstilintervention oder Diät führt ein
 1514 Gewichtsverlust zu einer Verminderung der Lebersteatose (349, 350). Allerdings
 1515 zeigen verschiedene Langzeitstudien, dass von den verschiedenen histologischen
 1516 Parametern vor allem der Fibrosegrad die leberspezifische und die Gesamt-Mortalität
 1517 bestimmt (351). Für eine signifikante Rückbildung der Leberfibrose ist jedoch ein
 1518 Gewichtsverlust von mindestens 9-10% erforderlich (301, 352). Ein weniger
 1519 ausgeprägter Gewichtsverlust resultierte lediglich in einer Regression der
 1520 histologischen Endpunkte Steatose, Inflammation sowie der Transaminasen, nicht
 1521 jedoch der Fibrose (301, 353). In einer Metaanalyse von 15 Studien an 766 bariatrisch
 1522 operierten Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der Steatose bei 92%, der
 1523 Steatohepatitis bei 81% und der Fibrose bei 66% gezeigt werden (354). Eine komplette
 1524 histologische Heilung der MASH ließ sich hier immerhin bei rund 70% nachweisen.
 1525 Diese Ergebnisse ließen sich in einer weiteren Metaanalyse bestätigen (355). Laut
 1526 einer weiteren aktuellen Metaanalyse ist pro kg Gewichtsverlust mit einer Abnahme
 1527 der Steatose um 0.77% zu rechnen. Ähnliche Assoziationen mit dem Gewichtsverlust
 1528 fanden sich für Inflammation, Ballonierung und kompletter histologischer Resolution
 1529 der MASH, nicht jedoch für die Fibrose (356).

Empfehlung 48	
	Zur hypokalorischen Ernährung im Rahmen von „Leberfasten“ oder Intervallfasten können mangels ausreichender Datenlage keine Empfehlungen ausgesprochen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1530 **Kommentar**

1531 Als Leberfasten wird eine kohlenhydratreduzierte Formeldiät bezeichnet, die neben
 1532 Ballaststoffen verschiedene Präbiotika und Omega-3-Fettsäuren enthält. In einer

1533 Beobachtungsstudie mit 60 Patienten mit MASLD fand sich ein signifikanter Effekt auf
1534 die durch transiente Elastographie nachweisbare Steatose, gemessen mittels CAP
1535 (controlled attenuation parameter), Transaminasen sowie das Körpergewicht (357).

1536 Zwei Studien haben den Effekt von Intervallfasten bei Patienten mit MASLD
1537 untersucht. Die Studie von Johari et al zeigte eine Verbesserung der Transaminasen
1538 und Steatose (358), während die Studie von Cai et al (359) eine Verbesserung der
1539 Dyslipidämie nachweisen konnte, aber keinen signifikanten Effekt auf die
1540 Lebersteifigkeit. Eine aktuelle Metaanalyse von sechs Studien zur Wirksamkeit des
1541 Intervallfastens bei MASLD fand vor allem einen signifikanten Effekt auf die
1542 Transaminasen (360).

1543 In einer vergleichenden Interventionsstudie von ketogener Diät und Intervallfasten
1544 fand sich ein vergleichbarer Effekt auf die mittels MRT quantifizierte Lebersteatose und
1545 den Gewichtsverlust bei allerdings schlechterer Toleranz der ketogenen Diät (339).
1546 Darüber hinaus liegen zur ketogenen Diät bei MASLD nur Interventionsstudien mit
1547 kleiner Patientenzahl vor, insbesondere zur stark kalorienreduzierten Modifikation
1548 (361-363).

1549

Empfehlung 49	
	Patienten mit MASLD sollte auch bei Normalgewicht eine Mediterrane Diät (MedD) zur Verbesserung der hepatischen Steatose sowie der Insulinsensitivität empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1550 **Kommentar**

1551 Mehrere Interventions- (364-369) und Beobachtungsstudien (370-373) konnten den
1552 günstigen Einfluss einer MedD auf Körpergewicht, Insulinsensitivität und
1553 Lebersteatose belegen. Eine Interventionsstudie mit MedD und MedD im Rahmen
1554 einer Lebensstilintervention zeigte gegenüber der Kontrollgruppe auch eine
1555 Verbesserung der mittels Elastographie gemessenen Lebersteifigkeit und des
1556 MASLD-Fibrose-Scores (368).

1557 Die Wirksamkeit der MedD in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos, der
1558 Adipositas therapie und der Entstehung des Typ 2 Diabetes ist gut belegt, also

1559 Entitäten mit einem der MASLD vergleichbaren ätiologischen Hintergrund (374).
1560 Allerdings steht der Nachweis aus, dass die MedD eine Rolle in der Prävention der
1561 MASLD spielt (125, 375, 376).

1562 Die beschriebenen Effekte der MedD auf die Insulinresistenz sind offenbar unabhängig
1563 vom Erreichen einer Gewichtsreduktion (336). Im Rahmen der CENTRAL Studie
1564 konnte gezeigt werden, dass die MedD mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren und
1565 reduziertem Kohlenhydratanteil einer fettarmen Diät bezüglich der Mobilisierung
1566 ektoper, intrahepatischer, pankreatischer und kardialer Fettdepots überlegen ist (377).
1567 Unter Teilnehmern der Framingham Heart Studie war das Befolgen von
1568 Diätmerkmalen der MedD mit einer Verringerung des Leberfettgehalts und einer
1569 Verminderung der MASLD Inzidenz assoziiert (378). Dieser Zusammenhang war bei
1570 MASLD Patienten mit genetischem Risikoprofil besonders ausgeprägt. In der DIRECT
1571 PLUS Studie erfolgte die Charakterisierung des Effekts einer „grünen“ MedD, in der
1572 die MedD mit einer Restriktion roten Fleisches und der Gabe von Walnüssen und
1573 Polyphenolen über 18 Monate kombiniert wurde. Hier zeigte sich ein zusätzlicher
1574 positiver Effekt auf den intrahepatischen Fettgehalt und die Diversität des Mikrobioms
1575 bei Gabe der „grünen“ MedD (379). Weitere Daten zur Polyphenolsubstitution werden
1576 im Kommentar zu Empfehlung 53 diskutiert.

1577 Wie oben erläutert, bietet eine MedD eine Reihe von metabolischen Vorteilen,
1578 insbesondere bei Patienten mit MASLD, so dass sie insbesondere auch für
1579 normalgewichtige Patienten mit MASLD empfohlen werden kann. Die MedD
1580 verbessert auch unabhängig von einem möglichen Gewichtsverlust die Lebersteatose
1581 und Insulinsensitivität (336). Vergleiche hierzu auch die aktuelle Leitlinie der DGVS
1582 (294).

1583

1584 ***PICO: Sollte allen Patienten mit MASLD eine Reduktion ihres Alkoholkonsums***
1585 ***bzw. eine vollständige Alkoholkarenz im Vergleich zu keiner Intervention***
1586 ***empfohlen werden zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des***
1587 ***biochemischen Profils (Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des***
1588 ***histologischen Befunds, d.) der Entwicklung einer Zirrhose und ihrer***
1589 ***Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.) der Sterblichkeit?***

Empfehlung 50

	Patienten mit MASLD soll eine Alkoholabstinenz empfohlen werden, um das Risiko für hepatische und extrahepatische Morbidität und Mortalität zu senken.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1590 Kommentar

1591 Zur Klärung der Frage, ob es eine Dosis-Wirkungsbeziehung und klare
1592 Schwellenwerte bezüglich eines unbedenklichen Alkoholkonsums gibt, analysierten
1593 Rehm et al. Daten von 17 Studien in einem systematischen Review (380). Die Autoren
1594 konnten zwar einen Schwellenwert für die Morbidität der LZ identifizieren, nicht aber
1595 für die Mortalität. Daher folgerten die Autoren, dass Patienten mit jeglicher Art
1596 chronischer Lebererkrankungen eine Empfehlung zur Abstinenz zur Reduktion der
1597 Mortalität gegeben werden sollte (380). Auch in anderen Kohorten fand sich keine
1598 nachweisbare Schwellendosis, unterhalb derer sich ein sicherer Konsum ohne
1599 Erhöhung des Risikos für leberspezifische und neoplastische Morbidität und Mortalität
1600 ergab (381-383). Zudem scheint Alkoholkonsum bei Patienten mit MASLD im
1601 Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung keinen positiven Einfluss auf das
1602 kardiovaskuläre Risiko zu haben (384). Additive Effekte in der Interaktion zwischen
1603 Alkoholkonsum und metabolischen Veränderungen bei MASLD werden diskutiert
1604 (385). Weitere Daten aus Interventionsstudien sollten zur Klärung dieser Fragestellung
1605 herangezogen werden (381).

1606

1607 *PICO: Sollte allen Patienten mit MASLD ein Kaffeekonsum im Vergleich zu*
1608 *keinem Kaffeekonsum empfohlen werden – und wenn ja in welcher Tagesmenge*
1609 *– zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils*
1610 *(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der*
1611 *Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)*
1612 *der Sterblichkeit?*

Empfehlung 51

	Angesichts der aktuellen Datenlage epidemiologischer Studien ist ein vorteilhafter Effekt von Kaffeekonsum auf das Risiko einer MASLD und ihrer Komplikationen möglich. Fehlende Kausalitäts- und Interventionsdaten erlauben aber nicht, Kaffeekonsum zur Behandlung der MASLD zu empfehlen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1613 Kommentar

1614 Für Kaffeekonsum wurde in epidemiologischen Studien, insbesondere bei Konsum
1615 von 3-4 Tassen pro Tag eine Assoziation mit einer geringeren Prävalenz von MASLD,
1616 Leberfibrose und HCC berichtet (386, 387). Anhand einer Umbrella Studie, in der
1617 verschiedene Metaanalysen ausgewertet wurden, wurde jedoch festgestellt, dass
1618 prospektive randomisierte kontrollierte Studien zum Belegen einer Kausalität in
1619 diesem Zusammenhang notwendig sind (388). Gestützt auf die epidemiologische
1620 Datenlage geben die DGVS-Leitlinien eine „kann“-Empfehlung für den Kaffeekonsum,
1621 konstatieren aber das Fehlen von Daten aus kontrollierten Studien (294).

1622

1623 2.3.4 Medizinische Ernährung

1624 ***PICO: Sollte Patienten mit MASLD eine Vitamin E Supplementierung verordnet***
1625 ***werden, um im Vergleich zu keiner solchen Supplementierung eine***
1626 ***Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils***
1627 ***(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der***
1628 ***Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)***
1629 ***der Sterblichkeit zu erreichen?***

<u>Empfehlung 52</u>	
	Hoch dosiertes Vitamin E sollte nicht zur Behandlung der MASH verordnet werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1630 Kommentar

1631 Das Potenzial von Vitamin E, biochemische und/oder histologische Anomalien von
1632 MASH zu verbessern, wurde in einer Reihe von heterogenen Studien untersucht (304,
1633 389-398). Für erwachsene Patienten mit MASH kommen die Leitlinien der EASL und
1634 der AASLD (125, 349) zu dem Schluss, dass die Einnahme von Vitamin E mit einer
1635 Verbesserung der Leberenzyme und einiger histologischer Merkmale wie Steatose,
1636 Entzündung, Ballonierung und Auflösung der Steatohepatitis verbunden ist, jedoch nur
1637 eine begrenzte oder keine Wirkung auf die Fibrose hat. In der größten Studie wurde
1638 die Verbesserung der histologischen Merkmale von MASH bei einer signifikant
1639 größeren Anzahl von Teilnehmern erreicht, die orales Vitamin E ($800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ –
1640 entsprechend $533 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ – für zwei Jahre) erhielten, verglichen mit Placebo (42% vs.
1641 19%, $p < 0,001$, number needed to treat = 4,4) (396). Eine Verbesserung der ALT trat
1642 bei den Vitamin-E-Empfängern häufiger auf und war mit einer Verringerung des
1643 histologischen NAFLD activity scores (NAS) verbunden, nicht jedoch mit Fibrose-
1644 Scores (399). Darüber hinaus verstärkte Vitamin E die durch einen Gewichtsverlust
1645 von $\geq 2,0 \text{ kg}$ erzielte Verbesserung der ALT-, NAS- und Fibrosewerte (399). Weder
1646 diese Studie noch die TONIC-Studie (397) wurden angemessen in Metaanalysen
1647 einbezogen, die keinen oder nur einen geringen Nutzen von Vitamin E bei Patienten
1648 mit MASH berichten (400-402). Es bestehen jedoch Bedenken hinsichtlich der
1649 Verwendung von Vitamin E in Dosen von $\geq 150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, da dann ein erhöhtes Risiko für
1650 Mortalität und Prostatakrebs bei Männern bestehen könnte; die Datenlage dazu ist
1651 jedoch widersprüchlich (403-409). Die empfohlene Tageszufuhr von Vitamin E (α -
1652 Tocopherol) beträgt für Gesunde $12\text{-}15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (237).

1653

1654 ***PICO: Sollte Patienten mit MASLD eine Supplementierung mit Antioxidantien im***
1655 ***Vergleich zu keiner solchen Supplementierung empfohlen werden zur***
1656 ***Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils***
1657 ***(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der***
1658 ***Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)***
1659 ***der Sterblichkeit?***

Empfehlung 53

	Nach aktueller Datenlage kann eine Supplementierung von Antioxidantien (z.B. Vitamin C, Resveratrol, Anthozyanin, etc.) zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1660 Kommentar

1661 Für Resveratrol in hohen (3000 mg·d⁻¹) und niedrigen (300-500 mg·d⁻¹) Dosen fand
 1662 sich in mehreren Studien keine eindeutige Wirksamkeit (410-413). Ebenso liegt keine
 1663 klare Evidenz für eine Wirksamkeit von Lorbeersaft mit hohen Polyphenolgehalt (414),
 1664 Anthocyanin (415), orale Koenzym Q10 Supplementierung (416) oder Vitamin C (417)
 1665 vor.

1666

1667 ***PICO: Sollte Patienten mit MASLD eine Supplementierung mit Cholin oder***
 1668 ***Carnitin im Vergleich zu keiner solchen Supplementierung empfohlen werden***
 1669 ***zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils***
 1670 ***(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der***
 1671 ***Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)***
 1672 ***der Sterblichkeit?***

Empfehlung 54

	Nach aktueller Datenlage kann eine Supplementierung von Cholin oder Carnitin zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1673 Kommentar

1674 Die Analyse von Ernährungsumfragen mit 664 Teilnehmern aus drei MASH Clinical
 1675 Research Work Studien zeigte, dass bei postmenopausalen Frauen eine verminderte
 1676 Cholin-Zufuhr mit vermehrter Fibrose assoziiert war (418). Andererseits wurde eine
 1677 enge Beziehung zwischen dem freien Cholin-Plasmaspiegel und dem Grad von
 1678 Fibrose und Steatosis bei MASH gesehen (419). Es gibt keine Interventionsstudien zu
 1679 Cholin.

1680 Im Vergleich zu Placebo zeigte die Gabe von täglich 1 g L-Carnitin eine effektive
 1681 Senkung von TNF α und CRP sowie eine Verbesserung von Leberfunktion,
 1682 Blutglukose, Lipidprofil, HOMA-IR und der histologischen Manifestation von MASH
 1683 (420). In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie war bei diabetischen
 1684 Patienten mit MASLD orales Carnitin-Orotat (3 x 824 mg für 12 Wochen) mit einer
 1685 signifikanten Verbesserung von ALT, Steatose und HbA1c assoziiert (421). Dies sind
 1686 erste vorläufige Daten, sodass L-Carnitin noch nicht empfohlen werden kann.

1687 In einer multiethnischen Adipositas-Kohorte fand sich eine Assoziation von hohen
 1688 Carnitin- und Cholinspiegeln im Blut mit Indikatoren eines kardiovaskulären
 1689 Morbiditätsrisikos (422).

1690

1691 **PICO: Sollte Patienten mit MASLD eine Supplementierung mit Omega-3-**
 1692 **Fettsäuren im Vergleich zu keiner solchen Supplementierung empfohlen werden**
 1693 **zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils**
 1694 **(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der**
 1695 **Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)**
 1696 **der Sterblichkeit?**

Empfehlung 55	
	Nach aktueller Datenlage kann eine regelhafte Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1697 **Kommentar**

1698 Die Ergebnisse von Interventionsstudien sind uneinheitlich. So zeigt sich eine Tendenz
 1699 zur Verbesserung des Leberfettgehalts bei Patienten mit MASLD unter Einnahme von
 1700 Omega-3-Fettsäuren (3-4 g·d⁻¹) (423, 424), während in einer Studie, in der zwei
 1701 Dosierungsschemata von Ethyl-Eicosapentaensäure (1800 mg·d⁻¹ oder 2700 mg·d⁻¹)
 1702 mit Placebo bei Patienten mit histologisch nachgewiesener MASH verglichen wurden,
 1703 keine Wirkung auf die Biochemie und/oder Histologie beobachtet wurde (425). In einer
 1704 anderen randomisierten, kontrollierten Studie, in der 1200 mg·d⁻¹ Eicosapentaensäure

1705 (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) mit Antioxidantien kombiniert wurden, wurde
 1706 ebenfalls kein positiver Effekt beobachtet (426). Bei 20 Kindern zeigten gepaarte
 1707 Biopsien eine Verbesserung des histologischen MASLD-Scores nach 18 Monaten
 1708 unter DHA (427). Nach systematischen Übersichten und Metaanalysen sind die
 1709 Ergebnisse einer Omega-3-Fettsäuresupplementierung bei Patienten mit MASLD
 1710 kontrovers, was die Verringerung der intrahepatischen Lipide angeht, und negativ, was
 1711 die Leberhistologie betrifft (410, 428, 429).

1712

1713 **PICO: Sollte Patienten mit MASLD eine Supplementierung mit Probiotika oder**
 1714 **Synbiotika im Vergleich zu keiner solchen Supplementierung empfohlen werden**
 1715 **zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils**
 1716 **(Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der**
 1717 **Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.)**
 1718 **der Sterblichkeit?**

Empfehlung 56	
	Eine Supplementierung mit in Studien bewährten Pro- und Synbiotika kann zur Behandlung der MASLD erwogen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1719 **Kommentar**

1720 Bei Patienten mit MASLD, die Probiotika (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus*
 1721 *thermophilus*) (430), (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus deslbrueckii*,
 1722 *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* (431),
 1723 (*Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12) (432) oder Synbiotika
 1724 (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*,
 1725 *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*,
 1726 *Lactobacillus bulgaricus* zusammen mit Fruktooligosacchariden, Magnesiumstearat
 1727 und Hydroxypropyl-Methyl-Zellulose) (433) erhielten, wurde über eine Verbesserung
 1728 der Leberenzyme und der intrahepatischen Lipide berichtet. In einer randomisierten
 1729 Studie veränderte die einjährige Verabreichung eines Synbiotikums bei Patienten mit
 1730 MASLD zwar das fäkale Mikrobiom, reduzierte aber nicht die intrahepatischen Lipide
 1731 oder Marker der Leberfibrose (434). Bei Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener

1732 MASH verringerten Synbiotika und eine Änderung des Lebensstils über 24 Wochen im
 1733 Vergleich zu einer alleinigen Änderung des Lebensstils den AST-Spiegel,
 1734 Entzündungsmarker, HOMA-IR, Serumendotoxin und die MASH-Histologie in beiden
 1735 Gruppen, jedoch stärker in der Symbiotikagruppe (435).

1736

1737 **PICO: Sollte bei Patienten mit MASLDeine medizinische Ernährung mittels**
 1738 **enteraler und/oder parenteraler Ernährung im Vergleich zu keiner medizinischen**
 1739 **Ernährung mittels enteraler und/oder parenteraler Ernährung eingesetzt werden,**
 1740 **um Mortalität oder Morbidität zu verbessern?**

Empfehlung 57	
	Wenn bei Patienten mit MASLD eine akute Erkrankung die ausreichende orale Nahrungsaufnahme verhindert, sollte eine enterale oder parenterale Ernährung erfolgen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1741 **Kommentar**

1742 Es gibt keine belastbaren Studiendaten zur Ernährungstherapie für diese
 1743 Fragestellung. Basierend auf den zahlreichen Studien zur prognostischen Rolle von
 1744 unzureichender Nahrungsaufnahme bei stationären Patienten im Allgemeinen und
 1745 Patienten mit Alkoholhepatitis oder LZ im Besonderen, empfehlen Experten, die
 1746 Durchführung einer Ernährungstherapie mit EE und/oder PE auch bei Patienten mit
 1747 MASLD, die während einer schweren Erkrankung nicht ausreichend Nahrung zu sich
 1748 nehmen können. Sowohl für die Indikationsstellung als auch Durchführung der
 1749 Ernährungstherapie ist die führende Akuterkrankung entscheidend gemäß der DGEM-
 1750 Leitlinie Ernährung in der Intensivmedizin (128).

1751

1752 **PICO: In welcher Dosierung sollte bei (1) normal- und übergewichtigen und (2)**
 1753 **bei adipösen Patienten mit MASLD eine medizinische Ernährung mittels EE**
 1754 **und/oder PE erfolgen, um a.) Körpermagermasse zu erhalten, b.) eine**
 1755 **Sarkopenie zu verhindern oder zu attenuieren, c.) einen Entzündungsstatus zu**
 1756 **attenuieren, d.) die Morbidität zu verbessern, e.) die Mortalität zu senken**

Empfehlung 58	
	Bei Patienten mit MASLD und einem BMI $<30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ sollte die enterale und/oder parenterale Ernährung gemäß den Empfehlungen für Patienten mit Alkoholhepatitis folgen.
Geprüft, Stand 2014	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1757

Empfehlung 59	
	Bei adipösen Patienten mit MASLD sollte die enterale und/oder parenterale Ernährung entsprechend den Empfehlungen zur Ernährung kritisch Kranker erfolgen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1758 **Kommentar zu Empfehlungen 58 und 59**

1759 Eine steigende Anzahl von Patienten auf der Intensivstation (30-35%) ist adipös und
 1760 5% sind sogar morbid adipös (436). Die Ernährungstherapie dieser Patienten ist eine
 1761 der schwierigsten ernährungsmedizinischen Herausforderungen. Die ASPEN-
 1762 Leitlinien empfehlen für diese Patienten eine hohe Proteinzufuhr ($2,0\text{-}2,5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)
 1763 zur Erhaltung der Magermasse mit einem normokalorischen Regime ($25 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)
 1764 mit dem Ziel einer Reduktion von Fettmasse und Insulinresistenz (210). Die DGEM-
 1765 Leitlinien (128) empfehlen eine Eiweißzufuhr von $1,0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ in der Akutphase mit
 1766 anschließend höherer Zufuhr und bezüglich der Energiezufuhr $11\text{-}14 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$
 1767 bezogen auf aktuelles Körpergewicht bei einem BMI zwischen $30\text{-}50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ und ab
 1768 einem BMI $>50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ eine Zufuhr von $22\text{-}25 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ bezogen auf ideales
 1769 Körpergewicht.

1770

1771 **2.3.5 Metabolische Chirurgie**

1772 *PICO: Wann sollte bei adipösen Patienten mit MASLD eine metabolisch*
 1773 *chirurgische Maßnahme erwogen werden, um a.) eine Senkung des*
 1774 *Komorbiditätsrisikos, b.) eine Rückbildung oder Heilung der Steatose, c.) eine*
 1775 *histologische Rückbildung oder Heilung der Steatohepatitis, d.) eine*
 1776 *histologische Rückbildung oder Heilung der Fibrose bzw. Zirrhose, e.) eine*

1777 *Senkung der portalen Hypertension, f.) eine Senkung des HCC Risikos zu*
1778 *erzielen?*

Empfehlung 60	
	Wenn für einen adipösen Patienten mit MASLD ohne Zirrhose nach erfolgloser Adipositas therapie eine metabolisch chirurgische Maßnahme in Betracht kommt, soll sie zur Verbesserung von Komorbiditätsrisiko, Heilung der Steatohepatitis, Rückbildung der Fibrose und Verbesserung des Überlebens angeboten werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1779 **Kommentar**

1780 Wenn durch eine Änderung des Lebensstils die oben genannten Ziele nicht erreicht
1781 werden können, sollten die Möglichkeiten der metabolischen Chirurgie in Betracht
1782 gezogen werden (437). Eine Reihe von Berichten zeigt eine Verbesserung und/oder
1783 Auflösung von Steatose, Steatohepatitis und Fibrose in gepaarten Leberbiopsien von
1784 Erwachsenen und Jugendlichen mit MASH nach erfolgreicher metabolischer
1785 Operation (354, 438-443). In einer prospektiven 5-Jahres-Follow-up-Studie wurde bei
1786 mehr als 80 % der Patienten eine Abheilung der MASH ohne Verschlechterung der
1787 Fibrose und eine progressive Zunahme des Anteils der Patienten ohne Fibrose
1788 beobachtet (444). Kürzlich wurde gezeigt, dass eine metabolische Operation bei
1789 Patienten mit histologisch gesicherter MASH die Inzidenz schwerwiegender
1790 kardiovaskulärer Ereignisse und schwerwiegender negativer Leberfolgen verringern
1791 kann (445, 446). Sowohl die metabolische Chirurgie als auch eine intensive
1792 Lebensstilintervention können die QALYs im Vergleich zu keiner Intervention erhöhen.
1793 Bei adipösen Patienten mit MASH ist eine Operation sowohl wirksam als auch
1794 kosteneffektiv, unabhängig vom Fibrosestadium F0-F3. Bei übergewichtigen Patienten
1795 kann eine Operation die QALYs für alle Patienten unabhängig vom Fibrosestadium
1796 erhöhen, ist aber nur für Patienten mit F3-Fibrose kosteneffektiv (447). In einer
1797 dreiarmligen prospektiven kontrollierten randomisierten Studie wurde bei adipösen
1798 Patienten mit histologisch gesicherter MASH die Wirksamkeit der metabolischen
1799 Operation (Roux-Y-Bypass oder Schlauchmagen) mit der Lebensstilintervention plus
1800 bester konservativer Therapie verglichen. Nach einem Jahr war eine vollständige

1801 histologische Rückbildung der MASH bzw. eine Rückbildung der Fibrose um
1802 mindestens ein Stadium bei operierten Patienten signifikant häufiger (Roux-Y-Bypass
1803 56% bzw. 37%, Schauchmagen 57% bzw. 39%) als in der konservativ behandelten
1804 Gruppe (16% bzw. 23%) zu verzeichnen (448).

1805 In einer Serie wurde intraoperativ bei 4% der Patienten, die sich einer metabolischen
1806 Operation unterzogen, eine Zirrhose und bei 37% eine Fibrose diagnostiziert (449).
1807 Die perioperative Sterblichkeit bei metabolischen Eingriffen ist bei Patienten ohne
1808 Zirrhose niedriger als bei Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Zirrhose
1809 (0,3% gegenüber 0,9% und 16,3%) (450). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist
1810 Adipositas ein Hauptrisikofaktor für eine hepatische Dekompensation. Daher sollte bei
1811 ausgewählten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, bei denen eine intensive
1812 Lebensstilintervention versagt hat, eine metabolische Operation in Betracht gezogen
1813 werden (437).

1814

1815 2.4 Leberzirrhose (LZ)

1816 2.4.1 Metabolische Konstellation

1817 **PICO: Welche Stoffwechselveränderungen sollten im metabolischen**
1818 **Management bezüglich der Ernährungstherapie bei Leberzirrhose**
1819 **berücksichtigt werden?**

Empfehlung 61	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt häufig eine handlungsrelevante Mangelernährung vor, zu deren Erkennung standardisierte Instrumente eingesetzt werden sollten.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1820 Kommentar

1821 Wie in Empfehlung 1 und Kommentar ausgeführt, sollen alle Patienten mit LZ auf ein
1822 bestehendes Mangelernährungsrisiko mit einem validierten Instrument (RFH-NPT
1823 oder LDUST) gescreent werden. Bei positivem Ergebnis des Screenings muss die
1824 Diagnose einer möglichen Mangelernährung durch geeignete Instrumente gesichert

1825 werden. Die korrekte Erfassung des Ernährungszustands ist bei Patienten mit LZ
 1826 erschwert wegen Flüssigkeitsüberladung (451, 452) und gestörter hepatischer
 1827 Syntheseleistung, beispielsweise von Albumin (453, 454). Für wissenschaftliche
 1828 Fragestellungen können Methoden wie Bestimmung des Ganzkörperkaliums (455,
 1829 456), die in-vivo Neutronenaktivierungsanalyse (457, 458) oder Isotopendilution (451)
 1830 eingesetzt werden. In der klinischen Praxis können bed-side Methoden wie das
 1831 Subjective Global Assessment (SGA) (459, 460), das modifizierte SGA des Royal-
 1832 Free-Hospital, welches SGA und Anthropometrie kombiniert (461, 462) oder
 1833 anthropometrische Verfahren, wie Bestimmung des Oberarmmuskelfläche und der
 1834 Oberarmfettfläche verwendet werden, wie in früheren Leitlinienversionen empfohlen
 1835 (203). Wie zu Empfehlungen 4, 6 und 10 ausgeführt, erlauben objektive Methoden wie
 1836 die Messung des Phasenwinkels oder des Skelettmuskelindex eine
 1837 Prognoseabschätzung und die Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie und sind
 1838 daher traditionellen anthropometrischen Verfahren vorzuziehen (vgl. Empfehlung 66).
 1839 Komplexere Algorithmen zur Diagnostik der Mangelernährung wie von der Global
 1840 Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) vorgeschlagen, benötigen neben Angaben
 1841 zu Gewichtsverlust, vermindertem Nahrungsverzehr oder Malassimilation und BMI
 1842 auch Befunde zum Entzündungs- und Muskelstatus (207). Erste Anwendungen dieses
 1843 Konzepts berichten eine Mangelernährungsprävalenz von 57% bei Patienten mit LZ
 1844 (8).
 1845 Für kritisch kranke Patienten mit LZ zeigt der NUTRIC Score eine hohe prognostische
 1846 Aussagekraft bezüglich 28-Tage- und der 3-Monats-Sterblichkeit (206).
 1847

Empfehlung 62	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose soll im metabolischen Management berücksichtigt werden, dass in vielen Fällen der Verzehr nicht bedarfsdeckend ist und sie sich deshalb in einem chronischen Energie- und Eiweißdefizit befinden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1848 **Kommentar**

1849 Ein großer Teil von Patienten mit LZ isst weniger als zur Deckung des Energie- und
 1850 Eiweißbedarfs erforderlich, so dass in diesen Fällen das primäre Ziel der
 1851 Ernährungstherapie darin besteht, eine ausreichende Nährstoffzufuhr zu erreichen
 1852 (131, 219, 272, 462-469). Auch in neueren Studien wird ein bedarfsdeckender Verzehr
 1853 von Energie und Eiweiß nur in 23-73% bzw. 18-68% beschrieben (470-472),
 1854 entsprechend einem medianen Defizit von -700 kcal·d⁻¹ und 35 g·d⁻¹ Eiweiß (470).
 1855

Empfehlung 63	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die hohe Prävalenz einer häufig mit Sarkopenie vergesellschafteten Eiweißdepletion im metabolischen Management berücksichtigt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1856 **Kommentar**

1857 Bei Patienten mit LZ ist die Körperzusammensetzung massiv verändert und von
 1858 Eiweißmangel und einer Akkumulation von Ganzkörperwasser bereits im Stadium
 1859 Child-Pugh A gekennzeichnet (458, 473). Mit dem Eiweißmangel ist ein Verlust an
 1860 Muskelmasse und -funktion vergesellschaftet (458), ein auch als krankheitsbedingte
 1861 Sarkopenie bezeichnetes und prognostisch bedeutsames Phänomen (47, 474). In
 1862 einer der wenigen Studien, in denen der Eiweißstatus direkt bestimmt wurde, lag in
 1863 51% ein Eiweißmangel vor (Männer 63%, Frauen 28%) (458); in den beiden Gruppen
 1864 einer Interventionsstudie an Patienten auf der LT-Warteliste lagen die Werte bei 52%
 1865 bzw. 59% (475). Die Prävalenz der Mangelernährung wird abhängig von der
 1866 untersuchten Kohorte und den verwendeten diagnostischen Kriterien mit 60% und
 1867 mehr angegeben (47, 476, 477). Die Ätiologie der Lebererkrankung selbst scheint die
 1868 Prävalenz und den Grad der Mangelernährung und des Eiweißmangels nicht zu
 1869 beeinflussen (458, 476). Die höhere Prävalenz und der ausgeprägtere Grad der
 1870 Mangelernährung bei Alkoholkranken (478) resultiert offensichtlich aus der
 1871 ungesunden Lebensführung und schlechten sozioökonomischen Bedingungen.
 1872

Empfehlung 64

	Bei Patienten mit Leberzirrhose soll im metabolischen Management berücksichtigt werden, dass eine gesteigerte Eiweißkatabolie das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen kann. Zur gesteigerten Eiweißkatabolie kommt es u.a. bei gastrointestinalen Blutungen, Infektionen, Nahrungskarenz, unzureichender Eiweißzufuhr.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1873 Kommentar

1874 Die HE bei Patienten mit LZ wird sehr häufig durch katabole Zustände wie
1875 Nahrungskarenz, Infektion oder eine gastrointestinale Blutung (GIB) ausgelöst. Das
1876 bei einer GIB in den Darm gelangte Blut ist eine Eiweißquelle von niedriger
1877 biologischer Wertigkeit und führt über einen Antagonismus der verzweigtkettigen
1878 Aminosäuren zu einer gedrosselten Eiweißsynthese und einer Hyperammoniämie
1879 (479). In den VA-Studien zur Ernährungstherapie bei Alkoholhepatitis war ein niedriger
1880 Eiweißverzehr mit Verschlechterung und ein höherer Eiweißverzehr mit einer
1881 Verbesserung der HE assoziiert (236). Sarkopenie und Myosteatose sind mit dem
1882 Auftreten einer HE assoziiert, möglicherweise aufgrund einer herabgesetzten
1883 Kapazität der muskulären Ammoniumdetoxifikation und eines inflammatorischen
1884 Geschehens (36, 37, 480). Bei mangelernährten Patienten mit LZ könnte daher die
1885 Verbesserung des Ernährungszustands ein lohnenswertes Ziel sein, um Prävalenz
1886 und Inzidenz der HE zu senken (480, 481).

1887

1888 **PICO: Welche Störung(en) der Körperzusammensetzung sollte(n) für die**
1889 **Einschätzung des Morbiditäts- und/oder Mortalitätsrisikos bei Patienten mit**
1890 **Leberzirrhose berücksichtigt werden?**

Empfehlung 65

	Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die stadienabhängige und prognoserelevante Hyperhydratation und Natriumretention im metabolischen Management berücksichtigt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1891 Kommentar

1892 Bei Patienten mit LZ kann bereits in frühen kompensierten Stadien mit subtilen
1893 Methoden eine Expansion des Ganzkörperwassers nachgewiesen werden (457, 458),
1894 die bis zum augenfälligen Hydrops fortgeschrittener Stadien reichen kann. Die
1895 Hyperhydratation geht mit einer Natriumretention einher. Dagegen kommt es oft zu
1896 einer echten Verarmung an Kalium, Magnesium, Phosphat und anderen intrazellulären
1897 Mineralstoffen. Die Kochsalzretention kann nicht am Serumnatrium erkannt werden;
1898 bei dekompensierter LZ findet sich nicht selten sogar eine Verdünnungshyponatriämie.
1899 Hier ist eine Kochsalzgabe nicht indiziert, ebenso wenig wie ein rascher Ausgleich bei
1900 chronischer Hyponatriämie, um das Risiko ernsthafter Komplikationen, wie einer
1901 zentralen pontinen Myelinolyse, zu vermeiden (482).

1902

Empfehlung 66	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose sollen Körperzell- bzw. Muskelmasse und -funktion mit geeigneten Methoden (Allgemeines, Tabelle 1 und 2) bestimmt werden, weil ihre Reduktion mit höherer Sterblichkeit und Morbidität assoziiert sind.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1903 Kommentar

1904 Der Verlust an Körperzellmasse bzw. Muskelmasse und/oder -funktion ist bei
1905 Patienten mit LZ mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Von den etablierten
1906 Methoden eignen sich die Ermittlung des Skelettmuskelindex mittels CT zur
1907 Bestimmung der Muskelmasse, das Ganzkörperkalium oder die BIA zur Bestimmung
1908 der Körperzellmasse, die Handkraftmessung zur Bestimmung der Muskelfunktion und
1909 der mittels BIA ermittelte Phasenwinkel als integrales Maß von Zellmasse und -

1910 integrität (vgl. Empfehlung 3 bis 6). Daneben ist offenbar auch die Körperfettverteilung
1911 prognoserelevant (483).

1912 Ganzkörperkalium: In einem Ganzkörperzähler kann die Aktivität des natürlich
1913 vorkommenden ^{40}K -Isotops gemessen werden. Aus dem fixen Verhältnis von ^{40}K zum
1914 gesamten K kann dann auf die Menge des Ganzkörperkalium geschlossen werden,
1915 das den zytosolischen Raum des Körpers und damit die Körperzellmasse
1916 repräsentiert. Diese Methode ist in Deutschland nur an wenigen Zentren verfügbar und
1917 kommt deshalb nur für wissenschaftliche Fragestellungen zum Einsatz. Selberg und
1918 Kollegen (455) zeigten an 225 Patienten mit LZ eine Verminderung des
1919 Ganzkörperkaliums um 33%, die mit einer reduzierten Muskelmasse und mit einer
1920 höheren Mortalität assoziiert war.

1921 Skelettmuskelindex (SMI-CT): Die Assoziation von niedrigem SMI-CT und Mortalität
1922 wurde inzwischen vielfach bestätigt wie auch die Assoziation mit Dekompensation, HE,
1923 Inflammation und anderen Komplikationen (vgl. Empfehlungen 3 und 4). Eine aktuelle
1924 Metaanalyse von 22 Studien an 6.965 Patienten mit LZ zeigt eine
1925 Sarkopenieprävalenz von 37.5% und ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (adjustierte HR
1926 2.30; 95% CI 2.01-2.63) für sarkopene Patienten (46). Eine retrospektive Analyse von
1927 162.694 Behandlungsfällen von Patienten mit LZ des Nationwide Inpatient Sample der
1928 Jahre 2010-2014 zeigt, dass der Verlust von Skelettmuskulatur mit einer Erhöhung der
1929 Sterblichkeit um 130%, der Verweildauer um 80% und der Behandlungskosten um
1930 119% verbunden war (27). Neben der Muskelmasse gewinnt auch die mittels CT
1931 bestimmte Myosteatose an Bedeutung (484).

1932 Muskelfunktion: Das Konstrukt der Gebrechlichkeit bildet Einschränkungen der
1933 Muskelfunktion und Koordination ab. Inzwischen liegen mehrere Studien vor, die für
1934 Patienten mit LZ, Patienten auf der Warteliste und nach LT zeigen, dass Ausmaß und
1935 Zunahme der Gebrechlichkeit unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität sind
1936 (vgl. Empfehlung 5). Mangelernährte Patienten mit LZ zeigen eine verminderte
1937 Muskelfunktion (458, 485, 486). Die Messung der Handkraft hat sich als unabhängiger
1938 Prädiktor des Krankheitsverlaufs bewährt (59, 487-490).

1939 Phasenwinkel (PhA-BIA): Die Assoziation von niedrigem PhA und Mortalität ist in
1940 mehreren Studien der letzten 20 Jahren gut belegt (vgl. Empfehlung 6). Bei dem PhA-
1941 BIA handelt es sich um einen Rohwert der Bioimpedanzanalyse (BIA), der als ein

1942 integrales Maß für Zellmasse und -integrität angesehen wird. Er kann für die
 1943 Bestimmung der Körperzellmasse zur Abschätzung des Ernährungszustands und der
 1944 Prognose verwendet werden (95, 456). Im direkten Vergleich zeigte sich eine gute
 1945 Korrelation von PhA-BIA und SMI-CT in der Erkennung einer Sarkopenie bei Patienten
 1946 mit LZ. Die Assoziation von PhA-BIA und Mortalität blieb auch in der multivariaten
 1947 Analyse erhalten, während sie für den SMI-CT verschwand (70).
 1948

Empfehlung 67	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose sollten zum Erhalt bzw. zum Aufbau der Muskulatur parallel zur Ernährungstherapie bewegungstherapeutische Maßnahmen angeboten und von geschultem Personal angeleitet werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1949 **Kommentar**

1950 Einzelstudien (491-493), ein systematisches Review (494) und eine aktuelle
 1951 Metaanalyse (495) von sieben Studien an Patienten mit LZ und vier Studien nach LT
 1952 sowie die Übersicht von Tandon et al (496) zeigen eine Verbesserung von
 1953 Leistungsfähigkeit und Muskelmasse bzw. Muskelkraft (VO_{2peak} , 6-min Gehtest,
 1954 Handgriffstärke) und der Rubrik „physical functioning des SF36 unter aerobem bzw.
 1955 Krafttraining. Dagegen zeigte die Cochrane Analyse von 6 RCT mit 173 Teilnehmern
 1956 (Child-Pugh A und B) keinen eindeutigen vorteilhaften oder schädlichen Effekt des
 1957 körperlichen Trainings (497). Der Übersicht von Tandon et al. ist zu entnehmen, dass
 1958 die Mehrzahl der Patienten ein Stadium Child-Pugh A (63-92%) aufwiesen und
 1959 Sicherheitsaspekte wie eine ausreichende Kontrolle des Ösophagus- bzw.
 1960 Fundusvarizenstatus zu beachten sind (496). Ausdauertraining wird von Patienten mit
 1961 kompensierter LZ gut toleriert, während die Datenlage zu Krafttraining widersprüchlich
 1962 ist (498). Offen ist auch die Frage, ob mit Ausdauertraining die Muskelmasse bei
 1963 Patienten mit LZ in gleicher Weise wie bei Gesunden verbessert werden kann (498).
 1964 Eine dänische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass maximale Belastung bei Patienten
 1965 mit LZ den Blutfluss in der Splanchnikusregion vermindert, während die
 1966 Sauerstoffversorgung für das ZNS und die Muskulatur zunimmt (499).
 1967 Zusammenfassend führen die Vorteile des körperlichen Trainings zu der

1968 Expertenempfehlung, dass alle Patienten mit LZ zu einer ihrer Verfassung
1969 angemessenen körperlichen Training ermutigt und dabei angeleitet werden sollen
1970 (494, 496).

1971 Die Beobachtung, dass sich bei Männern mit LZ eine Assoziation von niedrigen
1972 Testosteronspiegeln mit Sarkopenie, schnellerer Dekompensation und Tod findet
1973 (500), war Grundlage für den therapeutischen Einsatz von Testosteron zur
1974 Behandlung der Sarkopenie. In einer doppelt blinden plazebokontrollierten Studie an
1975 Männern mit LZ und niedrigen Testosteronspiegeln zeigte sich nach 12 Monaten eine
1976 signifikant höhere Muskelmasse, Knochenmineraldichte und Knochenmasse in der
1977 Verumgruppe (501). In einer Metaanalyse fanden die Autoren zwar eine Verbesserung
1978 von Gebrechlichkeit und Komplikationsraten unter einer Testosterongabe, jedoch
1979 keinen Vorteil im klinischen Outcome (500).

1980

Empfehlung 68	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose, insbesondere bei Transplantationskandidaten, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um das erhöhte Morbiditätsrisiko durch Osteopenie oder Osteoporose erkennen und behandeln zu können.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

1981 **Kommentar**

1982 In einem Expertenpapier empfiehlt die amerikanische Gastroenterologiegesellschaft
1983 AGA eine Messung der Knochenmineraldichte bei Erstdiagnose einer PBC, bei
1984 Patienten mit LZ und vor Lebertransplantation sowie nach Fragilitätsfraktur und bei
1985 Frauen postmenopausal; bei initial normalem Befund sollten Risikopatienten eine
1986 Wiederholungsmessung nach 2-3 Jahren erhalten (502). Marker für ein erhöhtes
1987 Osteoporose- und Frakturrisiko sind Alter, Hypogonadismus, Kortikoidtherapie und
1988 Leberzirrhose (502). Die Osteoporoseprävalenz bei LZ wird mit 1-21% und einem
1989 Frakturrisiko von 3-44% angegeben (502, 503). Insbesondere auf die LT wartende
1990 Patienten mit LZ sind gefährdet. Hier zeigten sich weibliches Geschlecht (OR 2,43),
1991 Nikotinabusus (OR 1,59) und PBC (Knochenveränderungen in 100%) als

1992 Risikofaktoren für eine Osteopenie und Osteoporose (504, 505). Eine prospektive
1993 Studie aus Indien fand eine hepatische Osteopathie bei 68% der Patienten mit einem
1994 niedrigen Liver-Frailty-Index und nur bei 32% der nicht gebrechlichen Kontrollen (506).
1995 Hoher Alkoholkonsum und eine alkoholische LZ sind mit einem erhöhten Frakturrisiko
1996 assoziiert (507, 508). Eine retrospektive Studie aus Saudiarabien bestätigt das höhere
1997 (OR 2,23) Risiko einer Lumbalwirbel-Osteoporose auch für Patienten mit nicht-
1998 alkoholischer LZ, wobei weibliches Geschlecht und niedrige 25OH-Vitamin-D-Spiegel
1999 unabhängige Prädiktoren waren (509).

2000 Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann eine präventive Kalzium- und
2001 Vitamin-D-Supplementierung erwogen werden (510). Eine manifeste Osteoporose
2002 sollte gemäß der aktuellen Leitlinien behandelt werden [www.dv-osteologie.de]. Frühe
2003 Studien zur Vitamin D Behandlung der Osteopathie bei PBC lieferten widersprüchliche
2004 Resultate (511-514). Die Autoren der aktuellen Leitlinie zur Lebertransplantation (515)
2005 stellen fest, dass weder zur Prophylaxe einer Osteopenie/Osteoporose noch zu
2006 Patienten nach Lebertransplantation explizite Daten vorliegen. Ungeachtet dessen
2007 empfehlen sie übereinstimmend mit dem amerikanischen Expertenpapier (502), auf
2008 regelmäßige sportliche Betätigung sowie eine ausreichende Calcium-Zufuhr von 1000-
2009 1200 mg·d⁻¹ und Vitamin-D-Versorgung (25-OH Vitamin D >30 ng·ml⁻¹) zu achten. Bei
2010 Hypogonadismus wird eine Hormonsubstitution empfohlen (502).

2011 Zum Management von Osteopathie bzw. Osteoprose nach LT liegen aktuelle
2012 Leitlinienempfehlungen vor (515). Demnach sollten Patienten mit Osteopenie oder
2013 Osteoporose eine jährliche Knochendichtemessung erhalten. Bei allen Patienten mit
2014 normaler Knochendichte sollte dies alle 2 bis 3 Jahre wiederholt werden. Alle Patienten
2015 mit Osteopenie bzw. Risikofaktoren für Osteopenie/Osteoporose (z.B. Langzeit-
2016 Steroid-Therapie) sollten eine Prophylaxe mit Vitamin D3 erhalten, sowie eine
2017 calciumreiche Ernährung (1000 mg Calcium pro Tag) und sollen zu regelmäßiger
2018 sportlicher Betätigung angehalten werden.

2019

2020 ***PICO: Welche andere(n) Störung(en) des Ernährungszustands sollte(n) für die***
2021 ***Einschätzung des Morbiditäts- und/oder Mortalitätsrisikos bei Patienten mit***
2022 ***Leberzirrhose berücksichtigt werden?***

Empfehlung 69	
	Adipösen Patienten mit Leberzirrhose sollte eine Lebensstiländerung in einem multimodalen Programm mit dem Ziel der Reduktion des Körpergewichts und Steigerung der körperlichen Aktivität empfohlen werden, um das Risiko von Komplikationen wie portaler Hypertension oder Dekompensation zu senken.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2023 Kommentar

2024 Eine große Kohortenstudie in Taiwan zeigte bei Übergewichtigen und Adipösen eine
 2025 Assoziation zwischen der Erkrankung an einer LZ und einem Lebensstil ohne
 2026 regelmäßiges Training (516). In einer NHANES I Kohorte zeigte sich Adipositas als
 2027 möglicher Risikofaktor für die Ausbildung einer LZ (517); Sterblichkeit und
 2028 Hospitalisierungsrate im Zusammenhang mit einer LZ waren bei Adipösen signifikant
 2029 höher als bei Normalgewichtigen. Übergewicht bzw. Adipositas sind bei Patienten mit
 2030 LZ und septischem Schock unabhängig mit erhöhter Mortalität assoziiert (518).
 2031 Adipositas WHO III° stellt für Patienten mit dekompensierter LZ einen Risikofaktor für
 2032 das Eintreten eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) dar und ist mit
 2033 erhöhter Sterblichkeit und häufigerem Verlust der LT-Listung assoziiert (25, 519);
 2034 adipöse Patienten zeigen eine auffallend hohe Prävalenz von Nierenversagen als
 2035 Teilkomponente des ALCF. Die Kombination von Adipositas und Myopenie ist offenbar
 2036 besonders ungünstig (520).

2037 Der Anteil übergewichtiger oder adipöser Patienten mit LZ hat auch in den Kohorten
 2038 auf der Warteliste zur Transplantation zugenommen (25, 118, 490, 521). Diese
 2039 steigende Prävalenz adipöser Patienten mit LZ stellt auch insofern eine
 2040 Herausforderung dar, als höhere BMI-Werte mit einem erhöhten Risiko für
 2041 Dekompensation, Pfortaderthrombose, hepatozelluläres Karzinom und akut-auf-
 2042 chronisches-Leberversagen einhergehen (13, 14, 437). In einer wegweisenden Studie
 2043 konnte gezeigt werden, dass nach 16 Wochen Lebensstilintervention mittels
 2044 hypokalorischer normonitrogener Ernährung und körperlichem Training die portale
 2045 Hypertension gesenkt werden konnte (522). Zur Bedeutung der Fettverteilung liegen
 2046 widersprüchliche Befunde insofern vor, als in einer Studie der viszeralen und in einer

2047 anderen der subcutanen Fettmasse eine vorrangige prognostische Bedeutung
2048 zugeschrieben wird (520, 523).

2049

Empfehlung 70	
	Zur Erkennung einer Sarkopenie bei adipösen Patienten mit Leberzirrhose sollen geeignete Verfahren (vgl. Empfehlungen 3, 4 und 5) eingesetzt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2050 **Kommentar**

2051 In einer Serie von 678 Patienten mit LZ und mittels CT bestimmtem SMI-L3, waren
2052 62% (n=419) übergewichtig bzw. adipös und von diesen zeigten 32% (n=135) eine
2053 verminderte Muskelmasse und wurden als sarkopen adipös klassifiziert (484).
2054 Patienten mit sarkopener Adipositas (ÜL 22±3 Monate; BMI 30±0,5 kg·m⁻²) und solche
2055 mit Sarkopenie ohne Adipositas (ÜL 22±3 Monate; BMI 25±0,5 kg·m⁻²) hatten ein
2056 schlechteres medianes Überleben als Patienten ohne Sarkopenie (ÜL 95±22 Monate;
2057 BMI 29±0,5 kg·m⁻²).

2058

2059 **PICO: Welche Zielzufuhr an Makronährstoffen sollte bei Patienten mit**
2060 **Leberzirrhose verordnet werden, um die Morbidität und/oder Mortalität zu**
2061 **senken?**

Empfehlung 71	
	Nicht-adipöse Patienten mit Leberzirrhose sollen eine Gesamtenergiezufuhr von 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹, bzw. dem 1,3-Fachen des Ruheumsatzes erhalten.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2062

Empfehlung 72

	Nicht-adipöse Patienten mit Leberzirrhose sollen eine Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr von 1,2 g·kg⁻¹·d⁻¹ und bei starker Mangelernährung 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ erhalten.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2063 **Kommentar zu Empfehlungen 71 und 72**

2064 Für nicht-adipöse Patienten wird in Empfehlung 9 eine Gesamtenergiezufuhr von 30
2065 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen und in ihrer Höhe begründet. In den ESPEN Leitlinien wird eine
2066 Eiweißzufuhr von 1,2 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen, um Körperzusammensetzung und
2067 Eiweißstatus zu erhalten (1). Zu der dort referierten Literatur gibt es zwischenzeitlich
2068 keine neue Evidenz. Eine höhere Eiweißzufuhr von 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ wird empfohlen, um
2069 den Eiweißstatus bei mangelernährten Patienten mit dekompensierter LZ wieder zu
2070 verbessern (1). Eine Eiweißzufuhr in dieser Höhe ist sicher, insbesondere auch bei
2071 Patienten mit HE. In einer kontrollierten Studie an Patienten mit episodischer HE
2072 erwies sich ein Ernährungsregime mit 1,2 g·kg⁻¹·d⁻¹ Eiweiß als sicher; in der
2073 Kontrollgruppe zeigte die transiente Eiweißrestriktion während HE-Episoden keinen
2074 Vorteil (524). Die Sicherheit einer hohen Eiweißzufuhr wird durch eine
2075 Stoffwechselstudie bestätigt, in welcher der Verzehr einer proteinreichen Mahlzeit (1,0
2076 g·kg⁻¹·d⁻¹) bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht zu einer Entgleisung des
2077 Aminosäurenstoffwechsels oder einer HE führte (525). Durch Vermeidung einer
2078 katabolen Stoffwechsellage wirkt eine Ernährung mit ausreichender Eiweißzufuhr per
2079 se der Entstehung der HE entgegen (120, 219, 236, 466, 482, 524). Für die inzwischen
2080 sehr rare Subgruppe proteinintoleranter Patienten mit LZ kann durch orale
2081 Supplementierung mit verzweigtkettigen Aminosäuren eine ausreichende
2082 Stickstoffversorgung ohne erhöhtes HE-Risiko ermöglicht werden (526). Bei der
2083 Medikation mit Lactulose oder bei einer Anwendung einer faserreichen vegetarischen
2084 Ernährung sollte bedacht werden, dass es dabei zu einer Verschlechterung der
2085 Stickstoffbilanz durch höhere fäkale Stickstoffverluste kommen kann (527, 528).

2086 In der Interventionsstudie von Berzigotti et al (522) wurden Patienten mit LZ und BMI
2087 ≥ 26 kg·m⁻² instruiert, eine um 500-1000 kcal·d⁻¹ kalorienreduzierte Ernährung zu
2088 praktizieren mit einem Eiweißanteil von 25% unter Einhaltung einer Minimalzufuhr von
2089 0,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ bezogen auf ein anhand eines BMI von 25 kg·m⁻² errechnetes

2090 Idealgewicht. Vor elektiver Operation kann bei adipösen Patienten mit einer
 2091 chronischen Leberkrankheit die Ernährung mit einem kalorischen Ziel von 11-14
 2092 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (bezogen auf Istgewicht) bei BMI-Werten zwischen 30 und 50 kg·m⁻²
 2093 erfolgen. Bei BMI-Werten >50 kg·m⁻² wird das kalorische Ziel mit 22-25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹
 2094 bezogen auf Idealgewicht berechnet (vgl. Kommentar zu Empfehlungen 89 und 90).
 2095 Ebenfalls basierend auf dem Idealgewicht wird ein Proteinziel von 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ bzw.
 2096 ein Aminosäureziel von 1,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen (128). Bei Patienten mit LZ und
 2097 diabetischer Stoffwechsellage sollte gemäß der Empfehlungen der Deutschen
 2098 Diabetes Gesellschaft (DDG) für den Typ-2-Diabetes keine Kohlenhydrat-Restriktion
 2099 erfolgen, sondern gegebenenfalls eine medikamentöse antidiabetische Therapie
 2100 eingeleitet werden (529, 530).

2101

2102 **PICO: Welche Zielzufuhr an Mikronährstoffen sollte bei Patienten mit**
 2103 **Leberzirrhose verordnet werden, um die Morbidität und/oder Mortalität zu**
 2104 **senken?**

Empfehlung 73	
	Patienten mit Leberzirrhose sollten mit Einleitung der oralen Ernährungstherapie in einem pragmatischen Ansatz eine Zink- und Multivitamin supplementierung erhalten.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2105 **Kommentar**

2106 Diese pragmatische Empfehlung der ESPEN Leitlinien (1) kann auch im Lichte der
 2107 neueren Datenlage gegeben werden. In einer rezenten prospektiven Kohortenstudie
 2108 an 125 wegen dekompenzierter, überwiegend alkoholischer LZ hospitalisierter
 2109 Patienten fanden die Untersucher einen defizienten Mikronährstoffstatus mit Mangel
 2110 an Vitamin D bei 94,5%, Vitamin A bei 93,5%, Vitamin B₆ bei 60,8% und Zink bei 85,6%
 2111 sowie erhöhte Blutspiegel von Vitamin B₁₂ und Ferritin als Ausdruck des
 2112 hepatozellulären Schadens (531). Bei Patienten mit LZ besteht häufig und häufiger als
 2113 in der Allgemeinbevölkerung ein Vitamin D Mangel, der zudem mit einem LZ-
 2114 assoziierten inflammatorischen Status einhergeht (36, 532-536). In Kohortenstudien

2115 wurde eine Assoziation von Vitamin D Mangel und erhöhter Dekompensations- und
2116 Komplikationsrate sowie Mortalität beobachtet (535, 537-540). Kubesch et al. (535)
2117 geben einen cut-off von $8.5 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ für die Prädiktion einer Dekompensation an.
2118 Bezüglich der oralen Vitamin D Supplementierung zeigte eine Metaanalyse ein hohes
2119 Maß an Ungewissheit bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit (541); in sechs
2120 Studien hatten die Teilnehmer zu Beginn einen ausreichenden Vitamin D Status (≥ 20
2121 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$), während bei den Teilnehmern der übrigen neun Studien ein Vitamin D Mangel
2122 vorlag ($< 20 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Allerdings wurde gezeigt, dass Patienten mit einer oralen Vitamin
2123 D Supplementierung höhere mediane 25(OH)D Serumkonzentrationen als nicht-
2124 supplementierte Patienten aufweisen ($37 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ vs. $16 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) (535). Bei Patienten
2125 mit Osteopenie sollte eine Calcium- und Vitamin-D-Gabe gemäß einschlägiger
2126 Leitlinienempfehlung (542) erfolgen, wenngleich dies bei Patienten mit PBC nicht zu
2127 einer Verbesserung der Knochendichte führte; bei diesen Patientinnen war die
2128 Östrogengabe wirksamer (543-545).

2129 Thiaminreserven können schon nach 20 Tagen inadäquater Zufuhr erschöpft sein
2130 (237). Thiamin sollte deshalb allen mangelernährten Patienten mit LZ schon vor
2131 Einleitung einer Ernährungstherapie verabreicht werden (vgl. Empfehlung 34). Bei
2132 Patienten mit alkoholischer Leberkrankheit und unter chronischer Diuretikatherapie
2133 empfehlen die ESPEN Leitlinien eine präemptive Thiamingabe (237).

2134 Zink- und Selenmangel wurden bei Patienten mit sowohl alkoholischer als auch nicht-
2135 alkoholischer Lebererkrankung beobachtet (237, 546-550). Orale Zinksupplemente
2136 haben offenbar günstige Effekte auf den Stickstoffmetabolismus bei LZ; Verbesserung
2137 der Harnstoffproduktion (551), Senkung der Ammoniumspiegel (552, 553) wurden
2138 beschrieben. Trotz eindrucksvoller Kasuistiken (554, 555) sind die Ergebnisse
2139 kontrollierter Studien zur Therapie der HE mittels oraler Zinkgabe inkonsistent (552,
2140 556-558). Diese Unsicherheit konnten auch drei Metaanalysen von teils zweifelhafter
2141 Qualität nicht auflösen (559-561). Die Autoren einer rezenten Übersicht empfehlen die
2142 standardisierte Supplementierung von $50 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ elementaren Zinks bei einem
2143 Zinkspiegel im Serum von $50\text{-}70 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ oder bei dem klinischen Verdacht auf einen
2144 Zinkmangel und eine Supplementierung von $75 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ bei einem Zinkspiegel $< 50\text{-}70$
2145 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (562).

2146 Die Supplementierung von Zink und Vitamin A kann durch Verbesserung einer
 2147 Dysgeusie indirekt auch den Speisenzehr und damit den metabolischen Status
 2148 optimieren (563, 564).

2149

2150 2.4.2 Orale Ernährung

2151 **PICO: Welche Maßnahme einer oralen Ernährung sollte bei Patienten mit**
 2152 **Leberzirrhose gegenüber keiner Maßnahme erfolgen zur Verbesserung a.) des**
 2153 **Ernährungszustandes, b.) einer Sarkopenie, c.) der Leberfunktion, d.) der**
 2154 **portalen Hypertension und ihrer Komplikationen, e.) der Rate an Infektionen, f.)**
 2155 **der Lebensqualität, g.) des Überlebens?**

Empfehlung 74	
	Mangelernährte Patienten mit Leberzirrhose sollten eine Ernährungsberatung erhalten, um auf oralem Wege eine bedarfsdeckende Ernährung zu erzielen und damit Körperzusammensetzung, Muskelkraft, Leberfunktion sowie Infektions- und Komplikationsrate zu verbessern.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2156 Kommentar

2157 Die Ernährungsberatung ist eine wirksame Erstlinienmaßnahme (131, 565). Eine
 2158 Ernährungstherapie kann durch Steigerung der Energie- und Eiweißaufnahme die
 2159 Sterblichkeit senken (466, 566, 567). Nach erfolgreicher Behandlung der portalen
 2160 Hypertension mittels TIPS hat eine an den Empfehlungen der Leitlinien (568)
 2161 orientierte Ernährung das Potential zu einer Verbesserung von Körpergewicht und
 2162 Körperzusammensetzung (96, 569-575). Interventionsstudien zeigten bei Einsatz
 2163 einer eiweißreichen Ernährung eine Verbesserung von Armmuskelumfang,
 2164 Handgriffstärke und Serumalbumin (131, 468, 469, 576, 577). Eine Ernährung mit
 2165 höherem Anteil fermentierter Milchprodukte, Gemüse, Zerealien, Kaffee und Tee war
 2166 in der Untersuchung einer nordamerikanischen und einer türkischen Kohorte mit einer
 2167 höheren Diversität der Darmmikrobiota assoziiert, die sich ihrerseits als unabhängiger
 2168 Prädiktor einer niedrigeren 90-Tage Hospitalisierungsrate erwies (578).

Empfehlung 75

	Mangelernährten Patienten mit Leberzirrhose soll die Einnahme mehrerer Mahlzeiten einschließlich einer Spätmahlzeit empfohlen werden, um längere Zeiten der Nahrungskarenz mit ihren nachteiligen Folgen für den Eiweißstoffwechsel zu vermeiden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2170 Kommentar

2171 Patienten mit LZ haben nach nächtlicher Nahrungskarenz entleerte hepatische
2172 Glykogenspeicher und können daher auch nach kurzen Perioden ohne Ernährung eine
2173 Euglykämie nur mittels Glukoneogenese auf Kosten des Körpereiwweißbestands
2174 aufrechterhalten. Bei eingeschränkter Leberfunktion sind nicht-diabetische Patienten
2175 mit LZ daher durch Hypoglykämie gefährdet mit einer dann 5-fach erhöhten 30-Tage
2176 Mortalität (579). Zur optimalen Verwertung des Nahrungsproteins sollen Patienten mit
2177 LZ daher instruiert werden, eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit einzunehmen (110,
2178 580-582). Die Einnahme einer kohlenhydratreichen Spätmahlzeit (200 kcal) über 6
2179 Monate verbessert auch die VKAS/AAS Ratio und Ammoniumspiegel im Blut (583).

2180**Empfehlung 76**

	Mangelernährten Patienten mit LZ sollte nicht regelhaft eine kochsalzarme Diät empfohlen werden, da eine solche geschmacksarme Diät mit der Gefahr eines reduzierten Verzehrs und unzureichender Energie- und Eiweißzufuhr einhergeht.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2181 Kommentar

2182 Aus pathophysiologischen Gründen bietet sich eine kochsalzarme Diät an. In der
2183 klinischen Praxis lässt sich ihr potentieller Vorteil jedoch selten realisieren, weil sie
2184 aufgrund ihrer Geschmacksarmut einen schlechten Verzehr mit einer geringeren

2185 Energie- und Eiweißzufuhr zur Folge hat, wenn dies nicht durch andere Maßnahmen
2186 kompensiert werden kann (584-586).

2187

Empfehlung 77	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose können eine vegetarische Ernährung oder Probiotika zur Therapie der hepatischen Enzephalopathie aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2188 **Kommentar**

2189 Zum Konzept einer Ernährungstherapie der HE mit auf pflanzlichem Eiweiß basierten
2190 Diäten (587, 588) liegen keine Daten aus adäquat kontrollierten Studien mit
2191 ausreichender Fallzahl sowie isonitrogenen und isokalorischen Ernährungsregimen
2192 vor (589-593). Eine unkontrollierte Studie berichtet von einer Besserung der
2193 manifesten HE unter einer Ernährung mit vegetabilem Eiweiß (594). Bei Patienten mit
2194 minimaler HE zeigte sich ein Vorteil für eine Ernährungstherapie mit pflanzlichem
2195 Eiweiß gegenüber keiner Ernährungstherapie in der Kontrollgruppe (595). Bei der
2196 Anwendung einer faserreichen vegetarischen Ernährung sollte bedacht werden, dass
2197 es dabei zu einer Verschlechterung der Stickstoffbilanz durch höhere fäkale
2198 Stickstoffverluste kommen kann (527, 528). Auch die Autoren der aktuellen EASL-
2199 Leitlinie sehen keinen gesicherten Vorteil für pflanzliches gegenüber tierischem
2200 Protein in der Therapie der HE (596).

2201 In einer Studie wurde gezeigt, dass die orale Supplementierung mit einem
2202 fermentierbaren Faserpräparat genauso wirksam in der Behandlung der minimalen HE
2203 war wie die Kombination dieses Präparats mit einer Probiotikakombination (597). Die
2204 Ergebnisse zum Einsatz von Probiotika zur Behandlung der HE sind widersprüchlich.
2205 Einzelstudien und eine Metaanalyse mit fehlender Wirksamkeit (598, 599) stehen
2206 solchen mit Wirksamkeitsnachweis gegenüber. Die Autoren einer neueren
2207 Metaanalyse finden einen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo oder keiner
2208 Behandlung im Zahlenverbundtest, einer minimalen HE und fehlender
2209 Progression einer manifesten HE (600). Demgegenüber konstatiert die neuere

2210 Cochrane Analyse (601), dass bei den 24 ausgewerteten Studien ein hohes Risiko
 2211 systematischer und Zufallsfehler vorliegen und deshalb nur bilanziert werden kann,
 2212 dass Probiotika gegenüber keiner Behandlung oder der Behandlung mit Lactulose
 2213 vielleicht einen Vorteil haben können.

2214

2215 **PICO: Sollten orale Supplemente (verzweigtkettige Aminosäuren, andere) bei**
 2216 **Patienten mit Leberzirrhose gegenüber keiner Maßnahme eingesetzt werden zur**
 2217 **Verbesserung a.) des Ernährungszustandes, b.) einer Sarkopenie, c.) der**
 2218 **Leberfunktion, d) der portalen Hypertension und ihrer Komplikationen, e.) der**
 2219 **Rate an Infektionen, f.) der Lebensqualität, g.) des Überlebens?**

Empfehlung 78	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose können verzweigtkettige Aminosäuren ($0,25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) als orales Supplement eingesetzt werden, um die Progressionsrate der Zirrhose zu senken und die Lebensqualität zu verbessern, eine minimale hepatische Enzephalopathie zu verbessern, oder bei eiweißintoleranten Patienten eine ausreichende Stickstoffversorgung ohne erhöhtes Enzephalopathierisiko zu ermöglichen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2220 **Kommentar**

2221 Trotz der im Folgenden dargelegten Evidenz wird lediglich eine sehr schwache
 2222 Empfehlung gegeben, da die Kosten für eine VKAS-Supplementierung in den meisten
 2223 Gesundheitssystemen nicht erstattet werden, so dass orale VKAS-Präparate in
 2224 Deutschland und vielen Ländern vom Markt genommen wurden.

2225 Bei Patienten mit kompensierter LZ kann die orale VKAS-Gabe ($0,2-0,25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$
 2226 über 6-24 Monate) das Fortschreiten der Zirrhose, die Anzahl neuer HE-Episoden und
 2227 das ereignisfreie Überleben verbessern (602-606). Insbesondere für die sehr kleine
 2228 Subgruppe der proteinintoleranten Patienten mit HE erlaubt die VKAS-
 2229 Supplementierung eine ausreichende Stickstoffversorgung ohne erhöhtes HE-Risiko

2230 (526). In randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich die VKAS-Supplementierung
2231 wirksam in der Behandlung geringgradiger bzw. minimaler HE (607-610). In der 12-
2232 monatigen spanischen Interventionsstudie fand sich auch eine Verbesserung der
2233 Sarkopenie, jedoch kein Vorteil in der Rezidivprophylaxe einer klinisch manifesten HE
2234 (610). In einer retrospektiven Analyse war die VKAS-Supplementierung mit einem
2235 besseren Überleben der Patienten mit LZ und Sarkopenie assoziiert, nicht aber der
2236 Patienten ohne Sarkopenie (611). In einer Reihe von kleineren, oft unkontrollierten
2237 Studien wurden positive Effekte einer oralen VKAS-Supplementierung bezüglich
2238 Muskelkraft und körperlicher Leistungsfähigkeit beobachtet. Zwei aktuelle
2239 Metaanalysen adressieren die Wirksamkeit einer oralen VKAS-Supplementierung auf
2240 andere Aspekte als die Behandlung der HE bei Patienten mit LZ. Sie kommen zu dem
2241 Ergebnis, dass die orale VKAS-Gabe Muskelmasse, Serumalbumin und nicht-HE
2242 Komplikationsrate verbessern, nicht aber Handgriffstärke oder Sterblichkeit (612, 613).
2243 Laut Cochrane-Analysen haben VKAS einen vorteilhaften Effekt auf die
2244 Enzephalopathie (614), allerdings bestehen ungelöste Fragen zur Methodologie der
2245 untersuchten Studien (615, 616).

2246

2247 2.4.3 Medizinische Ernährung

2248 ***PICO: Sollten orale bilanzierte Diäten bei Patienten mit Leberzirrhose gegenüber***
2249 ***keiner Maßnahme eingesetzt werden zur Verbesserung a.) des***
2250 ***Ernährungszustandes, b.) einer Sarkopenie, c.) der Leberfunktion, d.) der***
2251 ***portalen Hypertension und ihrer Komplikationen, e.) der Rate an Infektionen, f.)***
2252 ***der Lebensqualität, g.) des Überlebens?***

Empfehlung 79

	Bei Patienten mit Leberzirrhose, die ihren Bedarf nicht allein mit oraler Kost decken können, sollten orale Nahrungssupplemente (ONS) eingesetzt werden, um ihren Proteinstatus und ihre Muskelkraft zu verbessern. Die Patienten sollten angeleitet werden, die ONS nach 20:00 h einzunehmen, um deren Wirkungsgrad bezüglich des Eiweißstoffwechsels zu erhöhen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2253 Kommentar

2254 Für Patienten, die mit einer normalen Kost keine bedarfsdeckende Ernährung
 2255 erreichen, eröffnen Standard-ONS die Möglichkeit, diese Lücke in der Energie- und
 2256 Eiweißversorgung zu schließen (89, 131, 272, 467, 577). Daten einer Registerstudie
 2257 zeigen, dass der Krankheitsverlauf umso besser ist je höher die Adhärenz an die
 2258 verordnete ONS-Therapie ist (617). Nach erfolgreicher endoskopischer
 2259 Varizentherapie ist eine frühe (1-4h nach Endoskopie) orale Ernährung mit flüssiger
 2260 Kost sicher und praktikabel (618-620). Wie zu Empfehlung 76 ausgeführt, sollte jede
 2261 Möglichkeit genutzt werden, bei Patienten mit LZ längere (<12 h) Perioden ohne
 2262 Ernährung zu vermeiden. In einer prospektiven kontrollierten Studie zeigte es sich von
 2263 Vorteil, wenn Patienten mit LZ ONS erst spät am Abend und auch in der Nacht
 2264 einnehmen, weil diese Applikation den Eiweißstatus effektiver verbessert als die ONS-
 2265 Einnahme tagsüber (130).
 2266

Empfehlung 80	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatischer Enzephalopathie, die ihren Bedarf nicht allein mit oraler Kost decken können, können orale Nahrungssupplemente (ONS) mit einem erhöhten Gehalt an verzweigtkettigen Aminosäuren eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2267 Kommentar

2268 Zu ONS gibt es keine vergleichenden Studiendaten für VKAS-angereicherte und
 2269 Standardnahrungen. Unter Experten besteht ein Konsens, dass VKAS-angereicherte
 2270 Trink- oder Sondennahrungen für die Ernährungstherapie von Patienten mit stabiler
 2271 LZ ohne HE nicht erforderlich sind. VKAS-angereicherte Nahrungen wurden aber in
 2272 den Studien verwendet, die bei mangelernährten Patienten mit ALD oder LZ einen
 2273 Überlebensvorteil zeigten (216, 217, 466, 611). Wenn Patienten unter der Behandlung
 2274 mit ONS eine HE entwickeln, kann auf eine mit VKAS-angereicherte Flüssignahrung
 2275 umgestellt werden (621).

2276 Zur Wirksamkeit des Leuzin-Metaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB) bei
 2277 Patienten mit LZ liegen widersprüchliche Ergebnisse aus ersten Studien an kleinen
 2278 Fallzahlen vor (622, 623). Die Ergebnisse weiterer kontrollierter Studien mit
 2279 aussagekräftigen Fallzahlen bleiben abzuwarten, wie auch für Patienten nach LT (vgl.
 2280 Empfehlung 103 und zugehörigen Kommentar).

2281

2282 **PICO: Sollte die enterale Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose, gegenüber**
 2283 **keiner Maßnahme eingesetzt werden zur Verbesserung a.) des**
 2284 **Ernährungszustandes, (b.) einer Sarkopenie, c.) der Leberfunktion, d.) der**
 2285 **portalen Hypertension und ihrer Komplikationen, e.) der Rate an Infektionen, f.)**
 2286 **der Lebensqualität, g.) des Überlebens?**

Empfehlung 81	
	Bei Patienten mit Leberzirrhose, die ihren Bedarf auf oralem Wege nicht decken können, soll die enterale Sondenernährung eingesetzt werden, um Leberfunktion und Überleben ohne erhöhtes Enzephalopathierisiko zu verbessern.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2287 **Kommentar**

2288 Im klinischen Alltag bleibt der geringe Nahrungsverzehr von Patienten mit
 2289 fortgeschrittener LZ oft unbemerkt und so wird der therapeutische Nutzen einer
 2290 rechtzeitigen enteralen Sondenernährung verpasst (219, 281, 466). Infolge

2291 Somnolenz und Abgeschlagenheit reicht auch bei Patienten ohne oder mit nur milder
 2292 HE der spontane Nahrungsverzehr nicht aus, um den Bedarf zu decken (219, 281,
 2293 624). Für diese Patienten ist die enterale Ernährung über eine nasogastrale Sonde
 2294 unter Verwendung einer Standardnahrung zu empfehlen. Es konnte gezeigt werden,
 2295 dass die enterale Sondenernährung Leberfunktion, Enzephalopathie und Überleben
 2296 verbessern kann ohne ein ungebührliches Blutungsrisiko aus Ösophagusvarizen (219,
 2297 235, 465, 466, 625-627). In der klinischen Praxis stellt die schlechte Toleranz der nasal
 2298 eingeführten Sonden ein häufiges Problem dar (628).

2299 Wie zu Empfehlung 72 ausgeführt, ist auch eine HE keine Kontraindikation gegen eine
 2300 ausreichende Eiweißzufuhr. In einer vergleichenden Studie fand sich kein Unterschied
 2301 zwischen nasogastraler oder nasojejunaler Sondenlage hinsichtlich Effektivität und
 2302 Komplikationsrate (629). Bei höhergradiger HE oder unkooperativen Patienten sollte
 2303 das Aspirationsrisiko und ggf. eine parenterale Ernährung in Betracht gezogen
 2304 werden. Bei Patienten mit dekompensierter LZ ist die Anlage einer PEG durch die
 2305 Risiken infolge von Aszites, Koagulopathie und porto-systemischen Kollateralgefäßen
 2306 belastet und wird deshalb nicht empfohlen (1).

2307

Empfehlung 82	
	Für die enterale Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose sollten Standardnahrungen verwendet werden; bei hepatischer Enzephalopathie können Nahrungen mit einem erhöhten Gehalt an verzweigtkettigen Aminosäuren eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2308 **Kommentar**

2309 Für enterale Sondennahrungen gibt es keine vergleichenden Studiendaten für VKAS-
 2310 angereicherte und Standardnahrungen. Unter Experten besteht ein Konsens, dass
 2311 VKAS-angereicherte Sondennahrungen für die Ernährungstherapie von Patienten mit
 2312 stabiler LZ ohne HE nicht erforderlich sind. Allerdings wurden VKAS-angereicherte
 2313 Nahrungen in Studien verwendet, die bei Patienten mit LZ einen Überlebensvorteil
 2314 bzw. eine Besserung der HE zeigten (281, 466). Es erscheint daher begründet, bei

2315 Patienten mit dekompensierter LZ und HE mit VKAS-angereicherte Nahrungen
2316 einzusetzen (621).

2317

2318 **PICO: Sollte die parenterale Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose**
2319 **gegenüber keiner Maßnahme eingesetzt werden zur Verbesserung a.) des**
2320 **Ernährungszustandes, b.) einer Sarkopenie, c.) der Leberfunktion, d.) der**
2321 **portalen Hypertension und ihrer Komplikationen, e.) der Rate an Infektionen, f.)**
2322 **der Lebensqualität, g.) des Überlebens?**

Empfehlung 83

	Bei Patienten mit Leberzirrhose, die ihren Bedarf auf oralem und/oder enteralem Wege nicht decken können, soll die parenterale Ernährung eingesetzt werden, um eine Verschlechterung von Sarkopenie und Eiweißstatus zu vermeiden. Insbesondere sollte ein ernährungsfreies Intervall von mehr als 12 h vermieden werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2323 **Kommentar**

2324 Die PE ist eine wertvolle Drittlinienmaßnahme und soll unverzüglich immer dann
2325 eingesetzt werden, wenn bei mangelernährten Patienten mit LZ die orale und/oder
2326 enterale Sondenernährung nicht zielführend zu praktizieren ist. Die PE sollte bei
2327 Patienten mit ungeschützten Atemwegen und eingeschränkten Schutzreflexen in
2328 Folge höhergradiger HE erwogen werden. Wenn Patienten mit LZ eine orale Karenz
2329 länger als 12 h einhalten müssen, sollte aus den zu Empfehlung 75 dargelegten
2330 Gründen eine hypokalorische periphervenöse PE oder intravenöse Glukoseinfusion
2331 als minimale metabolische Intervention erfolgen, um eine Verschlechterung des
2332 Proteinstatus zu vermeiden. Wenn die orale Karenz länger als 72 h erforderlich ist,
2333 sollte leitliniengemäß eine totale PE verabreicht werden (1).

2334

Empfehlung 84

	Zusammensetzung und Dosierung der parenteralen Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose orientiert sich weitgehend an der bei kritisch Kranken. Bei höhergradiger ($\geq$III°) hepatischer Enzephalopathie sollten Lösungen mit erhöhtem Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren eingesetzt werden, um eine raschere Besserung der Enzephalopathie zu erreichen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2335 Kommentar

2336 Die totale PE soll von Anbeginn an alle Makro- und Mikronährstoffe enthalten. Das
2337 kalorische Ziel von $25\text{-}30\text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ soll durch Verwendung von Glukose und Fett
2338 abgedeckt werden; empirische Daten sprechen für ein Verhältnis von 50-60%
2339 Glukoseenergie : 40-50% Fettenergie (287, 630-632). Intravenös verabreichtes Fett
2340 wird auch bei LZ normal verwertet (633, 634). Insbesondere bei stark eingeschränkter
2341 Leberfunktion sollte besonderes Augenmerk auf die Vermeidung einer Hypoglykämie
2342 gerichtet sein. Bei Patienten mit LZ und PE sollte das Glykämiemanagement gemäß
2343 der Leitlinien für kritisch Kranke erfolgen (128, 635). Von den Mikronährstoffen sollte
2344 Zink in der zweifachen Standarddosis ($2 \times 5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$) (1), alle übrigen Mikronährstoffe
2345 täglich in der für die totale PE empfohlenen Standarddosis infundiert werden (128).

2346 Bezüglich der Gabe von Aminosäuren gibt Empfehlung 72 eine Orientierung zur
2347 Dosierung. In der Zusammensetzung ist zwischen Standardlösungen und
2348 leberadaptierten Lösungen zu unterscheiden, die sich durch einen höheren Gehalt an
2349 VKAS (35-45%) und einen niedrigeren Gehalt an Tryptophan, schwefelhaltigen und
2350 aromatischen Aminosäuren auszeichnen. Diese leberadaptierten Lösungen wurden
2351 entwickelt, um die HE durch Korrektur der Aminosäurenimbilanz im Plasma von
2352 Patienten mit LZ zu behandeln (636-638). Ihre Wirksamkeit wurde in einer Reihe von
2353 RCT mit unterschiedlichen Dosierungen ($0.6\text{ to }1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) untersucht (630, 631,
2354 639-643). Metaanalysen dieser Studien zeigten eine Verbesserung der HE, aber
2355 keinen Vorteil für das Überleben (614, 644). Ein rezenter RCT mit nicht isonitrogenem
2356 und nicht isokalorischem Design erbrachte keinen Erkenntniszugewinn (645).
2357 Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit LZ die HE
2358 regelhaft durch schwere und lebensbedrohliche Komplikationen (Infektion, GI-Blutung,

2359 u.a.) ausgelöst wird, die wesentlich stärkere Determinanten des Überlebens sind als
 2360 die HE. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Modifikation des Ernährungsregimes
 2361 durch VKAS ohne Wirkung auf das Überleben blieb. Bei höhergradiger HE ($\geq$ III°) und
 2362 insbesondere bei Auslösung der HE-Episode durch eine gastrointestinale Blutung
 2363 sollte die Verwendung einer VKAS-angereicherten kompletten Aminosäurenlösung
 2364 erwogen werden, um die Aminosäurenimbalance auszugleichen. Aufgrund seines
 2365 geringen Gehalts an Isoleuzin ist Blut ein Eiweiß von geringer biologischer Wertigkeit,
 2366 das im Falle einer gastrointestinalen Blutung einen VKAS-Antagonismus begünstigt.
 2367 Dieser Antagonismus führt zu Hyperammoniämie und gestörter Eiweißsynthese und
 2368 kann durch die Infusion von Isoleuzin aufgehoben werden (479, 646, 647). Allerdings
 2369 sind keine reinen Isoleuzinpräparate zugelassen, so dass hier Aminosäurenlösungen
 2370 mit erhöhtem Anteil an VKAS, also auch Isoleuzin, eine praktikable Alternative bieten.

2371

2372 2.5 Lebertransplantation und andere Operationen

2373 2.5.1 Präoperatives Ernährungsmanagement

2374 **PICO: Welche Maßnahmen sollten erfolgen, um das ernährungsbedingte Risiko**
 2375 **für leberkranke Patienten vor elektiven Operationen zu ermitteln?**

Empfehlung 85	
	Vor elektiver Operation oder mit Listung zur Transplantation sollte bei Patienten mit einer chronischen Leberkrankheit das mit Mangelernährung oder (sarkopener) Adipositas assoziierte Risiko durch geeignete Maßnahmen evaluiert werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2376 Kommentar

2377 Mangelernährung geht bei Patienten mit LZ mit einer erhöhten postoperativen
 2378 Morbidität und Mortalität einher, insbesondere nach abdominalen Eingriffen (648,
 2379 649). Bezüglich der Instrumente zur Evaluierung der mit einer Mangelernährung
 2380 assoziierten Risiken sei auf die Empfehlungen 1 bis 7 verwiesen.

2381 Mehrere Studien haben gezeigt, dass mangelernährte LT-Kandidaten eine höhere
2382 Mortalität und Morbidität im Rahmen der Transplantation aufweisen (95, 650-658).
2383 Neben der Mangelernährung weisen LT-Kandidaten häufig eine Sarkopenie und
2384 Gebrechlichkeit (Frailty) auf. Beides geht mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und
2385 Mortalität sowohl vor als auch nach erfolgter LT einher (42-44, 50, 521, 611, 657, 659-
2386 666). In einer aktuellen multizentrischen Studie hatten Patienten auf der Warteliste mit
2387 einem hohen Frailty-Index (vgl. Kommentar zu Empfehlung 5) ein höheres Risiko für
2388 einen komplikativen Verlauf und vorzeitigen Tod nach der Transplantation als
2389 Patienten ohne Gebrechlichkeit (666). In einer prospektiven Studie zeigt sich bei LT-
2390 Kandidaten zwischen den BMI-Klassen zwar kein Unterschied in der
2391 Gebrechlichkeitsprävalenz, jedoch haben gebrechliche Patienten ein erhöhtes Risiko
2392 auf der Warteliste zu versterben; bei gleichzeitig bestehender Adipositas erhöht sich
2393 das Mortalitätsrisiko zusätzlich (667). Mangelernährung und Sarkopenie haben auch
2394 Einfluss auf die Krankenhauskosten. In zwei retrospektiven Arbeiten war die
2395 Mangelernährung im Rahmen der LT mit höheren Kosten verbunden und die
2396 Sarkopenie ging bei Patienten auf der Warteliste mit erhöhten ambulanten und
2397 stationären Kosten einher bis zum Zeitpunkt der Transplantation (658, 668).

2398 Nicht nur die Unterernährung ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$), sondern auch die Adipositas Grad III
2399 ($\text{BMI} > 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) geht für Patienten auf der Warteliste mit einer vermehrten Mortalität
2400 und Morbidität einher (19, 669-671). Offen ist allerdings, in welchem Ausmaß die
2401 prognostische Bedeutung des BMI erhalten bleibt (19) oder verschwindet (672), wenn
2402 für die Aszitesmenge adjustiert wird. Sowohl ein niedriger BMI ($< 16 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) als auch
2403 ein hoher BMI ($> 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) zeigten in einer retrospektiven Kohorte ein erhöhtes Risiko
2404 für infektiöse Komplikationen nach LT (673). Eine monozentrische retrospektive Studie
2405 aus dem Vereinigten Königreich untersuchte 2115 Transplantationen und dabei zeigte
2406 sich, dass ein niedriger BMI ($< 18.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) mit einem vermehrten Risiko für
2407 Thrombosen der A. hepatica einherging, das Risiko für biliäre Komplikationen aber mit
2408 Zunahme des BMI anstieg (674).

2409 Die MASH, die eng mit der Adipositas und dem metabolischen Syndrom assoziiert ist,
2410 hat in den letzten Jahren als Indikation zur Lebertransplantation weltweit zugenommen
2411 und zu einem wachsenden Anteil adipöser Patienten auf der Warteliste geführt (25,
2412 675-678) (vgl. Empfehlung 2). Bei Adipositas mit einem BMI $> 35\text{-}40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ sind mehr

2413 Komorbiditäten (z.B. Diabetes und Arterielle Hypertonie) zu finden und es besteht ein
 2414 höheres Risiko auf der Warteliste zu versterben oder von der Warteliste abgesetzt zu
 2415 werden (17, 19, 25, 671, 679, 680). Eine Analyse der Lebertransplantationen aus der
 2416 US-Datenbank seit der Einführung des MELD-Scores zeigt, dass sowohl ein
 2417 Empfänger-BMI $>35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ als auch eine Makrosteatose $\geq 30\%$ des Spenderorgans
 2418 das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach LT gleichermaßen erhöhen. Die Kombination
 2419 eines adipösen Empfängers und eines makrosteatotischen Organs erhöht das
 2420 Mortalitätsrisiko zusätzlich (681).

2421 In einer japanischen retrospektiven Kohorte wurde die Bedeutung der sarkopenen
 2422 Adipositas bei Patienten auf der Warteliste untersucht. Hier gingen die Sarkopenie
 2423 und die sarkopene Adipositas mit einer erhöhten Mortalität nach Leberlebendspende
 2424 einher (682). In einer weiteren retrospektiv analysierten Kohorte zeigte sich die
 2425 präoperative sarkopene Adipositas als ein unabhängiger Risikofaktor für ein
 2426 vermindertes rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Hemihepatektomie
 2427 wegen eines HCC (683). In der retrospektiven Untersuchung einer prospektiven
 2428 Datenbank wurde der prognostische Einfluss der mittels CT untersuchten Sarkopenie,
 2429 der Myosteatoses, der sarkopenen Adipositas und der viszeralen Adipositas
 2430 untersucht. Dabei zeigte sich die stärkste Assoziation zur Morbidität nach LT für die
 2431 Myosteatoses mit einer OR von 3,4 (684).

2432

2433 **PICO: Welche ernährungstherapeutischen Konzepte sollten bei Patienten mit**
 2434 **einer chronischen Leberkrankheit in der Vorbereitung auf eine elektive**
 2435 **Operation implementiert werden, um die perioperative Morbidität und/oder**
 2436 **Mortalität zu senken?**

Empfehlung 86	
	In der unmittelbar präoperativen Phase sollte bei Patienten mit Leberzirrhose entsprechend dem ERAS-Konzept verfahren werden, um unnötige Hungerperioden zu vermeiden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2437 **Kommentar**

2438 Bei Patienten mit LZ sind die hepatischen Glykogenspeicher reduziert, so dass längere
2439 Nüchtern- und Hungerphasen vermieden werden sollten, um eine Glukoneogenese
2440 aus dem Muskeleiweiß und damit einen Muskelabbau zu vermeiden (86, 130, 580,
2441 581).

2442 Unter dem ERAS-Konzept (Enhanced Recovery After Surgery) versteht man einen
2443 multimodalen, perioperativen Behandlungsansatz mit dem Ziel, die postoperativen
2444 Komplikationen zu senken und die Rekonvaleszenz der Patienten zu beschleunigen.
2445 Zu dem Behandlungsansatz zählen unter anderem eine multimodale präoperative
2446 Vorbereitung mit Ernährungsoptimierung, Rauchstopp, Alkoholreduktion,
2447 perioperativem Flüssigkeitsmanagement, Schmerzmanagement, frühzeitiger
2448 postoperativer Mobilisierung sowie einer frühzeitigen enteralen Ernährung (685). Das
2449 ERAS-Konzept zeigt auch in der hepatobiliären Chirurgie einen positiven Effekt auf die
2450 Morbidität und die Länge des Krankenhausaufenthalts (686-689). In Publikationen mit
2451 Leitliniencharakter, von der ERAS Society für die Leberchirurgie (685) und von 25
2452 europäischen Experten der ERAS Society (690), wird zur OP-Vorbereitung ein
2453 Mangelernährungsscreening und die Behandlung durch ein multidisziplinäres
2454 Ernährungsteam empfohlen und auf die noch unsichere Datenlage zur
2455 Bewegungstherapie vor der LT verwiesen. Eine orale Karenz für feste Speisen von 6
2456 h vor Anästhesie wird als ausreichend angesehen und es wird ein Kohlenhydrat-
2457 Loading am Abend vor der Operation sowie 2-4 h vor der Anästhesieeinleitung
2458 empfohlen, um die perioperative Insulinresistenz zu verbessern. Die
2459 Konsensuskonferenz der International Society for Liver Transplantation zur
2460 Implementierung des ERAS-Konzepts ist weniger explizit in ihren Empfehlungen
2461 (691). Hier wird die präoperative Identifizierung von Risikopatienten anhand von
2462 Karnofsky Performance Status, Liver Frailty Index, CT-gestützter Bestimmung der
2463 Muskelmasse oder der Spiro-Ergometrie empfohlen sowie Maßnahmen der
2464 Prähabilitation und eine präoperative Ernährungstherapie.

2465 In einem amerikanischen Expertenstatement zum Thema „Sarkopenie bei
2466 Lebertransplantation“ wird ein multidisziplinäres Assessment von Patienten mit LZ und
2467 Sarkopenie empfohlen. Dabei wird neben gezielter Substitution von Mangelzuständen
2468 eine Ernährungstherapie mit klar definierten Zielvorgaben für die
2469 Gesamtenergieaufnahme und die Eiweißaufnahme sowie eine regelmäßige

2470 körperliche Aktivität in Form von Ausdauer- und Krafttraining (wöchentlich 150-200
2471 min) empfohlen (692).

2472

Empfehlung 87	
	Vor elektiver Operation sollten Patienten mit Leberzirrhose entsprechend den Empfehlungen zur Ernährung bei Leberzirrhose ernährungsmedizinisch behandelt werden, um durch eine präoperative Ernährungstherapie den Eiweißstatus zu verbessern und das Morbiditätsrisiko zu senken.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2473 **Kommentar**

2474 Die meisten Patienten auf der Warteliste für eine LT weisen eine negative
2475 Energiebilanz aufgrund einer zu geringen Nahrungsaufnahme auf (693-696). Eine
2476 geringe Proteinzufuhr ($<0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) geht dabei mit einer erhöhten Mortalität auf der
2477 Warteliste einher (697). Bisher gibt es nur wenige kontrollierte Daten, die einen Effekt
2478 der Ernährungstherapie vor Transplantation außerhalb des ERAS-Konzepts zeigen. In
2479 einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie an 82 LT-Kandidaten war die
2480 Verabreichung von ONS (750 kcal, 20 g Eiweiß in 500 ml) mit einer Verbesserung von
2481 Muskelmasse und Handgriffstärke, nicht aber des Gesamtüberlebens verbunden
2482 (131). In einer Kohortenstudie konnte ein positiver Effekt eines
2483 Prähabilitationsprogramms mit einer gezielten Ernährungstherapie und kombiniertem
2484 Ausdauer- und Krafttraining bei Patienten mit hepatobiliären Malignomen vor
2485 chirurgischer Intervention im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe gezeigt
2486 werden. Durch die Prähabilitation konnte eine Verschlechterung des
2487 Ernährungszustands sowie der postoperative Krankenhausaufenthalt verkürzt werden
2488 (698).

2489

Empfehlung 88

	Ein metabolisch chirurgischer Eingriff kann bei ausgewählten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zur Risikominderung erwogen werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2490 Kommentar

2491 Adipositas erhöht bei Patienten mit LZ das Risiko für Dekompensation,
2492 Pfortaderthrombose, hepatozelluläres Karzinom und ein akut-auf-chronisches-
2493 Leberversagen, weshalb in den Best Practice Advice der AGA eine Gewichtsreduktion
2494 von $\geq 10\%$ als eine Maßnahme empfohlen wird, die aber im klinischen Alltag nicht
2495 immer erfolgreich und von nachhaltiger Wirksamkeit ist (437). Deshalb wird dort
2496 empfohlen, bei ausgewählten Patienten mit kompensierter LZ einen metabolisch
2497 chirurgischen Eingriff zu erwägen, um eine Risikominderung zu erreichen; dabei ist
2498 insbesondere das Vorliegen einer portalen Hypertension zu evaluieren (699). Gemäß
2499 der aktuellen deutschen Leitlinie zur Lebertransplantation kann bei Patienten auf der
2500 Warteliste mit einer Adipositas III° ($\text{BMI} > 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) die Durchführung eines
2501 bariatrischen Eingriffs erwogen werden (515). Durch eine bariatrische Operation kann
2502 bei LT-Kandidaten eine Verbesserung sowohl des metabolischen Syndroms als auch
2503 der Lebererkrankung erzielt werden. In einer retrospektiv in San Francisco (USA)
2504 untersuchten Patientenkohorte erhielten 32 LT-Kandidaten mit einer stabilen
2505 Lebererkrankung eine Sleeve-Gastrektomie, die neben einer signifikanten
2506 Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung der metabolischen Begleiterkrankungen
2507 führte und ohne leberbedingte Morbidität blieb (700).

2508

2509 **PICO: Welche Zielzufuhr an Energie und Eiweiß sollte bei Patienten mit einer**
2510 **chronischen Leberkrankheit in der Vorbereitung auf eine elektive Operation**
2511 **verordnet werden, um die perioperative Morbidität und/oder Mortalität zu**
2512 **senken?**

Empfehlung 89

	Bei nicht-adipösen Patienten mit Leberzirrhose sollte die Ernährung vor elektiver Operation mit einem kalorischen Ziel von 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ und einem Eiweißziel von 1,2-1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ erfolgen. Diese Zielbereiche decken die je nach Behandlungsziel, Erhalt oder Verbesserung des Ernährungsstatus, empfohlene Zufuhr ab.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2513

Empfehlung 90	
	Bei adipösen Patienten mit einer chronischen Leberkrankheit vor elektiver Operation sollte eine hypokalorische Ernährung mit hoher Proteinzufuhr erfolgen.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2514 **Kommentar zu Empfehlungen 89 und 90**

2515 Da keine Studiendaten vorliegen, in denen explizit die Bedarfe von Patienten mit
 2516 chronischer Leberkrankheit in der präoperativen Situation untersucht wurden,
 2517 erfolgen die Empfehlungen in Analogie zu den Empfehlungen für nicht-adipöse
 2518 Patienten mit LZ (vgl. Empfehlung 9, 71 und 72). Auch für adipöse Patienten mit einer
 2519 chronischen Leberkrankheit kann nicht auf Daten zurückgegriffen werden, die explizit
 2520 für die präoperative Situation erhoben wurden.

2521 Zur Orientierung können die Empfehlungen für das Kalorien- und Eiweißziel in der
 2522 Ernährung von Intensivpatienten mit Adipositas herangezogen werden (128). Dort
 2523 wird, bezogen auf das Idealgewicht, ein Kalorienziel von 60% des mittels indirekter
 2524 Kalorimetrie gemessenen Energieumsatzes empfohlen, alternativ 11-14 kcal·kg⁻¹·d⁻¹
 2525 (bezogen auf Ist-Gewicht) bei BMI-Werten zwischen 30 und 50 kg·m⁻². Bei BMI-Werten
 2526 >50 kg·m⁻² wird das kalorische Ziel mit 22-25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ bezogen auf Idealgewicht
 2527 berechnet. Ebenfalls basierend auf dem Idealgewicht wird ein Proteinziel von 1,5 g·kg⁻¹·
 2528 d⁻¹ bzw. ein Aminosäureziel von 1,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen (128).

2529

2530 **PICO: Welche Zusammensetzung der Makronährstoffe sollte in der**
 2531 **medizinischen Ernährungstherapie (ONS, EE, PE) leberkranker Patienten in der**
 2532 **Vorbereitung auf eine elektive Operation verordnet werden, um die perioperative**
 2533 **Morbidität und/oder Mortalität zu senken?**

Empfehlung 91	
	Bei Erwachsenen mit einer chronischen Lebererkrankung konnte kein Vorteil für eine spezielle Zusammensetzung der Makronährstoffe (verzweigtkettige Aminosäuren, Immunonutrition) einer medizinischen Ernährungstherapie vor elektiver Operation belegt werden. Daher sollten Standardnahrungen als Trinknahrung oder für die enterale Sondenernährung verordnet werden, beziehungsweise Standardmischungen für die parenterale Ernährung.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2534

Empfehlung 92	
	Bei leberkranken Kindern, die zur Transplantation gelistet sind, sollte eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) angereicherte Trink- oder Sondennahrung eingesetzt werden, um eine Verbesserung der Körperzellmasse zu erzielen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2535 **Kommentar zu Empfehlungen 91 und 92**

2536 Für den prä- bzw. perioperativen Einsatz eines immunmodulierenden ONS
 2537 („Immunonutrition“) konnte in zwei randomisierten kontrollierten Studien kein positiver
 2538 Effekt hinsichtlich der Verbesserung des präoperativen Ernährungsstatus oder des
 2539 postoperativen Outcomes sowohl bei LT als auch Leberresektion gezeigt werden (475,
 2540 701). In einer randomisiert-kontrollierten Studie konnte durch die Gabe von Probiotika
 2541 vom Zeitpunkt der Listung bis hin zur Transplantation die Zahl der postoperativen
 2542 Infektionen verringert werden; im Interventionsarm kam es zu einem schnelleren Abfall
 2543 der Transaminasen und des Bilirubins (702).

2544 Die Supplementierung von VKAS war in nicht-randomisierten Studien mit einer
 2545 Reduktion der postoperativen Infektionen bei transplantierten Patienten verbunden
 2546 (703, 704). In einer retrospektiven Datenanalyse ging die Gabe von VKAS mit einer
 2547 reduzierten postoperativen Bakteriämierate einher (705). In einem personalisierten
 2548 Ernährungsprotokoll wurde die Einnahme von VKAS im Rahmen eines ERAS-
 2549 Protokolls bei Patienten vor einer Leberresektion retrospektiv untersucht. Dabei zeigte
 2550 sich, dass die Implementierung dieser Ernährungsintervention mit einer weiteren
 2551 Verkürzung des Krankenhausaufenthalts im Vergleich zu einer historischen Kontrolle
 2552 einher ging (706). Bei pädiatrischen Patienten auf der Warteliste verbesserte sich
 2553 durch die Einnahme von VKAS angereicherter Trink- oder Sondennahrung die
 2554 Körperzellmasse (707).

2555

2556 **PICO: In welcher Weise sollte ein Organspender in der Vorbereitung auf die**
 2557 **Organspende ernährungstherapeutisch konditioniert werden, um die Struktur**
 2558 **und Funktion des Transplantats bestmöglich zu erhalten?**

Empfehlung 93	
	Zur metabolischen Konditionierung des Spenderorgans mittels eines spezifischen Ernährungsregimes mit dem Ziel der Minimierung des Ischämie-Reperfusionsschadens können keine Empfehlungen gegeben werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2559 **Kommentar**

2560 Daten aus Tierstudien zeigen, dass eine balancierte Ernährung von einem hirntoten
 2561 Organspender mit einer moderaten Menge an Kohlenhydraten, Fetten und
 2562 Aminosäuren mit einer verbesserten Organfunktion assoziiert ist (708). Ob die Gabe
 2563 von Arginin oder Glutamin zur Konditionierung des Spenderorgans mit einer Reduktion
 2564 des Ischämie-Reperfusionsschadens einhergeht, ist nicht bekannt.

2565

2566 2.5.2 Postoperatives Ernährungsmanagement

2567 **PICO: Welchen metabolischen Risiken sollte nach einer Transplantation wegen**
2568 **chronischer Leberkrankheit Rechnung getragen werden, um die perioperative**
2569 **Morbidität und/oder Mortalität zu senken?**

Empfehlung 94	
	Nach erfolgreicher Transplantation sollte der prolongierten und oft inkompletten metabolischen Restitution von Eiweißstatus und Sarkopenie Rechnung getragen werden durch eine frühe kombinierte ernährungs- und sportmedizinische Rehabilitation. Ziel ist eine zügige und nachhaltige Erholung des Eiweißstatus und der Muskelfunktion.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2570

Empfehlung 95	
	In der längerfristigen Behandlung von erfolgreich Transplantierten sollte dem Risiko der Entwicklung einer sarkopenen Adipositas und eines metabolischen Syndroms durch eine kombinierte ernährungs- und sportmedizinische Rehabilitation begegnet werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2571

2572 Kommentar zu Empfehlungen 94 und 95

2573 Als metabolische Folge des operativen Traumas im Rahmen der LT kommt es zu
2574 einem erheblichen Verlust an Gesamtkörpereiweiß, der bis zu 1 kg Eiweiß ausmachen
2575 kann. Dieser Verlust betrifft hauptsächlich die Skelettmuskultur und konnte auch in den
2576 12 Monaten nach LT nicht wieder aufgefüllt werden (121). Auf funktioneller Ebene ist
2577 die Glukoseaufnahme und -metabolisierung in der Skelettmuskulatur bei Patienten
2578 nach LT noch längerfristig beeinträchtigt (709). Eine weitere Studie zeigte, dass es
2579 nach LT zu einem Verlust an Körperzellmasse kommt, der auch 24 Monate nach LT

2580 noch nicht ausgeglichen ist bei gleichzeitig jedoch zunehmender Fettmasse (710).
2581 Transplantierte Patienten weisen häufig eine disproportionale Zunahme der Fettmasse
2582 bei gleichzeitig bestehender Sarkopenie auf und diese metabolische Dysfunktion sollte
2583 in der Rehabilitation berücksichtigt werden (97, 121, 710-712). Diese Konstellation der
2584 sarkopenen Adipositas stellt eine Herausforderung dar, der durch ein Physiotherapie
2585 und Ernährungsberatung integrierendes postoperatives Rehabilitationskonzept
2586 begegnet werden sollte, um die bereits vor LT existenten metabolischen Folgen der
2587 chronischen Lebererkrankung gezielt zu adressieren (97, 118, 656, 713-716). In einer
2588 monozentrischen retrospektiven Untersuchung zeigte die Mehrheit der Patienten eine
2589 Verbesserung der vorbestehenden Gebrechlichkeit in den ersten 12 Monaten nach LT,
2590 aber nur 2 von 5 Patienten erreichten eine Normalisierung hin zur „Belastbarkeit“ (Lai
2591 et al., 2018). Entsprechend empfehlen die europäischen und deutschen Leitlinien die
2592 Einbindung der Sporttherapie in das Behandlungskonzept für Lebertransplantierte
2593 (515, 717).

2594 Langzeitüberlebende nach LT haben ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von
2595 Übergewicht, Adipositas, metabolischem Syndrom sowie den damit einhergehenden
2596 Komorbiditäten (718-723). In der post-hoc Analyse einer niederländischen
2597 Kohortenstudie mit einem medianen Follow-Up von 12,3 Jahren hatten Patienten, die
2598 12 Monate nach LT adipös waren, ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko wie
2599 normalgewichtige (23). In der prospektiven Schweizer Kohorte hatten 21% der
2600 transplantierten Patienten eine neu aufgetretene Adipositas innerhalb der 6-jährigen
2601 mittleren Nachbeobachtungszeit und bei 1/3 der Patienten kam es zu einem
2602 kardiovaskulären Ereignis. Dabei hatten Patienten mit einer neu aufgetretenen
2603 Adipositas ein fast dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (724).

2604 Eine Analyse des US-Transplantationsregisters mit Methoden des „Maschinellen
2605 Lernens“ zeigte an Daten von 61677 transplantierten Patienten, dass höheres Alter,
2606 männliches Geschlecht, BMI des Empfängers und eine Sirolimus-basierte
2607 Immunsuppression unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines neuen
2608 Diabetes mellitus waren. Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus war in dieser Kohorte
2609 mit einem schlechteren 10-Jahresüberleben verbunden im Vergleich zu Patienten
2610 ohne Diabetes mellitus (725). Aufgrund der steigenden Prävalenz der MASH-
2611 Patienten auf der Warteliste muss auch mit einer Zunahme an metabolischen
2612 Komplikationen in der Transplantationsnachsorge gerechnet werden.

2613

2614 **PICO: Welche ernährungstherapeutischen Konzepte sollten nach**
2615 **Lebertransplantation oder anderen Operationen bei Patienten mit chronischen**
2616 **Leberkrankheiten implementiert werden, um die perioperative Morbidität**
2617 **und/oder Mortalität zu senken?**

Empfehlung 96	
	Eine orale Ernährung mit leichter Vollkost und/oder Trinknahrung oder eine enterale Sondenernährung sollte innerhalb von 12-24 h nach erfolgreicher Transplantation begonnen werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2618

Empfehlung 97	
	Nach Lebertransplantation sollte die frühe enterale Sondenernährung wie bei anderen chirurgischen Patienten über eine nasogastrale bzw. nasojejunale Ernährungssonde erfolgen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2619 **Kommentar zu Empfehlungen 96 und 97**

2620 Der positive Effekt einer frühzeitigen Ernährung nach LT wurde in unterschiedlichen
2621 Studien gezeigt. Der frühe Beginn einer enteralen Ernährung innerhalb von 12 h nach
2622 LT ist mit einer niedrigeren Infektionsrate insbesondere für virale Infektionen sowie
2623 einer besseren Stickstoffbilanz assoziiert (726). Bei dem direkten Vergleich zwischen
2624 früher EE und PE sind beide gleichermaßen effektiv hinsichtlich der Erhaltung des
2625 Ernährungszustandes; unter EE lagen Komplikationsrate und Kosten niedriger (727).
2626 Unter postoperativer PE konnten im Vergleich zur alleinigen Flüssigkeitstherapie die
2627 Beatmungszeit und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduziert werden
2628 (728). Eine EE über Jejunostomie war mit einer verbesserten 7-tägigen Stickstoffbilanz
2629 assoziiert im Vergleich zu einer sequentiellen PE/EE (729).

2630 Für die frühe Ernährung wurden bei lebertransplantierten Patienten proteinhaltige
2631 Nährlösungen mit und ohne Prä- und Probiotika verwendet (726, 727, 730-734) oder
2632 peptidbasierte Nährlösungen (735, 736). Die Nährlösungen wurden über nasogastrale,
2633 nasojejunale oder FKJ-Sonden appliziert (726, 727, 731-733, 735, 736).

2634

Empfehlung 98	
	Nach anderen elektiven Operationen sollen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entsprechend dem ERAS-Protokoll behandelt werden.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2635 **Kommentar**

2636 In einer prospektiven Kohortenstudie war die Anwendung des ERAS-Protokolls in der
2637 minimal-invasiven Leberchirurgie mit einer Reduktion der Komplikationsrate von
2638 17.6% auf 7.6% verbunden (737). In Publikationen mit Leitliniencharakter, von der
2639 ERAS Society für die Leberchirurgie (685) und von 25 europäischen Experten der
2640 ERAS Society (690) wird eine frühzeitige orale Nahrungszufuhr und eine frühzeitige
2641 Mobilisation nach der Operation empfohlen.

2642

Empfehlung 99	
	Wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich ist, sollen leberkranke Patienten postoperativ parenteral ernährt werden, um niedrigere Komplikationsraten sowie kürzere Behandlungszeiten am Beatmungsgerät oder auf der Intensivstation zu erzielen.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2643 **Kommentar**

2644 Nach abdominalen Operationen haben parenteral ernährte Patienten mit LZ eine
2645 niedrigere Infektionsrate und weniger Komplikationen als Patienten, die allein eine
2646 elektrolythaltige Infusionstherapie erhalten (729, 738). Bei Patienten mit LZ, die sich
2647 einer Leberteilresektion, Ösophagustranssektion oder Splenektomie unterziehen

mussten oder die einen splenorenenalen Shunt erhielten, war die HE-Rate nicht erhöht, wenn eine konventionelle Aminosäurenlösung ($50 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$) statt einer mit VKAS-angereicherte Aminosäurenlösung ($40 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$) für die postoperative PE verwendet wurde (739). Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen einer Standard- und einer VKAS-angereicherten Aminosäurenlösung nach LT beobachtet werden (728). Tang und Kollegen berichteten über eine verbesserte Immunfunktion und eine erhaltene Integrität der Darmschleimhaut bei Patienten mit LZ, wenn der PE Glutamin und menschliches Wachstumshormon (hGH) zugesetzt wurde (740).

2656

PICO: Welche Zielzufuhr an Energie und Eiweiß sollte nach Lebertransplantation oder anderen Operation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit verordnet werden, um die perioperative Morbidität und/oder Mortalität zu senken?

Empfehlung 100	
	Nach der akuten postoperativen Phase sollte ein kalorisches Ziel von $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ und ein Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr von $1,2\text{-}1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ erreicht werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

Kommentar

Bezüglich Energieumsatz und kalorischem Ziel für Patienten nach LT oder Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach anderen Operationen sei auf Empfehlung 9 und den dazugehörigen Kommentar verwiesen.

Postoperativ kommt es zu einem erheblichen Stickstoffverlust und Patienten bleiben für einen längeren Zeitraum in einer negativen Stickstoffbilanz (121, 123, 475). Die Patienten haben in dieser Phase einen höheren Eiweißbedarf, so dass Aufnahmen von $1,2\text{-}1,5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ beschrieben sind (123, 728).

2668

PICO: Sollten spezielle Inhaltsstoffe wie Probiotika oder verzweigtkettige Aminosäuren (VKAS) in der Ernährung nach Lebertransplantation oder anderen

2671 **Operation bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten eingesetzt werden,**
2672 **um die perioperative Morbidität und/oder Mortalität zu senken?**

Empfehlung 101	
	Nach der Transplantation sollte Trink- oder Sondennahrung zusammen mit in Studien bewährten Probiotika eingesetzt werden, um die Infektionsrate zu senken.
Neu, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2673 **Kommentar**

2674 Die perioperative Gabe von Prä- und Probiotika (Lactobacillus spp. Und andere
2675 milchsäurebildende Bakterien) war mit einer Reduktion der Infektkomplikationen
2676 assoziiert im Vergleich zur alleinigen Gabe von Präbiotika in Form von Ballaststoffen
2677 (731). In einer aktuellen Metaanalyse wurden insgesamt sechs Studien (fünf
2678 randomisiert-kontrollierte Studien und eine retrospektive Studie) analysiert, die alle
2679 den Effekt einer Gabe von Prä- und unterschiedlichen Probiotika im Rahmen der LT
2680 untersuchten. In diesen Studien kamen Probiotika zum Einsatz, die verschiedene
2681 Spezies der Bakterienfamilien Lactobacillaceae, Leuconostocaceae und
2682 Bifidobacteriaceae enthielten (z.B. *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc*
2683 *mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*., *Lactobacillus casei*,
2684 *Lactobacillus galactooligosaccharides*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus*
2685 *rhamnosus*, *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium lactis*. *Bifidobacterium breve* und
2686 *Bifidobacterium bifidum*). Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Reduktion der
2687 Gesamtinfektionsrate und auch der Rate an Harnwegsinfektionen durch die
2688 Intervention. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Effekt auf die Verkürzung des
2689 Krankenhausaufenthalts sowie eine Reduktion der Dauer der Antibiotikagabe (741).
2690

Empfehlung 102

	Bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit, die postoperativ unter einer enteralen Sondenernährung eine Enzephalopathie entwickeln, kann eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) angereicherte Sondennahrung eingesetzt werden.
Modifiziert, Stand 2023	Starker Konsens, 100% Zustimmung

2691 Kommentar

2692 Die Gabe von VKAS bei Patienten mit LZ wurde in einer aktuellen Metaanalyse
2693 untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich die orale/enterale Gabe von VKAS im
2694 Vergleich zu einer isonitrogenen Kontrolle günstig auf eine HE bei Patienten mit
2695 Leberzirrhose auswirkt (742).

2696 Erste Pilotstudien an 22 (721) bzw. 33 (743) Patienten nach LT haben den Effekt einer
2697 postoperativen Gabe des Leuzinmetaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB) auf die
2698 Muskelmasse und Muskelfunktion untersucht und dabei positive Effekte sowohl auf
2699 die Muskelmasse als auch die Muskelkraft gesehen. In einer Studie erhielten die
2700 Patienten der HMB-Gruppe allerdings neben 3 g HMB zusätzlich 14 g Arginin und 14
2701 g Glutamin täglich (743). Die Ergebnisse weiterer adäquat kontrollierter Studien mit
2702 aussagekräftigen Fallzahlen bleiben abzuwarten, wie auch für Patienten mit LZ (vgl.
2703 Empfehlung 80) und zugehörigen Kommentar).

2704

2705 Forschungsfragen

- 2706 1. Kann bei zur Transplantation gelisteten mangelernährten Patienten mit
2707 Leberzirrhose ein präoperatives metabolisches Management mittels
2708 Ernährungstherapie $\pm$ Sporttherapie im Vergleich zu keiner Intervention das
2709 klinische Outcome (Delisting wegen Verbesserung der LZ, Delisting wegen
2710 Verschlechterung der LZ oder Tod auf der Warteliste, perioperative
2711 Komplikationen, 12-Monate Überleben nach LT) verbessern?
- 2712 2. Kann ein strukturiertes metabolisches Management mit Ernährungstherapie
2713 und Sportherapie über 12 Monate nach LT im Vergleich zu lokalem standard
2714 of care die Rehabilitationsergebnisse nach 12, 24 und 60 Monaten

- 2715 (Körperzusammensetzung, VO₂peak, Liver Frailty Index, Erwerbstätigkeit,
2716 QOL, Komorbidität, Mortalität) verbessern?
- 2717 3. Kann bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis mit oder ohne
2718 Steroidtherapie (nach Lille-Algorithmus) ein metabolisches Management mit
2719 mindestens vierwöchiger Ernährungstherapie im Vergleich zu lokalem
2720 standard of care das klinische Outcome (LOS, Mortalität, Komplikationsraten,
2721 MELD, CPT-Score) verbessern?
- 2722 4. Kann bei Patienten mit moderater Alkoholhepatitis ein metabolisches
2723 Management mit mindestens vierwöchiger Ernährungstherapie im Vergleich
2724 zu lokalem standard of care das klinische Outcome (LOS, Mortalität,
2725 Komplikationsraten, MELD, CPT-Score) verbessern?
- 2726 5. Kann bei adipösen Patienten mit Leberzirrhose eine Gewichtsreduktion ±
2727 Sporttherapie im Vergleich zu keiner Lebensstilintervention das klinische
2728 Outcome (Mortalität, Dekompensation, Verlauf von MELD und CPT-Score,
2729 Leistung zur LT, Liver Frailty Index, Muskelmasse) nach 12 Monaten
2730 verbessern?
- 2731 6. Kann bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung
2732 (stratifiziert nach Ätiologie (ALD, MASLD, andere nicht-hereditäre) eine
2733 Substitution von Mikronährstoffen im Vergleich zu lokalem standard of care
2734 den Krankheitsverlauf verbessern?

2735

2736 **Danksagung**

2737 Wir danken Frau Anna Schweinlin, M.Sc., und Frau Lena Wehle, M.Sc., vom DGEM-
2738 Leitliniensekretariat für für Ihre engagierte und unermüdliche Unterstützung bei der
2739 Erarbeitung dieser umfangreichen Leitlinie.

2740

2741

2742

- 2743 1. **Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN**
2744 **guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019;38(2):485-521.**

- 2745 2. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al.
2746 Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice
2747 Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*.
2748 2021;74(3):1611-44.
- 2749 3. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al.
2750 The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis:
2751 International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism
2752 Consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-36.
- 2753 4. Arora S, Mattina C, Catherine M, O'Sullivan N, McGeeney L, Nina C, et al. PMO-
2754 040 The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in
2755 patients with chronic liver disease. *Gut*. 2012;61:A90 - A.
- 2756 5. Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a
2757 Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver
2758 Cirrhosis. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(5):683-9.
- 2759 6. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The
2760 Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of
2761 Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*.
2762 2016;61(6):1735-43.
- 2763 7. Georgiou A, Papatheodoridis GV, Alexopoulou A, Deutsch M,
2764 Vlachogiannakos I, Ioannidou P, et al. Evaluation of the effectiveness of eight
2765 screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS
2766 study. *Br J Nutr*. 2019;122(12):1368-76.
- 2767 8. Boulhosa R, Lourenço RP, Côrtes DM, Oliveira LPM, Lyra AC, de Jesus RP.
2768 Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with
2769 advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional
2770 screening tools. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(6):862-8.
- 2771 9. Traub J, Bergheim I, Horvath A, Stadlbauer V. Validation of Malnutrition
2772 Screening Tools in Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(5).
- 2773 10. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-
2774 Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk
2775 outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening
2776 2002. *Br J Nutr*. 2020;124(12):1293-302.
- 2777 11. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, Röhl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al.
2778 Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).
2779 *Clin Nutr*. 2015;34(6):1122-7.
- 2780 12. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al.
2781 Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European
2782 Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019;71(2):313-22.
- 2783 13. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-
2784 related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term
2785 treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009;137(2):549-57.

- 2786 14. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et
2787 al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients
2788 with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):555-61.
- 2789 15. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al.
2790 Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among
2791 adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*.
2792 2015;148(3):547-55.
- 2793 16. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al.
2794 OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2019;19 Suppl
2795 2:184-283.
- 2796 17. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J, Brandman D. Weighing the risks: Morbid
2797 obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver
2798 transplant waiting list. *Liver International*. 2018;38(3):553-63.
- 2799 18. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al.
2800 Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-
2801 center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl*.
2802 2013;19(5):551-62.
- 2803 19. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Jr., Reyes JD, et al.
2804 Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*.
2805 2009;15(8):968-77.
- 2806 20. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G, Englesbe MJ, Punch JD, Wolfe RA, et al. Effect
2807 of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl*.
2808 2007;13(12):1678-83.
- 2809 21. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient
2810 survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):164-
2811 70.
- 2812 22. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr., Fallon M. Evaluation for liver
2813 transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for
2814 the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation.
2815 *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
- 2816 23. van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van den Berg AP, et
2817 al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation.
2818 *Metabolism*. 2020;106:154204.
- 2819 24. Van Herck J, Verbeek J, van Malenstein H, Laleman W, Cassiman D, Verslype
2820 C, et al. Liver-Related and Cardiovascular Outcome of Patients Transplanted for
2821 Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A European Single-Center Study. *Transplant Proc*.
2822 2021;53(5):1674-81.
- 2823 25. Delacôte C, Favre M, El Amrani M, Ningarhari M, Lemaitre E, Ntandja-Wandji
2824 LC, et al. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation
2825 waiting list: A prospective cohort study. *United European Gastroenterol J*.
2826 2022;10(4):396-408.

- 2827 26. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A
2828 multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease.
2829 Liver Transpl. 2017;23(5):625-33.
- 2830 27. Vural A, Attaway A, Welch N, Zein J, Dasarathy S. Skeletal muscle loss
2831 phenotype in cirrhosis: A nationwide analysis of hospitalized patients. Clin Nutr.
2832 2020;39(12):3711-20.
- 2833 28. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver
2834 Disease: Clinical and Molecular Advances. Alcohol Clin Exp Res. 2017;41(8):1419-
2835 31.
- 2836 29. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding:
2837 The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic
2838 steatohepatitis. Hepatology. 2017;66(6):2055-65.
- 2839 30. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts
2840 survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. Eur J Gastroenterol
2841 Hepatol. 2013;25(1):85-93.
- 2842 31. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, Mcphail MJ, et
2843 al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and
2844 without liver transplantation for patients with chronic liver disease. Liver
2845 Transplantation. 2014;20(1):54-62.
- 2846 32. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang
2847 JX, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the
2848 Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. Clin Transl Gastroenterol.
2849 2015;6(7):e102.
- 2850 33. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish Murad S,
2851 et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting
2852 list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in
2853 a national cohort. J Hepatol. 2018;68(4):707-14.
- 2854 34. Kang SH, Jeong WK, Baik SK, Cha SH, Kim MY. Impact of sarcopenia on
2855 prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient
2856 and MELD score. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(5):860-70.
- 2857 35. Praktiknjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al.
2858 Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in
2859 Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic
2860 Portosystemic Shunt. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(4):e00025.
- 2861 36. Ebadi M, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Mazurak VC, Baracos VE, Montano-
2862 Loza AJ. Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in
2863 Patients with Cirrhosis. Nutrients. 2020;12(11).
- 2864 37. Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, Tanaka K, Narahara S, Tokunaga T, et al. Loss
2865 of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a
2866 case control study. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):371.
- 2867 38. Welch N, Dasarathy J, Runkana A, Penumatsa R, Bellar A, Reen J, et al.
2868 Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: Impact of aetiology of liver
2869 disease. Liver Int. 2020;40(5):1178-88.

- 2870 39. Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Luo YY, Jin SM, et al. Sarcopenia as a prognostic
2871 predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia*
2872 *Muscle*. 2021;12(6):1948-58.
- 2873 40. Paternostro R, Bardach C, Hofer BS, Scheiner B, Schwabl P, Asenbaum U, et al.
2874 Prognostic impact of sarcopenia in cirrhotic patients stratified by different severity
2875 of portal hypertension. *Liver Int*. 2021;41(4):799-809.
- 2876 41. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al.
2877 Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates.
2878 *Transplantation*. 2008;86(8):1077-83.
- 2879 42. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al.
2880 Sarcopenia and Mortality after Liver Transplantation. *Journal of the American*
2881 *College of Surgeons*. 2010;211(2):271-8.
- 2882 43. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al.
2883 Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. *Liver Transpl*.
2884 2013;19(11):1172-80.
- 2885 44. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, et al. Post-
2886 liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J*
2887 *Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1250-7.
- 2888 45. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, JN IJ.
2889 Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-
2890 Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing
2891 Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(8):2277-92.
- 2892 46. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktiknjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of
2893 sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*.
2894 2022;76(3):588-99.
- 2895 47. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC
2896 (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23(5):1041-6.
- 2897 48. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A
2898 practical and precise approach to quantification of body composition in cancer
2899 patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl*
2900 *Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
- 2901 49. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized
2902 tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*.
2903 2009;3(4):269-75.
- 2904 50. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et
2905 al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin*
2906 *Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):166-73, 73.e1.
- 2907 51. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen R, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van
2908 Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the
2909 assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*.
2910 2017;8(4):630-8.
- 2911 52. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, et al. Poor
2912 performance of psoas muscle index for identification of patients with higher

2913 waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(6):1053-
2914 62.

2915 53. Baracos VE. Psoas as a sentinel muscle for sarcopenia: a flawed premise. *J*
2916 *Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):527-8.

2917 54. Kim S-E, Kim DJ. Sarcopenia as a prognostic indicator of liver cirrhosis.
2918 *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2022 (2021);13(1):8-10.

2919 55. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan
2920 Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition):
2921 Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment
2922 criteria. *Hepatol Res*. 2016;46(10):951-63.

2923 56. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al.
2924 Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful
2925 prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-
2926 47.

2927 57. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before
2928 and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol*.
2929 2018;69(4):818-25.

2930 58. Tandon P, Reddy KR, O'Leary JG, Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Wong F, et al. A
2931 Karnofsky performance status-based score predicts death after hospital discharge
2932 in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65(1):217-24.

2933 59. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al.
2934 Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage
2935 liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564-74.

2936 60. Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, Kappus MR, Dunn MA, Duarte-Rojo A, et al.
2937 Identifying an Optimal Liver Frailty Index Cutoff to Predict Waitlist Mortality in
2938 Liver Transplant Candidates. *Hepatology*. 2021 (2020);73(3):1132-9.

2939 61. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Dunn MA, Volk ML, Duarte-Rojo A, et al. Changes
2940 in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*.
2941 2020;73(3):575-81.

2942 62. Lai JC, Segev DL, McCulloch CE, Covinsky KE, Dodge JL, Feng S. Physical frailty
2943 after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(8):1986-94.

2944 63. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et
2945 al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic
2946 Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1675-82.

2947 64. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard
2948 assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients
2949 with cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(2):584-90.

2950 65. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in
2951 healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur*
2952 *J Appl Physiol*. 2002;86(6):509-16.

2953 66. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional
2954 evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):2072-8.

- 2955 67. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL,
2956 Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its
2957 relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective
2958 cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015;47(4):309-14.
- 2959 68. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque
2960 LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently
2961 predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2017;9(7):401-8.
- 2962 69. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, et al.
2963 Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With
2964 Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract.*
2965 2020;35(6):1061-9.
- 2966 70. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-
2967 Ibargüengoitia M, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the
2968 Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol*
2969 *Hepatol.* 2021;19(9):1941-9.e2.
- 2970 71. Viertel M, Bock C, Reich M, Löser S, Plauth M. Performance of CT-based low
2971 skeletal muscle index, low mean muscle attenuation, and bioelectric impedance
2972 derived low phase angle in the detection of an increased risk of nutrition related
2973 mortality. *Clin Nutr.* 2019;38(5):2375-80.
- 2974 72. Plauth M, Sulz I, Viertel M, Höfer V, Witt M, Raddatz F, et al. Phase Angle Is a
2975 Stronger Predictor of Hospital Outcome than Subjective Global Assessment-Results
2976 from the Prospective Dessau Hospital Malnutrition Study. *Nutrients.* 2022;14(9).
- 2977 73. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al.
2978 Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and
2979 guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(6):687-94.
- 2980 74. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how
2981 to prevent and treat it. *Bmj.* 2008;336(7659):1495-8.
- 2982 75. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al.
2983 Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An
2984 evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition.* 2018;47:13-20.
- 2985 76. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of
2986 Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. *J Clin Med.* 2019;8(12).
- 2987 77. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN
2988 Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in Clinical*
2989 *Practice.* 2020;35(2):178-95.
- 2990 78. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding
2991 syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical
2992 inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore).*
2993 2020;99(1):e18506.
- 2994 79. Aubry E, Aeberhard C, Leuenberger M, Stirnimann J, Friedli N, Schütz P, et al.
2995 Refeeding-Syndrom: Ein konsensusbasierter Algorithmus für stationäre Patienten.
2996 *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2019;44:33 - 42.

- 2997 80. National Collaborating Centre for Acute C. National Institute for Health and
2998 Clinical Excellence: Guidance. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support,
2999 Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating
3000 Centre for Acute Care (UK)
- 3001 Copyright © 2006, National Collaborating Centre for Acute Care.; 2006.
- 3002 81. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al.
3003 Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.*
3004 1999;69(6):1194-201.
- 3005 82. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in
3006 patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology.* 1999;30(3):655-64.
- 3007 83. Eslamparast T, Vandermeer B, Raman M, Gramlich L, Den Heyer V, Belland D,
3008 et al. Are Predictive Energy Expenditure Equations Accurate in Cirrhosis?
3009 *Nutrients.* 2019;11(2).
- 3010 84. Limon-Miro AT, Jackson CD, Eslamparast T, Yamanaka-Okumura H, Plank LD,
3011 Henry CJ, et al. Predicted estimates of resting energy expenditure have limited
3012 clinical utility in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;77(1):98-107.
- 3013 85. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld
3014 calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients?
3015 A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(4):426-33.
- 3016 86. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Jr., Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et al.
3017 Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin*
3018 *Invest.* 1983;72(5):1821-32.
- 3019 87. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, et al. Basal energy
3020 production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology.*
3021 1990;12(1):106-12.
- 3022 88. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, et
3023 al. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology.*
3024 1990;11(3):387-93.
- 3025 89. Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, et al.
3026 Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll*
3027 *Nutr.* 1999;18(5):434-41.
- 3028 90. Glass C, Hipskind P, Cole D, Lopez R, Dasarathy S. Handheld calorimeter is a
3029 valid instrument to quantify resting energy expenditure in hospitalized cirrhotic
3030 patients: a prospective study. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(5):677-88.
- 3031 91. Lindqvist C, Nordstedt P, Nowak G, Slinde F, Majeed A, Bottai M, et al. Energy
3032 expenditure early after liver transplantation: Better measured than predicted.
3033 *Nutrition.* 2020;79-80:110817.
- 3034 92. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy
3035 expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause,
3036 clinical staging and nutritional state. *Hepatology.* 1992;15(5):782-94.
- 3037 93. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts
3038 reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in
3039 liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23(5):398-403.

- 3040 94. Ferreira LG, Santos LF, Silva TR, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Hyper-
3041 and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting
3042 list for liver transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33(5):754-60.
- 3043 95. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ.
3044 Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a
3045 prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients.
3046 *Hepatology.* 1997;25(3):652-7.
- 3047 96. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al.
3048 Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with
3049 improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and
3050 hypermetabolism. *J Hepatol.* 2004;40(2):228-33.
- 3051 97. Schütz T, Hudjetz H, Roske A-E, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al.
3052 Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation—Another
3053 paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition.* 2012;28(4):378-83.
- 3054 98. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, et al.
3055 Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1515-
3056 21.
- 3057 99. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in
3058 acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med.* 2000;28(3):649-
3059 54.
- 3060 100. John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure
3061 in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(2):124-
3062 7.
- 3063 101. Campillo B, Bories P, Pornin B, Devanlay M, Linsker S, Guillemin A, et al.
3064 [Energy expenditure and the use of nutrients in cirrhotic patients fasting and at
3065 rest. Influence of alcoholic hepatitis and the severity score of the disease].
3066 *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13(6-7):544-50.
- 3067 102. Pierrugues R, Blanc P, Daures JP, Michel H. Relationship of resting energy
3068 expenditure with liver function and nutritional status in patients with alcoholic
3069 cirrhosis. *Nutrition.* 1992;8(1):22-5.
- 3070 103. Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten CG, Pitchumoni CS. Energy
3071 expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *The American*
3072 *Journal of Clinical Nutrition.* 1986;44(3):323-9.
- 3073 104. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol
3074 abuse. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(9):779-86.
- 3075 105. Addolorato G, Capristo E, Caputo F, Greco AV, Ceccanti M, Stefanini GF, et al.
3076 Nutritional status and body fluid distribution in chronic alcoholics compared with
3077 controls. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(7):1232-7.
- 3078 106. Tarantino G, Marra M, Contaldo F, Pasanisi F. Basal metabolic rate in
3079 morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Invest Med.*
3080 2008;31(1):E24-9.

- 3081 107. Kotronen A, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Bergholm R, Frayn KN,
3082 Fielding BA, et al. Liver fat and lipid oxidation in humans. *Liver Int.*
3083 2009;29(9):1439-46.
- 3084 108. Müller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks HJ, et al. Energy
3085 expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J*
3086 *Physiol.* 1991;260(3 Pt 1):E338-44.
- 3087 109. Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S, Pulvirenti A, Coppa J, Regalia E, et al.
3088 Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver
3089 cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and
3090 immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):541-8.
- 3091 110. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy
3092 expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects
3093 of the pattern of food intake. *Gut.* 1995;36(1):110-6.
- 3094 111. Shanbhogue RL, Bistrian BR, Jenkins RL, Jones C, Benotti P, Blackburn GL.
3095 Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal
3096 population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(3):305-8.
- 3097 112. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional
3098 assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic
3099 liver cirrhosis. *Br J Nutr.* 1993;69(3):665-79.
- 3100 113. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-
3101 term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1995;74(4):557-
3102 67.
- 3103 114. Riggio O, Merli M, Romiti A, Pinto G, Fanella R, Attili AF, et al. Early
3104 postprandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in
3105 cirrhotic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(5):445-50.
- 3106 115. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The
3107 thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the
3108 storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism.*
3109 1992;41(5):476-82.
- 3110 116. DeLissio M, Goodyear LJ, Fuller S, Krawitt EL, Devlin JT. Effects of treadmill
3111 exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. *J Appl Physiol* (1985).
3112 1991;70(1):210-5.
- 3113 117. Müller MJ, Dettmer A, Tettenborn M, Radoch E, Fichter J, Wagner TO, et al.
3114 Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types
3115 of exercise in individuals with normal or reduced liver function. *Eur J Appl Physiol*
3116 *Occup Physiol.* 1996;74(3):246-57.
- 3117 118. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP,
3118 et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective
3119 physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2016;22(10):1324-
3120 32.
- 3121 119. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional
3122 assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic
3123 liver cirrhosis. *Br J Nutr.* 1993;69(3):665-79.

- 3124 120. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with
3125 chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27(1):239-47.
- 3126 121. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential
3127 changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the
3128 first year after surgery. *Ann Surg.* 2001;234(2):245-55.
- 3129 122. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN
3130 guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50.
- 3131 123. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, Porayko MK, Wahlstrom HE, Janzow DJ,
3132 et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein
3133 requirements. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(3):225-30.
- 3134 124. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr R.
3135 Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic
3136 liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant
3137 units. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S289-91.
- 3138 125. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-
3139 alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
- 3140 126. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle
3141 depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and
3142 independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012;18(10):1209-16.
- 3143 127. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A
3144 Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
3145 2016;14(10):1473-80.e3.
- 3146 128. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, et al. DGEM-
3147 Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. Aktuelle
3148 Ernährungsmedizin. 2018;43:341 - 408.
- 3149 129. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre-
3150 and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation:
3151 a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr.* 2005;24(2):288-96.
- 3152 130. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal
3153 nutritional supplementation improves total body protein status of patients with
3154 liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008;48(2):557-66.
- 3155 131. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective
3156 randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients
3157 awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation.*
3158 2000;69(7):1364-9.
- 3159 132. Hiesmayr M, Frantal S, Schindler K, Themessl-Huber M, Mouhieddine M,
3160 Schuh C, et al. The Patient- And Nutrition-Derived Outcome Risk Assessment Score
3161 (PANDORA): Development of a Simple Predictive Risk Score for 30-Day In-Hospital
3162 Mortality Based on Demographics, Clinical Observation, and Nutrition. *PLoS One.*
3163 2015;10(5):e0127316.
- 3164 133. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P,
3165 et al. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients:
3166 the NutritionDay survey 2006. *Clin Nutr.* 2009;28(5):484-91.

3167 134. Hartl WH, Parhofer KG, Kuppinger D, Rittler P. S3-Leitlinie der Deutschen
3168 Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES
3169 und der AKE. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2013;38:e90 - e100.

3170 135. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation
3171 in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia
3172 concentration. Hepatology. 1999;29(3):648-53.

3173 136. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for
3174 complications and outcome in acute liver failure. Gut. 2006;55(1):98-104.

3175 137. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial
3176 ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial
3177 hypertension in acute liver failure. Hepatology. 2007;46(6):1844-52.

3178 138. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in
3179 severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology. 2002;36(3):659-65.

3180 139. McLean AE. Hepatic failure in malnutrition. Lancet. 1962;2(7269):1292-4.

3181 140. Webber BL, Freiman I. The liver in kwashiorkor. A clinical and electron
3182 microscopical study. Arch Pathol. 1974;98(6):400-8.

3183 141. Waterlow JC. Amount and rate of disappearance of liver fat in malnourished
3184 infants in Jamaica. Am J Clin Nutr. 1975;28(11):1330-6.

3185 142. Badaloo A, Reid M, Soares D, Forrester T, Jahoor F. Relation between liver fat
3186 content and the rate of VLDL apolipoprotein B-100 synthesis in children with
3187 protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr. 2005;81(5):1126-32.

3188 143. Manary MJ, Broadhead RL, Yarasheski KE. Whole-body protein kinetics in
3189 marasmus and kwashiorkor during acute infection. Am J Clin Nutr.
3190 1998;67(6):1205-9.

3191 144. Pantuck EJ, Pantuck CB, Weissman C, Gil KM, Askanazi J. Stimulation of
3192 oxidative drug metabolism by parenteral refeeding of nutritionally depleted
3193 patients. Gastroenterology. 1985;89(2):241-5.

3194 145. Tranvouez JL, Lerebours E, Chretien P, Fouin-Fortunet H, Colin R. Hepatic
3195 antipyrine metabolism in malnourished patients: influence of the type of
3196 malnutrition and course after nutritional rehabilitation. Am J Clin Nutr.
3197 1985;41(6):1257-64.

3198 146. Manary MJ, Yarasheski KE, Berger R, Abrams ET, Hart CA, Broadhead RL.
3199 Whole-body leucine kinetics and the acute phase response during acute infection
3200 in marasmic Malawian children. Pediatr Res. 2004;55(6):940-6.

3201 147. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird WC, Jahoor F. The acute-
3202 phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-
3203 energy malnutrition. The American Journal of Clinical Nutrition.
3204 2002;76(6):1409-15.

3205 148. Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Lubrano C, Manfrini S, Donini LM, et al. Liver
3206 disease in obesity and underweight: the two sides of the coin. A narrative review.
3207 Eat Weight Disord. 2021;26(7):2097-107.

- 3208 149. Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. Hepatic Complications of
3209 Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci*. 2017;62(11):2977-81.
- 3210 150. Kheloufi M, Boulanger CM, Durand F, Rautou PE. Liver autophagy in anorexia
3211 nervosa and acute liver injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:701064.
- 3212 151. Addeo P, Cesaretti M, Anty R, Iannelli A. Liver transplantation for bariatric
3213 surgery-related liver failure: a systematic review of a rare condition. *Surg Obes
3214 Relat Dis*. 2019;15(8):1394-401.
- 3215 152. Khalaj A, Kalantar Motamedi MA, Mousapour P, Valizadeh M, Barzin M.
3216 Protein-Calorie Malnutrition Requiring Revisional Surgery after One-Anastomosis-
3217 Mini-Gastric Bypass (OAGB-MGB): Case Series from the Tehran Obesity Treatment
3218 Study (TOTS). *Obes Surg*. 2019;29(6):1714-20.
- 3219 153. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. [Not
3220 Available]. *Z Gastroenterol*. 2022;60(9):1346-421.
- 3221 154. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in
3222 parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab
3223 Care*. 2010;13(3):321-6.
- 3224 155. Żalikowska-Gardocka M, Przybyłkowski A. Review of parenteral nutrition-
3225 associated liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2020;6(2):65-73.
- 3226 156. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today?
3227 *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.
- 3228 157. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN
3229 guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016;35(2):247-307.
- 3230 158. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis
3231 in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr
3232 Gastroenterol Nutr*. 1998;27(2):131-7.
- 3233 159. Bowyer BA, Fleming CR, Ludwig J, Petz J, McGill DB. Does long-term home
3234 parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? *JPEN J Parenter
3235 Enteral Nutr*. 1985;9(1):11-7.
- 3236 160. Buchman AL, Naini BV, Spilker B. The Differentiation of Intestinal-Failure-
3237 Associated Liver Disease from Nonalcoholic Fatty Liver and Nonalcoholic
3238 Steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2017;37(1):33-44.
- 3239 161. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of Liver Disease
3240 and Contributing Factors in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition for
3241 Permanent Intestinal Failure. *Annals of internal medicine*. 2000;132:525-32.
- 3242 162. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic
3243 cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by
3244 prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1987;92(1):197-202.
- 3245 163. Rosseel Z, Cortoos PJ, Jonckheer J, Cools W, Vinken M, Reynaert H, et al.
3246 Parenteral Nutrition, Sepsis, Acute Heart Failure and Hepatotoxic Drugs Are
3247 Related to Liver Test Disturbances in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2023;15(11).

- 3248 164. Jain AK, Stoll B, Burrin DG, Holst JJ, Moore DD. Enteral bile acid treatment
3249 improves parenteral nutrition-related liver disease and intestinal mucosal atrophy
3250 in neonatal pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(2):G218-24.
- 3251 165. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term
3252 follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for
3253 intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17-25.
- 3254 166. Tillman EM, Norman JL, Huang EY, Lazar LF, Crill CM. Evaluation of parenteral
3255 nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before
3256 and after the implementation of feeding guidelines. *Nutr Clin Pract*.
3257 2014;29(2):234-7.
- 3258 167. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore
3259 AM, et al. The Role of Parenteral Lipids in the Development of Advanced Intestinal
3260 Failure-Associated Liver Disease in Infants. *Journal of Parenteral and Enteral
3261 Nutrition*. 2011;35(5):596-602.
- 3262 168. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al.
3263 Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical
3264 Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr
3265 Surg*. 2012;47(1):225-40.
- 3266 169. Bae HJ, Shin SH, Kim EK, Kim HS, Cho YS, Gwak HS. Effects of cyclic parenteral
3267 nutrition on parenteral nutrition-associated cholestasis in newborns. *Asia Pac J
3268 Clin Nutr*. 2019;28(1):42-8.
- 3269 170. Calkins KL, Dunn JC, Shew SB, Reyens L, Farmer DG, Devaskar SU, et al.
3270 Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of
3271 intravenous fish oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(6):682-92.
- 3272 171. Le HD, de Meijer VE, Zurakowski D, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral
3273 fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral
3274 nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(5):477-
3275 84.
- 3276 172. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'loughlin AA, et
3277 al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver
3278 disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. *Annals of
3279 surgery*. 2015;261(1):172-9.
- 3280 173. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A
3281 comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized
3282 controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(6):693-701.
- 3283 174. Sant'Anna AM, Altamimi E, Clause RF, Saab J, Mileski H, Cameron B, et al.
3284 Implementation of a multidisciplinary team approach and fish oil emulsion
3285 administration in the management of infants with short bowel syndrome and
3286 parenteral nutrition-associated liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(5):277-
3287 80.
- 3288 175. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with
3289 two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. *Eur
3290 J Clin Nutr*. 2014;68(10):1161-7.

- 3291 176. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and
3292 efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain
3293 triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in
3294 premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*
3295 2010;51(4):514-21.
- 3296 177. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm
3297 infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):Cd013163.
- 3298 178. Casson C, Nguyen V, Nayak P, Channabasappa N, Berris K, Panczuk J, et al. A
3299 Comparison of Smoflipid® and Intralipid® in the Early Management of Infants with
3300 Intestinal Failure. *J Pediatr Surg.* 2020;55(1):153-7.
- 3301 179. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B.
3302 ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition:
3303 Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-36.
- 3304 180. Pironi L, Corcos O, Forbes A, Holst M, Joly F, Jonkers C, et al. Intestinal failure
3305 in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt
3306 A):1798-809.
- 3307 181. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease
3308 with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home
3309 parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(2):274-80.
- 3310 182. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of
3311 parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based
3312 lipid source. *Nutrition.* 2013;29(1):356-8.
- 3313 183. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to
3314 reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin*
3315 *Nutr.* 2012;31(2):217-23.
- 3316 184. Pironi L, Colecchia A, Guidetti M, Belluzzi A, D'Errico A. Fish oil-based
3317 emulsion for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an
3318 adult patient. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.*
3319 2010;5(5):e243-e6.
- 3320 185. Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al. Four-week
3321 parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)--a double-
3322 blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr.* 2013;32(2):224-31.
- 3323 186. Klek S, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Pietka M, Pisarska M, et al.
3324 Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure
3325 patients: Results after 5 y of home parenteral nutrition. *Nutrition.* 2021;82:111029.
- 3326 187. Martindale RG, Berlana D, Boullata JI, Cai W, Calder PC, Deshpande GH, et al.
3327 Summary of Proceedings and Expert Consensus Statements From the International
3328 Summit "Lipids in Parenteral Nutrition". *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44
3329 Suppl 1:S7-s20.
- 3330 188. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies
3331 and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
3332 2012;10(6):664-9.e2.

- 3333 189. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et
3334 al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300
3335 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74-80.
- 3336 190. Schütz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of
3337 nutrition in acute liver failure--a European survey. *Clin Nutr.* 2004;23(5):975-82.
- 3338 191. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute
3339 liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol.*
3340 2016;22(33):7595-603.
- 3341 192. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J*
3342 *Clin Invest.* 1986;16(3):193-7.
- 3343 193. Clemmesen JO, Høy CE, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel
3344 substrates in acute liver failure. *J Hepatol.* 2000;33(6):941-8.
- 3345 194. Ohyanagi H NH, Nishimatsu S, Usami M, Kasahara H. . The liver and nutrient
3346 metabolism. . In Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds *Artificial nutrition and*
3347 *support in clinical practice* London, Edward Arnold. 1995:59-71.
- 3348 195. Helling G, Wahlin S, Smedberg M, Pettersson L, Tjäder I, Norberg Å, et al.
3349 Plasma Glutamine Concentrations in Liver Failure. *PLoS One* [Internet]. 2016 2016;
3350 11(3):[e0150440 p.]. Available from:
3351 <http://europepmc.org/abstract/MED/26938452>
3352 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150440>
3353 <https://europepmc.org/articles/PMC4777432>
3354 <https://europepmc.org/articles/PMC4777432?pdf=render>.
- 3355 196. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia
3356 clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.*
3357 2014;34(1):42-8.
- 3358 197. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et
3359 al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open
3360 randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
- 3361 198. Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver
3362 Failure. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):476-94.
- 3363 199. Rutherford A, Davern T, Hay JE, Murray NG, Hassanein T, Lee WM, et al.
3364 Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. *Clin*
3365 *Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1544-9.
- 3366 200. Canbay A, Chen SY, Gieseler RK, Malago M, Karliova M, Gerken G, et al.
3367 Overweight patients are more susceptible for acute liver failure.
3368 *Hepatogastroenterology.* 2005;52(65):1516-20.
- 3369 201. De Caprio C, Alfano A, Senatore I, Zarrella L, Pasanisi F, Contaldo F. Severe
3370 acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports. *Nutrition.*
3371 2006;22(5):572-5.
- 3372 202. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrec D, et al.
3373 Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of

- 3374 starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology*. 2008;135(3):840-8,
3375 8.e1-3.
- 3376 203. Plauth M, Schütz T, Pirlich M, Canbay A, Committee u. S3-Leitlinie der
3377 Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit
3378 der GESKES, der AKE und der DGVS Klinische Ernährung in der Gastroenterologie
3379 (Teil 1) – Leber. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2014;39:e1-e42.
- 3380 204. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM,
3381 et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice
3382 guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):380-98.
- 3383 205. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the
3384 syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-5.
- 3385 206. Mayr U, Pfau J, Lukas M, Bauer U, Herner A, Rasch S, et al. NUTRIC and
3386 Modified NUTRIC are Accurate Predictors of Outcome in End-Stage Liver Disease: A
3387 Validation in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2020;12(7).
- 3388 207. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi
3389 T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from
3390 the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*.
3391 2019;10(1):207-17.
- 3392 208. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jørgensen L, Larsen FS.
3393 Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and
3394 alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with
3395 fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(1):21-7.
- 3396 209. Sekido H, Matsuo K, Takeda K, Morioka D, Kubota T, Tanaka K, et al. Impact
3397 of early enteral nutrition after liver transplantation for acute hepatic failure:
3398 report of four cases. *Transplant Proc*. 2003;35(1):369-71.
- 3399 210. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR,
3400 Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition
3401 Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine
3402 (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN*
3403 *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
- 3404 211. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, Schulte P, Scoging AC, Bär W, et al. Fulminant
3405 liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med*.
3406 1997;336(16):1142-8.
- 3407 212. Schafer DF, Sorrell MF. Power failure, liver failure. *The New England journal*
3408 *of medicine*. 1997;336(16):1173-4.
- 3409 213. Kleinberger G. [Parenteral nutrition in liver insufficiency]. *Schweiz Med*
3410 *Wochenschr*. 1986;116(17):545-9.
- 3411 214. Forbes A WC, Marshall W, Johnson P, Forsey P, Williams R. . Nutritional
3412 support in fulminant hepatic failure: the safety of lipid solutions. . *Gut*.
3413 1987;28:1347-9.
- 3414 215. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-
3415 calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration
3416 Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med*. 1984;76(2):211-22.

3417 216. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA,
3418 Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in
3419 malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans
3420 Affairs cooperative study. *Hepatology*. 1993;17(4):564-76.

3421 217. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA,
3422 Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis:
3423 diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN*
3424 *J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19(4):258-65.

3425 218. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al.
3426 Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic
3427 Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology*. 2016;150(4):903-10.e8.

3428 219. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al.
3429 Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition.
3430 *Gastroenterology*. 1992;102(1):200-5.

3431 220. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for
3432 alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):494-506.

3433 221. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver
3434 injury. *JHEP Rep*. 2021;3(2):100220.

3435 222. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med*.
3436 2022;387(26):2436-48.

3437 223. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S, et al.
3438 VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie
3439 malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral
3440 nutritional therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1985;9(5):590-6.

3441 224. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L,
3442 et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term
3443 prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017;66(3):610-8.

3444 225. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main
3445 drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic
3446 hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017;66(5):1464-73.

3447 226. Degré D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-
3448 term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease,
3449 steatohepatitis and Maddrey's discriminant function ≤ 32 . *J Hepatol*.
3450 2020;72(4):636-42.

3451 227. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of
3452 alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*.
3453 2010;51(5):1675-82.

3454 228. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of
3455 alcoholic hepatitis: Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage.
3456 *Journal of Hepatology*. 1986;2(1):33-42.

3457 229. Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-
3458 Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-
3459 acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1995;155(15):1649-54.

- 3460 230. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver
3461 disease. J Hepatol. 2018;69(1):154-81.
- 3462 231. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment
3463 of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American
3464 Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;71(1):306-33.
- 3465 232. (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuN, e.V.
3466 D-SDGfSuS. "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen"
3467 Dezember 2020 [Available from: [https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-001.html)
3468 [001.html](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/076-001.html)].
- 3469 233. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, Campbell F, Pienaar ED, Bertholet N, et al.
3470 Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. Cochrane
3471 Database Syst Rev. 2018;2(2):Cd004148.
- 3472 234. Deutsche Bundesärztekammer, Aufklärung Bfg. Ärztliche Kurzintervention::
3473 Alkohol? Kenn dein Limit. [Available from: [https ://www.kenn-dein-](https://www.kenn-dein-limit.de/alkoholberatung/fachkraefte/aerztliche-kurzintervention/)
3474 [limit.de/alkoholberatung/fachkraefte/aerztliche-kurzintervention/](https://www.kenn-dein-limit.de/alkoholberatung/fachkraefte/aerztliche-kurzintervention/)].
- 3475 235. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL,
3476 Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis
3477 treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial.
3478 Hepatology. 2000;32(1):36-42.
- 3479 236. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and
3480 hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. J
3481 Am Coll Nutr. 1995;14(2):152-8.
- 3482 237. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK,
3483 et al. ESPEN micronutrient guideline. Clin Nutr. 2022;41(6):1357-424.
- 3484 238. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of
3485 alcohol and folate. J Nutr. 2002;132(8 Suppl):2367s-72s.
- 3486 239. Rabenberg M, Mensink G. Vitamin-D-Status in Deutschland. Robert Koch-
3487 Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2016.
- 3488 240. Anty R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, Huet PM, et
3489 al. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of
3490 Alcoholic Steatohepatitis. Alcohol Clin Exp Res. 2015;39(6):1027-33.
- 3491 241. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al.
3492 Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in
3493 patients with alcoholic liver disease. Journal of Hepatology. 2013;59(2):344-50.
- 3494 242. Potter JJ, Liu X, Koteish A, Mezey E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear
3495 receptor repress human $\alpha 1$ (I) collagen expression and type I collagen formation.
3496 Liver Int. 2013;33(5):677-86.
- 3497 243. Majumdar SK, Shaw GK, O'Gorman P, Aps EJ, Offerman EL, Thomson AD.
3498 Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver
3499 disease. Int J Vitam Nutr Res. 1982;52(3):266-71.
- 3500 244. Sanvisens A, Zuluaga P, Pineda M, Fuster D, Bolao F, Juncà J, et al. Folate
3501 deficiency in patients seeking treatment of alcohol use disorder. Drug Alcohol
3502 Depend. 2017;180:417-22.

3503 245. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent
3504 advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):442-55.

3505 246. Shaw S, Gorkin BD, Lieber CS. Effects of chronic alcohol feeding on thiamin
3506 status: biochemical and neurological correlates. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(5):856-60.

3507 247. Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med.*
3508 2022;11(22).

3509 248. Gibson A, Woodside JV, Young IS, Sharpe PC, Mercer C, Patterson CC, et al.
3510 Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy
3511 male volunteers--a randomized, crossover intervention study. *Qjm.*
3512 2008;101(11):881-7.

3513 249. Broz P, Rajdl D, Racek J, Trefil L, Stehlík P. Effect of Beer Consumption on
3514 Methylation and Redox Metabolism. *Physiol Res.* 2022;71(4):573-82.

3515 250. Beulens JW, Sierksma A, Schaafsma G, Kok FJ, Struys EA, Jakobs C, et al.
3516 Kinetics of homocysteine metabolism after moderate alcohol consumption. *Alcohol*
3517 *Clin Exp Res.* 2005;29(5):739-45.

3518 251. Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al.
3519 Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-
3520 12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(2):220-4.

3521 252. Blasco C, Caballería J, Deulofeu R, Lligoña A, Parés A, Lluís JM, et al.
3522 Prevalence and Mechanisms of Hyperhomocysteinemia in Chronic Alcoholics.
3523 *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2005;29(6):1044-8.

3524 253. McClain C, Vatsalya V, Cave M. Role of Zinc in the Development/Progression
3525 of Alcoholic Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(2):285-95.

3526 254. Iritani S, Kawamura Y, Muraishi N, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, et al. The
3527 useful predictors of zinc deficiency for the management of chronic liver disease.
3528 *Journal of Gastroenterology.* 2022;57(4):322-32.

3529 255. Singh A, Amin H, Garg R, Gupta M, Lopez R, Alkhouri N, et al. Increased
3530 Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Alcoholic Fatty
3531 Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2020;65(11):3341-9.

3532 256. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic
3533 liver disease in China. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2423-6.

3534 257. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight
3535 risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997;25(1):108-11.

3536 258. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body
3537 mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two
3538 prospective cohort studies. *Bmj.* 2010;340:c1240.

3539 259. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption
3540 and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J*
3541 *Hepatol.* 2023;78(1):191-206.

3542 260. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degré D, Evrard S, et al. Enteral
3543 nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute

3544 alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol.*
3545 2010;53(6):1117-22.

3546 261. Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, Aithal GP, Eyer F, et al.
3547 Obesity, Diabetes, Coffee, Tea, and Cannabis Use Alter Risk for Alcohol-Related
3548 Cirrhosis in 2 Large Cohorts of High-Risk Drinkers. *Am J Gastroenterol.*
3549 2021;116(1):106-15.

3550 262. Tverdal A, Skurtveit S, Selmer R, Myhre R, Thelle D. Coffee and wine
3551 consumption is associated with reduced mortality from alcoholic liver disease:
3552 follow-up of 219,279 Norwegian men and women aged 30-67 years. *Ann Epidemiol.*
3553 2018;28(11):753-8.

3554 263. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J.
3555 Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis.
3556 *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):562-74.

3557 264. Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, Masson S, Ryder S, Thursz MR, et al.
3558 Application of prognostic scores in the STOPAH trial: Discriminant function is no
3559 longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;68(3):511-
3560 8.

3561 265. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T,
3562 et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of
3563 protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1986;43(2):213-8.

3564 266. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for
3565 management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol.*
3566 2012;26(7):463-7.

3567 267. Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet.*
3568 1980;2(8207):1276-7.

3569 268. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poitrine A, Buffet C, et al. A
3570 randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced
3571 alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1986;6(2):270-4.

3572 269. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-
3573 glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.*
3574 1987;82(9):871-5.

3575 270. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral
3576 parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.*
3577 1988;7(2):200-7.

3578 271. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional
3579 supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in
3580 treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 1985;1(2):141-51.

3581 272. Bunout D, Aicardi V, Hirsch S, Petermann M, Kelly M, Silva G, et al. Nutritional
3582 support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Nutr.*
3583 1989;43(9):615-21.

3584 273. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic
3585 encephalopathy. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(3):270-9.

3586 274. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in
3587 cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.*
3588 2015;35(9):2072-8.

3589 275. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al.
3590 Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic
3591 review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.*
3592 2016;20(1):117.

3593 276. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus
3594 parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral
3595 nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.*
3596 2018;6(6):Cd012276.

3597 277. Jung CY, Bae JM. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in
3598 critical illness. *Yeungnam Univ J Med.* 2021;38(1):27-33.

3599 278. Philips CA, Schnabl B, Bajaj JS. Gut Microbiome and Alcohol-associated Liver
3600 Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(5):1349-59.

3601 279. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, Liu Q, Tian Y, Walters W, et al.
3602 Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier
3603 Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and
3604 Metabolome. *Gastroenterology.* 2022;162(3):743-56.

3605 280. Almutairi R, Basson AR, Wearsh P, Cominelli F, Rodriguez-Palacios A. Validity
3606 of food additive maltodextrin as placebo and effects on human gut physiology:
3607 systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Eur J Nutr.* 2022;61(6):2853-
3608 71.

3609 281. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition
3610 in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J*
3611 *Parenter Enteral Nutr.* 1983;7(4):346-50.

3612 282. Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, Potter JJ, Van Duyn MA, Chandler E, et al.
3613 Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology.*
3614 1985;5(1):57-63.

3615 283. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poitrine A, Buffet C, et al. A
3616 randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced
3617 alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1986;6(2):270-4.

3618 284. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A
3619 randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral
3620 nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J*
3621 *Gastroenterol.* 1991 (a);86(9):1200-8.

3622 285. Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, Fiellin DA, Smith GS, Simon D, et al. A
3623 randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral
3624 nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism,
3625 metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol.* 1991 (b);86(9):1209-18.

3626 286. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J. Effect of
3627 parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in

3628 severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology*.
3629 1991;14(6):1090-6.

3630 287. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN
3631 Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009;28(4):436-44.

3632 288. Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and
3633 Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals:
3634 Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764-74.e1.

3635 289. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The
3636 global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A
3637 systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.

3638 290. Long MT, Zhang X, Xu H, Liu CT, Corey KE, Chung RT, et al. Hepatic Fibrosis
3639 Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham
3640 Heart Study. *Hepatology*. 2021;73(2):548-59.

3641 291. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF.
3642 Cancer Risk in Patients With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A
3643 Population-Based Cohort Study. *Hepatology*. 2021;74(5):2410-23.

3644 292. Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P. Association between nonalcoholic
3645 fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J*
3646 *Gastrointest Oncol*. 2014;5(6):440-6.

3647 293. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS.
3648 Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and
3649 death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67(5):1726-36.

3650 294. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Leitlinie
3651 der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der
3652 Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
3653 Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol*. 2022;60(9):1346-421.

3654 295. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al.
3655 Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Rep*. 2021;3(5):100322.

3656 296. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.
3657 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the
3658 European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC
3659 Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*.
3660 2018;36(12):2284-309.

3661 297. Schafer S, Kantartzis K, Machann J, Venter C, Niess A, Schick F, et al. Lifestyle
3662 intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur J*
3663 *Clin Invest*. 2007;37(7):535-43.

3664 298. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect
3665 of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and
3666 distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*.
3667 2006;12(36):5813-9.

3668 299. Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M, Holleboom AG, Schwab U. Dietary
3669 Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic
3670 Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8:716783.

3671 300. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for
3672 overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective
3673 trial. *Hepatology*. 2009;49(1):80-6.

3674 301. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-
3675 Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification
3676 Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*.
3677 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5.

3678 302. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al.
3679 Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic
3680 steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9.

3681 303. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest
3682 weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease
3683 results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin,
3684 and quality of life. *Gut*. 2004;53(3):413-9.

3685 304. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al.
3686 Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty
3687 liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;48(1):119-28.

3688 305. Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, Shah R, Thompson CC. Effect of
3689 Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies on Nonalcoholic Fatty Liver Disease:
3690 A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
3691 2022;20(3):511-24.e1.

3692 306. Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, Ponnaiah M, Oppert JM, Siksik JM, et al.
3693 Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric
3694 surgery. *Hepatology*. 2022;76(2):456-68.

3695 307. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR,
3696 Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and
3697 liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1355-
3698 62.

3699 308. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al.
3700 Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic
3701 Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
3702 2017;15(1):96-102.e3.

3703 309. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial
3704 of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in
3705 nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(6):1738-45.

3706 310. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized
3707 comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on
3708 intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*.
3709 2011;53(5):1504-14.

3710 311. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, et al.
3711 Non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical
3712 activity: a population - based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):772-81.

3713 312. Stewart KE, Haller DL, Sargeant C, Levenson JL, Puri P, Sanyal AJ. Readiness
3714 for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: implications for
3715 multidisciplinary care models. *Liver international : official journal of the*
3716 *International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):936-43.

3717 313. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, et al. Beneficial effects
3718 of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease.
3719 *J Hepatol*. 2018;69(6):1349-56.

3720 314. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of
3721 resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial.
3722 *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4382-92.

3723 315. Simon TG, Kim MN, Luo X, Yang W, Ma Y, Chong DQ, et al. Physical activity
3724 compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two
3725 prospective, nationwide cohorts. *J Hepatol*. 2020;72(6):1062-9.

3726 316. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, et al.
3727 Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in
3728 Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
3729 2021;19(6):1240-7.e5.

3730 317. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of Moderate and
3731 Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial.
3732 *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1074-82.

3733 318. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R,
3734 et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty
3735 liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60(9):1278-83.

3736 319. Babu AF, Csader S, Lok J, Gómez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, et al.
3737 Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes
3738 in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis.
3739 *Nutrients*. 2021;13(9).

3740 320. Parry SA, Hodson L. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of
3741 Lifestyle Interventions, a Narrative Review. *Adv Ther*. 2020;37(4):1381-406.

3742 321. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-
3743 alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*.
3744 2012;56(1):255-66.

3745 322. Orzi LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based
3746 Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-
3747 regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1398-411.

3748 323. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB,
3749 Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of
3750 patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*.
3751 2017;68:119-32.

3752 324. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic
3753 vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J*
3754 *Hepatol*. 2017;66(1):142-52.

3755 325. Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R,
3756 Thomas EL, et al. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL
3757 Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.*
3758 2016;101(11):4219-28.

3759 326. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al.
3760 Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver
3761 disease: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(27):6318-27.

3762 327. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et
3763 al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj.* 2020;192(31):E875-e91.

3764 328. Tsompanaki E, Thanapirom K, Papatheodoridi M, Parikh P, Chotai de Lima Y,
3765 Tsochatzis EA. Systematic Review and Meta-analysis: The Role of Diet in the
3766 Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
3767 2023;21(6):1462-74.e24.

3768 329. Lin WY, Wu CH, Chu NF, Chang CJ. Efficacy and safety of very-low-calorie diet
3769 in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition.* 2009;25(11-
3770 12):1129-36.

3771 330. Hohenester S, Christiansen S, Nagel J, Wimmer R, Artmann R, Denk G, et al.
3772 Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation,
3773 and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(3):G329-g38.

3774 331. Schweinlin A, Ulbrich S, Stauß S, Teutsch M, Walle H, Basrai M, et al.
3775 [Comparison of a commercially available, formula-based nutritional therapy
3776 enriched with oats fiber with a non-formula isocaloric therapy to treat non-
3777 alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a randomized, controlled intervention trial].
3778 *Z Gastroenterol.* 2018;56(10):1247-56.

3779 332. Scragg J, Avery L, Cassidy S, Taylor G, Haigh L, Boyle M, et al. Feasibility of a
3780 Very Low Calorie Diet to Achieve a Sustainable 10% Weight Loss in Patients With
3781 Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00231.

3782 333. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of
3783 a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type
3784 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2156-63.

3785 334. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month
3786 nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2010;26(11-
3787 12):1094-9.

3788 335. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term
3789 weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage
3790 with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):1048-52.

3791 336. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine
3792 aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in
3793 insulin-resistant adults. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1075-80.

3794 337. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary
3795 fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric
3796 restriction. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1552-60.

3797 338. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet
3798 in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. Clin Nutr.
3799 2019;38(5):2023-30.

3800 339. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, Moshtaghi-Svensson J, Tillander V,
3801 Brismar TB, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-
3802 carb high-fat diet - a randomised controlled trial. JHEP Rep. 2021;3(3):100256.

3803 340. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahn T, Wegner K, et
3804 al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and
3805 Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. Gastroenterology.
3806 2017;152(3):571-85.e8.

3807 341. Bray GA. Medical consequences of obesity. The Journal of Clinical
3808 Endocrinology & Metabolism. 2004;89(6):2583-9.

3809 342. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al.
3810 Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases
3811 visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese
3812 humans. The Journal of clinical investigation. 2009;119(5):1322-34.

3813 343. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose
3814 consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol.
3815 2008;48(6):993-9.

3816 344. Volynets V, Machann J, Kuper MA, Maier IB, Spruss A, Konigsrainer A, et al. A
3817 moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat
3818 content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. Eur
3819 J Nutr. 2013;52(2):527-35.

3820 345. Chiu S, Sievenpiper J, De Souza R, Cozma A, Mirrahimi A, Carleton A, et al.
3821 Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a
3822 systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. Eur J Clin Nutr.
3823 2014;68(4):416.

3824 346. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-
3825 fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver
3826 health: a systematic review and meta-analysis-. The American journal of clinical
3827 nutrition. 2014;100(3):833-49.

3828 347. Johnston RD, Stephenson MC, Crossland H, Cordon SM, Palcidi E, Cox EF, et al.
3829 No difference between high-fructose and high-glucose diets on liver triacylglycerol
3830 or biochemistry in healthy overweight men. Gastroenterology. 2013;145(5):1016-
3831 25.e2.

3832 348. Simons N, Veeraiah P, Simons P, Schaper NC, Kooi ME, Schrauwen-Hinderling
3833 VB, et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-
3834 blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2021;113(2):391-400.

3835 349. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The
3836 diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline
3837 by the American Gastroenterological Association, American Association for the
3838 Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology.
3839 Gastroenterology. 2012;142(7):1592-609.

3840 350. Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for
3841 nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med.* 2003;115(7):554-9.

3842 351. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES,
3843 Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is
3844 Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver
3845 Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10.

3846 352. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-
3847 alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J*
3848 *Gastroenterol.* 2006;101(2):368-73.

3849 353. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A
3850 double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of
3851 nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(5):639-44.

3852 354. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric
3853 surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.
3854 *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1396-402.

3855 355. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric
3856 surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future
3857 treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:164.

3858 356. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et
3859 al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A
3860 systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;115:154455.

3861 357. Arslanow A, Teutsch M, Walle H, Grünhage F, Lammert F, Stokes CS. Short-
3862 Term Hypocaloric High-Fiber and High-Protein Diet Improves Hepatic Steatosis
3863 Assessed by Controlled Attenuation Parameter. *Clin Transl Gastroenterol.*
3864 2016;7(6):e176.

3865 358. Johari MI, Yusoff K, Haron J, Nadarajan C, Ibrahim KN, Wong MS, et al. A
3866 Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified
3867 Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver
3868 Disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):11232.

3869 359. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, et al. Effects of alternate-day
3870 fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver
3871 disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):219.

3872 360. Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of Intermittent Fasting
3873 on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front*
3874 *Nutr.* 2021;8:709683.

3875 361. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al.
3876 Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A
3877 comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020;21(8):e13024.

3878 362. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et
3879 al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial
3880 metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
3881 2020;117(13):7347-54.

3882 363. Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, Trein B, Spina L, Bussade I, et al.
3883 Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a
3884 Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in
3885 Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:607.

3886 364. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a
3887 counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity
3888 on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*.
3889 2017;23(17):3150-62.

3890 365. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet
3891 and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive
3892 interventions. *Clin Nutr*. 2015;34(1):86-8.

3893 366. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The
3894 Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in
3895 individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-43.

3896 367. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR,
3897 et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty
3898 Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging*.
3899 2017;21(4):404-12.

3900 368. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A,
3901 Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with
3902 non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean
3903 lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2018;120(2):164-75.

3904 369. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al.
3905 Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic
3906 Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2018;68(5):1741-54.

3907 370. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Roman DA. Mediterranean diet is
3908 associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease.
3909 *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2518-24.

3910 371. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Polychronopoulos E,
3911 Skoumas J, et al. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of
3912 aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA
3913 study. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:30.

3914 372. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D,
3915 et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-
3916 alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014;33(4):678-83.

3917 373. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Fragopoulou E, Ioannidou
3918 P, Papageorgiou M, et al. Associations Between Lifestyle Characteristics and the
3919 Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Metab Syndr*
3920 *Relat Disord*. 2017;15(2):72-9.

3921 374. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis
3922 and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.
3923 2014;17(5):453-7.

3924 375. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary
3925 regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J*
3926 *Gastroenterol.* 2014;20(45):16831-40.

3927 376. Suarez M, Boque N, Del Bas JM, Mayneris-Perxachs J, Arola L, Caimari A.
3928 Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management
3929 of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017;9(10).

3930 377. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al.
3931 Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools:
3932 CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation.*
3933 2018;137(11):1143-57.

3934 378. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet
3935 Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With
3936 High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.*
3937 2018;155(1):107-17.

3938 379. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect
3939 of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised
3940 controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085-95.

3941 380. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as
3942 a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol*
3943 *Rev.* 2010;29(4):437-45.

3944 381. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The
3945 diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance
3946 from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.*
3947 2018;67(1):328-57.

3948 382. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, et al. Risks
3949 of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population
3950 Cohorts. *Hepatology.* 2020;71(3):835-48.

3951 383. Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS, et al. Nonheavy Drinking and
3952 Worsening of Noninvasive Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A
3953 Cohort Study. *Hepatology.* 2019;69(1):64-75.

3954 384. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, Ajmera V, Lewis CE, Carr JJ, et al. Alcohol
3955 Use and Cardiovascular Disease Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver
3956 Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1260-72.e3.

3957 385. Åberg F, Färkkilä M, Männistö V. Interaction Between Alcohol Use and
3958 Metabolic Risk Factors for Liver Disease: A Critical Review of Epidemiological
3959 Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):384-403.

3960 386. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, Pioppo L, Reja D, Dellatore P, et al. Inverse
3961 Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic
3962 Review and Meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*
3963 *[Internet].* 2020 2020/09//; 29(3):[421-8 pp.]. Available from:
3964 <http://europepmc.org/abstract/MED/32830818>
3965 <https://doi.org/10.15403/jgld-805>.

- 3966 387. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, Afroz S, Tasleem S, Haris A. The effect of coffee
3967 consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-
3968 analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol.* 2021;20:100254.
- 3969 388. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee
3970 consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health
3971 outcomes. *BMJ.* 2017;359:j5024.
- 3972 389. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma
3973 transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients
3974 with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.*
3975 2001;15(10):1667-72.
- 3976 390. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and
3977 vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic
3978 steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2485-90.
- 3979 391. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a
3980 pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.*
3981 2003;38(2):413-9.
- 3982 392. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A
3983 randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in
3984 nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1082-90.
- 3985 393. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized
3986 placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic
3987 steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1537-43.
- 3988 394. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of
3989 vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
3990 expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis:
3991 results of a pilot study. *Intern Med J.* 2007;37(4):229-35.
- 3992 395. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A
3993 pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of
3994 nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1107-15.
- 3995 396. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al.
3996 Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.*
3997 2010;362(18):1675-85.
- 3998 397. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal
3999 P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver
4000 disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.*
4001 2011;305(16):1659-68.
- 4002 398. Magosso E, Ansari MA, Gopalan Y, Shuaib IL, Wong JW, Khan NA, et al.
4003 Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty
4004 liver: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Nutr J.* 2013;12(1):166.
- 4005 399. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et
4006 al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with
4007 non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):134-43.

4008 400. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Meta-
4009 analysis: antioxidant supplements for liver diseases - the Cochrane Hepato-Biliary
4010 Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):356-67.

4011 401. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized
4012 trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.*
4013 2010;52(1):79-104.

4014 402. Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase
4015 levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis.
4016 *Nutrition.* 2014;30(9):986-91.

4017 403. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for
4018 prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis.
4019 *Lancet.* 2004;364(9441):1219-28.

4020 404. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar
4021 E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause
4022 mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.

4023 405. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in
4024 randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary
4025 prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297(8):842-57.

4026 406. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et
4027 al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer
4028 Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14):1549-56.

4029 407. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant
4030 supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with
4031 various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):Cd007176.

4032 408. Lawrence WR, Lim JE, Huang J, Weinstein SJ, Männistö S, Albanes D. A 28-year
4033 prospective analysis of serum vitamin E, vitamin E-related genetic variation and
4034 risk of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):553-60.

4035 409. Loh WQ, Youn J, Seow WJ. Vitamin E Intake and Risk of Prostate Cancer: A
4036 Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;15(1).

4037 410. Kilchoer B, Vils A, Minder B, Muka T, Glisic M, Bally L. Efficacy of Dietary
4038 Supplements to Reduce Liver Fat. *Nutrients.* 2020;12(8).

4039 411. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM,
4040 Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver
4041 disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2092-103.e1-6.

4042 412. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol
4043 supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty
4044 liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.*
4045 2015;114(5):796-803.

4046 413. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves
4047 insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty
4048 liver disease: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):226-32.

4049 414. Guo H, Zhong R, Liu Y, Jiang X, Tang X, Li Z, et al. Effects of bayberry juice on
4050 inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic
4051 fatty liver disease. *Nutrition*. 2014;30(2):198-203.

4052 415. Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant,
4053 randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in
4054 patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore)*.
4055 2015;94(20):e758.

4056 416. Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10
4057 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum
4058 vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med*
4059 *Res*. 2014;45(7):589-95.

4060 417. Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency
4061 promote fatty liver disease development? *Nutrients*. 2014;6(12):5473-99.

4062 418. Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al.
4063 Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am*
4064 *J Clin Nutr*. 2012;95(4):892-900.

4065 419. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, et al. Plasma
4066 free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic
4067 steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatol Res*. 2012;42(8):757-66.

4068 420. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M,
4069 et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic
4070 steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*.
4071 2010;105(6):1338-45.

4072 421. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA, et al. Improvement of
4073 Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2
4074 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*.
4075 2015;38(7):1245-52.

4076 422. Fu BC, Hullar MAJ, Randolph TW, Franke AA, Monroe KR, Cheng I, et al.
4077 Associations of plasma trimethylamine N-oxide, choline, carnitine, and betaine
4078 with inflammatory and cardiometabolic risk biomarkers and the fecal microbiome
4079 in the Multiethnic Cohort Adiposity Phenotype Study. *Am J Clin Nutr*.
4080 2020;111(6):1226-34.

4081 423. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects
4082 of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver
4083 disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*. 2014;60(4):1211-21.

4084 424. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al.
4085 Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-
4086 blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62(1):190-7.

4087 425. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No
4088 significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of
4089 nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147(2):377-
4090 84.e1.

4091 426. Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, et al. Effect
4092 of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A
4093 Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(2).

4094 427. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of
4095 docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric
4096 nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e88005.

4097 428. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-
4098 3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and
4099 meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56(4):944-51.

4100 429. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment
4101 with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2018;37(1):37-55.

4102 430. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al.
4103 Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease
4104 patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.
4105 2011;15(9):1090-5.

4106 431. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of
4107 nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann*
4108 *Hepatol*. 2013;12(2):256-62.

4109 432. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects
4110 of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with
4111 nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci*. 2014;97(12):7386-93.

4112 433. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R,
4113 Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a
4114 randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*.
4115 2014;99(3):535-42.

4116 434. Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Almeshmadi A, Alshathry A, et al.
4117 Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized
4118 Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*.
4119 2020;158(6):1597-610.e7.

4120 435. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et
4121 al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non
4122 alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-53.

4123 436. McClave SA, Kushner R, Van Way CW, 3rd, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al.
4124 Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of
4125 conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5
4126 Suppl):88s-96s.

4127 437. Patton H, Heimbach J, McCullough A. AGA Clinical Practice Update on
4128 Bariatric Surgery in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
4129 2021;19(3):436-45.

4130 438. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric
4131 Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver
4132 Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280-9.

- 4133 439. Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The
4134 Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic
4135 Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J Pediatr*. 2017;180:31-7.e2.
- 4136 440. Esquivel CM, Garcia M, Armando L, Ortiz G, Lascano FM, Foscarini JM.
4137 Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for
4138 Bariatric Surgery? *Obes Surg*. 2018;28(12):4022-33.
- 4139 441. Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-
4140 analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for
4141 amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(12):2123-
4142 30.
- 4143 442. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete
4144 Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic
4145 Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040-60.e11.
- 4146 443. Mavilia MG, Wakefield D, Karagozian R. Outcomes of Bariatric Surgery in
4147 Chronic Liver Disease: a National Inpatient Sample Analysis. *Obes Surg*.
4148 2020;30(3):941-7.
- 4149 444. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et
4150 al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic
4151 Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-
4152 301.e5.
- 4153 445. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al.
4154 Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-
4155 alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes*
4156 *Metab*. 2021;23(4):980-90.
- 4157 446. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al.
4158 Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular
4159 Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*.
4160 2021;326(20):2031-42.
- 4161 447. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric
4162 surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis.
4163 *Hepatology*. 2017;65(4):1156-64.
- 4164 448. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo
4165 E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical
4166 care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label,
4167 randomised trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1786-97.
- 4168 449. Wolter S, Dupree A, Coelius C, El Gammal A, Kluwe J, Sauer N, et al. Influence
4169 of Liver Disease on Perioperative Outcome After Bariatric Surgery in a Northern
4170 German Cohort. *Obes Surg*. 2017;27(1):90-5.
- 4171 450. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric
4172 surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
4173 2011;9(10):897-901.
- 4174 451. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods
4175 of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment,

- 4176 traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol.*
4177 2006;41(5):476-82.
- 4178 452. Morgan MY, Madden AM, Jennings G, Elia M, Fuller NJ. Two-component
4179 models are of limited value for the assessment of body composition in patients with
4180 cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1151-62.
- 4181 453. Ballmer PE, Walshe D, McNurlan MA, Watson H, Brunt PW, Garlic PJ. Albumin
4182 synthesis rates in cirrhosis: Correlation with child-turcotte classification.
4183 *Hepatology.* 1993;18(2):292-7.
- 4184 454. Ballmer PE, Reichen J, McNurlan MA, Sterchi AB, Anderson SE, Garlick PJ.
4185 Albumin but not fibrinogen synthesis correlates with galactose elimination
4186 capacity in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatology.* 1996;24(1):53-9.
- 4187 455. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical
4188 significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver
4189 cirrhosis. *Hepatology Research.* 1999;16(1):36-48.
- 4190 456. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, et al. Bioelectrical
4191 impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic
4192 patients with and without ascites. *Hepatology.* 2000;32(6):1208-15.
- 4193 457. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et
4194 al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body
4195 composition analysis. *Gastroenterology.* 1993;105(6):1839-45.
- 4196 458. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body
4197 composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver
4198 cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1257-66.
- 4199 459. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA,
4200 et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter*
4201 *Enteral Nutr.* 1987;11(1):8-13.
- 4202 460. Schütz1 T, Plauth2 M. Subjective Global Assessment - eine Methode zur
4203 Erfassung des Ernährungszustandes. *Aktuel Ernaehr Med.* 2005;30:43 - 8.
- 4204 461. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation
4205 of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis.
4206 *Hepatology.* 2006;44(4):823-35.
- 4207 462. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional
4208 status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.*
4209 2006;24(4):563-72.
- 4210 463. Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, et al.
4211 Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll*
4212 *Nutr.* 1999;18(5):434-41.
- 4213 464. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein
4214 metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1997;77(2):197-212.
- 4215 465. Smith J, Horowitz J, Henderson JM, Heymsfield S. Enteral hyperalimentation
4216 in undernourished patients with cirrhosis and ascites. *Am J Clin Nutr.*
4217 1982;35(1):56-72.

- 4218 466. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-
4219 Bañares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of
4220 severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology*.
4221 1990;98(3):715-20.
- 4222 467. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al.
4223 Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic
4224 alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17(2):119-24.
- 4225 468. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic
4226 cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid
4227 pattern. *Br J Nutr*. 1994;72(6):937-46.
- 4228 469. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an
4229 appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver
4230 cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr*. 2005;24(5):751-9.
- 4231 470. Palmese F, Giannone F, Bolondi I, Baldassarre M, Zaccherini G, Tufoni M, et
4232 al. Low Adherence To Nutritional Recommendations In Patients With Cirrhosis: A
4233 Prospective Observational Study: Palmese F et al. Inadequate food intake in
4234 cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2019;8:2896-902.
- 4235 471. Georgiou A, Yannakoulia M, Papatheodoridis GV, Deutsch M, Alexopoulou A,
4236 Vlachogiannakos J, et al. Assessment of dietary habits and the adequacy of dietary
4237 intake of patients with cirrhosis-the KIRRHOS study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):3992-8.
- 4238 472. Sharma P, Gupta C, Kumar A, Arora A, Anikhindi SA, Singla V, et al. Nutritional
4239 assessment and factors affecting dietary intake in patients with cirrhosis: A single-
4240 center observational study. *Nutrition*. 2021;84:111099.
- 4241 473. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et
4242 al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body
4243 composition analysis. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1839-45.
- 4244 474. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition
4245 and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445-50.
- 4246 475. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al.
4247 Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a
4248 randomized double-blind trial. *Hepatology*. 2015;61(2):639-47.
- 4249 476. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie
4250 malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest*. 1992;70(6):478-86.
- 4251 477. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized
4252 patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(4):269-74.
- 4253 478. Merli. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project
4254 on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21(3):317-25.
- 4255 479. Olde Damink SW, Dejong CH, Deutz NE, van Berlo CL, Soeters PB. Upper
4256 gastrointestinal bleeding: an ammoniagenic and catabolic event due to the total
4257 absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. *Med Hypotheses*.
4258 1999;52(6):515-9.

- 4259 480. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, Farcomeni A, Gioia S, Ridola L, et al. Muscle
4260 Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in
4261 Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(5):1704-13.
- 4262 481. Bellafante D, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L, Nardelli S. Old and New
4263 Precipitants in Hepatic Encephalopathy: A New Look at a Field in Continuous
4264 Evolution. *J Clin Med*. 2023;12(3).
- 4265 482. Gerbes A, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gülberg V, Holstege A, et al.
4266 Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
4267 Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der
4268 Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. *Z Gastroenterol*. 2019;57:e168-e.
- 4269 483. Engelmann C, Aehling NF, Schob S, Nonnenmacher I, Handmann L,
4270 Macnaughtan J, et al. Body fat composition determines outcomes before and after
4271 liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):2198-
4272 209.
- 4273 484. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont
4274 C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality
4275 in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(2):126-35.
- 4276 485. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle
4277 strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status,
4278 alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology*. 1998;27(5):1200-
4279 6.
- 4280 486. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al.
4281 Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver*
4282 *Transpl Surg*. 1999;5(4):301-9.
- 4283 487. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et
4284 al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation.
4285 *Transplantation*. 2000;70(9):1347-52.
- 4286 488. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip
4287 strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in
4288 assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients.
4289 *Nutrition*. 2005;21(2):113-7.
- 4290 489. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein
4291 energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol*
4292 *Hepatol*. 2011;23(11):982-9.
- 4293 490. Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with
4294 cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in
4295 liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology*. 2016;63(2):574-80.
- 4296 491. Ritland S, Petlund CF, Knudsen T, Skrede S. Improvement of Physical Capacity
4297 after Long-Term Training in Patients with Chronic Active Hepatitis. *Scandinavian*
4298 *Journal of Gastroenterology*. 1983;18(8):1083-7.
- 4299 492. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in
4300 liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol*.
4301 1990;10(2):163-7.

- 4302 493. Chen HW, Ferrando A, White MG, Dennis RA, Xie J, Pauly M, et al. Home-Based
4303 Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced
4304 Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. *Dig Dis Sci*. 2020;65(11):3350-9.
- 4305 494. Vuille-Lessard É, Berzigotti A. Exercise Interventions for Cirrhosis. *Current*
4306 *Treatment Options in Gastroenterology*. 2022;20(3):336-50.
- 4307 495. Choo YJ, Cho CW, Chang MC. Effects of supervised exercise on aerobic capacity
4308 and quality of life in patients with chronic liver disease and patients who
4309 underwent liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Int J*
4310 *Rehabil Res*. 2022;45(1):1-11.
- 4311 496. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al.
4312 Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*.
4313 2018;69(5):1164-77.
- 4314 497. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, Vilstrup H, Gluud LL. Physical exercise for
4315 people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd012678.
- 4316 498. Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis:
4317 opportunities or perils. *J Appl Physiol* (1985). 2020;128(6):1547-67.
- 4318 499. Nielsen HB, Secher NH, Clemmesen O, Ott P. Maintained cerebral and skeletal
4319 muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver cirrhosis. *J*
4320 *Hepatol*. 2005;43(2):266-71.
- 4321 500. Deng N, Mallepally N, Peng FB, Kanji A, Marcelli M, Hernaez R. Serum
4322 testosterone levels and testosterone supplementation in cirrhosis: A systematic
4323 review. *Liver International*. 2021;41(10):2358-70.
- 4324 501. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone
4325 therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A
4326 randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;65(5):906-13.
- 4327 502. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in
4328 hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(3):941-66.
- 4329 503. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis
4330 associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(11):660-70.
- 4331 504. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, et al. Bone
4332 disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation.
4333 *Transplant Proc*. 2010;42(4):1191-3.
- 4334 505. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez
4335 R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, et al. Prevalence and characteristics of bone
4336 disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant*
4337 *Proc*. 2012;44(6):1496-8.
- 4338 506. Singh S, Taneja S, Tandon P, De A, Verma N, Premkumar M, et al. High
4339 Prevalence of Hormonal Changes and Hepatic Osteodystrophy in Frail Patients with
4340 Cirrhosis-An Observational Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):800-7.
- 4341 507. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk.
4342 *Osteoporos Int*. 2015;26(2):531-42.

- 4343 508. Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, et al. Osteoporosis and
4344 bone fractures in alcoholic liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.*
4345 2015;21(13):4038-47.
- 4346 509. Muhsen IN, AlFreihi O, Abaalkhail F, AlKhenizan A, Khan M, Eldali A, et al.
4347 Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.*
4348 2018;24(6):342-7.
- 4349 510. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic
4350 bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-
4351 hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology.* 1984;4(2):266-73.
- 4352 511. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease
4353 in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin
4354 D. *Gastroenterology.* 1980;78(3):512-7.
- 4355 512. Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DBP. Effect of 25-
4356 hydroxyvitamin D₃ on vitamin D metabolites in primary biliary
4357 cirrhosis. *Gastroenterology.* 1981;81(4):681-5.
- 4358 513. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone Disease in Primary Biliary
4359 Cirrhosis: Histologic Features and Response to 25-Hydroxyvitamin D.
4360 *Gastroenterology.* 1982;83(1, Part 1):103-8.
- 4361 514. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ.
4362 Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D₃
4363 treatment. *Gastroenterology.* 1982;83(1 Pt 1):97-102.
- 4364 515. Berg T, ANF, Bruns T, Welker MW, Weismüller T, Trebicka J, Tacke F,
4365 Strnad P, Sterneck M, Settmacher U, Seehofer D, Schott E, Schnitzbauer A.A.,
4366 Schmidt H.H., Schlitt HJ, Pratschke J, Pascher A, Neumann U, Manekeller S.,
4367 Lammert F, Klein I, Kirchner G, Guba M, Glanemann M, Engelmann C, Canbay AE,,
4368 & Braun F, B. C., Bechstein WO, Becker T, Trautwein C. . S2k-Leitlinie
4369 Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
4370 Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft
4371 für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). 2023.
- 4372 516. Jan CF, Nfor ON, Huang JY, Hsu SY, Ko PC, Wu MC, et al. Exercise might prevent
4373 cirrhosis in overweight and obese adults. *Liver Int.* 2018;38(3):515-22.
- 4374 517. Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV, Dominitz JA. Is obesity a risk factor for
4375 cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study.
4376 *Gastroenterology.* 2003;125(4):1053-9.
- 4377 518. Kok B, Karvellas CJ, Abraldes JG, Jalan R, Sundaram V, Gurka D, et al. The
4378 impact of obesity in cirrhotic patients with septic shock: A retrospective cohort
4379 study. *Liver Int.* 2018;38(7):1230-41.
- 4380 519. Sundaram V, Jalan R, Ahn JC, Charlton MR, Goldberg DS, Karvellas CJ, et al.
4381 Class III obesity is a risk factor for the development of acute-on-chronic liver failure
4382 in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(3):617-25.
- 4383 520. Feng H, Wang X, Zhao T, Mao L, Hui Y, Fan X, et al. Myopenic obesity
4384 determined by visceral fat area strongly predicts long-term mortality in cirrhosis.
4385 *Clin Nutr.* 2021;40(4):1983-9.

4386 521. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A
4387 Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates:
4388 Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study.
4389 Transplantation. 2016;100(8):1692-8.

4390 522. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Augustín S, et al.
4391 Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in
4392 patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. Hepatology.
4393 2017;65(4):1293-305.

4394 523. Sakamaki A, Yokoyama K, Koyama K, Morita S, Abe H, Kamimura K, et al.
4395 Obesity and accumulation of subcutaneous adipose tissue are poor prognostic
4396 factors in patients with alcoholic liver cirrhosis. PLoS One. 2020;15(11):e0242582.

4397 524. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al.
4398 Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized
4399 study. J Hepatol. 2004;41(1):38-43.

4400 525. Campollo O, Sprengers D, Dam G, Vilstrup H, McIntyre N. Protein tolerance to
4401 standard and high protein meals in patients with liver cirrhosis. World J Hepatol.
4402 2017;9(14):667-76.

4403 526. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison
4404 of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in
4405 chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial.
4406 Hepatology. 1984;4(2):279-87.

4407 527. Mueller KJ, Crosby LO, Oberlander JL, Mullen JL. Estimation of fecal nitrogen
4408 in patients with liver disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1983;7(3):266-9.

4409 528. Weber FL, Jr., Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on
4410 nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. Gastroenterology. 1985;89(3):538-44.

4411 529. Gundling F, Schumm-Draeger P, Schepp W. Der hepatogene Diabetes –
4412 aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Zeitschrift Fur Gastroenterologie - Z
4413 GASTROENTEROL. 2009;47:436-45.

4414 530. García-Compeán D, Orsi E, Kumar R, Gundling F, Nishida T, Villarreal-Pérez
4415 JZ, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis,
4416 outcomes and management, current and future perspectives. World J
4417 Gastroenterol. 2022;28(8):775-93.

4418 531. Llibre-Nieto G, Lira A, Vergara M, Solé C, Casas M, Puig-Diví V, et al.
4419 Micronutrient Deficiencies in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis.
4420 Nutrients. 2021;13(4).

4421 532. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J,
4422 et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are
4423 associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based
4424 therapy. J Hepatol. 2011;54(5):887-93.

4425 533. Kumar R, Kumar P, Saxena KN, Mishra M, Mishra VK, Kumari A, et al. Vitamin
4426 D status in patients with cirrhosis of the liver and their relatives-A case control
4427 study from North India. Indian J Gastroenterol. 2017;36(1):50-5.

- 4428 534. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch
4429 M, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated
4430 with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(1-
4431 2):8-15.
- 4432 535. Kubesch A, Quenstedt L, Saleh M, Rüschenbaum S, Schwarzkopf K, Martinez
4433 Y, et al. Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and
4434 inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study. *PLoS One.*
4435 2018;13(11):e0207162.
- 4436 536. Doi J, Moro A, Fujiki M, Eghtesad B, Quintini C, Menon KVN, et al. Nutrition
4437 Support in Liver Transplantation and Postoperative Recovery: The Effects of
4438 Vitamin D Level and Vitamin D Supplementation in Liver Transplantation.
4439 *Nutrients.* 2020;12(12).
- 4440 537. Buonomo AR, Zappulo E, Scotto R, Pinchera B, Perruolo G, Formisano P, et al.
4441 Vitamin D deficiency is a risk factor for infections in patients affected by HCV-
4442 related liver cirrhosis. *Int J Infect Dis.* 2017;63:23-9.
- 4443 538. Buonomo AR, Scotto R, Zappulo E, Nerilli M, Pinchera B, Perruolo G, et al.
4444 Severe Vitamin D Deficiency Increases Mortality Among Patients With Liver
4445 Cirrhosis Regardless of the Presence of HCC. *In Vivo.* 2019;33(1):177-82.
- 4446 539. Ramadan HK, Makhoulf NA, Mahmoud AA, Abd Elrhman M, El-Masry MA. Role
4447 of vitamin D deficiency as a risk factor for infections in cirrhotic patients. *Clinics*
4448 *and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2019;43(1):51-7.
- 4449 540. Yousif MM, Sadek A, Farrag HA, Selim FO, Hamed EF, Salama RI. Associated
4450 vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver
4451 cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis.
4452 *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):753-61.
- 4453 541. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation
4454 for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*
4455 2017;11(11):Cd011564.
- 4456 542. Kurth A, Pfeifer M, Kallenbach M, Elnaga JA. S3- Leitlinie der DVO:
4457 Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen
4458 Frauen und bei Männern. . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
4459 Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2017.
- 4460 543. Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr.* 1991;10(6):602-32.
- 4461 544. Lindor KD. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis
4462 on primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1993;13(4):367-73.
- 4463 545. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in
4464 primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol.*
4465 1994;89(1):47-50.
- 4466 546. Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, Smith JC, Jr. Plasma zinc concentration in
4467 liver diseases. Comparison with normal controls and certain other chronic
4468 diseases. *Gastroenterology.* 1968;54(6):1098-105.
- 4469 547. Aggett PJ. Severe Zinc Deficiency. In: Mills CF, editor. *Zinc in Human Biology.*
4470 London: Springer London; 1989. p. 259-79.

- 4471 548. Barry M, Keeling PW, Feely J. Tissue zinc status and drug elimination in
4472 patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(6):547-9.
- 4473 549. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol*.
4474 1992;14(2-3):176-82.
- 4475 550. Yang W, Wang X, Yu Z, Li C, Sun M, Li Y, et al. Low Levels of Serum Zinc
4476 Associate with Malnutrition Risk Assessed by the Royal Free Hospital-Nutritional
4477 Prioritizing Tool in Cirrhosis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(10):4289-96.
- 4478 551. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and
4479 amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*.
4480 1996;23(5):1084-92.
- 4481 552. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc
4482 in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1080-90.
- 4483 553. Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al.
4484 Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized,
4485 placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1409-14.
- 4486 554. Grüngreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical
4487 studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol*. 1988;26(8):409-15.
- 4488 555. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic
4489 encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology*.
4490 1991;100(4):1114-8.
- 4491 556. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves
4492 hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet*.
4493 1984;2(8401):493-5.
- 4494 557. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term
4495 oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy.
4496 Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci*. 1991;36(9):1204-8.
- 4497 558. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral
4498 zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993;2(7):414-6.
- 4499 559. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López FA,
4500 Méndez-Sánchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of
4501 oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J*. 2013;12:74.
- 4502 560. Shen YC, Chang YH, Fang CJ, Lin YS. Zinc supplementation in patients with
4503 cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr*
4504 *J*. 2019;18(1):34.
- 4505 561. Diglio DC, Fernandes SA, Stein J, Azeredo-da-Silva A, de Mattos AA, Tovo CV.
4506 Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A
4507 systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020;19(2):190-6.
- 4508 562. Bloom A, Bloom S, Silva H, Nicoll AJ, Sawhney R. Zinc supplementation and its
4509 benefits in the management of chronic liver disease: An in-depth literature review.
4510 *Ann Hepatol*. 2021;25:100549.
- 4511 563. Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic
4512 cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand*. 1979;205(5):361-6.

4513 564. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction
4514 in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr.*
4515 1984;38(3):203-14.

4516 565. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al.
4517 Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in
4518 patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2013;29(11-12):1418-21.

4519 566. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-
4520 analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment*
4521 *Pharmacol Ther.* 2013;37(7):672-9.

4522 567. Chang Y, Liu QY, Zhang Q, Rong YM, Lu CZ, Li H. Role of nutritional status and
4523 nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic
4524 liver failure. *World J Gastroenterol.* 2020;26(29):4288-301.

4525 568. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ. ESPEN
4526 guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr.*
4527 1997;16(2):43-55.

4528 569. Trotter JF, Suhocki PV, Rockey DC. Transjugular intrahepatic portosystemic
4529 shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-
4530 Pugh score. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(10):1891-4.

4531 570. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution
4532 after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J*
4533 *Gastroenterol.* 2001;96(8):2442-7.

4534 571. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, Grønbaek H, Vilstrup H,
4535 Marchesini G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic
4536 portosystemic shunt in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.*
4537 2010;16(3):348-53.

4538 572. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A,
4539 et al. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt
4540 indicate an anabolic shift in metabolism. *Clinical nutrition.* 2012;31 6:940-5.

4541 573. Gioia S, Merli M, Nardelli S, Lattanzi B, Pitocchi F, Ridola L, et al. The
4542 modification of quantity and quality of muscle mass improves the cognitive
4543 impairment after TIPS. *Liver Int.* 2019;39(5):871-7.

4544 574. Benmassaoud A, Roccarina D, Arico F, Leandro G, Yu B, Cheng F, et al.
4545 Sarcopenia Does Not Worsen Survival in Patients With Cirrhosis Undergoing
4546 Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites. *Am J*
4547 *Gastroenterol.* 2020;115(11):1911-4.

4548 575. Pang N, Zhao C, Li J, Li L, Yang X, Yang M, et al. Body mass index changes after
4549 transjugular intrahepatic portosystemic shunt in individuals with cirrhosis.
4550 *Nutrition.* 2021;84:111095.

4551 576. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure,
4552 ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver
4553 cirrhosis. *Nutrition.* 1997;13(7-8):613-21.

4554 577. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three
4555 month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle

4556 function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic
4557 gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27(1):48-
4558 56.

4559 578. Bajaj JS, Idilman R, Mabudian L, Hood M, Fagan A, Turan D, et al. Diet affects
4560 gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international
4561 cirrhosis cohort. *Hepatology.* 2018;68(1):234-47.

4562 579. Hung TH, Tseng CW, Tsai CC, Lee HF. Prognosis of hypoglycemia episode in
4563 cirrhotic patients during hospitalization. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):319.

4564 580. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening
4565 meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Bmj.*
4566 1989;299(6709):1202-3.

4567 581. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal
4568 oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic
4569 patients and in healthy controls. *J Hepatol.* 1993;17(3):377-83.

4570 582. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period
4571 of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):430-41.

4572 583. Hou W, Lv Z, Yang J, Wu J, Wang ZY, Meng QH. Long-Term Carbohydrate-
4573 Containing Late-Evening Snack Significantly Improves the Ratio of Branched Chain
4574 Amino Acids to Aromatic Amino Acids in Adults with Liver Cirrhosis due to
4575 Hepatitis B. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1074565.

4576 584. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu BY. Effect of a diet with unrestricted sodium on
4577 ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut Liver.* 2012;6(3):355-61.

4578 585. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et
4579 al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to
4580 hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol*
4581 *Hepatol.* 2012;27(4):813-22.

4582 586. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a
4583 moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-
4584 life cross-sectional study. *Liver Int.* 2015;35(5):1508-15.

4585 587. Amodio P, Caregaro L, Pattenò E, Marcon M, Del Piccolo F, Gatta A. Vegetarian
4586 diets in hepatic encephalopathy: facts or fantasies? *Dig Liver Dis.* 2001;33(6):492-
4587 500.

4588 588. Merli M, Riggio O. Dietary and nutritional indications in hepatic
4589 encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):211-21.

4590 589. Uribe M, Márquez MA, Garcia Ramos G, Ramos-Urbe MH, Vargas F, Villalobos
4591 A, et al. Treatment of chronic portal--systemic encephalopathy with vegetable and
4592 animal protein diets. A controlled crossover study. *Dig Dis Sci.* 1982;27(12):1109-
4593 16.

4594 590. Shaw S, Worner TM, Lieber CS. Comparison of animal and vegetable protein
4595 sources in the dietary management of hepatic encephalopathy. *Am J Clin Nutr.*
4596 1983;38(1):59-63.

4597 591. Keshavarzian A, Meek J, Sutton C, Emery VM, Hughes EA, Hodgson HJ. Dietary
4598 protein supplementation from vegetable sources in the management of chronic
4599 portal systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 1984;79(12):945-9.

4600 592. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, Guillermo E, Villallobos A, Nieto L, et al.
4601 Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with psyllium plantago in
4602 patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. *Gastroenterology*.
4603 1985;88(4):901-7.

4604 593. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, et al.
4605 Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic
4606 encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med*.
4607 1993;233(5):385-92.

4608 594. Gheorghe L, Iacob R, Vădan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic
4609 encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J*
4610 *Gastroenterol*. 2005;14(3):231-8.

4611 595. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of
4612 Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic
4613 Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
4614 2016;14(3):454-60.e3; quiz e33.

4615 596. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic
4616 encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807-24.

4617 597. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic
4618 modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with
4619 cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(5):1441-9.

4620 598. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for
4621 patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*.
4622 2011(11):Cd008716.

4623 599. Marlicz W, Wunsch E, Mydlowska M, Milkiewicz M, Serwin K, Mularczyk M, et
4624 al. The effect of short term treatment with probiotic VSL#3 on various clinical and
4625 biochemical parameters in patients with liver cirrhosis. *J Physiol Pharmacol*.
4626 2016;67(6):867-77.

4627 600. Cao Q, Yu CB, Yang SG, Cao HC, Chen P, Deng M, et al. Effect of probiotic
4628 treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-
4629 analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):9-16.

4630 601. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with
4631 hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):Cd008716.

4632 602. Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral
4633 supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of
4634 liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1989;24(6):692-8.

4635 603. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al.
4636 Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced
4637 cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1792-
4638 801.

- 4639 604. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral
4640 branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver
4641 cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7):705-13.
- 4642 605. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of
4643 branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease:
4644 A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study.
4645 *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e6580.
- 4646 606. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Chung WJ, Jang BK, et al. Effects of
4647 Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of
4648 Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide, Multicenter, Prospective,
4649 Observational, Cohort Study. *Nutrients*. 2020;12(5).
- 4650 607. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids
4651 in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-
4652 controlled crossover study. *Gastroenterology*. 1985;88(4):887-95.
- 4653 608. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-
4654 term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy.
4655 A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study
4656 Group. *J Hepatol*. 1990;11(1):92-101.
- 4657 609. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Török M, Müller PH, Brand O, et al. Long-
4658 term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain
4659 amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol*.
4660 1993;17(3):308-14.
- 4661 610. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects
4662 of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a
4663 previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J*
4664 *Gastroenterol*. 2011;106(6):1081-8.
- 4665 611. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al.
4666 Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*.
4667 2015;31(1):193-9.
- 4668 612. Ismaiel A, Bucsa C, Farcas A, Leucuta D-C, Popa S-L, Dumitrascu DL. Effects of
4669 Branched-Chain Amino Acids on Parameters Evaluating Sarcopenia in Liver
4670 Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9.
- 4671 613. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, Kitsikidou E, Germanidis G.
4672 Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A
4673 systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1171-90.
- 4674 614. Glud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-
4675 chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst*
4676 *Rev*. 2017;5(5):Cd001939.
- 4677 615. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Glud C. Branched-chain amino acids
4678 for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):Cd001939.
- 4679 616. Plauth M, Schütz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects
4680 of long known phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(1):61-6.

- 4681 617. Skladany L, Vnencakova J, Laffers L, Skvarkova B, Hrubá E, Molcan P, et al.
 4682 Adherence to Oral Nutritional Supplements After Being Discharged from the
 4683 Hospital is Low but Improves Outcome in Patients with Advanced Chronic Liver
 4684 Disease. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2559-72.
- 4685 618. Lo GH, Lin CW, Hsu YC. A controlled trial of early versus delayed feeding
 4686 following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Chin Med*
 4687 *Assoc*. 2015;78(11):642-7.
- 4688 619. Goda T, Mokhtar A, Anwar R, Hazem H, Eleraki A. Effect of early versus
 4689 delayed feeding following emergency endoscopic therapy for acute esophageal
 4690 variceal bleeding on short-term outcomes. *The Egyptian Journal of Internal*
 4691 *Medicine*. 2018;30(3):110-4.
- 4692 620. Sidhu SS, Goyal O, Singh S, Kishore H, Chhina RS, Sidhu SS. Early feeding after
 4693 esophageal variceal band ligation in cirrhotics is safe: Randomized controlled trial.
 4694 *Dig Endosc*. 2019;31(6):646-52.
- 4695 621. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN
 4696 Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25(2):285-94.
- 4697 622. Lattanzi B, Bruni A, Di Cola S, Molfino A, De Santis A, Muscaritoli M, et al. The
 4698 Effects of 12-Week Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation in
 4699 Patients with Liver Cirrhosis: Results from a Randomized Controlled Single-Blind
 4700 Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(7).
- 4701 623. Espina S, París A, Gonzalez-Irazabal Y, Pérez-Matute P, Andrade F, García
 4702 Rodríguez B, et al. Randomized Clinical Trial: Effects of β -Hydroxy- β -
 4703 Methylbutyrate (HMB)-Enriched vs. HMB-Free Oral Nutritional Supplementation in
 4704 Malnourished Cirrhotic Patients. *Nutrients*. 2022;14:2344.
- 4705 624. Davidson HI, Richardson R, Sutherland D, Garden OJ. Macronutrient
 4706 preference, dietary intake, and substrate oxidation among stable cirrhotic patients.
 4707 *Hepatology*. 1999;29(5):1380-6.
- 4708 625. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via
 4709 East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in
 4710 patients with cirrhosis. *Clin Nutr*. 1984;3(2):63-6.
- 4711 626. de Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al.
 4712 Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from
 4713 esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):536-
 4714 41.
- 4715 627. Crippin JS. Is tube feeding an option in patients with liver disease? *Nutr Clin*
 4716 *Pract*. 2006;21(3):296-8.
- 4717 628. Tai M-LS, Razlan H, Goh K-L, Mohd Taib SH, Huzaini AHM, Rampal S, et al.
 4718 Short term nasogastric versus oral feeding in hospitalised patients with advanced
 4719 cirrhosis: A randomised trial. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition*
 4720 *and Metabolism*. 2011;6(6):e242-e7.
- 4721 629. Bager P, Olesen L, Baltzer RL, Borre M, Aagaard NK. Equal efficacy of gastric
 4722 and jejunal tube feeding in liver cirrhosis and/or alcoholic hepatitis: a randomised
 4723 controlled study. *Br J Nurs*. 2020;29(20):1148-54.

- 4724 630. Wahren J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escoffier JM, Gauthier AP, et al.
4725 Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the
4726 treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology*.
4727 1983;3(4):475-80.
- 4728 631. Michel H, Bories P, Aubin JP, Pomier-Layrargues G, Bauret P, Bellet-Herman
4729 H. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched-chain
4730 amino acids enriched versus a conventional amino acids mixture. A controlled
4731 study of 70 patients. *Liver*. 1985;5(5):282-9.
- 4732 632. Holm E, Leweling H, Saeger HD, Arnold V, Gladisch R. Exogenous lipids as a
4733 caloric support in hepatic failure. Francavilla, A , Et Al (Ed) Sero Symposia
4734 Publications From Raven Press, Vol. 1987;43 Liver And Hormones;
4735 Meeting(Ed):New York, New York, Usa Illus 125-44.
- 4736 633. Müller MJ, Rieger A, Willmann O, Lautz HU, Balks HJ, Von Zur Mühlen A, et al.
4737 Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr*.
4738 1992;11(4):193-206.
- 4739 634. Druml W, Fischer M, Pidlich J, Lenz K. Fat elimination in chronic hepatic
4740 failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(4):812-
4741 7.
- 4742 635. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al.
4743 ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*.
4744 2019;38(1):48-79.
- 4745 636. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of
4746 normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery*.
4747 1976;80(1):77-91.
- 4748 637. Holm E, Striebel JP, Meisinger E, Haux P, Langhans W, Becker HD. [Amino-
4749 acid mixtures for parenteral feeding in liver insufficiency]. *Infusionstherapie und*
4750 *klinische Ernährung*. 1978;5 5:274-92.
- 4751 638. Freund HR, Dienstag JL, Lehigh J, Yoshimura NN, Bradford R, Rosen HM, et
4752 al. Infusion of Branched - chain Enriched Amino Acid Solution in: Patients with
4753 Hepatic Encephalopathy. *Annals of Surgery*. 1982;196:209-20.
- 4754 639. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C, Cascino A, De Conciliis D, Merli M, et al.
4755 Branched-chain amino acids vs lactulose in the treatment of hepatic coma: a
4756 controlled study. *Dig Dis Sci*. 1982;27(10):929-35.
- 4757 640. Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE, Kaplowitz N, Schiff ER, Dienstag JL, et al.
4758 Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a
4759 prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral*
4760 *Nutr*. 1985;9(3):288-95.
- 4761 641. Fiaccadori F, Ghinelli F, Pedretti G, Pelosi G, Sacchini D, Zeneroli ML, et al.
4762 Branched Chain Amino Acid Enriched Solutions in the Treatment of Hepatic
4763 Encephalopathy: A Controlled Trial. In: Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F,
4764 editors. *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure*. Boston, MA: Springer US;
4765 1984. p. 323-33.

- 4766 642. Strauss E. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial
4767 comparing branched chain enriched amino acid solution to oral neomycin. *Nutr*
4768 *Supp Serv.* 1986;6:18-21.
- 4769 643. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, K hler O, Melgaard B, et al.
4770 Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic
4771 encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.*
4772 1990;10(3):291-6.
- 4773 644. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with
4774 branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis.
4775 *Gastroenterology.* 1989;97(4):1033-42.
- 4776 645. Afridi MAR, Ahmad A, Ali Z, Farooqi JI, Mohammad R, Alam I. Comparative
4777 Study of Branched Chain Amino Acids Infusion with Conventional treatment in
4778 patients with Hepatic Encephalopathy due to Liver Cirrhosis. *Khyber Medical*
4779 *University Journal.* 2014;6:163-6.
- 4780 646. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Dejong CH, Redhead DN, Hynd P, et al.
4781 Isoleucine infusion during "simulated" upper gastrointestinal bleeding improves
4782 liver and muscle protein synthesis in cirrhotic patients. *Hepatology.*
4783 2007;45(3):560-8.
- 4784 647. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Hayes PC, Soeters PB. Protein synthesis
4785 is severely diminished following a simulated upper GI bleed in patients with
4786 cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;49(5):726-31.
- 4787 648. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors
4788 for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg.*
4789 1984;199(6):648-55.
- 4790 649. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in
4791 cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition.* 2002;18(11-12):978-86.
- 4792 650. Shaw BW, Jr., Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE.
4793 Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month
4794 survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985;5(4):385-93.
- 4795 651. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect
4796 of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric
4797 patients. *Transplant Proc.* 1990;22(4):1560-3.
- 4798 652. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al.
4799 Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver
4800 transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health.*
4801 1991;27(5):295-9.
- 4802 653. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative
4803 malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver
4804 transplant recipients. *Transplantation.* 1994;57(3):469-72.
- 4805 654. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of
4806 recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int.*
4807 1997;10(5):369-74.

4808 655. Bilbao I, Armadans L, Lazaro J, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive
4809 factors for early mortality following liver transplantation. *Clinical transplantation*.
4810 2003;17:401-11.

4811 656. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional
4812 status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation.
4813 *Liver international : official journal of the International Association for the Study of*
4814 *the Liver*. 2010;30(2):208-14.

4815 657. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S,
4816 et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes
4817 independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *Journal of cachexia,*
4818 *sarcopenia and muscle*. 2017;8(1):113-21.

4819 658. Chapman B, Goh SK, Parker F, Romero S, Sinclair M, Gow P, et al. Malnutrition
4820 and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and
4821 healthcare costs after liver transplant. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;48:210-9.

4822 659. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early
4823 consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2013;58(11):3103-11.

4824 660. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic
4825 value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed
4826 tomography. *J Hepatol*. 2014;60(6):1151-7.

4827 661. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, et
4828 al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not
4829 associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(6):640-
4830 8.

4831 662. Yadav A, Chang YH, Carpenter S, Silva AC, Rakela J, Aqel BA, et al. Relationship
4832 between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in
4833 liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2015;29(2):134-41.

4834 663. Dunn MA, Josbeno DA, Tevar AD, Rachakonda V, Ganesh SR, Schmotzer AR, et
4835 al. Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis
4836 Complications that Require Hospitalization. *Am J Gastroenterol*.
4837 2016;111(12):1768-75.

4838 664. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, Lai JC. Frailty is independently associated
4839 with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist.
4840 *World J Gastroenterol*. 2017;23(5):899-905.

4841 665. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, et al.
4842 Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl*.
4843 2019;25(9):1422-38.

4844 666. Lai JC, Shui AM, Duarte-Rojo A, Ganger DR, Rahimi RS, Huang CY, et al. Frailty,
4845 mortality, and health care utilization after liver transplantation: From the
4846 Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study.
4847 *Hepatology*. 2022;75(6):1471-9.

4848 667. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn
4849 MA, et al. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty
4850 Based on Body Mass Index. *JAMA Surg*. 2019;154(12):1103-9.

4851 668. van Vugt JLA, Buettner S, Alferink LJM, Bossche N, de Bruin RWF, Darwish
4852 Murad S, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs
4853 in patients with cirrhosis listed for liver transplantation-a retrospective study.
4854 *Transpl Int.* 2018;31(2):165-74.

4855 669. Keeffe EB, Gettys C, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe
4856 obesity. *Transplantation.* 1994;57(2):309-11.

4857 670. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality
4858 with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver
4859 transplantation. *Clin Transplant.* 1999;13(1 Pt 2):126-30.

4860 671. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients
4861 undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.*
4862 2002;35(1):105-9.

4863 672. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of
4864 obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK
4865 liver transplant database. *Am J Transplant.* 2008;8(3):667-72.

4866 673. Diaz-Nieto R, Lykoudis PM, Davidson BR. Recipient body mass index and
4867 infectious complications following liver transplantation. *HPB (Oxford).*
4868 2019;21(8):1032-8.

4869 674. Giorgakis E, Tedeschi M, Bonaccorsi-Riani E, Khorsandi SE, Menon K, Vilca-
4870 Melendez H, et al. The Effect of Recipient Body Mass Index and Its Extremes on
4871 Survival and Graft Vascular and Biliary Complications After Liver Transplantation:
4872 A Single Center Retrospective Study. *Ann Transplant.* 2017;22:611-21.

4873 675. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al.
4874 Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic
4875 Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver
4876 Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology.*
4877 2017;152(5):1090-9.e1.

4878 676. Holmer M, Melum E, Isoniemi H, Ericzon BG, Castedal M, Nordin A, et al.
4879 Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation
4880 in the Nordic countries. *Liver international : official journal of the International
4881 Association for the Study of the Liver.* 2018;38(11):2082-90.

4882 677. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al.
4883 Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver
4884 Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):580-
4885 9.e5.

4886 678. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR
4887 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2022;22 Suppl 2:204-309.

4888 679. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Enestvedt CK. Higher Mortality and
4889 Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation.
4890 *Transplantation.* 2016;100(12):2648-55.

4891 680. Kaur N, Emamaullee J, Lian T, Lo M, Ender P, Kahn J, et al. Impact of Morbid
4892 Obesity on Liver Transplant Candidacy and Outcomes: National and Regional
4893 Trends. *Transplantation.* 2021;105(5):1052-60.

4894 681. Northup PG, Intagliata NM, Davis JPE, Argo CK, Pelletier SJ. Macrosteatotic
4895 Allografts and Obese Recipients Have Nearly Equal Negative Impact on Liver
4896 Transplant Survival. *Transplantation*. 2020;104(6):1193-200.

4897 682. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al.
4898 Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver
4899 transplantation. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2202-9.

4900 683. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Shirai H, Yao S, et al. Impact
4901 of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for
4902 Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2019;269(5):924-31.

4903 684. Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, et al.
4904 Myosteatosi to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing
4905 orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(2):493-503.

4906 685. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al.
4907 Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After
4908 Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg*. 2023;47(1):11-34.

4909 686. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K,
4910 Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver
4911 surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford)*.
4912 2013;15(4):245-51.

4913 687. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver
4914 surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2014;16(8):699-
4915 706.

4916 688. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Iida H, Yoshii K, Asano H, et al. Effects of
4917 implementing an "enhanced recovery after surgery" program on patients
4918 undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2017;47(1):42-51.

4919 689. Liang X, Ying H, Wang H, Xu H, Liu M, Zhou H, et al. Enhanced recovery care
4920 versus traditional care after laparoscopic liver resections: a randomized controlled
4921 trial. *Surg Endosc*. 2018;32(6):2746-57.

4922 690. Brustia R, Monsel A, Skurzak S, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D, et al.
4923 Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery
4924 After Surgery (ERAS) Recommendations. *Transplantation*. 2022;106(3):552-61.

4925 691. Pollok JM, Tinguely P, Berenguer M, Niemann CU, Raptis DA, Spiro M.
4926 Enhanced recovery for liver transplantation: recommendations from the 2022
4927 International Liver Transplantation Society consensus conference. *Lancet*
4928 *Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):81-94.

4929 692. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, et al. A
4930 North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation.
4931 *Hepatology*. 2019;70(5):1816-29.

4932 693. Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI.
4933 Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the
4934 waiting list for liver transplantation. *Nutrition*. 2013;29(10):1252-8.

4935 694. Ribeiro HS, Coury NC, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Correia M. Energy
4936 Balance and Nutrition Status: A Prospective Assessment of Patients Undergoing
4937 Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):126-32.

4938 695. Viana ACC, Maia FMM, Carvalho NS, Morais SR, Bezerra AN, Mendonça PDS, et
4939 al. Correlation between nutritional assessment and oxidative stress in candidates
4940 for liver transplant. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO4039.

4941 696. Palmese F, Bolondi I, Giannone FA, Zaccherini G, Tufoni M, Baldassarre M, et
4942 al. The Analysis of Food Intake in Patients with Cirrhosis Waiting for Liver
4943 Transplantation: A Neglected Step in the Nutritional Assessment. *Nutrients*.
4944 2019;11(10).

4945 697. Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient
4946 Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With
4947 Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):530-6.

4948 698. Nakajima H, Yokoyama Y, Inoue T, Nagaya M, Mizuno Y, Kadono I, et al.
4949 Clinical Benefit of Preoperative Exercise and Nutritional Therapy for Patients
4950 Undergoing Hepato-Pancreato-Biliary Surgeries for Malignancy. *Ann Surg Oncol*.
4951 2019;26(1):264-72.

4952 699. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII -
4953 Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.

4954 700. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in
4955 Obese Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl*. 2019;25(4):538-44.

4956 701. Russell K, Zhang HG, Gillanders LK, Bartlett AS, Fisk HL, Calder PC, et al.
4957 Preoperative immunonutrition in patients undergoing liver resection: A
4958 prospective randomized trial. *World J Hepatol*. 2019;11(3):305-17.

4959 702. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodebski M, Stypułkowski
4960 J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A
4961 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1530-9.

4962 703. Kaido T, Mori A, Oike F, Mizumoto M, Ogura Y, Hata K, et al. Impact of
4963 pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation.
4964 *Hepatogastroenterology*. 2010;57(104):1489-92.

4965 704. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and
4966 perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation.
4967 *Nutrition*. 2012;28(11-12):1104-8.

4968 705. Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, et al.
4969 Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on
4970 postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*.
4971 2011;17(9):1073-80.

4972 706. Ardito F, Lai Q, Rinninella E, Mimmo A, Vellone M, Panettieri E, et al. The
4973 impact of personalized nutritional support on postoperative outcome within the
4974 enhanced recovery after surgery (ERAS) program for liver resections: results from
4975 the NutriCatt protocol. *Updates Surg*. 2020;72(3):681-91.

4976 707. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al.
4977 Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized

4978 crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *The American Journal*
4979 *of Clinical Nutrition*. 1992;56(1):158-63.

4980 708. Singer P, Cohen J, Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ
4981 donor on transplantation. *Nutrition*. 2001;17(11-12):948-52.

4982 709. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, et al.
4983 Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the
4984 clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl*.
4985 2004;10(8):1030-40.

4986 710. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Soo S, Roman F, Smith MA, et al. Effects of
4987 orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver*. 1998;18(3):173-9.

4988 711. Merli M, Giusto M, Riggio O, Gentili F, Molinaro A, Attili AF, et al. Improvement
4989 of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver
4990 transplantation. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab*. 2011;6(3):e142-e7.

4991 712. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, Diniz KGD, Lima AS, Correia M, et al.
4992 Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body
4993 composition prospective study *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(2):e1434.

4994 713. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Dodd MJ, Painter PL. Objective
4995 measures of health-related quality of life over 24 months post-liver
4996 transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(1):1-9.

4997 714. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A
4998 randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am*
4999 *J Transplant*. 2006;6(8):1896-905.

5000 715. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, et al.
5001 Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine
5002 supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1966-75.

5003 716. Totti V, Tamè M, Burra P, Mosconi G, Roi GS, Sella G, et al. Physical Condition,
5004 Glycemia, Liver Function, and Quality of Life in Liver Transplant Recipients After a
5005 12-Month Supervised Exercise Program. *Transplant Proc*. 2019;51(9):2952-7.

5006 717. EASL. Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*.
5007 2016;64(2):433-85.

5008 718. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after
5009 liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-6.

5010 719. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al.
5011 Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with
5012 major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14.

5013 720. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome
5014 in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver*
5015 *Transpl*. 2008;14(11):1648-54.

5016 721. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D, Pitoni D, Mennini G, Ginanni Corradini
5017 S, et al. Weight Gain and De Novo Metabolic Disorders after Liver Transplantation.
5018 *Nutrients*. 2019;11(12).

5019 722. Alves BC, Bruch-Bertani JP, Galinatti CBM, Garbin CC, Álvares-da-Silva MR,
5020 Dall'Alba V. Obesity, dynapenia and high cardiovascular risk co-exist in post-liver
5021 transplant setting: results of a cross-sectional study. *Clin Res Hepatol*
5022 *Gastroenterol.* 2019;43(2):140-7.

5023 723. Li XY, Tan HK, Loh YH. New-onset cardiovascular risk factors following liver
5024 transplantation: A cohort analysis in Singapore. *Ann Acad Med Singap.*
5025 2021;50(7):548-55.

5026 724. Beckmann S, Denhaerynck K, Stampf S, Saigi-Morgui N, Binet I, Koller M, et al.
5027 New-onset obesity after liver transplantation—outcomes and risk factors: the
5028 Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant International.* 2018;31(11):1254-67.

5029 725. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-Onset Diabetes and Preexisting
5030 Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After
5031 Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clinic Proceedings.*
5032 2018;93(12):1794-802.

5033 726. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early
5034 enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J*
5035 *Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(6):437-43.

5036 727. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, et al.
5037 Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver
5038 transplantation. *Lancet.* 1994;344(8926):837-40.

5039 728. Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K, et al. Nutritional
5040 support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J*
5041 *Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(4):386-91.

5042 729. Hu QG, Zheng QC. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients
5043 with poor liver function. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):843-6.

5044 730. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early
5045 enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a
5046 controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123-7.

5047 731. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al.
5048 Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver
5049 transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.*
5050 2005;5(1):125-30.

5051 732. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T.
5052 Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients
5053 after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study.
5054 *Am J Surg.* 2011;201(4):498-502.

5055 733. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, et al.
5056 Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral
5057 nutrition. *J Am Coll Surg.* 2012;214(3):288-95.

5058 734. Kim JM, Joh JW, Kim HJ, Kim SH, Rha M, Sinn DH, et al. Early Enteral Feeding
5059 After Living Donor Liver Transplantation Prevents Infectious Complications: A
5060 Prospective Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44):e1771.

- 5061 735. Mehta PL, Alaka KJ, Filo RS, Leapman SB, Milgrom ML, Pescovitz MD.
5062 Nutrition support following liver transplantation: comparison of jejunal versus
5063 parenteral routes. Clin Transplant. 1995;9(5):364-9.
- 5064 736. Pescovitz MD, Mehta PL, Leapman SB, Milgrom ML, Jindal RM, Filo RS. Tube
5065 jejunostomy in liver transplant recipients. Surgery. 1995;117(6):642-7.
- 5066 737. Schmelzle M, Krenzien F, Dahlke P, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge
5067 L, et al. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society
5068 recommendations for liver surgery: a prospective, observational study.
5069 Hepatobiliary Surg Nutr. 2023;12(1):20-36.
- 5070 738. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional
5071 support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl
5072 J Med. 1994;331(23):1547-52.
- 5073 739. Kanematsu T, Koyanagi N, Matsumata T, Kitano S, Takenaka K, Sugimachi K.
5074 Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative
5075 hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized, prospective trial.
5076 Surgery. 1988;104(3):482-8.
- 5077 740. Tang ZF, Ling YB, Lin N, Hao Z, Xu RY. Glutamine and recombinant human
5078 growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension
5079 surgery. World J Gastroenterol. 2007;13(15):2223-8.
- 5080 741. Ma M, Wang X, Li J, Jiang W. Efficacy and safety of probiotics and prebiotics in
5081 liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Nutr Clin Pract.
5082 2021;36(4):808-19.
- 5083 742. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-
5084 chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst
5085 Rev. 2017;5:Cd001939.
- 5086 743. Kamo N, Kaido T, Uozumi R, Ito T, Yagi S, Hata K, et al. Effect of administration
5087 of β -hydroxy- β -methyl butyrate-enriched formula after liver transplantation: A
5088 pilot randomized controlled trial. Nutrition. 2020;79-80:110871.
- 5089