

**S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber
der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V.**

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft
Klinische Ernährung (AKE) und der Gesellschaft für Klinische Ernährung der Schweiz
(GESKES)

**S2k Guideline Clinical Nutrition in Gastroenterology (part 1) – Liver
of the German Society for Clinical Nutrition and Metabolism (DGEM)**

in cooperation with the German Society for Gastroenterology, Digestive and
Metabolic Diseases (DGVS), the Austrian Society for Clinical Nutrition (AKE) and the
Swiss Society for Clinical Nutrition and Metabolism (GESKES)

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

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

⁺ verstorben. Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Medizinische
Klinik, Bochum

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

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

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

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

⁶ Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II Schwerpunkt Hepatologie, Würzburg

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

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

⁹ Deutsche Leberhilfe e.V., Köln

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med Mathias Plauth

Städtisches Klinikum Dessau

Klinik für Innere Medizin

Auenweg 38

06847 Dessau-Roßlau

Email: mathias.plauth@icloud.com

Zusätzliches Material finden Sie unter [\[Link zum Leitlinienreport und Anhang auf Thieme-Website\]](#)

Zusammenfassung

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

Methoden: Frühere Leitlinien der Deutschen und der Europäischen Gesellschaften für Ernährungsmedizin (DGEM, ESPEN) zur Ernährung von Patienten mit Lebererkrankungen wurden entsprechend den Prinzipien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und ÄZQ (Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung) aktualisiert und vollständig überarbeitet und erweitert.

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

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

Abstract

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

Methods: Previous guidelines of the German and European Societies for Nutritional Medicine (DGEM, ESPEN) on nutrition in patients with liver disease were updated and thoroughly revised and extended according to the requirements of the AWMF (German Association of the Scientific Medical Societies) and the ÄZQ (Agency for Quality in Medicine).

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

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

Schlüsselwörter

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

Keywords

sarcopenia, nutrition associated liver injury, acute liver failure, fatty liver disease, alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, transplantation

Abkürzungen

AAS	Aromatische Aminosäuren
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ABIC	Age-bilirubin-international normalized ratio-creatinine score
ACLF	Akut-auf-chronisches Leberversagen
AGA	American Gastroenterological Association
AKE	Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALV	Akutes Leberversagen
AP	Alkalische Phosphatase
ALD	Alkoholassoziierte Lebererkrankung
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
ASPEN	American Society for Parental and Enteral Nutrition
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CAP	Controlled Attenuation Parameter
CI	Confidence Interval
CPT	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie

CSPEN	Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHA	Docosahexaensäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
EE	Enterale Ernährung
EFFORT	Effect of early nutritional support on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of malnourished medical inpatients Trial
EPA	Eicosapentaensäure
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ESPR	European Society for Paediatric Research
EZ	Ernährungszustand
FFM	Fettfreie Masse
GAHS	Glasgow Alcoholic Hepatitis Score
GESKES	Gesellschaft für Ernährungsmedizin und Metabolismus Schweiz
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GIB	Gastrointestinale Blutung
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
g-Glob	Gamma-Globuline
HCC	Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatische Enzephalopathie
hGH	Human growth hormone
HMB	β-Hydroxy-β-Methylbutyrat
HOMA-IR	Homeostasis model assessment – insulin resistance

HR	Hazard Ratio
IFALD	Intestinal failure-associated liver disease
KI	Karnowsky Index
LCT	Long chain triglyceride
LDUST	Liver Disease Undernutrition Screening Tool
LT	Lebertransplantation
LFI	Liver Frailty Index
LWK	Lendenwirbelkörper
LZ	Leber Zirrhose
MASLD	Metabolic dysfunction-associated liver disease
MASH	Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MCT	Medium chain triglyceride
MedD	Mediterrane Diät
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MET	Metabolisches Äquivalent
MRT	Magnetresonanztomographie
NALI	Nutrition-associated liver injury
NAS	Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NRS	Nutritional Risk Screening
NUTRIC	Nutrition Risk in Critically Ill
ONS	Orales Nahrungssupplement
OR	Odds Ratio
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PE	Parenterale Ernährung
PhA	Phase angle
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
PNAC	Parenteral nutrition associated cholestasis
PNALD	Parenteral nutrition-associated liver disease
QALY	Quality-Adjusted Life Year

QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RFH-NPT	Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool
RFS	Reefedingsyndrom
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Relatives Risiko
SGA	Subjective Global Assessment
SMI	Skelettmuskelindex
SMOF	Eigename
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPE	Total parenterale Ernährung
VCO ₂	Kohlenstoffdioxidabgabe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VKAS	Verzweigt-kettige Aminosäuren
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellen

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....	12
Tabelle 2: Cut-Off-Werte des Phasenwinkels bei Patienten mit Leberzirrhose.....	15
Tabelle 3: Checkliste zur Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie unter Verwendung von validierten NutritionDay Kenngrößen (132, 133).....	21

1 Allgemeines

1.1 Ernährungszustand - Diagnostik

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

<u>Empfehlung 1</u>	Modifiziert 2024
Patienten mit Lebererkrankungen sollen mit einem validierten Instrument systematisch auf das Vorliegen einer Mangelernährung gescreent werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Empfehlung 2</u>	Neu 2024
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.

Starker Konsens (100%)

Kommentar

In Europa stieg der Anteil der zur LT gelisteten Patienten mit MASH von 1.2% im Jahr 2002 auf 8.4% im Jahr 2016 (12). Ungeachtet der Ätiologie erhöht Adipositas mit steigendem Schweregrad das Risiko für eine Dekompensation der Lebererkrankung (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

Neu 2024

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.

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).

<u>Empfehlung 4</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

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

<u>Empfehlung 5</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Zur Erfassung der Gebrechlichkeit als multidimensionales Konstrukt liegen viele Instrumente vor, von denen einige auch eine Graduierung erlauben. Ähnlich der Klassifizierung des Karnowsky Index in hohe (KI 80-100), moderate (KI 50-70) oder schlechte (KI 10-40) Leistungsfähigkeit erlaubt der Liver Frailty Index (LFI) eine Klassifizierung in robust (LFI <3.2), prä-gebrechlich (LFI 3.2-4.3) und gebrechlich (LFI ≥4.4) (2, 57-60). Diese beiden Instrumente sind die einzigen, mit denen eine Assoziation von Gebrechlichkeit und Krankheitsverlauf bei Patienten mit LZ evaluiert wurde (2, 57, 61). In den LFI gehen Handgriffstärke, Chair-Stands und Balance ein (59). Im AASLD Guidance Paper werden zur Prävalenz der Gebrechlichkeit bei ambulanten Patienten mit LZ Spannen von 17% bis 43% berichtet; für stationäre Patienten werden Prävalenzen von 38% bei LZ mit HE und 18% ohne HE, bei

Verwendung des Karnofsky Index sogar Raten von bis zu 68% referiert (2). Bei der Mehrzahl der Patienten mit LZ zeigt die Gebrechlichkeit einen progredienten Verlauf und nur bei weniger als 20% kommt es zu einer Verbesserung (57, 61). Auch 12 Monate nach LT fand sich bei 32% eine Verschlechterung des LFI und weniger als 40% wurden als robust ($FLI \leq 3.2$) eingestuft (62). Mehrere Studien belegen eine starke 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 Karnofsky 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).

<u>Empfehlung 6</u>	Modifiziert 2024
Zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos soll mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) der Phasenwinkel als integrales Abbild von Körperzellmasse und -funktion gemessen werden.	
Starker Konsens (100%)	

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 dekompensierter 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.

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°

* Cut-Off-Werte von Ruiz-Margain 2015 übernommen.

<u>Empfehlung 7</u>	Neu 2024
Nach Diagnosestellung einer Mangelernährung bei Patienten mit Lebererkrankung soll vor Einleitung der Ernährungstherapie das Risiko eines Refeedingsyndroms ermittelt und entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Bei dem Refeedingsyndrom (RFS) handelt es sich um eine an sich physiologische anabole Reaktion auf die wieder begonnene Ernährung eines mangelernährten und depletierten Organismus. Erfolgt bei dieser Stoffwechsellumstellung eine inadäquate Ernährungstherapie, kommt es in den ersten Tagen nach Ernährungsbeginn zu

Imbalanzen durch Elektrolyt- und Wasserverschiebungen, die zu einem dramatischen Krankheitsbild mit ausgeprägten peripheren Ödemen und Multiorganversagen mit tödlichem Ausgang führen können. Das RFS wurde bislang als eher rares Krankheitsbild angesehen und ist daher kaum in systematischen Studien untersucht (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

Modifiziert 2024

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.

Starker Konsens (100%)

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).

<u>Empfehlung 9</u>	Modifiziert 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar

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

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

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

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

Nach LT zeigte sich in einer longitudinalen Studie, dass der mittels indirekter Kalorimetrie aus VO_2 und VCO_2 ermittelte Ruheenergieumsatz 10 Tage nach LT bei 124% des nach Formel geschätzten Werts lag (121). Sechs und 12 Monate nach LT zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen gemessenem und geschätztem Ruheenergieumsatz (109, 121). In einer neueren Studie lag der am 6. Tag nach LT gemessene Ruheenergieumsatz ($24.5 \pm 6.1 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) in der gleichen Größenordnung wie bei Patienten mit LZ (91). Generell kann davon ausgegangen werden, dass LT-Patienten einen ähnlichen Energiebedarf haben wie andere

abdominalchirurgische Patienten (122), so dass die Versorgung mit dem 1.3-fachen des Ruheenergieumsatzes angemessen erscheint (123, 124).

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

<u>Empfehlung 10</u>	Neu 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

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.

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 <ul style="list-style-type: none"> - Phasenwinkel mittels BIA - Handkraft - Liver Frailty Index (LFI) 	Erstvorstellung Verlaufskontrollen nach Woche 4 und 12 der Ernährungstherapie, danach mindestens alle 6 Monate
Optional <ul style="list-style-type: none"> - Skelettmuskelindex (falls CT- Schnitt in Höhe LWK3 vorhanden) 	

Empfehlung 10	Modifiziert 2024
Zum metabolischen Monitoring einer strukturierten Ernährungstherapie sollte bei Patienten mit akutem Leberversagen eine Überwachung insbesondere der Glukose-, Laktat-, Triglyzerid-, Phosphat- und Ammoniak-Spiegel erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Zum metabolischen Monitoring einer künstlichen Ernährung im Allgemeinen und bei kritisch Kranken liegen Leitlinienempfehlungen vor (128, 134). Insbesondere bei ALV ist eine angemessene Stoffwechselüberwachung notwendig, um die Nährstoffzufuhr 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?

<u>Aussage 1</u>	Neu 2024
Schwere Unterernährung bzw. Hungerzustände können einen Leberschaden bis hin zum akuten Leberversagen verursachen.	
Starker Konsens (100%)	

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

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

<u>Aussage 2</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit Mangelernährung kann durch eine inadäquate Ernährungstherapie ein Leberschaden ausgelöst werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Aussage 3</u>	Neu 2024
Mangelernährung als Folge eines bariatrisch chirurgischen Eingriffs kann ein akutes Leberversagen verursachen.	

Starker Konsens (100%)

Kommentar

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

PICO: Welche Leberschäden können durch Überernährung verursacht werden?

<u>Aussage 4</u>	Modifiziert 2024
Überernährung kann eine steatotische Lebererkrankung (SLD) und eine metabolische Dysfunktion-assoziierte Steatohepatitis (MASH) verursachen; letztere kann in eine Leberzirrhose übergehen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

1.4.1 Medizinische Ernährung

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

<u>Aussage 5</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

60% der Kleinkinder und bis zu 85% der Neugeborenen auftritt, die eine Langzeit-PE wegen eines Darmversagens benötigen (156, 157). Bei Säuglingen und Kindern zeigt die PNAC eine hohe Mortalität mit bis zu 40% und ist zu einer der Hauptindikationen für die pädiatrische Lebertransplantation geworden (154).

<u>Aussage 6</u>	Modifiziert 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar

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

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

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

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

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

Empfehlung 12	Neu 2024
Bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen sollten spezielle Ernährungsprotokolle implementiert werden, um das Potential einer enteralen Ernährung bestmöglich zu nutzen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 13</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 14</u>	Neu 2024
Bei Erwachsenen mit dem Verdacht auf eine PNALD sollte eine Lipidemulsion mit einem reduzierten Verhältnis von Omega-6/Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden.	
Starker Konsens (100%)	

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

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

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

- Sicherstellen einer ausreichenden Energieversorgung durch Gabe von Glukose, Fett, Vitaminen und Spurenelementen,
- Sicherstellen einer optimalen Eiweißsyntheserate durch adäquate Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr,
- Vermeidung metabolischer Komplikationen der Ernährungstherapie durch Sicherstellung einer Euglykämie und Prävention von Hyperammoniämie und Hypertriglyzeridämie

2.1.2 Metabolische Konstellation

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

<u>Empfehlung 15</u>	Neu 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar

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

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

Bei ALV sind die Plasmakonzentrationen von Aminosäuren auf das Drei- bis Vierfache erhöht und zeigen ein charakteristisches Muster mit Abnahme der verzweigtkettigen Aminosäuren (VKAS) und der Zunahme von Glutamin, Tryptophan sowie aromatischer und schwefelhaltiger Aminosäuren (193, 195). Die Splanchnikusorgane nehmen keine Aminosäuren mehr auf und die hohe Konversion von Glutamin zu Ammonium und Alanin durch den Dünndarm wird infolge der weitgehend ausgefallenen Leberfunktion 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?

<u>Empfehlung 16</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

Bei hochgradig unterernährten Patienten mit Anorexia nervosa wurde ein ALV-ähnliches Krankheitsbild beschrieben (201), jedoch ohne morphologischen Nachweis

einer Leberzellnekrose (202); nach Wiederaufnahme einer angemessenen Ernährung erholten sich die Patienten vollständig.

2.1.3 Orale Ernährung

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

<u>Empfehlung 17</u>	Modifiziert 2024
Patienten mit ALV und nur mäßiger Enzephalopathie und erhaltenen Schutzreflexen können eine orale Ernährung erhalten.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Wie in der Vorbemerkung ausgeführt, liegen zum metabolischen Management des ALV durch Ernährungstherapie nahezu keine Studiendaten vor. Wie in früheren Leitlinien (1, 203) ausgeführt, basiert die Empfehlung zur oralen Ernährung auf der klinischen Praxis, normale physiologische Ernährungsweisen zu nutzen, so lange sie ungestört praktiziert werden können und auf die EE und/oder PE nur als Zweit- oder Drittlinienoption zurückzugreifen. Dabei ist der tatsächliche Verzehr gut im Auge zu behalten, um sicherzustellen, dass die Patienten auch eine bedarfsdeckende orale Ernährung erreichen. In allen Formen des ALV besteht das Risiko einer Verschlechterung der HE mit Verlust der Schutzreflexe und Aspirationsrisiko, weshalb ein engmaschiges Monitoring der HE unverzichtbar ist.

2.1.4 Medizinische Ernährung

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

<u>Empfehlung 18</u>	Modifiziert 2024
In Ermangelung klinischer Studien kann bei Patienten mit ALV eine medizinische Ernährung nur in Analogie zur Ernährung kritisch Kranker anderer Ätiologie empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Empfehlung 19</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Es gibt keine Daten zur Frage, welche Methoden am besten geeignet sind, den Ernährungszustand von Patienten mit ALV zu bestimmen. Es ist jedoch nicht unwahrscheinlich, dass Verfahren wie der NUTRIC Score (206), die Bestimmung der Muskelmasse anhand eines evtl. vorhandenen Abdomen-CTs (vgl. Kommentar zu Empfehlung 4), die Bestimmung des Phasenwinkels mittels BIA (vgl. Kommentar zu

Empfehlung 6), das Subjective Global Assessment oder der GLIM-Algorithmus (207) von Nutzen sein können, in Analogie zu anderen Krankheitsbildern eine Mangelernährung zu erkennen (1).

<u>Empfehlung 20</u>	Geprüft 2014
Bei mangelernährten Patienten mit ALV sollte die medizinische Ernährung mittels enteraler und/oder parenteraler Ernährung unverzüglich, wie bei anderen kritisch Kranken begonnen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 21</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 22</u>	Modifiziert 2024
Patienten mit ALV sollten eine enterale Ernährung erhalten, wenn eine angemessene Ernährung auf oralem Wege nicht praktikabel ist.	
Starker Konsens (100%)	

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).

<u>Empfehlung 23</u>	Neu 2024
Bei ALV sollte die enterale Sondenernährung nach Beherrschung akut lebensbedrohlicher Entgleisungen stets mit niedriger Zufuhr rate begonnen werden.	
Starker Konsens (100%)	

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.

<u>Empfehlung 24</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

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

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 26</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Empfehlung 27</u>	Modifiziert 2024
Bei ALV können parenterale Infusionsmischungen wie bei anderer kritischer Krankheit verabreicht werden, da keine Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von Infusionsmischungen mit krankheitsspezifischer Zusammensetzung vorliegen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

Hepatozyten gewinnen ihre Energie vorwiegend aus Fettsäureoxidation und Ketogenese (194). Eine Störung der hepatischen β -Oxidation kann zum ALV führen, insbesondere wenn eine mikrovesikuläre Steatose und mitochondriale Dysfunktion vorliegen. In dieser Konstellation kann exogen zugeführtes Fett, beispielsweise im Rahmen einer Sedierung mit Propofol, nicht metabolisiert werden und weiteren Schaden verursachen (211, 212). In der klinischen Praxis scheint dies jedoch kein größeres Problem zu sein. Im Fall diesbezüglicher Bedenken sollten Bestimmungen der Triglyzeridspiegel und eine Anpassung der Infusionsraten erfolgen, insbesondere bei hohen Propofoldosen oder längerer PE.

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

Die Infusion von Aminosäuren wurde oft unterlassen aus der Befürchtung, dass sie die bestehende Hyperammoniämie und Hyperaminoazidämie verschlimmern und so ein Hirnödem und eine Enzephalopathie auslösen könnte. Eine europäische Umfrage zeigte jedoch, dass die Mehrheit der Hepatologie-Zentren bei Patienten mit ALV Standard-Aminosäurenlösungen oder mit VKAS angereicherte Lösungen infundiert (190). Pathophysiologische Überlegungen sprechen für den Einsatz leberadaptierter

Lösungen, die reich an VKAS sind, allerdings liegen keine klinischen Studien vor, die einen Vorteil dieser Lösungen gegenüber Standard-Aminosäurenlösungen für den Verlauf des ALV belegen. An die Notwendigkeit der Monitorings arterieller Ammoniumspiegel sei erneut erinnert.

2.2 Alkoholassozierte Lebererkrankung

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

<u>Aussage 7</u>	Geprüft 2014
Hochgradig mangelernährte Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung haben eine schlechtere Überlebenschance als nicht mangelernährte Patienten.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 28</u>	Neu 2024
Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen sollen eine Ernährungstherapie erhalten, wenn sie ihren Kalorienbedarf nicht durch normale Kost decken können.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Aussage 7 und Empfehlung 28

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

In den Kontrollgruppen der American Veteran Affairs (VA) Studien betrug die Sterblichkeit bei moderater Mangelernährung 21% und bei schwerer Mangelernährung

63% (216). Ein Kostverzehr $<2500 \text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$ war in dieser Studie mit einer Mortalität von 51%, ein ausreichender Verzehr dagegen mit einer Sterblichkeit von 19% assoziiert. Diese Assoziation wird auch in einer neuen Studie bestätigt, in der Patienten mit einem Verzehr $<21,5 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen (218). Der spontane Energie- und Eiweißverzehr von Patienten mit ALD lag im Kontrollarm einer 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 Alkoholhepatitis besteht nicht nur ein verminderter Kostverzehr, sondern auch ein hypermetaboler Status, eine intestinale Dysbiose und eine Störung der mukosalen Barriere mit vermehrter Translokation von Endotoxin und Bakterien sowie eine eingeschränkte Absorptionsleitung des Darms (220-222).

Die VA-Studien zeigten, dass eine höhere Energie- und Eiweißaufnahme bei hochgradig unterernährten Patienten mit Alkoholhepatitis entweder durch ONS oder durch Sondenernährung erreicht werden kann und dass die Ernährungsintervention, nicht jedoch die Gabe anaboler Steroide das Überleben signifikant verbesserte (216, 223).

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

<u>Empfehlung 29</u>	Neu 2024
Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen soll ein konsequenter und lebenslanger Alkoholverzicht empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Empfehlung 30	Neu 2024
Patienten mit alkoholassozierten Lebererkrankungen sollten eine strukturierte Gesprächsintervention bezüglich des Alkoholkonsums erhalten. Bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit sollte eine qualifizierte Entzugsbehandlung empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 29 und 30

Neben Schädigung des zentralen und peripheren Nervensystems, des kardiovaskulären Systems sowie des Gastrointestinaltrakts verursacht der Abbau von Alkohol eine Schädigung der Leber, die über eine chronische Entzündung zur Fibrose und nachfolgend Leberzirrhose führen kann. Die wirksamste Therapie der Alkoholhepatitis ist die Alkoholabstinenz (222). So konnte in einer retrospektiven Untersuchung mit fast 200 Patienten gezeigt werden, dass sowohl bei Vorliegen einer Alkoholhepatitis als auch bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Alkoholverzicht ein wesentlicher Prädiktor für das Überleben darstellte (224). In der monozentrischen prospektiven Langzeitstudie (Frankreich, 2002-2015) konnte sowohl in kurzfristig (6 Monate) als auch in der Langzeit-Beobachtung gezeigt werden, dass ein fortgesetzter Alkoholkonsum $>30 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ signifikant mit der Sterblichkeit der Patienten assoziiert war (225). Darüber hinaus zeigte sich dort eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung im Vergleich zu abstinenten Patienten. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in der Studie zweier Zentren (Brüssel, Graz): Hier betrug die 5-Jahres-Überlebensrate von abstinenten Patienten 74% gegenüber 41% für nicht-abstinente Patienten (226). Zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung verringert die Beendigung des Alkoholkonsums das Risiko des Fortschreitens der Leberschädigung und das Auftreten von Komplikationen (227, 228). Hoher Alkoholkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Erkrankung an einer ambulant erworbenen Pneumonie, die gehäuft durch gram-negative Keime verursacht ist und schwerer verläuft als bei abstinenten Menschen (229).

Bei Vorliegen einer alkoholassozierten Lebererkrankung wird die Beendigung des Alkoholkonsums von den Leitlinien der europäischen und US-amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen (230, 231). In Anlehnung an die S3 Leitlinie „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ sollten alle stationären Patienten generell bezüglich riskanten oder schädlichen Alkoholkonsums und Alkoholabhängigkeit mittels des „Alcohol Use Disorders Identification Test“, AUDIT

oder der Kurzform AUDIT-C gescreent werden. Liegt ein problematischer Konsum oder eine Abhängigkeit vor, sollte eine Kurzintervention erfolgen (232). Unter Kurzinterventionen werden bis zu 5 Gespräche von maximal 60 min Dauer verstanden, in denen Menschen mit problematischem Alkoholkonsum in nicht-psychiatrischen Settings zu einer Trinkmengenreduktion oder ggf. zur Abstinenz motiviert werden (233). Weitere Informationen zur Durchführung einer Kurzintervention finden sich unter anderem über die Deutsche Bundesärztekammer und die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (234).

Während die Wirkung von Kurzinterventionen bei riskantem und schädlichem Gebrauch als gesichert gilt, finden sich bei bestehender Abhängigkeit uneinheitliche Ergebnisse. Dennoch empfehlen die Fachgesellschaften die Durchführung von Kurzinterventionen bei Alkoholabhängigen, wenn andere und aufwändigere Interventionen wie eine qualifizierte Entzugsbehandlung durch den Patienten abgelehnt werden. Bei Vorliegen einer Abhängigkeit sollte dem Patienten eine qualifizierte Entzugsbehandlung angeboten werden.

2.2.1 Nährstoffbedarfe und Zielzufuhr

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

<u>Empfehlung 31</u>	Modifiziert 2024
In der strukturierten Ernährungstherapie von Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte berücksichtigt werden, dass der Ruheenergieverbrauch bei bestehendem Alkoholkonsum um 25% erhöht ist.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

Empfehlung 32	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

Eine weitere Auswertung der VA-Datenbank zeigte, dass eine niedrige Eiweißaufnahme mit einer Verschlechterung und ein höherer Eiweißverzehr mit einer

Verbesserung der HE assoziiert waren; der niedrigste HE-Grad war mit einem Eiweißverzehr von $1,0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ verbunden (236).

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

<u>Aussage 8</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung liegt häufig ein Mangel an Vitaminen und Spurenelementen vor.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Empfehlung 33</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte der Vitamin-D-Status überprüft und bei nachgewiesenem Mangel eine Substitution begonnen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Vitamin D Mangel wird mit Beeinträchtigung der Immunkompetenz, Muskelschwäche, Osteopenie, Osteoporose aber auch des Nervensystems in Verbindung gebracht. Die Plasmaspiegel von Vitamin D sind im Kontext einer Entzündung deutlich erniedrigt: Bei CRP-Werten $>40 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ liegen die meisten Vitamin D Werte unter dem Referenzbereich (237). Etwa 30% der Erwachsenen in Deutschland zeigen einen Vitamin D Mangel (239); bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum liegt die Prävalenz deutlich höher. In einer Kohorte von 101 Patienten mit ALD zeigten 60% einen schweren Vitamin D Mangel ($<10 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$); bei den 41 Patienten mit histologisch gesicherter Steatohepatitis lag die Prävalenz sogar bei 85% und es fand sich eine inverse Korrelation von Vitamin D Spiegel und histologischem Schweregrad (240). Eine andere Arbeitsgruppe fand eine direkte Assoziation zwischen niedrigem Vitamin D Spiegel, dem Schweregrad der alkoholischen Leberschädigung, der portalen Hypertension sowie der Mortalität (241). Experimentelle Daten legen nahe, dass 1,25-(OH)₂D₃ direkt die Bildung von Typ-I-Kollagen in humanen hepatischen Sternzellen reduzieren kann (242).

<u>Empfehlung 34</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit alkoholassoziierter Lebererkrankung sollte Vitamin B ₁ umgehend substituiert werden. Die erste Gabe sollte spätestens vor Beginn der Ernährungstherapie erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 35</u>	Neu 2024
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 B ₆ , Folsäure und Zink.
--

Starker Konsens (100%)

Kommentar zu Empfehlungen 34 und 35

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

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

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

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

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

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

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

2.2.2 Orale Ernährung

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

Empfehlung 36	Modifiziert 2024
Patienten mit einer alkoholassoziierten Lebererkrankung sollte eine individuell abgestimmte Ernährungsberatung durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft angeboten werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

Auch wenn direkte Studiendaten an Patienten mit ALD fehlen, legen Daten zu Ernährungsinterventionen bei Patienten mit MASLD nahe, dass eine mediterrane

Ernährungsweise metabolische Risikofaktoren aber auch intrahepatische Inflammationsvorgänge bis hin zum Auftreten eines HCC maßgeblich beeinflussen kann und sich daher möglicherweise ebenfalls vorteilhaft bei Patienten mit ALD auswirken könnte (vgl. Kapitel 2.3 MASLD). Wie bei MASLD liegen auch für ALD, insbesondere für alkoholische Leberzirrhose, Daten aus epidemiologischen Studien vor, die eine Assoziation zwischen Kaffeekonsum und verringertem Risiko der Zirrhoseentwicklung oder der ALD-bedingten Mortalität berichten (261-263). Trotz dieser Hinweise, dass Kaffeekonsum bei MASLD, möglicherweise aber auch bei ALD mit einem günstigem Krankheitsverlauf assoziiert ist, kann aufgrund fehlender Wirksamkeitsdaten aus Interventionsstudien keine explizite Empfehlung ausgesprochen werden (s.a. Empfehlung 51 und zugehöriger Kommentar).

2.2.3 Medizinische Ernährung

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

<u>Empfehlung 37</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 38</u>	Modifiziert 2024
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 verzweigt-kettigen Aminosäuren eingesetzt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 37 und 38

Die 90-Tage-Mortalität einer schweren, stationär behandlungsbedürftigen Alkoholhepatitis liegt bei 20%-50% (222). Zur Diagnose führen: Beginn eines Ikterus in den letzten 8 Wochen, andauernder Konsum von >3 (= 40 g Alkohol) bei Frauen bzw. >4 (= 50-60 g Alkohol) alkoholischen Getränken pro Tag über mindestens 6 Monate mit weniger als 60 Tage Abstinenz vor Ikterusbeginn, einer 2- bis 6-fach über dem oberen Normalwert gelegenen AST, einer AST/ALT Ratio >1,5 sowie Bilirubinwerten >3 mg-dl⁻¹ (231). Zur Abschätzung der kurzfristigen Prognose kommen der traditionell verwendete Maddrey Score sowie die Glasgow- (GAHS), ABIC- und MELD-Scores zum Einsatz; letzterer hat sich als bestes statisches Scoresystem zur initialen Prognoseabschätzung bewährt (222, 264). Der Lille Score ist ein dynamischer Score zur Prognoseabschätzung und Erkennung von fehlendem Ansprechen auf Glukokortikoide (222).

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

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

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

wichtige Rolle der Muskulatur (Ammoniakabbau zu Glutamin) inzwischen unbestritten ist (273).

Eine weitere Metaanalyse von 13 Studien, darunter 9 mit EE zeigte eine Reduktion des Risikos für hepatische Enzephalopathie (RR 0.73; 95% CI, 0.55-0.96), Infektionen (RR 0.66; 95% CI, 0.45-0.98) und Mortalität (RR 0.80 (95% CI, 0.64-0.99). Sie konnte aber aufgrund der Studienqualität keinen signifikanten Benefit identifizieren und forderte daher künftige Studien mit höherer Qualität (274).

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

<u>Empfehlung 39</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Patienten mit ALD erreichten auch unter Studienbedingungen oft keine ausreichende orale Ernährung. Eine ergänzende Sondenernährung konnte die hepatische Enzephalopathie und die an Bilirubinwerten gemessene Leberfunktion zügiger verbessern als eine orale Ernährung ad libitum (219). Der kurzfristige Effekt früher enteraler Ernährung auf Infektionsraten und 28-Tage Mortalität war in einer randomisierten Studie bei 71 Patienten mit schwerere Alkoholhepatitis (davon 71% mit nachgewiesener Leberzirrhose) vergleichbar mit jenem von Steroiden (235). Allerdings war die 1-Jahres-Mortalität in der Steroidgruppe signifikant höher (37% vs. 8%) als in der Gruppe, die mit enteraler Ernährung behandelt wurde (235). In einer

neueren randomisierten und kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer gewichtsadaptierten 14-tägigen enteralen Sondenernährung mit einer normalen oralen Ernährung bei 136 Patienten verglichen, die wegen einer schweren Alkoholhepatitis mit Methylprednisolon behandelt wurden (218). Dabei zeigte sich keine Verbesserung der 6-Monats-Mortalität (EE 44% vs Kontrollen 52%). Allerdings entfernten sich 49% der Patienten die Ernährungssonde vorzeitig, so dass die Ernährungssonde im Median nur 5 Tage (2,5-10 Tage) in situ war. 5 Patienten entwickelten schwere Nebenwirkungen der EN (3 Aspirationspneumonie, 1 dekompensierter Diabetes mellitus, 1 Verschlechterung der HE). Allerdings zeigte sich erneut eine signifikant höhere 6-Monats-Sterblichkeit (66% vs 33%) bei Patienten mit einer unzureichenden Ernährung ($<21,5 \text{ kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)

Metaanalysen belegen, dass die EE im Vergleich mit PE zu einer Reduktion infektiöser Komplikationen kritisch kranker Patienten führt (275, 276), unter anderem auch durch besseren Erhalt der Darmintegrität. Die EE erhält die Darmphysiologie, reduziert Atrophieerscheinungen und kann so zu einer verringerten Darmpermeabilität beitragen (277). Unter Alkoholkonsum kommt es zu Permeabilitätsstörungen der Darmmukosa und Zellwandbestandteile gelangen über den Portalkreislauf in die Leber, wo sie Inflammationsprozesse auslösen können (278). Die zunehmend erkannte Rolle der intestinalen Permeabilitätsstörung durch Alkoholkonsum und Malnutrition sowie die pathophysiologisch bedeutsame intestinale Dysbiose lässt bisher nicht beachtete Effekte einzelner Ernährungsfaktoren auf intestinale Barrierefunktion und mikrobielle Dysbiose zunehmend relevant erscheinen. Bisher als neutral eingestufte Inhaltsstoffe wie Carboxymethylzellulose, Polysorbat 80 oder Maltodextrin (279, 280) könnten in Zukunft neu zu bewerten sein; entsprechende Studien sind noch ausständig.

<u>Empfehlung 40</u>	Geprüft 2014
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Neben der Eiweißsubstitution von 1 bis teilweise 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ ergeben sich aus verschiedenen Studien Hinweise auf einen möglichen zusätzlichen Nutzen durch eine Anreicherung mit VKAS bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis (216, 217, 223, 235, 236). In einer frühen Studie zur Sondenernährung bei Patienten mit LZ, die vorwiegend im Rahmen einer Alkoholhepatitis eine HE entwickelten, kam es unter einer mit VKAS angereicherten enteralen Ernährung bei fast allen Patienten zu einer vollständigen Rückbildung der HE (281).

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

<u>Empfehlung 41</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

In sechs kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit der parenteralen Gabe von Aminosäuren, teils auch zusammen mit Glukose in Ergänzung zur oralen Ernährung ad libitum untersucht (267, 269, 282-286). In einer Studie wurde Glukose infundiert, wenn bei ansonsten enteral ernährten Patienten diese nicht gegeben werden konnte (271). Parenteral wurden zwischen 200-3000 kcal·d⁻¹ und 35-130 g·d⁻¹ Aminosäuren verabreicht zusätzlich zu einer oralen Kost von 13 bis 39 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (287). In jeweils

einer Studie war die parenterale Therapie mit geringerer Mortalität und verbesserter Histologie verbunden (267, 282); häufiger wurden Verbesserungen der Leberfunktion (267, 269, 283, 284, 286), des Serumalbumins (267, 269) oder von viszeralen Proteinen als Marker des Ernährungszustands (285) beobachtet.

2.3 Metabolische Dysfunktion-assoziierte Leberkrankheit (MASLD)

2.3.1 Metabolische Konstellation

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

<u>Empfehlung 42</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

2.3.2 Lebensstilintervention

PICO: Sollte bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit MASLD eine Lebensstilintervention im Vergleich zu keiner Intervention mit dem Ziel einer

Gewichtsreduktion empfohlen werden zur Verbesserung a.) der Komorbiditätsrisiken, b.) des biochemischen Profils (Transaminasen, gGT, AP, Bili, g-Glob), c.) des histologischen Befunds, d.) der Entwicklung einer Zirrhose und ihrer Komplikationen, e.) des HCC-Risikos, f.) der Sterblichkeit?

<u>Empfehlung 43</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

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

<u>Empfehlung 44</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Aus interventionellen Studien liegen bislang für normgewichtige Patienten mit MASLD zu wenig Daten für eine stärkere Empfehlung vor. Allerdings zeigen Daten aus Hong-Kong, dass bei nicht-adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion um 3-5% in 50% der Fälle zur Remission der MASLD führte (313). Da körperliche Aktivität in verschiedenen

Studien zu einer Reduktion des intrahepatischen Fettgehalts und der Insulinresistenz führen, kann diese bei normgewichtigen Patienten mit MASH empfohlen werden (308, 314). Die Leitlinien der DGVS empfehlen allen Patienten mit MASLD wöchentlich 3 Stunden aerobes Training von moderater bis mittlerer Intensität (294).

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

<u>Empfehlung 45</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

In zwei prospektiven Kohorten waren sowohl Adipositas, insbesondere bei einem BMI >35 kg·m⁻² im mittleren Lebensabschnitt, als auch verminderte körperliche Aktivität signifikante Prädiktoren für die leberbedingte Mortalität. Ein höheres Maß an körperlicher Aktivität wirkte den mit Adipositas verbundenen übermäßigen Risiken für die Leber entgegen (315). Bei Patienten mit MASLD war eine längere körperliche Betätigung mit einer geringeren Gesamtmortalität und einer geringeren kardiovaskulären Mortalität während eines Nachbeobachtungszeitraums von 10,6 Jahren verbunden (316). Patienten mit MASLD sollten sich körperlich betätigen, um die Lebersteatose zu verringern und die Wirkung einer Gewichtsabnahme auf die Entzündung zu unterstützen. Patienten mit zentraler Adipositas und MASLD erreichten sowohl bei moderatem (45-55% Maximalpuls) als auch bei starkem (65-80% Maximalpuls) Laufbandtraining (30 min 5 x wöchentlich) eine vergleichbare Reduktion des Leberfettgehalts (4,2% bzw. 5,0% nach 6 Monaten und 3,5% bzw. 3,6 % nach 12

Monaten) im Vergleich zu Kontrollen (317). Die Messung des Leberfetts mittels ¹H-MRS zeigt, dass aerobes Training auch ohne Veränderung des Körpergewichts zu einer Abnahme des Leberfettgehalts führt (318, 319). Metaanalysen haben gezeigt, dass aerobes Training und/oder Widerstandstraining bei Patienten mit MASLD die Transaminasenwerte, die Insulinsensitivität und den hepatischen Fettgehalt unabhängig von einer Ernährungsumstellung verbessern (314, 320-326). Während beide Arten von Bewegung im Hinblick auf die Leberendpunkte gleich wirksam sind, erweist sich Widerstandstraining für Menschen mit schlechter kardiorespiratorischer Fitness als weniger belastend (324). Bei aerobem Training betrug das mittlere effektive Intensitätsniveau 4,8 MET (metabolisches Äquivalent) bei drei 40-minütigen Trainingseinheiten pro Woche, bei Widerstandstraining betrug das mittlere effektive Intensitätsniveau 3,5 MET bei drei 45-minütigen Einheiten pro Woche (324).

Beide Trainingskonzepte sind gleichermaßen wirksam (320, 322, 324) und können auch für normalgewichtige Patienten mit MASLD zur Verbesserung der Steatose und der Insulinempfindlichkeit empfohlen werden (288). Gemäß der WHO-Leitlinie für körperliche Aktivität sollten normalgewichtige Patienten mit MASLD mindestens 150 bis 300 Minuten pro Woche mäßig intensive aerobe körperliche Aktivität oder mindestens 75 bis 150 Minuten pro Woche hochintensive aerobe körperliche Aktivität ausüben. Bislang gibt es keine Daten über die Wirkung von allein Bewegung auf die histologischen MASH-Merkmale Ballonierung, Entzündung und vor allem Fibrose.

2.3.3 Orale Ernährung

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

<u>Empfehlung 46</u>	Modifiziert 2024
<p>Patienten mit MASLD und Übergewicht oder Adipositas soll zur Gewichtsreduktion eine hypokalorische Ernährung gemäß den Leitlinien der Adipositas therapie 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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

<u>Empfehlung 47</u>	Neu 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar zu Empfehlungen 46 und 47

Die Behandlung von Übergewicht und Adipositas sollte gemäß der Ernährungsempfehlungen der gültigen Leitlinien der Adipositas therapie erfolgen (327, 328). Aktuell liegen keine Daten vor, die unabhängig vom Gewichtsverlust die Favorisierung einer bestimmten Form der hypokalorischen Diät zur Erreichung der o. g. Endpunkte bei MASLD rechtfertigen. In einer Multicenterstudie konnte die Effektivität und Sicherheit zweier extrem hypokalorischer Diätkonzepte ($450 \text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$ und $800 \text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$ nach einer vierwöchigen Randomisierungsphase mit $1200 \text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$) mit Formuladiäten (Nahrungersatz) über 12 Wochen bezüglich Gewichtsreduktion und Verbesserung der MASLD nachgewiesen werden (329). Eine weitere Beobachtungsstudie mit morbid adipösen Patienten setzte neben Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie auch eine Formuladiät (Energiezufuhr von 800 kcal, 70 g Eiweiß und 96 g Kohlenhydrate pro Tag) für 12 Wochen ein, die schrittweise ausgetauscht wurde. Dieses Life-Style-Interventionsprogramm erwies sich als effektiv in Bezug auf eine Verbesserung der Leberverfettung, Entzündung und Fibrose (330). In einer

randomisierten kontrollierten Studie an 36 Patienten mit MASLD fand sich nach zwölf Wochen in der mit Formeldiät behandelten Gruppe eine signifikante Reduktion des Fatty Liver Index, der Transaminasen und des sonographischen Steatosegrades, nicht aber in der Kontrollgruppe, die bis zur 8. Woche isokalorisch mit deutlich geringerer Eiweißzufuhr ernährt wurde (331). In einem anderen Ansatz wurden Patienten mit MASLD über acht Wochen mit einer hypokalorischen (800 kcal·d⁻¹) Formeldiät behandelt. Von 30 Patienten beendeten 27 die Intervention und es fand sich eine persistierende mit dem Gewichtsverlust einhergehende Verbesserung der Transaminasen und der durch Fibroscan gemessenen Lebersteifigkeit (332). Zusammenfassend beurteilt, führten hypokalorische Diäten mit einem erzielten Gewichtsverlust >5% (besser >10%) zu einer Verbesserung der MASLD (305, 330-334).

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

Die steigende Prävalenz von Adipositas und metabolischem Syndrom wurde mit einem gesteigerten Fruktosekonsum als Süßungsmittel in Verbindung gebracht (341, 342) und Assoziationen von erhöhtem Fruktosekonsum und MASLD (343) und auch fortgeschrittener Leberfibrose beschrieben (125, 344). Allerdings konnte in einer Metaanalyse kein klarer Zusammenhang eines erhöhten Fruktosekonsums bei isokalorischer Diät mit der Entstehung der MASLD nachgewiesen werden (345, 346). Bei übergewichtigen Männern fand sich ein Zusammenhang zwischen Leberverfettung

bzw. Transaminasenerhöhung und einer hyperkalorischen Ernährung, nicht aber mit dem Fruktosekonsum im Vergleich mit isokalorischem Glukosekonsum (347). Bei übergewichtigen Probanden führte eine sechswöchige Fruktoserestriktion zu einer signifikanten Reduktion des hepatischen Fettgehalts in der MR-Spektroskopie (348).

Unabhängig von der zugrundeliegenden Lebensstilintervention oder Diät führt ein Gewichtsverlust zu einer Verminderung der Lebersteatose (349, 350). Allerdings zeigen verschiedene Langzeitstudien, dass von den verschiedenen histologischen Parametern vor allem der Fibrosegrad die leberspezifische und die Gesamt-Mortalität bestimmt (351). Für eine signifikante Rückbildung der Leberfibrose ist jedoch ein Gewichtsverlust von mindestens 9-10% erforderlich (301, 352). Ein weniger ausgeprägter Gewichtsverlust resultierte lediglich in einer Regression der histologischen Endpunkte Steatose, Inflammation sowie der Transaminasen, nicht jedoch der Fibrose (301, 353). In einer Metaanalyse von 15 Studien an 766 bariatrisch operierten Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der Steatose bei 92%, der Steatohepatitis bei 81% und der Fibrose bei 66% gezeigt werden (354). Eine komplette histologische Heilung der MASH ließ sich hier immerhin bei rund 70% nachweisen. Diese Ergebnisse ließen sich in einer weiteren Metaanalyse bestätigen (355). Laut einer weiteren aktuellen Metaanalyse ist pro kg Gewichtsverlust mit einer Abnahme der Steatose um 0.77% zu rechnen. Ähnliche Assoziationen mit dem Gewichtsverlust fanden sich für Inflammation, Ballonierung und kompletter histologischer Resolution der MASH, nicht jedoch für die Fibrose (356).

<u>Empfehlung 48</u>	Neu 2024
Zur hypokalorischen Ernährung im Rahmen von „Leberfasten“ oder Intervallfasten können mangels ausreichender Datenlage keine Empfehlungen ausgesprochen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Als Leberfasten wird eine kohlenhydratreduzierte Formeldiät bezeichnet, die neben Ballaststoffen verschiedene Präbiotika und Omega-3-Fettsäuren enthält. In einer Beobachtungsstudie mit 60 Patienten mit MASLD fand sich ein signifikanter Effekt auf

die durch transiente Elastographie nachweisbare Steatose, gemessen mittels CAP (controlled attenuation parameter), Transaminasen sowie das Körpergewicht (357).

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

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

<u>Empfehlung 49</u>	Neu 2024
Patienten mit MASLD sollte auch bei Normalgewicht eine Mediterrane Diät (MedD) zur Verbesserung der hepatischen Steatose sowie der Insulinsensitivität empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

Die Wirksamkeit der MedD in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos, der Adipositas therapie und der Entstehung des Typ 2 Diabetes ist gut belegt, also Entitäten mit einem der MASLD vergleichbaren ätiologischen Hintergrund (374).

Allerdings steht der Nachweis aus, dass die MedD eine Rolle in der Prävention der MASLD spielt (125, 375, 376).

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

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

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

<u>Empfehlung 50</u>	Modifiziert 2024
Patienten mit MASLD soll eine Alkoholabstinenz empfohlen werden, um das Risiko für hepatische und extrahepatische Morbidität und Mortalität zu senken.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 51</u>	Neu 2024
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.

Starker Konsens (100%)

Kommentar

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

2.3.4 Medizinische Ernährung

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

Empfehlung 52

Neu 2024

Hoch dosiertes Vitamin E sollte nicht zur Behandlung der MASH verordnet werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar

Das Potenzial von Vitamin E, biochemische und/oder histologische Anomalien von MASH zu verbessern, wurde in einer Reihe von heterogenen Studien untersucht (304, 389-398). Für erwachsene Patienten mit MASH kommen die Leitlinien der EASL und der AASLD (125, 349) zu dem Schluss, dass die Einnahme von Vitamin E mit einer Verbesserung der Leberenzyme und einiger histologischer Merkmale wie Steatose,

Entzündung, Ballonierung und Auflösung der Steatohepatitis verbunden ist, jedoch nur eine begrenzte oder keine Wirkung auf die Fibrose hat. In der größten Studie wurde die Verbesserung der histologischen Merkmale von MASH bei einer signifikant größeren Anzahl von Teilnehmern erreicht, die orales Vitamin E (800 IU·d⁻¹ – entsprechend 533 mg·d⁻¹ – für zwei Jahre) erhielten, verglichen mit Placebo (42% vs. 19%, p<0,001, number needed to treat = 4,4) (396). Eine Verbesserung der ALT trat bei den Vitamin-E-Empfängern häufiger auf und war mit einer Verringerung des histologischen NAFLD activity scores (NAS) verbunden, nicht jedoch mit Fibrose-Scores (399). Darüber hinaus verstärkte Vitamin E die durch einen Gewichtsverlust von ≥2,0 kg erzielte Verbesserung der ALT-, NAS- und Fibrosewerte (399). Weder diese Studie noch die TONIC-Studie (397) wurden angemessen in Metaanalysen einbezogen, die keinen oder nur einen geringen Nutzen von Vitamin E bei Patienten mit MASH berichten (400-402). Es bestehen jedoch Bedenken hinsichtlich der Verwendung von Vitamin E in Dosen von ≥150 mg·d⁻¹, da dann ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Prostatakrebs bei Männern bestehen könnte; die Datenlage dazu ist jedoch widersprüchlich (403-409). Die empfohlene Tageszufuhr von Vitamin E (α-Tocopherol) beträgt für Gesunde 12-15 mg·d⁻¹ (237).

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

<u>Empfehlung 53</u>	Neu 2024
Nach aktueller Datenlage kann eine Supplementierung von Antioxidantien (z.B. Vitamin C, Resveratrol, Anthozyanin, etc.) zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 54</u>	Neu 2024
Nach aktueller Datenlage kann eine Supplementierung von Cholin oder Carnitin zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

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

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

<u>Empfehlung 55</u>	Neu 2024
Nach aktueller Datenlage kann eine regelhafte Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der MASLD nicht empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Die Ergebnisse von Interventionsstudien sind uneinheitlich. So zeigt sich eine Tendenz zur Verbesserung des Leberfettgehalts bei Patienten mit MASLD unter Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (3-4 g·d⁻¹) (423, 424), während in einer Studie, in der zwei Dosierungsschemata von Ethyl-Eicosapentaensäure (1800 mg·d⁻¹ oder 2700 mg·d⁻¹) mit Placebo bei Patienten mit histologisch nachgewiesener MASH verglichen wurden, keine Wirkung auf die Biochemie und/oder Histologie beobachtet wurde (425). In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie, in der 1200 mg·d⁻¹ Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) mit Antioxidantien kombiniert wurden, wurde ebenfalls kein positiver Effekt beobachtet (426). Bei 20 Kindern zeigten gepaarte Biopsien eine Verbesserung des histologischen MASLD-Scores nach 18 Monaten unter DHA (427). Nach systematischen Übersichten und Metaanalysen sind die Ergebnisse einer Omega-3-Fettsäuresupplementierung bei Patienten mit MASLD kontrovers, was die Verringerung der intrahepatischen Lipide angeht, und negativ, was die Leberhistologie betrifft (410, 428, 429).

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

<u>Empfehlung 56</u>	Neu 2024
Eine Supplementierung mit in Studien bewährten Pro- und Synbiotika kann zur Behandlung der MASLD erwogen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Bei Patienten mit MASLD, die Probiotika (*Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) (430), (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus deslbrueckii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*) (431), (*Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12) (432) oder Synbiotika (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* zusammen mit Fruktooligosacchariden, Magnesiumstearat und Hydroxypropyl-Methyl-Zellulose) (433) erhielten, wurde über eine Verbesserung der Leberenzyme und der intrahepatischen Lipide berichtet. In einer randomisierten Studie veränderte die einjährige Verabreichung eines Synbiotikums bei Patienten mit MASLD zwar das fäkale Mikrobiom, reduzierte aber nicht die intrahepatischen Lipide oder Marker der Leberfibrose (434). Bei Patienten mit durch Biopsie nachgewiesener MASH verringerten Synbiotika und eine Änderung des Lebensstils über 24 Wochen im Vergleich zu einer alleinigen Änderung des Lebensstils den AST-Spiegel, Entzündungsmarker, HOMA-IR, Serumendotoxin und die MASH-Histologie in beiden Gruppen, jedoch stärker in der Symbiotikagruppe (435).

PICO: Sollte bei Patienten mit MASLDeine medizinische Ernährung mittels enteraler und/oder parenteraler Ernährung im Vergleich zu keiner medizinischen

Ernährung mittels enteraler und/oder parenteraler Ernährung eingesetzt werden, um Mortalität oder Morbidität zu verbessern?

<u>Empfehlung 57</u>	Modifiziert 2024
Wenn bei Patienten mit MASLD eine akute Erkrankung die ausreichende orale Nahrungsaufnahme verhindert, sollte eine enterale oder parenterale Ernährung erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

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

<u>Empfehlung 58</u>	Geprüft 2014
Bei Patienten mit MASLD und einem BMI <30 kg·m ⁻² sollte die enterale und/oder parenterale Ernährung gemäß den Empfehlungen für Patienten mit Alkoholhepatitis folgen.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 59</u>	Neu 2024
Bei adipösen Patienten mit MASLD sollte die enterale und/oder parenterale Ernährung entsprechend den Empfehlungen zur Ernährung kritisch Kranker erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 58 und 59

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

2.3.5 Metabolische Chirurgie

PICO: Wann sollte bei adipösen Patienten mit MASLD eine metabolisch chirurgische Maßnahme erwogen werden, um a.) eine Senkung des Komorbiditätsrisikos, b.) eine Rückbildung oder Heilung der Steatose, c.) eine histologische Rückbildung oder Heilung der Steatohepatitis, d.) eine histologische Rückbildung oder Heilung der Fibrose bzw. Zirrhose, e.) eine Senkung der portalen Hypertension, f.) eine Senkung des HCC Risikos zu erzielen?

<u>Empfehlung 60</u>	Modifiziert 2024
Wenn für einen adipösen Patienten mit MASLD ohne Zirrhose nach erfolgloser Adipositasstherapie eine metabolisch chirurgische Maßnahme in Betracht kommt,	

soll diese zur Verbesserung von Komorbiditätsrisiko, Heilung der Steatohepatitis, Rückbildung der Fibrose und Verbesserung des Überlebens angeboten werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar

Wenn durch eine Änderung des Lebensstils die oben genannten Ziele nicht erreicht werden können, sollten die Möglichkeiten der metabolischen Chirurgie in Betracht gezogen werden (437). Eine Reihe von Berichten zeigt eine Verbesserung und/oder Auflösung von Steatose, Steatohepatitis und Fibrose in gepaarten Leberbiopsien von Erwachsenen und Jugendlichen mit MASH nach erfolgreicher metabolischer Operation (354, 438-443). In einer prospektiven 5-Jahres-Follow-up-Studie wurde bei mehr als 80 % der Patienten eine Abheilung der MASH ohne Verschlechterung der Fibrose und eine progressive Zunahme des Anteils der Patienten ohne Fibrose beobachtet (444). Kürzlich wurde gezeigt, dass eine metabolische Operation bei Patienten mit histologisch gesicherter MASH die Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und schwerwiegender negativer Leberfolgen verringern kann (445, 446). Sowohl die metabolische Chirurgie als auch eine intensive Lebensstilintervention können die QALYs im Vergleich zu keiner Intervention erhöhen. Bei adipösen Patienten mit MASH ist eine Operation sowohl wirksam als auch kosteneffektiv, unabhängig vom Fibrorestadium F0-F3. Bei übergewichtigen Patienten kann eine Operation die QALYs für alle Patienten unabhängig vom Fibrorestadium erhöhen, ist aber nur für Patienten mit F3-Fibrose kosteneffektiv (447). In einer dreiarmligen prospektiven kontrollierten randomisierten Studie wurde bei adipösen Patienten mit histologisch gesicherter MASH die Wirksamkeit der metabolischen Operation (Roux-Y-Bypass oder Schlauchmagen) mit der Lebensstilintervention plus bester konservativer Therapie verglichen. Nach einem Jahr war eine vollständige histologische Rückbildung der MASH bzw. eine Rückbildung der Fibrose um mindestens ein Stadium bei operierten Patienten signifikant häufiger (Roux-Y-Bypass 56% bzw. 37%, Schlauchmagen 57% bzw. 39%) als in der konservativ behandelten Gruppe (16% bzw. 23%) zu verzeichnen (448).

In einer Serie wurde intraoperativ bei 4% der Patienten, die sich einer metabolischen Operation unterzogen, eine Zirrhose und bei 37% eine Fibrose diagnostiziert (449). Die perioperative Sterblichkeit bei metabolischen Eingriffen ist bei Patienten ohne

Zirrhose niedriger als bei Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Zirrhose (0,3% gegenüber 0,9% und 16,3%) (450). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist Adipositas ein Hauptrisikofaktor für eine hepatische Dekompensation. Daher sollte bei ausgewählten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, bei denen eine intensive Lebensstilintervention versagt hat, eine metabolische Operation in Betracht gezogen werden (437).

2.4 Leberzirrhose (LZ)

2.4.1 Metabolische Konstellation

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

Empfehlung 61	Neu 2024
Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt häufig eine handlungsrelevante Mangelernährung vor, zu deren Erkennung standardisierte Instrumente eingesetzt werden sollten.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Wie in Empfehlung 1 und Kommentar ausgeführt, sollen alle Patienten mit LZ auf ein bestehendes Mangelernährungsrisiko mit einem validierten Instrument (RFH-NPT oder LDUST) gescreent werden. Bei positivem Ergebnis des Screenings muss die Diagnose einer möglichen Mangelernährung durch geeignete Instrumente gesichert werden. Die korrekte Erfassung des Ernährungszustands ist bei Patienten mit LZ erschwert wegen Flüssigkeitsüberladung (451, 452) und gestörter hepatischer Syntheseleistung, beispielsweise von Albumin (453, 454). Für wissenschaftliche Fragestellungen können Methoden wie Bestimmung des Ganzkörperkaliums (455, 456), die in-vivo Neutronenaktivierungsanalyse (457, 458) oder Isotopendilution (451) eingesetzt werden. In der klinischen Praxis können bed-side Methoden wie das Subjective Global Assessment (SGA) (459, 460), das modifizierte SGA des Royal-Free-Hospital, welches SGA und Anthropometrie kombiniert (461, 462) oder

anthropometrische Verfahren, wie Bestimmung des Oberarmmuskelfläche und der Oberarmfettfläche verwendet werden, wie in früheren Leitlinienversionen empfohlen (203). Wie zu Empfehlungen 4, 6 und 10 ausgeführt, erlauben objektive Methoden wie die Messung des Phasenwinkels oder des Skelettmuskelindex eine Prognoseabschätzung und die Erfolgskontrolle einer Ernährungstherapie und sind daher traditionellen anthropometrischen Verfahren vorzuziehen (vgl. Empfehlung 66). Komplexere Algorithmen zur Diagnostik der Mangelernährung wie von der Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) vorgeschlagen, benötigen neben Angaben zu Gewichtsverlust, vermindertem Nahrungsverzehr oder Malassimilation und BMI auch Befunde zum Entzündungs- und Muskelstatus (207). Erste Anwendungen dieses Konzepts berichten eine Mangelernährungsprävalenz zwischen 33% und 61% bei hospitalisierten Patienten mit LZ (8, 463-465). Dabei ist zu beachten, dass das diagnostische Prozedere in diesen Studien nicht einheitlich ist und die Prävalenz auch von der Wahl des Screeninginstruments und der phänotypischen und ätiologischen Kriterien beeinflusst wird. Empfehlungen hinsichtlich der am besten geeigneten Verfahrensweise bezüglich der phänotypischen und ätiologischen Kriterien bei Patienten mit LZ können aufgrund der Neuartigkeit der GLIM-Kriterien und der begrenzten Datenlage nicht gegeben werden.

Für kritisch kranke Patienten mit LZ zeigt der NUTRIC Score eine hohe prognostische Aussagekraft bezüglich 28-Tage- und der 3-Monats-Sterblichkeit (206).

<u>Empfehlung 62</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Ein großer Teil von Patienten mit LZ isst weniger als zur Deckung des Energie- und Eiweißbedarfs erforderlich, so dass in diesen Fällen das primäre Ziel der Ernährungstherapie darin besteht, eine ausreichende Nährstoffzufuhr zu erreichen (131, 219, 272, 462, 466-472). Auch in neueren Studien wird ein bedarfsdeckender

Verzehr von Energie und Eiweiß nur in 23-73% bzw. 18-68% beschrieben (473-475), entsprechend einem medianen Defizit von $-700 \text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$ und $35 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ Eiweiß (473).

<u>Empfehlung 63</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die hohe Prävalenz einer häufig mit Sarkopenie vergesellschafteten Eiweißdepletion im metabolischen Management berücksichtigt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Bei Patienten mit LZ ist die Körperzusammensetzung massiv verändert und von Eiweißmangel und einer Akkumulation von Ganzkörperwasser bereits im Stadium Child-Pugh A gekennzeichnet (458, 476). Mit dem Eiweißmangel ist ein Verlust an Muskelmasse und -funktion vergesellschaftet (458), ein auch als krankheitsbedingte Sarkopenie bezeichnetes und prognostisch bedeutsames Phänomen (47, 477). In einer der wenigen Studien, in denen der Eiweißstatus direkt bestimmt wurde, lag in 51% ein Eiweißmangel vor (Männer 63%, Frauen 28%) (458); in den beiden Gruppen einer Interventionsstudie an Patienten auf der LT-Warteliste lagen die Werte bei 52% bzw. 59% (478). Die Prävalenz der Mangelernährung wird abhängig von der untersuchten Kohorte und den verwendeten diagnostischen Kriterien mit 60% und mehr angegeben (47, 479, 480). Die Ätiologie der Lebererkrankung selbst scheint die Prävalenz und den Grad der Mangelernährung und des Eiweißmangels nicht zu beeinflussen (458, 479). Die höhere Prävalenz und der ausgeprägtere Grad der Mangelernährung bei Alkoholkranken (481) resultiert offensichtlich aus der ungesunden Lebensführung und schlechten sozioökonomischen Bedingungen.

<u>Empfehlung 64</u>	Neu 2024
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.	

Starker Konsens (100%)

Kommentar

Die HE bei Patienten mit LZ wird sehr häufig durch katabole Zustände wie Nahrungskarenz, Infektion oder eine gastrointestinale Blutung (GIB) ausgelöst. Das bei einer GIB in den Darm gelangte Blut ist eine Eiweißquelle von niedriger biologischer Wertigkeit und führt über einen Antagonismus der verzweigt-kettigen Aminosäuren zu einer gedrosselten Eiweißsynthese und einer Hyperammoniämie (482). In den VA-Studien zur Ernährungstherapie bei Alkoholhepatitis war ein niedriger Eiweißverzehr mit Verschlechterung und ein höherer Eiweißverzehr mit einer Verbesserung der HE assoziiert (236). Sarkopenie und Myosteatose sind mit dem Auftreten einer HE assoziiert, möglicherweise aufgrund einer herabgesetzten Kapazität der muskulären Ammoniumdetoxifikation und eines inflammatorischen Geschehens (36, 37, 483). Bei mangelernährten Patienten mit LZ könnte daher die Verbesserung des Ernährungszustands ein lohnenswertes Ziel sein, um Prävalenz und Inzidenz der HE zu senken (483, 484).

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

<u>Empfehlung 65</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die stadienabhängige und prognoserelevante Hyperhydratation und Natriumretention im metabolischen Management berücksichtigt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Bei Patienten mit LZ kann bereits in frühen kompensierten Stadien mit subtilen Methoden eine Expansion des Ganzkörperwassers nachgewiesen werden (457, 458), die bis zum augenfälligen Hydrops fortgeschrittener Stadien reichen kann. Die Hyperhydratation geht mit einer Natriumretention einher. Dagegen kommt es oft zu einer echten Verarmung an Kalium, Magnesium, Phosphat und anderen intrazellulären

Mineralstoffen. Die Kochsalzretention kann nicht am Serumnatrium erkannt werden; bei dekompensierter LZ findet sich nicht selten sogar eine Verdünnungshyponatriämie. Hier ist eine Kochsalzgabe nicht indiziert, ebenso wenig wie ein rascher Ausgleich bei chronischer Hyponatriämie, um das Risiko ernsthafter Komplikationen, wie einer zentralen pontinen Myelinolyse, zu vermeiden (485).

<u>Empfehlung 66</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Der Verlust an Körperzellmasse bzw. Muskelmasse und/oder -funktion ist bei Patienten mit LZ mit einer ungünstigen Prognose verbunden. Von den etablierten Methoden eignen sich die Ermittlung des Skelettmuskelindex mittels CT zur Bestimmung der Muskelmasse, das Ganzkörperkalium oder die BIA zur Bestimmung der Körperzellmasse, die Handkraftmessung zur Bestimmung der Muskelfunktion und der mittels BIA ermittelte Phasenwinkel als integrales Maß von Zellmasse und -integrität (vgl. Empfehlung 3 bis 6). Daneben ist offenbar auch die Körperfettverteilung prognoserelevant (486).

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

Skelettmuskelindex (SMI-CT): Die Assoziation von niedrigem SMI-CT und Mortalität wurde inzwischen vielfach bestätigt wie auch die Assoziation mit Dekompensation, HE,

Inflammation und anderen Komplikationen (vgl. Empfehlungen 3 und 4). Eine aktuelle Metaanalyse von 22 Studien an 6.965 Patienten mit LZ zeigt eine Sarkopenieprävalenz von 37.5% und ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (adjustierte HR 2.30; 95% CI 2.01-2.63) für sarkopene Patienten (46). Eine retrospektive Analyse von 162.694 Behandlungsfällen von Patienten mit LZ des Nationwide Inpatient Sample der Jahre 2010-2014 zeigt, dass der Verlust von Skelettmuskulatur mit einer Erhöhung der Sterblichkeit um 130%, der Verweildauer um 80% und der Behandlungskosten um 119% verbunden war (27). Neben der Muskelmasse gewinnt auch die mittels CT bestimmte Myosteatose an Bedeutung (487).

Muskelfunktion: Das Konstrukt der Gebrechlichkeit bildet Einschränkungen der Muskelfunktion und Koordination ab. Inzwischen liegen mehrere Studien vor, die für Patienten mit LZ, Patienten auf der Warteliste und nach LT zeigen, dass Ausmaß und Zunahme der Gebrechlichkeit unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität sind (vgl. Empfehlung 5). Mangelernährte Patienten mit LZ zeigen eine verminderte Muskelfunktion (458, 488, 489). Die Messung der Handkraft hat sich als unabhängiger Prädiktor des Krankheitsverlaufs bewährt (59, 490-493).

Phasenwinkel (PhA-BIA): Die Assoziation von niedrigem PhA und Mortalität ist in mehreren Studien der letzten 20 Jahren gut belegt (vgl. Empfehlung 6). Bei dem PhA-BIA handelt es sich um einen Rohwert der Bioimpedanzanalyse (BIA), der als ein integrales Maß für Zellmasse und -integrität angesehen wird. Er kann für die Bestimmung der Körperzellmasse zur Abschätzung des Ernährungszustands und der Prognose verwendet werden (95, 456). Im direkten Vergleich zeigte sich eine gute Korrelation von PhA-BIA und SMI-CT in der Erkennung einer Sarkopenie bei Patienten mit LZ. Die Assoziation von PhA-BIA und Mortalität blieb auch in der multivariaten Analyse erhalten, während sie für den SMI-CT verschwand (70).

<u>Empfehlung 67</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit Leberzirrhose sollten zum Erhalt bzw. zum Aufbau der Muskulatur parallel zur Ernährungstherapie bewegungstherapeutische Maßnahmen angeboten und von geschultem Personal angeleitet werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Einzelstudien (494-496), ein systematisches Review (497) und eine aktuelle Metaanalyse (498) von sieben Studien an Patienten mit LZ und vier Studien nach LT sowie die Übersicht von Tandon et al (499) zeigen eine Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Muskelmasse bzw. Muskelkraft (VO_{2peak} , 6-min Gehstest, Handgriffstärke) und der Rubrik „physical functioning des SF36 unter aerobem bzw. Krafttraining. Dagegen zeigte die Cochrane Analyse von 6 RCT mit 173 Teilnehmern (Child-Pugh A und B) keinen eindeutigen vorteilhaften oder schädlichen Effekt des körperlichen Trainings (500). Der Übersicht von Tandon et al. ist zu entnehmen, dass die Mehrzahl der Patienten ein Stadium Child-Pugh A (63-92%) aufwies und Sicherheitsaspekte wie eine ausreichende Kontrolle des Ösophagus- bzw. Fundusvarizenstatus zu beachten sind (499). Ausdauertraining wird von Patienten mit kompensierter LZ gut toleriert, während die Datenlage zu Krafttraining widersprüchlich ist (501). Offen ist auch die Frage, ob mit Ausdauertraining die Muskelmasse bei Patienten mit LZ in gleicher Weise wie bei Gesunden verbessert werden kann (501). Eine dänische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass maximale Belastung bei Patienten mit LZ den Blutfluss in der Splanchnikusregion vermindert, während die Sauerstoffversorgung für das ZNS und die Muskulatur zunimmt (502). Zusammenfassend führen die Vorteile des körperlichen Trainings zu der Expertenempfehlung, dass alle Patienten mit LZ zu einem ihrer Verfassung angemessenen körperlichen Training ermutigt und dabei angeleitet werden sollen (497, 499).

Die Beobachtung, dass sich bei Männern mit LZ eine Assoziation von niedrigen Testosteronspiegeln mit Sarkopenie, schnellerer Dekompensation und Tod findet (503), war Grundlage für den therapeutischen Einsatz von Testosteron zur Behandlung der Sarkopenie. In einer doppelt blinden plazebokontrollierten Studie an Männern mit LZ und niedrigen Testosteronspiegeln zeigte sich nach 12 Monaten eine signifikant höhere Muskelmasse, Knochenmineraldichte und Knochenmasse in der Verumgruppe (504). In einer Metaanalyse fanden die Autoren zwar eine Verbesserung von Gebrechlichkeit und Komplikationsraten unter einer Testosterongabe, jedoch keinen Vorteil im klinischen Outcome (503).

Empfehlung 68	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

In einem Expertenpapier empfiehlt die amerikanische Gastroenterologiegesellschaft AGA eine Messung der Knochenmineraldichte bei Erstdiagnose einer PBC, bei Patienten mit LZ und vor Lebertransplantation sowie nach Fragilitätsfraktur und bei Frauen postmenopausal; bei initial normalem Befund sollten Risikopatienten eine Wiederholungsmessung nach 2-3 Jahren erhalten (505). Marker für ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko sind Alter, Hypogonadismus, Kortikoidtherapie und Leberzirrhose (505). Die Osteoporoseprävalenz bei LZ wird mit 1-21% und einem Frakturrisiko von 3-44% angegeben (505, 506). Insbesondere auf die LT wartende Patienten mit LZ sind gefährdet. Hier zeigten sich weibliches Geschlecht (OR 2,43), Nikotinabusus (OR 1,59) und PBC (Knochenveränderungen in 100%) als Risikofaktoren für eine Osteopenie und Osteoporose (507, 508). Eine prospektive Studie aus Indien fand eine hepatische Osteopathie bei 68% der Patienten mit einem niedrigen Liver-Frailty-Index und nur bei 32% der nicht gebrechlichen Kontrollen (509). Hoher Alkoholkonsum und eine alkoholische LZ sind mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (510, 511). Eine retrospektive Studie aus Saudiarabien bestätigt das höhere (OR 2,23) Risiko einer Lumbalwirbel-Osteoporose auch für Patienten mit nicht-alkoholischer LZ, wobei weibliches Geschlecht und niedrige 25OH-Vitamin-D-Spiegel unabhängige Prädiktoren waren (512).

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann eine präventive Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung erwogen werden (513). Eine manifeste Osteoporose sollte gemäß der aktuellen Leitlinien behandelt werden (www.dv-osteologie.de). Frühe Studien zur Vitamin D Behandlung der Osteopathie bei PBC lieferten widersprüchliche Resultate (514-517). Die Autoren der aktuellen Leitlinie zur Lebertransplantation (518) stellen fest, dass weder zur Prophylaxe einer Osteopenie/Osteoporose noch zu Patienten nach Lebertransplantation explizite Daten vorliegen. Ungeachtet dessen empfehlen sie übereinstimmend mit dem amerikanischen Expertenpapier (505), auf

regelmäßige sportliche Betätigung sowie eine ausreichende Calcium-Zufuhr von 1000-1200 mg·d⁻¹ und Vitamin-D-Versorgung (25-OH Vitamin D >30 ng·ml⁻¹) zu achten. Bei Hypogonadismus wird eine Hormonsubstitution empfohlen (505).

Zum Management von Osteopathie bzw. Osteoprose nach LT liegen aktuelle Leitlinienempfehlungen vor (518). Demnach sollten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose eine jährliche Knochendichtemessung erhalten. Bei allen Patienten mit normaler Knochendichte sollte dies alle 2 bis 3 Jahre wiederholt werden. Alle Patienten mit Osteopenie bzw. Risikofaktoren für Osteopenie/Osteoporose (z.B. Langzeit-Steroid-Therapie) sollten eine Prophylaxe mit Vitamin D3 erhalten, sowie eine calciumreiche Ernährung (1000 mg Calcium pro Tag) und sollen zu regelmäßiger sportlicher Betätigung angehalten werden.

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

<u>Empfehlung 69</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Eine große Kohortenstudie in Taiwan zeigte bei Übergewichtigen und Adipösen eine Assoziation zwischen der Erkrankung an einer LZ und einem Lebensstil ohne regelmäßiges Training (519). In einer NHANES I Kohorte zeigte sich Adipositas als möglicher Risikofaktor für die Ausbildung einer LZ (520); Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate im Zusammenhang mit einer LZ waren bei Adipösen signifikant höher als bei Normalgewichtigen. Übergewicht bzw. Adipositas sind bei Patienten mit LZ und septischem Schock unabhängig mit erhöhter Mortalität assoziiert (521). Adipositas WHO III° stellt für Patienten mit dekompensierter LZ einen Risikofaktor für

das Eintreten eines akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) dar und ist mit erhöhter Sterblichkeit und häufigerem Verlust der LT-Listung assoziiert (25, 522); adipöse Patienten zeigen eine auffallend hohe Prävalenz von Nierenversagen als Teilkomponente des ALCF. Die Kombination von Adipositas und Myopenie ist offenbar besonders ungünstig (523).

Der Anteil übergewichtiger oder adipöser Patienten mit LZ hat auch in den Kohorten auf der Warteliste zur Transplantation zugenommen (25, 118, 493, 524). Diese steigende Prävalenz adipöser Patienten mit LZ stellt auch insofern eine Herausforderung dar, als höhere BMI-Werte mit einem erhöhten Risiko für Dekompensation, Pfortaderthrombose, hepatozelluläres Karzinom und akut-auf-chronisches-Leberversagen einhergehen (13, 14, 437). In einer wegweisenden Studie konnte gezeigt werden, dass nach 16 Wochen Lebensstilintervention mittels hypokalorischer normonitrogener Ernährung und körperlichem Training die portale Hypertension gesenkt werden konnte (525). Zur Bedeutung der Fettverteilung liegen widersprüchliche Befunde insofern vor, als in einer Studie der viszeralen und in einer anderen der subcutanen Fettmasse eine vorrangige prognostische Bedeutung zugeschrieben wird (523, 526).

<u>Empfehlung 70</u>	Neu 2024
Zur Erkennung einer Sarkopenie bei adipösen Patienten mit Leberzirrhose sollen geeignete Verfahren (vgl. Empfehlungen 3, 4 und 5) eingesetzt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

In einer Serie von 678 Patienten mit LZ und mittels CT bestimmtem SMI-L3, waren 62% (n=419) übergewichtig bzw. adipös und von diesen zeigten 32% (n=135) eine verminderte Muskelmasse und wurden als sarkopen adipös klassifiziert (487). Patienten mit sarkopener Adipositas (ÜL 22±3 Monate; BMI 30±0,5 kg·m⁻²) und solche mit Sarkopenie ohne Adipositas (ÜL 22±3 Monate; BMI 25±0,5 kg·m⁻²) hatten ein schlechteres medianes Überleben als Patienten ohne Sarkopenie (ÜL 95±22 Monate; BMI 29±0,5 kg·m⁻²).

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

<u>Empfehlung 71</u>	Modifiziert 2024
Nicht-adipöse Patienten mit Leberzirrhose sollen eine Gesamtenergiezufuhr von 30 kcal·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , bzw. dem 1,3-fachen des Ruheumsatzes erhalten.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 72</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 71 und 72

Für nicht-adipöse Patienten wird in Empfehlung 9 eine Gesamtenergiezufuhr von 30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen und in ihrer Höhe begründet. In den ESPEN Leitlinien wird eine Eiweißzufuhr von 1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen, um Körperzusammensetzung und Eiweißstatus zu erhalten (1). Zu der dort referierten Literatur gibt es zwischenzeitlich keine neue Evidenz. Eine höhere Eiweißzufuhr von 1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹ wird empfohlen, um den Eiweißstatus bei mangelernährten Patienten mit dekompensierter LZ wieder zu verbessern (1). Eine Eiweißzufuhr in dieser Höhe ist sicher, insbesondere auch bei Patienten mit HE. In einer kontrollierten Studie an Patienten mit episodischer HE erwies sich ein Ernährungsregime mit 1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹ Eiweiß als sicher; in der Kontrollgruppe zeigte die transiente Eiweißrestriktion während HE-Episoden keinen Vorteil (527). Die Sicherheit einer hohen Eiweißzufuhr wird durch eine Stoffwechselstudie bestätigt, in welcher der Verzehr einer proteinreichen Mahlzeit (1.0 g·kg⁻¹·d⁻¹) bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht zu einer Entgleisung des Aminosäurenstoffwechsels oder einer HE führte (528). Durch Vermeidung einer katabolen Stoffwechsellage wirkt eine Ernährung mit ausreichender Eiweißzufuhr per se der Entstehung der HE entgegen (120, 219, 236, 469, 485, 527). Für die inzwischen

sehr rare Subgruppe proteinintoleranter Patienten mit LZ kann durch orale Supplementierung mit verzweigtkettigen Aminosäuren eine ausreichende Stickstoffversorgung ohne erhöhtes HE-Risiko ermöglicht werden (529). Bei der Medikation mit Lactulose oder bei einer Anwendung einer faserreichen vegetarischen Ernährung sollte bedacht werden, dass es dabei zu einer Verschlechterung der Stickstoffbilanz durch höhere fäkale Stickstoffverluste kommen kann (530, 531).

In der Interventionsstudie von Berzigotti et al (525) wurden Patienten mit LZ und BMI $\geq 26 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ instruiert, eine um 500-1000 kcal·d⁻¹ kalorienreduzierte Ernährung zu praktizieren mit einem Eiweißanteil von 25% unter Einhaltung einer Minimalzufuhr von 0,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ bezogen auf ein anhand eines BMI von 25 kg·m⁻² errechnetes Idealgewicht. Vor elektiver Operation kann bei adipösen Patienten mit einer chronischen Leberkrankheit die Ernährung mit einem kalorischen Ziel von 11-14 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ (bezogen auf Istgewicht) bei BMI-Werten zwischen 30 und 50 kg·m⁻² erfolgen. Bei BMI-Werten >50 kg·m⁻² wird das kalorische Ziel mit 22-25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ bezogen auf Idealgewicht berechnet (vgl. Kommentar zu Empfehlungen 89 und 90). Ebenfalls basierend auf dem Idealgewicht wird ein Proteinziel von 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ bzw. ein Aminosäureziel von 1,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen (128). Bei Patienten mit LZ und diabetischer Stoffwechsellage sollte gemäß der Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) für den Typ-2-Diabetes keine Kohlenhydrat-Restriktion erfolgen, sondern gegebenenfalls eine medikamentöse antidiabetische Therapie eingeleitet werden (532, 533).

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

<u>Empfehlung 73</u>	Neu 2024
Patienten mit Leberzirrhose sollten mit Einleitung der oralen Ernährungstherapie in einem pragmatischen Ansatz eine Zink- und Multivitamin-supplementierung erhalten.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Diese pragmatische Empfehlung der ESPEN Leitlinien (1) kann auch im Lichte der neueren Datenlage gegeben werden. In einer rezenten prospektiven Kohortenstudie an 125 wegen dekompensierter, überwiegend alkoholischer LZ hospitalisierter Patienten fanden die Untersucher einen defizienten Mikronährstoffstatus mit Mangel an Vitamin D bei 94,5%, Vitamin A bei 93,5%, Vitamin B₆ bei 60,8% und Zink bei 85,6% sowie erhöhte Blutspiegel von Vitamin B₁₂ und Ferritin als Ausdruck des hepatozellulären Schadens (534). Bei Patienten mit LZ besteht häufig und häufiger als in der Allgemeinbevölkerung ein Vitamin D Mangel, der zudem mit einem LZ-assoziierten inflammatorischen Status einhergeht (36, 535-539). In Kohortenstudien wurde eine Assoziation von Vitamin D Mangel und erhöhter Dekompensations- und Komplikationsrate sowie Mortalität beobachtet (538, 540-543). Kubesch et al. (538) geben einen cut-off von 8.5 ng·ml⁻¹ für die Prädiktion einer Dekompensation an. Bezüglich der oralen Vitamin D Supplementierung zeigte eine Metaanalyse ein hohes Maß an Ungewissheit bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit (544); in sechs Studien hatten die Teilnehmer zu Beginn einen ausreichenden Vitamin D Status (≥ 20 ng·ml⁻¹), während bei den Teilnehmern der übrigen neun Studien ein Vitamin D Mangel vorlag (< 20 ng·ml⁻¹). Allerdings wurde gezeigt, dass Patienten mit einer oralen Vitamin D Supplementierung höhere mediane 25(OH)D Serumkonzentrationen als nicht-supplementierte Patienten aufweisen (37 ng·ml⁻¹ vs. 16 ng·ml⁻¹) (538). Bei Patienten mit Osteopenie sollte eine Calcium- und Vitamin-D-Gabe gemäß einschlägiger Leitlinienempfehlung (545) erfolgen, wenngleich dies bei Patienten mit PBC nicht zu einer Verbesserung der Knochendichte führte; bei diesen Patientinnen war die Östrogengabe wirksamer (546-548).

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

Zink- und Selenmangel wurden bei Patienten mit sowohl alkoholischer als auch nicht-alkoholischer Lebererkrankung beobachtet (237, 549-553). Orale Zinksupplemente haben offenbar günstige Effekte auf den Stickstoffmetabolismus bei LZ; Verbesserung der Harnstoffproduktion (554), Senkung der Ammoniumspiegel (555, 556) wurden

beschrieben. Trotz eindrucksvoller Kasuistiken (557, 558) sind die Ergebnisse kontrollierter Studien zur Therapie der HE mittels oraler Zinkgabe inkonsistent (555, 559-561). Diese Unsicherheit konnten auch drei Metaanalysen von teils zweifelhafter Qualität nicht auflösen (562-564). Die Autoren einer rezenten Übersicht empfehlen die standardisierte Supplementierung von 50 mg·d⁻¹ elementaren Zinks bei einem Zinkspiegel im Serum von 50-70 µg·l⁻¹ oder bei dem klinischen Verdacht auf einen Zinkmangel und eine Supplementierung von 75 mg·d⁻¹ bei einem Zinkspiegel <50-70 µg·l⁻¹ (565).

Die Supplementierung von Zink und Vitamin A kann durch Verbesserung einer Dysgeusie indirekt auch den Speisenzehr und damit den metabolischen Status optimieren (566, 567).

2.4.2 Orale Ernährung

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

Empfehlung 74	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Die Ernährungsberatung ist eine wirksame Erstlinienmaßnahme (131, 568). Eine Ernährungstherapie kann durch Steigerung der Energie- und Eiweißaufnahme die Sterblichkeit senken (469, 569, 570). Nach erfolgreicher Behandlung der portalen Hypertension mittels TIPS hat eine an den Empfehlungen der Leitlinien (571) orientierte Ernährung das Potential zu einer Verbesserung von Körpergewicht und

Körperzusammensetzung (96, 572-578). Interventionsstudien zeigten bei Einsatz einer eiweißreichen Ernährung eine Verbesserung von Armmuskelumfang, Handgriffstärke und Serumalbumin (131, 471, 472, 579, 580). Eine Ernährung mit höherem Anteil fermentierter Milchprodukte, Gemüse, Zerealien, Kaffee und Tee war in der Untersuchung einer nordamerikanischen und einer türkischen Kohorte mit einer höheren Diversität der Darmmikrobiota assoziiert, die sich ihrerseits als unabhängiger Prädiktor einer niedrigeren 90-Tage Hospitalisierungsrate erwies (581).

<u>Empfehlung 75</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Patienten mit LZ haben nach nächtlicher Nahrungskarenz entleerte hepatische Glykogenspeicher und können daher auch nach kurzen Perioden ohne Ernährung eine Euglykämie nur mittels Glukoneogenese auf Kosten des Körpereiwweißbestands aufrechterhalten. Bei eingeschränkter Leberfunktion sind nicht-diabetische Patienten mit LZ daher durch Hypoglykämie gefährdet mit einer dann 5-fach erhöhten 30-Tage Mortalität (582). Zur optimalen Verwertung des Nahrungsproteins sollen Patienten mit LZ daher instruiert werden, eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit einzunehmen (110, 583-585). Die Einnahme einer kohlenhydratreichen Spätmahlzeit (200 kcal) über 6 Monate verbessert auch die VKAS/AAS Ratio und Ammoniumspiegel im Blut (586).

<u>Empfehlung 76</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Aus pathophysiologischen Gründen bietet sich eine kochsalzarme Diät an. In der klinischen Praxis lässt sich ihr potentieller Vorteil jedoch selten realisieren, weil sie aufgrund ihrer Geschmacksarmut einen schlechten Verzehr mit einer geringeren Energie- und Eiweißzufuhr zur Folge hat, wenn dies nicht durch andere Maßnahmen kompensiert werden kann (587-589).

<u>Empfehlung 77</u>	Neu 2024
Bei Patienten mit Leberzirrhose können eine vegetarische Ernährung oder Probiotika zur Therapie der hepatischen Enzephalopathie aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Zum Konzept einer Ernährungstherapie der HE mit auf pflanzlichem Eiweiß basierten Diäten (590, 591) liegen keine Daten aus adäquat kontrollierten Studien mit ausreichender Fallzahl sowie isonitrogenen und isokalorischen Ernährungsregimen vor (592-596). Eine unkontrollierte Studie berichtet von einer Besserung der manifesten HE unter einer Ernährung mit vegetabilem Eiweiß (597). Bei Patienten mit minimaler HE zeigte sich ein Vorteil für eine Ernährungstherapie mit pflanzlichem Eiweiß gegenüber keiner Ernährungstherapie in der Kontrollgruppe (598). Bei der Anwendung einer faserreichen vegetarischen Ernährung sollte bedacht werden, dass es dabei zu einer Verschlechterung der Stickstoffbilanz durch höhere fäkale Stickstoffverluste kommen kann (530, 531). Auch die Autoren der aktuellen EASL-Leitlinie sehen keinen gesicherten Vorteil für pflanzliches gegenüber tierischem Protein in der Therapie der HE (599).

In einer Studie wurde gezeigt, dass die orale Supplementierung mit einem fermentierbaren Faserpräparat genauso wirksam in der Behandlung der minimalen HE war wie die Kombination dieses Präparats mit einer Probiotikakombination (600). Die Ergebnisse zum Einsatz von Probiotika zur Behandlung der HE sind widersprüchlich. Einzelstudien und eine Metaanalyse mit fehlender Wirksamkeit (601, 602) stehen solchen mit Wirksamkeitsnachweis gegenüber. Die Autoren einer neueren

Metaanalyse finden einen Behandlungsvorteil gegenüber Placebo oder keiner Behandlung im Zahlenverbindungstest, einer minimalen HE und fehlender Progression einer manifesten HE (603). Demgegenüber konstatiert die neuere Cochrane Analyse (604), dass bei den 24 ausgewerteten Studien ein hohes Risiko systematischer und Zufallsfehler vorliegen und deshalb nur bilanziert werden kann, dass Probiotika gegenüber keiner Behandlung oder der Behandlung mit Lactulose vielleicht einen Vorteil haben können.

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

Empfehlung 78	Modifiziert 2024
<p>Bei Patienten mit Leberzirrhose können verzweigt-kettige Aminosäuren (0,25 g·kg⁻¹·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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar

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

Bei Patienten mit kompensierter LZ kann die orale VKAS-Gabe (0.2-0.25 g·kg⁻¹·d⁻¹ über 6-24 Monate) das Fortschreiten der Zirrhose, die Anzahl neuer HE-Episoden und das ereignisfreie Überleben verbessern (605-609). Insbesondere für die sehr kleine Subgruppe der proteinintoleranten Patienten mit HE erlaubt die VKAS-

Supplementierung eine ausreichende Stickstoffversorgung ohne erhöhtes HE-Risiko (529). In randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich die VKAS-Supplementierung wirksam in der Behandlung geringgradiger bzw. minimaler HE (610-613). In der 12-monatigen spanischen Interventionsstudie fand sich auch eine Verbesserung der Sarkopenie, jedoch kein Vorteil in der Rezidivprophylaxe einer klinisch manifesten HE (613). In einer retrospektiven Analyse war die VKAS-Supplementierung mit einem besseren Überleben der Patienten mit LZ und Sarkopenie assoziiert, nicht aber der Patienten ohne Sarkopenie (614). In einer Reihe von kleineren, oft unkontrollierten Studien wurden positive Effekte einer oralen VKAS-Supplementierung bezüglich Muskelkraft und körperlicher Leistungsfähigkeit beobachtet. Zwei aktuelle Metaanalysen adressieren die Wirksamkeit einer oralen VKAS-Supplementierung auf andere Aspekte als die Behandlung der HE bei Patienten mit LZ. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die orale VKAS-Gabe Muskelmasse, Serumalbumin und nicht-HE Komplikationsrate verbessern, nicht aber Handgriffstärke oder Sterblichkeit (615, 616). Laut Cochrane-Analysen haben VKAS einen vorteilhaften Effekt auf die Enzephalopathie (617), allerdings bestehen ungelöste Fragen zur Methodologie der untersuchten Studien (618, 619).

2.4.3 Medizinische Ernährung

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

<u>Empfehlung 79</u>	Modifiziert 2024
<p>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.</p>	

Starker Konsens (100%)

Kommentar

Für Patienten, die mit einer normalen Kost keine bedarfsdeckende Ernährung erreichen, eröffnen Standard-ONS die Möglichkeit, diese Lücke in der Energie- und Eiweißversorgung zu schließen (89, 131, 272, 470, 580). Daten einer Registerstudie zeigen, dass der Krankheitsverlauf umso besser ist je höher die Adhärenz an die verordnete ONS-Therapie ist (620). Nach erfolgreicher endoskopischer Varizentherapie ist eine frühe (1-4h nach Endoskopie) orale Ernährung mit flüssiger Kost sicher und praktikabel (621-623). Wie zu Empfehlung 76 ausgeführt, sollte jede Möglichkeit genutzt werden, bei Patienten mit LZ längere (<12 h) Perioden ohne Ernährung zu vermeiden. In einer prospektiven kontrollierten Studie zeigte es sich von Vorteil, wenn Patienten mit LZ ONS erst spät am Abend und auch in der Nacht einnehmen, weil diese Applikation den Eiweißstatus effektiver verbessert als die ONS-Einnahme tagsüber (130).

Empfehlung 80

Modifiziert 2024

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.

Starker Konsens (100%)

Kommentar

Zu ONS gibt es keine vergleichenden Studiendaten für VKAS-angereicherte und Standardnahrungen. Unter Experten besteht ein Konsens, dass VKAS-angereicherte Trink- oder Sondennahrungen für die Ernährungstherapie von Patienten mit stabiler LZ ohne HE nicht erforderlich sind. VKAS-angereicherte Nahrungen wurden aber in den Studien verwendet, die bei mangelernährten Patienten mit ALD oder LZ einen Überlebensvorteil zeigten (216, 217, 469, 614). Wenn Patienten unter der Behandlung mit ONS eine HE entwickeln, kann auf eine mit VKAS-angereicherte Flüssignahrung umgestellt werden (624).

Zur Wirksamkeit des Leuzin-Metaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB) bei Patienten mit LZ liegen widersprüchliche Ergebnisse aus ersten Studien an kleinen Fallzahlen vor (625, 626). Die Ergebnisse weiterer kontrollierter Studien mit aussagekräftigen Fallzahlen bleiben abzuwarten, wie auch für Patienten nach LT (vgl. Empfehlung 103 und zugehörigen Kommentar).

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

Empfehlung 81	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Im klinischen Alltag bleibt der geringe Nahrungsverzehr von Patienten mit fortgeschrittener LZ oft unbemerkt und so wird der therapeutische Nutzen einer rechtzeitigen enteralen Sondenernährung verpasst (219, 281, 469). Infolge Somnolenz und Abgeschlagenheit reicht auch bei Patienten ohne oder mit nur milder HE der spontane Nahrungsverzehr nicht aus, um den Bedarf zu decken (219, 281, 627). Für diese Patienten ist die enterale Ernährung über eine nasogastrale Sonde unter Verwendung einer Standardnahrung zu empfehlen. Es konnte gezeigt werden, dass die enterale Sondenernährung Leberfunktion, Enzephalopathie und Überleben verbessern kann ohne ein ungebührliches Blutungsrisiko aus Ösophagusvarizen (219, 235, 468, 469, 628-630). In der klinischen Praxis stellt die schlechte Toleranz der nasal eingeführten Sonden ein häufiges Problem dar (631).

Wie zu Empfehlung 72 ausgeführt, ist auch eine HE keine Kontraindikation gegen eine ausreichende Eiweißzufuhr. In einer vergleichenden Studie fand sich kein Unterschied

zwischen nasogastraler oder nasojejunaler Sondenlage hinsichtlich Effektivität und Komplikationsrate (632). Bei höhergradiger HE oder unkooperativen Patienten sollte das Aspirationsrisiko und ggf. eine parenterale Ernährung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit dekompensierter LZ ist die Anlage einer PEG durch die Risiken infolge von Aszites, Koagulopathie und porto-systemischen Kollateralgefäßen belastet und wird deshalb nicht empfohlen (1).

Empfehlung 82	Modifiziert 2024
Für die enterale Ernährung von Patienten mit Leberzirrhose sollten Standardnahrungen verwendet werden; bei hepatischer Enzephalopathie können Nahrungen mit einem erhöhten Gehalt an verzweigkettigen Aminosäuren eingesetzt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Für enterale Sondennahrungen gibt es keine vergleichenden Studiendaten für VKAS-angereicherte und Standardnahrungen. Unter Experten besteht ein Konsens, dass VKAS-angereicherte Sondennahrungen für die Ernährungstherapie von Patienten mit stabiler LZ ohne HE nicht erforderlich sind. Allerdings wurden VKAS-angereicherte Nahrungen in Studien verwendet, die bei Patienten mit LZ einen Überlebensvorteil bzw. eine Besserung der HE zeigten (281, 469). Es erscheint daher begründet, bei Patienten mit dekompensierter LZ und HE mit VKAS-angereicherte Nahrungen einzusetzen (624).

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

<u>Empfehlung 83</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

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

<u>Empfehlung 84</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Die totale PE soll von Anbeginn an alle Makro- und Mikronährstoffe enthalten. Das kalorische Ziel von 25-30 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ soll durch Verwendung von Glukose und Fett abgedeckt werden; empirische Daten sprechen für ein Verhältnis von 50-60%

Glukoseenergie : 40-50% Fettenergie (287, 633-635). Intravenös verabreichtes Fett wird auch bei LZ normal verwertet (636, 637). Insbesondere bei stark eingeschränkter Leberfunktion sollte besonderes Augenmerk auf die Vermeidung einer Hypoglykämie gerichtet sein. Bei Patienten mit LZ und PE sollte das Glykämie-management gemäß der Leitlinien für kritisch Kranke erfolgen (128, 638). Von den Mikronährstoffen sollte Zink in der zweifachen Standarddosis ($2 \times 5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) (1), alle übrigen Mikronährstoffe täglich in der für die totale PE empfohlenen Standarddosis infundiert werden (128).

Bezüglich der Gabe von Aminosäuren gibt Empfehlung 72 eine Orientierung zur Dosierung. In der Zusammensetzung ist zwischen Standardlösungen und leberadaptierten Lösungen zu unterscheiden, die sich durch einen höheren Gehalt an VKAS (35-45%) und einen niedrigeren Gehalt an Tryptophan, schwefelhaltigen und aromatischen Aminosäuren auszeichnen. Diese leberadaptierten Lösungen wurden entwickelt, um die HE durch Korrektur der Aminosäureimbilanz im Plasma von Patienten mit LZ zu behandeln (639-641). Ihre Wirksamkeit wurde in einer Reihe von RCT mit unterschiedlichen Dosierungen ($0.6 \text{ to } 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) untersucht (633, 634, 642-646). Metaanalysen dieser Studien zeigten eine Verbesserung der HE, aber keinen Vorteil für das Überleben (617, 647). Ein rezenter RCT mit nicht isonitrogenem und nicht isokalorischem Design erbrachte keinen Erkenntniszugewinn (648). Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit LZ die HE regelhaft durch schwere und lebensbedrohliche Komplikationen (Infektion, GI-Blutung, u.a.) ausgelöst wird, die wesentlich stärkere Determinanten des Überlebens sind als die HE. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Modifikation des Ernährungsregimes durch VKAS ohne Wirkung auf das Überleben blieb. Bei höhergradiger HE ($\geq \text{III}^\circ$) und insbesondere bei Auslösung der HE-Episode durch eine gastrointestinale Blutung sollte die Verwendung einer VKAS-angereicherten kompletten Aminosäurenlösung erwogen werden, um die Aminosäureimbilanz auszugleichen. Aufgrund seines geringen Gehalts an Isoleuzin ist Blut ein Eiweiß von geringer biologischer Wertigkeit, das im Falle einer gastrointestinalen Blutung einen VKAS-Antagonismus begünstigt. Dieser Antagonismus führt zu Hyperammoniämie und gestörter Eiweißsynthese und kann durch die Infusion von Isoleuzin aufgehoben werden (482, 649, 650). Allerdings sind keine reinen Isoleuzinpräparate zugelassen, so dass hier Aminosäurenlösungen mit erhöhtem Anteil an VKAS, also auch Isoleuzin, eine praktikable Alternative bieten.

2.5 Lebertransplantation und andere Operationen

2.5.1 Präoperatives Ernährungsmanagement

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

Empfehlung 85	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Mangelernährung geht bei Patienten mit LZ mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität einher, insbesondere nach abdominalen Eingriffen (651, 652). Bezüglich der Instrumente zur Evaluierung der mit einer Mangelernährung assoziierten Risiken sei auf die Empfehlungen 1 bis 7 verwiesen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass mangelernährte LT-Kandidaten eine höhere Mortalität und Morbidität im Rahmen der Transplantation aufweisen (95, 653-661). Neben der Mangelernährung weisen LT-Kandidaten häufig eine Sarkopenie und Gebrechlichkeit (Frailty) auf. Beides geht mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität sowohl vor als auch nach erfolgter LT einher (42-44, 50, 524, 614, 660, 662-669). In einer aktuellen multizentrischen Studie hatten Patienten auf der Warteliste mit einem hohen Frailty-Index (vgl. Kommentar zu Empfehlung 5) ein höheres Risiko für einen komplikativen Verlauf und vorzeitigen Tod nach der Transplantation als Patienten ohne Gebrechlichkeit (669). In einer prospektiven Studie zeigt sich bei LT-Kandidaten zwischen den BMI-Klassen zwar kein Unterschied in der Gebrechlichkeitsprävalenz, jedoch haben gebrechliche Patienten ein erhöhtes Risiko auf der Warteliste zu versterben; bei gleichzeitig bestehender Adipositas erhöht sich das Mortalitätsrisiko zusätzlich (670). Mangelernährung und Sarkopenie haben auch Einfluss auf die Krankenhauskosten. In zwei retrospektiven Arbeiten war die Mangelernährung im Rahmen der LT mit höheren Kosten verbunden und die

Sarkopenie ging bei Patienten auf der Warteliste mit erhöhten ambulanten und stationären Kosten einher bis zum Zeitpunkt der Transplantation (661, 671).

Nicht nur die Unterernährung ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), sondern auch die Adipositas Grad III ($\text{BMI} > 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) geht für Patienten auf der Warteliste mit einer vermehrten Mortalität und Morbidität einher (19, 672-674). Offen ist allerdings, in welchem Ausmaß die prognostische Bedeutung des BMI erhalten bleibt (19) oder verschwindet (675), wenn für die Aszitesmenge adjustiert wird. Sowohl ein niedriger BMI ($< 16 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) als auch ein hoher BMI ($> 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) zeigten in einer retrospektiven Kohorte ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen nach LT (676). Eine monozentrische retrospektive Studie aus dem Vereinigten Königreich untersuchte 2115 Transplantationen und dabei zeigte sich, dass ein niedriger BMI ($< 18.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) mit einem vermehrten Risiko für Thrombosen der A. hepatica einherging, das Risiko für biliäre Komplikationen aber mit Zunahme des BMI anstieg (677).

Die MASH, die eng mit der Adipositas und dem metabolischen Syndrom assoziiert ist, hat in den letzten Jahren als Indikation zur Lebertransplantation weltweit zugenommen und zu einem wachsenden Anteil adipöser Patienten auf der Warteliste geführt (25, 678-681) (vgl. Empfehlung 2). Bei Adipositas mit einem BMI $> 35\text{-}40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ sind mehr Komorbiditäten (z.B. Diabetes und Arterielle Hypertonie) zu finden und es besteht ein höheres Risiko auf der Warteliste zu versterben oder von der Warteliste abgesetzt zu werden (17, 19, 25, 674, 682, 683). Eine Analyse der Lebertransplantationen aus der US-Datenbank seit der Einführung des MELD-Scores zeigt, dass sowohl ein Empfänger-BMI $> 35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ als auch eine Makrosteatose $\geq 30\%$ des Spenderorgans das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach LT gleichermaßen erhöhen. Die Kombination eines adipösen Empfängers und eines makrosteatotischen Organs erhöht das Mortalitätsrisiko zusätzlich (684).

In einer japanischen retrospektiven Kohorte wurde die Bedeutung der sarkopenen Adipositas bei Patienten auf der Warteliste untersucht. Hier gingen die Sarkopenie und die sarkopene Adipositas mit einer erhöhten Mortalität nach Leberlebendspende einher (685). In einer weiteren retrospektiv analysierten Kohorte zeigte sich die präoperative sarkopene Adipositas als ein unabhängiger Risikofaktor für ein vermindertes rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Hemihepatektomie wegen eines HCC (686). In der retrospektiven Untersuchung einer prospektiven

Datenbank wurde der prognostische Einfluss der mittels CT untersuchten Sarkopenie, der Myosteatosi, der sarkopenen Adipositas und der viszeralen Adipositas untersucht. Dabei zeigte sich die stärkste Assoziation zur Morbidität nach LT für die Myosteatosi mit einer OR von 3,4 (687).

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

<u>Empfehlung 86</u>	Neu 2024
In der unmittelbar präoperativen Phase sollte bei Patienten mit Leberzirrhose entsprechend dem ERAS-Konzept verfahren werden, um unnötige Hungerperioden zu vermeiden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Bei Patienten mit LZ sind die hepatischen Glykogenspeicher reduziert, so dass längere Nüchtern- und Hungerphasen vermieden werden sollten, um eine Glukoneogenese aus dem Muskeleiweiß und damit einen Muskelabbau zu vermeiden (86, 130, 583, 584).

Unter dem ERAS-Konzept (Enhanced Recovery After Surgery) versteht man einen multimodalen, perioperativen Behandlungsansatz mit dem Ziel, die postoperativen Komplikationen zu senken und die Rekonvaleszenz der Patienten zu beschleunigen. Zu dem Behandlungsansatz zählen unter anderem eine multimodale präoperative Vorbereitung mit Ernährungsoptimierung, Rauchstopp, Alkoholreduktion, perioperativem Flüssigkeitsmanagement, Schmerzmanagement, frühzeitiger postoperativer Mobilisierung sowie einer frühzeitigen enteralen Ernährung (688). Das ERAS-Konzept zeigt auch in der hepatobiliären Chirurgie einen positiven Effekt auf die Morbidität und die Länge des Krankenhausaufenthalts (689-692). In Publikationen mit Leitliniencharakter, von der ERAS Society für die Leberchirurgie (688) und von 25 europäischen Experten der ERAS Society (693), wird zur OP-Vorbereitung ein

Mangelernährungsscreening und die Behandlung durch ein multidisziplinäres Ernährungsteam empfohlen und auf die noch unsichere Datenlage zur Bewegungstherapie vor der LT verwiesen. Eine orale Karenz für feste Speisen von 6 h vor Anästhesie wird als ausreichend angesehen und es wird ein Kohlenhydrat-Loading am Abend vor der Operation sowie 2-4 h vor der Anästhesieeinleitung empfohlen, um die perioperative Insulinresistenz zu verbessern. Die Konsensuskonferenz der International Society for Liver Transplantation zur Implementierung des ERAS-Konzepts ist weniger explizit in ihren Empfehlungen (694). Hier wird die präoperative Identifizierung von Risikopatienten anhand von Karnofsky Performance Status, Liver Frailty Index, CT-gestützter Bestimmung der Muskelmasse oder der Spiro-Ergometrie empfohlen sowie Maßnahmen der Prähabilitation und eine präoperative Ernährungstherapie.

In einem amerikanischen Expertenstatement zum Thema „Sarkopenie bei Lebertransplantation“ wird ein multidisziplinäres Assessment von Patienten mit LZ und Sarkopenie empfohlen. Dabei wird neben gezielter Substitution von Mangelzuständen eine Ernährungstherapie mit klar definierten Zielvorgaben für die Gesamtenergieaufnahme und die Eiweißaufnahme sowie eine regelmäßige körperliche Aktivität in Form von Ausdauer- und Krafttraining (wöchentlich 150-200 min) empfohlen (695).

<u>Empfehlung 87</u>	Modifiziert 2024
<p>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.</p>	
<p>Starker Konsens (100%)</p>	

Kommentar

Die meisten Patienten auf der Warteliste für eine LT weisen eine negative Energiebilanz aufgrund einer zu geringen Nahrungsaufnahme auf (696-699). Eine geringe Proteinzufuhr ($<0.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) geht dabei mit einer erhöhten Mortalität auf der Warteliste einher (700). Bisher gibt es nur wenige kontrollierte Daten, die einen Effekt

der Ernährungstherapie vor Transplantation außerhalb des ERAS-Konzepts zeigen. In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie an 82 LT-Kandidaten war die Verabreichung von ONS (750 kcal, 20 g Eiweiß in 500 ml) mit einer Verbesserung von Muskelmasse und Handgriffstärke, nicht aber des Gesamtüberlebens verbunden (131). In einer Kohortenstudie konnte ein positiver Effekt eines Prähabilitationsprogramms mit einer gezielten Ernährungstherapie und kombiniertem Ausdauer- und Krafttraining bei Patienten mit hepatobiliären Malignomen vor chirurgischer Intervention im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe gezeigt werden. Durch die Prähabilitation konnte eine Verschlechterung des Ernährungszustands sowie der postoperative Krankenhausaufenthalt verkürzt werden (701).

<u>Empfehlung 88</u>	Neu 2024
Ein metabolisch chirurgischer Eingriff kann bei ausgewählten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose zur Risikominderung erwogen werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Adipositas erhöht bei Patienten mit LZ das Risiko für Dekompensation, Pfortaderthrombose, hepatozelluläres Karzinom und ein akut-auf-chronisches-Leberversagen, weshalb in den Best Practice Advice der AGA eine Gewichtsreduktion von $\geq 10\%$ als eine Maßnahme empfohlen wird, die aber im klinischen Alltag nicht immer erfolgreich und von nachhaltiger Wirksamkeit ist (437). Deshalb wird dort empfohlen, bei ausgewählten Patienten mit kompensierter LZ einen metabolisch chirurgischen Eingriff zu erwägen, um eine Risikominderung zu erreichen; dabei ist insbesondere das Vorliegen einer portalen Hypertension zu evaluieren (702). Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie zur Lebertransplantation kann bei Patienten auf der Warteliste mit einer Adipositas III° ($\text{BMI} > 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) die Durchführung eines bariatrischen Eingriffs erwogen werden (518). Durch eine bariatrische Operation kann bei LT-Kandidaten eine Verbesserung sowohl des metabolischen Syndroms als auch der Lebererkrankung erzielt werden. In einer retrospektiv in San Francisco (USA) untersuchten Patientenkohorte erhielten 32 LT-Kandidaten mit einer stabilen Lebererkrankung eine Sleeve-Gastrektomie, die neben einer signifikanten

Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung der metabolischen Begleiterkrankungen führte und ohne leberbedingte Morbidität blieb (703).

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

<u>Empfehlung 89</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 90</u>	Neu 2024
Bei adipösen Patienten mit einer chronischen Leberkrankheit vor elektiver Operation sollte eine hypokalorische Ernährung mit hoher Proteinzufuhr erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 89 und 90

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

Zur Orientierung können die Empfehlungen für das Kalorien- und Eiweißziel in der Ernährung von Intensivpatienten mit Adipositas herangezogen werden (128). Dort wird, bezogen auf das Idealgewicht, ein Kalorienziel von 60% des mittels indirekter Kalorimetrie gemessenen Energieumsatzes empfohlen, alternativ 11-14 kcal·kg⁻¹·d⁻¹

(bezogen auf Ist-Gewicht) bei BMI-Werten zwischen 30 und 50 kg·m⁻². Bei BMI-Werten >50 kg·m⁻² wird das kalorische Ziel mit 22-25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹ bezogen auf Idealgewicht berechnet. Ebenfalls basierend auf dem Idealgewicht wird ein Proteinziel von 1,5 g·kg⁻¹·d⁻¹ bzw. ein Aminosäureziel von 1,8 g·kg⁻¹·d⁻¹ empfohlen (128).

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

<u>Empfehlung 91</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 92</u>	Modifiziert 2024
Bei leberkranken Kindern, die zur Transplantation gelistet sind, sollte eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Trink- oder Sondennahrung eingesetzt werden, um eine Verbesserung der Körperzellmasse zu erzielen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 91 und 92

Für den prä- bzw. perioperativen Einsatz eines immunmodulierenden ONS („Immunonutrition“) konnte in zwei randomisierten kontrollierten Studien kein positiver Effekt hinsichtlich der Verbesserung des präoperativen Ernährungsstatus oder des postoperativen Outcomes sowohl bei LT als auch Leberresektion gezeigt werden (478, 704). In einer randomisiert-kontrollierten Studie konnte durch die Gabe von Probiotika

vom Zeitpunkt der Listung bis hin zur Transplantation die Zahl der postoperativen Infektionen verringert werden; im Interventionsarm kam es zu einem schnelleren Abfall der Transaminasen und des Bilirubins (705).

Die Supplementierung von VKAS war in nicht-randomisierten Studien mit einer Reduktion der postoperativen Infektionen bei transplantierten Patienten verbunden (706, 707). In einer retrospektiven Datenanalyse ging die Gabe von VKAS mit einer reduzierten postoperativen Bakteriämierate einher (708). In einem personalisierten Ernährungsprotokoll wurde die Einnahme von VKAS im Rahmen eines ERAS-Protokolls bei Patienten vor einer Leberresektion retrospektiv untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Implementierung dieser Ernährungsintervention mit einer weiteren Verkürzung des Krankenhausaufenthalts im Vergleich zu einer historischen Kontrolle einher ging (709). Bei pädiatrischen Patienten auf der Warteliste verbesserte sich durch die Einnahme von VKAS angereicherter Trink- oder Sondennahrung die Körperzellmasse (710).

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

<u>Empfehlung 93</u>	Modifiziert 2024
Zur metabolischen Konditionierung des Spenderorgans mittels eines spezifischen Ernährungsregimes mit dem Ziel der Minimierung des Ischämie-Reperfusionsschadens können keine Empfehlungen gegeben werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Daten aus Tierstudien zeigen, dass eine balancierte Ernährung von einem hirntoten Organspender mit einer moderaten Menge an Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren mit einer verbesserten Organfunktion assoziiert ist (711). Ob die Gabe von Arginin oder Glutamin zur Konditionierung des Spenderorgans mit einer Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens einhergeht, ist nicht bekannt.

2.5.2 Postoperatives Ernährungsmanagement

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

<u>Empfehlung 94</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 95</u>	Neu 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 94 und 95

Als metabolische Folge des operativen Traumas im Rahmen der LT kommt es zu einem erheblichen Verlust an Gesamtkörperprotein, der bis zu 1 kg Eiweiß ausmachen kann. Dieser Verlust betrifft hauptsächlich die Skelettmuskulatur und konnte auch in den 12 Monaten nach LT nicht wieder aufgefüllt werden (121). Auf funktioneller Ebene ist die Glukoseaufnahme und -metabolisierung in der Skelettmuskulatur bei Patienten nach LT noch längerfristig beeinträchtigt (712). Eine weitere Studie zeigte, dass es nach LT zu einem Verlust an Körperzellmasse kommt, der auch 24 Monate nach LT noch nicht ausgeglichen ist bei gleichzeitig jedoch zunehmender Fettmasse (713). Transplantierte Patienten weisen häufig eine disproportionale Zunahme der Fettmasse bei gleichzeitig bestehender Sarkopenie auf und diese metabolische Dysfunktion sollte

in der Rehabilitation berücksichtigt werden (97, 121, 713-715). Diese Konstellation der sarkopenen Adipositas stellt eine Herausforderung dar, der durch ein Physiotherapie und Ernährungsberatung integrierendes postoperatives Rehabilitationskonzept begegnet werden sollte, um die bereits vor LT existenten metabolischen Folgen der chronischen Lebererkrankung gezielt zu adressieren (97, 118, 659, 716-719). In einer monozentrischen retrospektiven Untersuchung zeigte die Mehrheit der Patienten eine Verbesserung der vorbestehenden Gebrechlichkeit in den ersten 12 Monaten nach LT, aber nur 2 von 5 Patienten erreichten eine Normalisierung hin zur „Belastbarkeit“ (Lai et al., 2018). Entsprechend empfehlen die europäischen und deutschen Leitlinien die Einbindung der Sporttherapie in das Behandlungskonzept für Lebertransplantierte (518, 720).

Langzeitüberlebende nach LT haben ein erhebliches Risiko für die Entwicklung von Übergewicht, Adipositas, metabolischem Syndrom sowie den damit einhergehenden Komorbiditäten (721-726). In der post-hoc Analyse einer niederländischen Kohortenstudie mit einem medianen Follow-Up von 12,3 Jahren hatten Patienten, die 12 Monate nach LT adipös waren, ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko wie normalgewichtige (23). In der prospektiven Schweizer Kohorte hatten 21% der transplantierten Patienten eine neu aufgetretene Adipositas innerhalb der 6-jährigen mittleren Nachbeobachtungszeit und bei 1/3 der Patienten kam es zu einem kardiovaskulären Ereignis. Dabei hatten Patienten mit einer neu aufgetretenen Adipositas ein fast dreifach höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (727).

Eine Analyse des US-Transplantationsregisters mit Methoden des „Maschinellen Lernens“ zeigte an Daten von 61677 transplantierten Patienten, dass höheres Alter, männliches Geschlecht, BMI des Empfängers und eine Sirolimus-basierte Immunsuppression unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines neuen Diabetes mellitus waren. Ein neu aufgetretener Diabetes mellitus war in dieser Kohorte mit einem schlechteren 10-Jahresüberleben verbunden im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus (728). Aufgrund der steigenden Prävalenz der MASH-Patienten auf der Warteliste muss auch mit einer Zunahme an metabolischen Komplikationen in der Transplantationsnachsorge gerechnet werden.

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

<u>Empfehlung 96</u>	Modifiziert 2024
Eine orale Ernährung mit leichter Vollkost und/ oder Trinknahrung oder eine enterale Sondenernährung sollte innerhalb von 12-24 h nach erfolgreicher Transplantation begonnen werden.	
Starker Konsens (100%)	

<u>Empfehlung 97</u>	Modifiziert 2024
Nach Lebertransplantation sollte die frühe enterale Sondenernährung wie bei anderen chirurgischen Patienten über eine nasogastrale bzw. nasojejunale Ernährungssonde erfolgen.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar zu Empfehlungen 96 und 97

Der positive Effekt einer frühzeitigen Ernährung nach LT wurde in unterschiedlichen Studien gezeigt. Der frühe Beginn einer enteralen Ernährung innerhalb von 12 h nach LT ist mit einer niedrigeren Infektionsrate insbesondere für virale Infektionen sowie einer besseren Stickstoffbilanz assoziiert (729). Bei dem direkten Vergleich zwischen früher EE und PE sind beide gleichermaßen effektiv hinsichtlich der Erhaltung des Ernährungszustandes; unter EE lagen Komplikationsrate und Kosten niedriger (730). Unter postoperativer PE konnten im Vergleich zur alleinigen Flüssigkeitstherapie die Beatmungszeit und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduziert werden (731). Eine EE über Jejunostomie war mit einer verbesserten 7-tägigen Stickstoffbilanz assoziiert im Vergleich zu einer sequentiellen PE/EE (732).

Für die frühe Ernährung wurden bei lebertransplantierten Patienten proteinhaltige Nährlösungen mit und ohne Prä- und Probiotika verwendet (729, 730, 733-737) oder peptidbasierte Nährlösungen (738, 739). Die Nährlösungen wurden über nasogastrale, nasojejunale oder FKJ-Sonden appliziert (729, 730, 734-736, 738, 739).

<u>Empfehlung 98</u>	Neu 2024
Nach anderen elektiven Operationen sollen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entsprechend dem ERAS-Protokoll behandelt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

In einer prospektiven Kohortenstudie war die Anwendung des ERAS-Protokolls in der minimal-invasiven Leberchirurgie mit einer Reduktion der Komplikationsrate von 17.6% auf 7.6% verbunden (740). In Publikationen mit Leitliniencharakter, von der ERAS Society für die Leberchirurgie (688) und von 25 europäischen Experten der ERAS Society (693) wird eine frühzeitige orale Nahrungszufuhr und eine frühzeitige Mobilisation nach der Operation empfohlen.

<u>Empfehlung 99</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Nach abdominalen Operationen haben parenteral ernährte Patienten mit LZ eine niedrigere Infektionsrate und weniger Komplikationen als Patienten, die allein eine elektrolythaltige Infusionstherapie erhalten (732, 741). Bei Patienten mit LZ, die sich 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 (742). Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen einer Standard- und einer VKAS-angereicherten Aminosäurenlösung nach LT beobachtet werden (731). 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 (743).

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?

<u>Empfehlung 100</u>	Modifiziert 2024
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.	
Starker Konsens (100%)	

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, 478). 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, 731).

PICO: Sollten spezielle Inhaltsstoffe wie Probiotika oder verzweigtkettige Aminosäuren (VKAS) in der Ernährung nach Lebertransplantation oder anderen Operation bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten eingesetzt werden, um die perioperative Morbidität und/oder Mortalität zu senken?

<u>Empfehlung 101</u>	Neu 2024
Nach der Transplantation sollte Trink- oder Sondennahrung zusammen mit in Studien bewährten Probiotika eingesetzt werden, um die Infektionsrate zu senken.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Die perioperative Gabe von Prä- und Probiotika (Lactobacillus spp. Und andere milchsäurebildende Bakterien) war mit einer Reduktion der Infekt komplikationen assoziiert im Vergleich zur alleinigen Gabe von Präbiotika in Form von Ballaststoffen (734). In einer aktuellen Metaanalyse wurden insgesamt sechs Studien (fünf randomisiert-kontrollierte Studien und eine retrospektive Studie) analysiert, die alle den Effekt einer Gabe von Prä- und unterschiedlichen Probiotika im Rahmen der LT untersuchten. In diesen Studien kamen Probiotika zum Einsatz, die verschiedene Spezies der Bakterienfamilien Lactobacillaceae, Leuconostocaceae und Bifidobacteriaceae enthielten (z.B. *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus galactooligosaccharides*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* und *Bifidobacterium bifidum*). Dabei zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Reduktion der Gesamtinfektionsrate und auch der Rate an Harnwegsinfektionen durch die Intervention. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Effekt auf die Verkürzung des Krankenhausaufenthalts sowie eine Reduktion der Dauer der Antibiotikagabe (744).

<u>Empfehlung 102</u>	Modifiziert 2024
Bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit, die postoperativ unter einer enteralen Sondenernährung eine Enzephalopathie entwickeln, kann eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Sondennahrung eingesetzt werden.	
Starker Konsens (100%)	

Kommentar

Die Gabe von VKAS bei Patienten mit LZ wurde in einer aktuellen Metaanalyse untersucht. Dabei zeigte sich, dass sich die orale/enterale Gabe von VKAS im Vergleich zu einer isonitrogenen Kontrolle günstig auf eine HE bei Patienten mit Leberzirrhose auswirkt (745).

Erste Pilotstudien an 22 (724) bzw. 33 (746) Patienten nach LT haben den Effekt einer postoperativen Gabe des Leuzinmetaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB) auf die Muskelmasse und Muskelfunktion untersucht und dabei positive Effekte sowohl auf die Muskelmasse als auch die Muskelkraft gesehen. In einer Studie erhielten die

Patienten der HMB-Gruppe allerdings neben 3 g HMB zusätzlich 14 g Arginin und 14 g Glutamin täglich (746). Die Ergebnisse weiterer adäquat kontrollierter Studien mit aussagekräftigen Fallzahlen bleiben abzuwarten, wie auch für Patienten mit LZ (vgl. Empfehlung 80) und zugehörigen Kommentar).

Forschungsfragen

1. Kann bei zur Transplantation gelisteten mangelernährten Patienten mit Leberzirrhose ein präoperatives metabolisches Management mittels Ernährungstherapie ± Sporttherapie im Vergleich zu keiner Intervention das klinische Outcome (Delisting wegen Verbesserung der LZ, Delisting wegen Verschlechterung der LZ oder Tod auf der Warteliste, perioperative Komplikationen, 12-Monate Überleben nach LT) verbessern?
2. Kann ein strukturiertes metabolisches Management mit Ernährungstherapie und Sportherapie über 12 Monate nach LT im Vergleich zu lokalem standard of care die Rehabilitationsergebnisse nach 12, 24 und 60 Monaten (Körperzusammensetzung, VO₂peak, Liver Frailty Index, Erwerbstätigkeit, QOL, Komorbidität, Mortalität) verbessern?
3. Kann bei Patienten mit schwerer Alkoholhepatitis mit oder ohne Steroidtherapie (nach Lille-Algorithmus) ein metabolisches Management mit mindestens vierwöchiger Ernährungstherapie im Vergleich zu lokalem standard of care das klinische Outcome (LOS, Mortalität, Komplikationsraten, MELD, CPT-Score) verbessern?
4. Kann bei Patienten mit moderater Alkoholhepatitis ein metabolisches Management mit mindestens vierwöchiger Ernährungstherapie im Vergleich zu lokalem standard of care das klinische Outcome (LOS, Mortalität, Komplikationsraten, MELD, CPT-Score) verbessern?
5. Kann bei adipösen Patienten mit Leberzirrhose eine Gewichtsreduktion ± Sporttherapie im Vergleich zu keiner Lebensstilintervention das klinische Outcome (Mortalität, Dekompensation, Verlauf von MELD und CPT-Score, Listung zur LT, Liver Frailty Index, Muskelmasse) nach 12 Monaten verbessern?

6. Kann bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung (stratifiziert nach Ätiologie (ALD, MASLD, andere nicht-hereditäre) eine Substitution von Mikronährstoffen im Vergleich zu lokalem standard of care den Krankheitsverlauf verbessern?

Danksagung

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

Interessenerklärungen

Die Übersicht über die Interessenerklärungen der Autorinnen und Autoren ist im Supplement Materail veröffentlicht.

Literaturverzeichnis

1. **Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr. 2019;38(2):485-521.**
2. **Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74(3):1611-44.**
3. **Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology. 2013;58(1):325-36.**
4. **Arora S, Mattina C, Catherine M, O'Sullivan N, McGeeney L, Nina C, et al. PMO-040 The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease. Gut. 2012;61:A90 - A.**
5. **Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver Cirrhosis. Nutr Clin Pract. 2015;30(5):683-9.**
6. **Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2016;61(6):1735-43.**

7. Georgiou A, Papatheodoridis GV, Alexopoulou A, Deutsch M, Vlachogiannakos I, Ioannidou P, et al. Evaluation of the effectiveness of eight screening tools in detecting risk of malnutrition in cirrhotic patients: the KIRRHOS study. *Br J Nutr.* 2019;122(12):1368-76.
8. Boulhosa R, Lourenço RP, Côrtes DM, Oliveira LPM, Lyra AC, de Jesus RP. Comparison between criteria for diagnosing malnutrition in patients with advanced chronic liver disease: GLIM group proposal versus different nutritional screening tools. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(6):862-8.
9. Traub J, Bergheim I, Horvath A, Stadlbauer V. Validation of Malnutrition Screening Tools in Liver Cirrhosis. *Nutrients.* 2020;12(5).
10. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr.* 2020;124(12):1293-302.
11. Schütte K, Tippelt B, Schulz C, Röhl FW, Feneberg A, Seidensticker R, et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Nutr.* 2015;34(6):1122-7.
12. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-22.
13. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology.* 2009;137(2):549-57.
14. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):555-61.
15. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-55.
16. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Noreen SM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2019;19 Suppl 2:184-283.
17. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J, Brandman D. Weighing the risks: Morbid obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver transplant waiting list. *Liver International.* 2018;38(3):553-63.
18. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2013;19(5):551-62.
19. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Jr., Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* 2009;15(8):968-77.

20. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G, Englesbe MJ, Punch JD, Wolfe RA, et al. Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(12):1678-83.
21. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35(1):164-70.
22. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144-65.
23. van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van den Berg AP, et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. *Metabolism.* 2020;106:154204.
24. Van Herck J, Verbeek J, van Malenstein H, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Liver-Related and Cardiovascular Outcome of Patients Transplanted for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A European Single-Center Study. *Transplant Proc.* 2021;53(5):1674-81.
25. Delacôte C, Favre M, El Amrani M, Ningarhari M, Lemaitre E, Ntandja-Wandji LC, et al. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: A prospective cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(4):396-408.
26. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2017;23(5):625-33.
27. Vural A, Attaway A, Welch N, Zein J, Dasarathy S. Skeletal muscle loss phenotype in cirrhosis: A nationwide analysis of hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3711-20.
28. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(8):1419-31.
29. Bhanji RA, Narayanan P, Allen AM, Malhi H, Watt KD. Sarcopenia in hiding: The risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2017;66(6):2055-65.
30. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(1):85-93.
31. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, Mcphail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transplantation.* 2014;20(1):54-62.
32. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, Baracos VE, Sawyer MB, Pang JX, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the

Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. Clin Transl Gastroenterol. 2015;6(7):e102.

33. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, Gaspersz MP, Bot D, Darwish Murad S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. J Hepatol. 2018;68(4):707-14.

34. Kang SH, Jeong WK, Baik SK, Cha SH, Kim MY. Impact of sarcopenia on prognostic value of cirrhosis: going beyond the hepatic venous pressure gradient and MELD score. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(5):860-70.

35. Praktijnjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(4):e00025.

36. Ebadi M, Bhanji RA, Dunichand-Hoedl AR, Mazurak VC, Baracos VE, Montano-Loza AJ. Sarcopenia Severity Based on Computed Tomography Image Analysis in Patients with Cirrhosis. Nutrients. 2020;12(11).

37. Tateyama M, Naoe H, Tanaka M, Tanaka K, Narahara S, Tokunaga T, et al. Loss of skeletal muscle mass affects the incidence of minimal hepatic encephalopathy: a case control study. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):371.

38. Welch N, Dasarathy J, Runkana A, Penumatsa R, Bellar A, Reen J, et al. Continued muscle loss increases mortality in cirrhosis: Impact of aetiology of liver disease. Liver Int. 2020;40(5):1178-88.

39. Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, Wang LF, Luo YY, Jin SM, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021;12(6):1948-58.

40. Paternostro R, Bardach C, Hofer BS, Scheiner B, Schwabl P, Asenbaum U, et al. Prognostic impact of sarcopenia in cirrhotic patients stratified by different severity of portal hypertension. Liver Int. 2021;41(4):799-809.

41. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. Transplantation. 2008;86(8):1077-83.

42. Englesbe MJ, Patel SP, He K, Lynch RJ, Schaubel DE, Harbaugh C, et al. Sarcopenia and Mortality after Liver Transplantation. Journal of the American College of Surgeons. 2010;211(2):271-8.

43. DiMartini A, Cruz RJ, Jr., Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation. Liver Transpl. 2013;19(11):1172-80.

44. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Egtesad B, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(6):1250-7.

45. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, JN IJ. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-

Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277-92.

46. Tantai X, Liu Y, Yeo YH, Praktijnjo M, Mauro E, Hamaguchi Y, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2022;76(3):588-99.

47. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.* 1996;23(5):1041-6.

48. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(5):997-1006.

49. Prado CM, Birdsell LA, Baracos VE. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):269-75.

50. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):166-73, 73.e1.

51. Rutten IJG, Ubachs J, Kruitwagen R, Beets-Tan RGH, Olde Damink SWM, Van Gorp T. Psoas muscle area is not representative of total skeletal muscle area in the assessment of sarcopenia in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):630-8.

52. Ebadi M, Wang CW, Lai JC, Dasarathy S, Kappus MR, Dunn MA, et al. Poor performance of psoas muscle index for identification of patients with higher waitlist mortality risk in cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(6):1053-62.

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

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

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

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

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

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

59. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017;66(2):564-74.
60. Kardashian A, Ge J, McCulloch CE, Kappus MR, Dunn MA, Duarte-Rojo A, et al. Identifying an Optimal Liver Frailty Index Cutoff to Predict Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates. *Hepatology*. 2021 (2020);73(3):1132-9.
61. Lai JC, Dodge JL, Kappus MR, Dunn MA, Volk ML, Duarte-Rojo A, et al. Changes in frailty are associated with waitlist mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2020;73(3):575-81.
62. Lai JC, Segev DL, McCulloch CE, Covinsky KE, Dodge JL, Feng S. Physical frailty after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(8):1986-94.
63. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1675-82.
64. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(2):584-90.
65. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002;86(6):509-16.
66. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):2072-8.
67. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, Ríos-Torres SL, Espinosa-Cuevas Á, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):309-14.
68. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LA, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017;9(7):401-8.
69. Saueressig C, Glasenapp JH, Luft VC, Alves FD, Ferreira PK, Hammes TO, et al. Phase Angle Is an Independent Predictor of 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(6):1061-9.
70. Ruiz-Margáin A, Xie JJ, Román-Calleja BM, Pauly M, White MG, Chapa-Ibargüengoitia M, et al. Phase Angle From Bioelectrical Impedance for the Assessment of Sarcopenia in Cirrhosis With or Without Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1941-9.e2.
71. Viertel M, Bock C, Reich M, Löser S, Plauth M. Performance of CT-based low skeletal muscle index, low mean muscle attenuation, and bioelectric impedance derived low phase angle in the detection of an increased risk of nutrition related mortality. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2375-80.

72. Plauth M, Sulz I, Viertel M, Höfer V, Witt M, Raddatz F, et al. Phase Angle Is a Stronger Predictor of Hospital Outcome than Subjective Global Assessment-Results from the Prospective Dessau Hospital Malnutrition Study. *Nutrients*. 2022;14(9).
73. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(6):687-94.
74. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Bmj*. 2008;336(7659):1495-8.
75. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018;47:13-20.
76. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. *J Clin Med*. 2019;8(12).
77. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(2):178-95.
78. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18506.
79. Aubry E, Aeberhard C, Leuenberger M, Stirnimann J, Friedli N, Schütz P, et al. Refeeding-Syndrom: Ein konsensusbasierter Algorithmus für stationäre Patienten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2019;44:33 - 42.
80. National Collaborating Centre for Acute C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition*. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK)
- Copyright © 2006, National Collaborating Centre for Acute Care.; 2006.
81. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1194-201.
82. Madden AM, Morgan MY. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. *Hepatology*. 1999;30(3):655-64.
83. Eslamparast T, Vandermeer B, Raman M, Gramlich L, Den Heyer V, Belland D, et al. Are Predictive Energy Expenditure Equations Accurate in Cirrhosis? *Nutrients*. 2019;11(2).
84. Limon-Miro AT, Jackson CD, Eslamparast T, Yamanaka-Okumura H, Plank LD, Henry CJ, et al. Predicted estimates of resting energy expenditure have limited clinical utility in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(1):98-107.
85. Hipskind P, Glass C, Charlton D, Nowak D, Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(4):426-33.

86. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Jr., Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983;72(5):1821-32.
87. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology.* 1990;12(1):106-12.
88. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, et al. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology.* 1990;11(3):387-93.
89. Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(5):434-41.
90. Glass C, Hipskind P, Cole D, Lopez R, Dasarathy S. Handheld calorimeter is a valid instrument to quantify resting energy expenditure in hospitalized cirrhotic patients: a prospective study. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(5):677-88.
91. Lindqvist C, Nordstedt P, Nowak G, Slinde F, Majeed A, Bottai M, et al. Energy expenditure early after liver transplantation: Better measured than predicted. *Nutrition.* 2020;79-80:110817.
92. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology.* 1992;15(5):782-94.
93. Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23(5):398-403.
94. Ferreira LG, Santos LF, Silva TR, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Hyper- and hypometabolism are not related to nutritional status of patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Nutr.* 2014;33(5):754-60.
95. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology.* 1997;25(3):652-7.
96. Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grüngreiff S, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol.* 2004;40(2):228-33.
97. Schütz T, Hudjetz H, Roske A-E, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation—Another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition.* 2012;28(4):378-83.
98. Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K, Schneider B, Madl C, Kramer L, et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1515-21.

99. Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P, Richardson R, Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Crit Care Med.* 2000;28(3):649-54.
100. John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(2):124-7.
101. Campillo B, Bories P, Pornin B, Devanlay M, Linsker S, Guillemin A, et al. [Energy expenditure and the use of nutriment in cirrhotic patients fasting and at rest. Influence of alcoholic hepatitis and the severity score of the disease]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13(6-7):544-50.
102. Pierrugues R, Blanc P, Daures JP, Michel H. Relationship of resting energy expenditure with liver function and nutritional status in patients with alcoholic cirrhosis. *Nutrition.* 1992;8(1):22-5.
103. Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R, Cayten CG, Pitchumoni CS. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1986;44(3):323-9.
104. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(9):779-86.
105. Addolorato G, Capristo E, Caputo F, Greco AV, Ceccanti M, Stefanini GF, et al. Nutritional status and body fluid distribution in chronic alcoholics compared with controls. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23(7):1232-7.
106. Tarantino G, Marra M, Contaldo F, Pasanisi F. Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Invest Med.* 2008;31(1):E24-9.
107. Kotronen A, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Bergholm R, Frayn KN, Fielding BA, et al. Liver fat and lipid oxidation in humans. *Liver Int.* 2009;29(9):1439-46.
108. Müller MJ, Fenk A, Lautz HU, Selberg O, Canzler H, Balks HJ, et al. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol.* 1991;260(3 Pt 1):E338-44.
109. Perseghin G, Mazzaferro V, Benedini S, Pulvirenti A, Coppa J, Regalia E, et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):541-8.
110. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* 1995;36(1):110-6.
111. Shanbhogue RL, Bistrain BR, Jenkins RL, Jones C, Benotti P, Blackburn GL. Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(3):305-8.
112. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr.* 1993;69(3):665-79.

113. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Døssing H, Larsson B, Stilling B, et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1995;74(4):557-67.
114. Riggio O, Merli M, Romiti A, Pinto G, Fanella R, Attili AF, et al. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in cirrhotic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(5):445-50.
115. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism.* 1992;41(5):476-82.
116. DeLissio M, Goodyear LJ, Fuller S, Krawitt EL, Devlin JT. Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(1):210-5.
117. Müller MJ, Dettmer A, Tettenborn M, Radoch E, Fichter J, Wagner TO, et al. Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types of exercise in individuals with normal or reduced liver function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996;74(3):246-57.
118. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, Tevar AD, DiMartini AF, Landsittel DP, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2016;22(10):1324-32.
119. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr.* 1993;69(3):665-79.
120. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1997;27(1):239-47.
121. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg.* 2001;234(2):245-55.
122. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50.
123. Plevak DJ, DiCecco SR, Wiesner RH, Porayko MK, Wahlstrom HE, Janzow DJ, et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(3):225-30.
124. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr R. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S289-91.
125. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
126. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012;18(10):1209-16.

127. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1473-80.e3.
128. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, et al. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2018;43:341 - 408.
129. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr*. 2005;24(2):288-96.
130. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48(2):557-66.
131. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(7):1364-9.
132. Hiesmayr M, Frantal S, Schindler K, Themessl-Huber M, Mouhieddine M, Schuh C, et al. The Patient- And Nutrition-Derived Outcome Risk Assessment Score (PANDORA): Development of a Simple Predictive Risk Score for 30-Day In-Hospital Mortality Based on Demographics, Clinical Observation, and Nutrition. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127316.
133. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, et al. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: the NutritionDay survey 2006. *Clin Nutr*. 2009;28(5):484-91.
134. Hartl WH, Parhofer KG, Kuppinger D, Rittler P. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2013;38:e90 - e100.
135. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*. 1999;29(3):648-53.
136. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*. 2006;55(1):98-104.
137. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1844-52.
138. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. 2002;36(3):659-65.
139. McLean AE. Hepatic failure in malnutrition. *Lancet*. 1962;2(7269):1292-4.
140. Webber BL, Freiman I. The liver in kwashiorkor. A clinical and electron microscopical study. *Arch Pathol*. 1974;98(6):400-8.
141. Waterlow JC. Amount and rate of disappearance of liver fat in malnourished infants in Jamaica. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(11):1330-6.

142. Badaloo A, Reid M, Soares D, Forrester T, Jahoor F. Relation between liver fat content and the rate of VLDL apolipoprotein B-100 synthesis in children with protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1126-32.
143. Manary MJ, Broadhead RL, Yarasheski KE. Whole-body protein kinetics in marasmus and kwashiorkor during acute infection. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1205-9.
144. Pantuck EJ, Pantuck CB, Weissman C, Gil KM, Askanazi J. Stimulation of oxidative drug metabolism by parenteral refeeding of nutritionally depleted patients. *Gastroenterology.* 1985;89(2):241-5.
145. Tranvouez JL, Lerebours E, Chretien P, Fouin-Fortunet H, Colin R. Hepatic antipyrine metabolism in malnourished patients: influence of the type of malnutrition and course after nutritional rehabilitation. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(6):1257-64.
146. Manary MJ, Yarasheski KE, Berger R, Abrams ET, Hart CA, Broadhead RL. Whole-body leucine kinetics and the acute phase response during acute infection in marasmic Malawian children. *Pediatr Res.* 2004;55(6):940-6.
147. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird WC, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition¹²³. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2002;76(6):1409-15.
148. Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Lubrano C, Manfrini S, Donini LM, et al. Liver disease in obesity and underweight: the two sides of the coin. A narrative review. *Eat Weight Disord.* 2021;26(7):2097-107.
149. Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci.* 2017;62(11):2977-81.
150. Kheloufi M, Boulanger CM, Durand F, Rautou PE. Liver autophagy in anorexia nervosa and acute liver injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:701064.
151. Addeo P, Cesaretti M, Anty R, Iannelli A. Liver transplantation for bariatric surgery-related liver failure: a systematic review of a rare condition. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(8):1394-401.
152. Khalaj A, Kalantar Motamedi MA, Mousapour P, Valizadeh M, Barzin M. Protein-Calorie Malnutrition Requiring Revisional Surgery after One-Anastomosis-Mini-Gastric Bypass (OAGB-MGB): Case Series from the Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *Obes Surg.* 2019;29(6):1714-20.
153. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* 2022;60(9):1346-421.
154. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):321-6.
155. Żalikowska-Gardocka M, Przybyłkowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Exp Hepatol.* 2020;6(2):65-73.
156. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.

157. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307.
158. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27(2):131-7.
159. Bowyer BA, Fleming CR, Ludwig J, Petz J, McGill DB. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(1):11-7.
160. Buchman AL, Naini BV, Spilker B. The Differentiation of Intestinal-Failure-Associated Liver Disease from Nonalcoholic Fatty Liver and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):33-44.
161. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of Liver Disease and Contributing Factors in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition for Permanent Intestinal Failure. *Annals of internal medicine.* 2000;132:525-32.
162. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 1987;92(1):197-202.
163. Rosseel Z, Cortoos PJ, Jonckheer J, Cools W, Vinken M, Reynaert H, et al. Parenteral Nutrition, Sepsis, Acute Heart Failure and Hepatotoxic Drugs Are Related to Liver Test Disturbances in Critically Ill Patients. *Nutrients.* 2023;15(11).
164. Jain AK, Stoll B, Burrin DG, Holst JJ, Moore DD. Enteral bile acid treatment improves parenteral nutrition-related liver disease and intestinal mucosal atrophy in neonatal pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(2):G218-24.
165. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut.* 2011;60(1):17-25.
166. Tillman EM, Norman JL, Huang EY, Lazar LF, Crill CM. Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before and after the implementation of feeding guidelines. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(2):234-7.
167. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The Role of Parenteral Lipids in the Development of Advanced Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2011;35(5):596-602.
168. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):225-40.
169. Bae HJ, Shin SH, Kim EK, Kim HS, Cho YS, Gwak HS. Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral nutrition-associated cholestasis in newborns. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(1):42-8.

170. Calkins KL, Dunn JC, Shew SB, Reyen L, Farmer DG, Devaskar SU, et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(6):682-92.
171. Le HD, de Meijer VE, Zurakowski D, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(5):477-84.
172. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'loughlin AA, et al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. *Annals of surgery.* 2015;261(1):172-9.
173. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchell PD, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(6):693-701.
174. Sant'Anna AM, Altamimi E, Clause RF, Saab J, Mileski H, Cameron B, et al. Implementation of a multidisciplinary team approach and fish oil emulsion administration in the management of infants with short bowel syndrome and parenteral nutrition-associated liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(5):277-80.
175. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(10):1161-7.
176. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):514-21.
177. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):Cd013163.
178. Casson C, Nguyen V, Nayak P, Channabasappa N, Berris K, Panczuk J, et al. A Comparison of Smoflipid® and Intralipid® in the Early Management of Infants with Intestinal Failure. *J Pediatr Surg.* 2020;55(1):153-7.
179. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-36.
180. Pironi L, Corcos O, Forbes A, Holst M, Joly F, Jonkers C, et al. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1798-809.
181. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(2):274-80.

182. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. *Nutrition*. 2013;29(1):356-8.
183. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr*. 2012;31(2):217-23.
184. Pironi L, Colecchia A, Guidetti M, Belluzzi A, D'Errico A. Fish oil-based emulsion for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an adult patient. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2010;5(5):e243-e6.
185. Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)--a double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr*. 2013;32(2):224-31.
186. Klek S, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Pietka M, Pisarska M, et al. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: Results after 5 y of home parenteral nutrition. *Nutrition*. 2021;82:111029.
187. Martindale RG, Berlana D, Boullata JI, Cai W, Calder PC, Deshpande GH, et al. Summary of Proceedings and Expert Consensus Statements From the International Summit "Lipids in Parenteral Nutrition". *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44 Suppl 1:S7-s20.
188. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):664-9.e2.
189. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013;59(1):74-80.
190. Schütz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure--a European survey. *Clin Nutr*. 2004;23(5):975-82.
191. Rabinowich L, Wendon J, Bernal W, Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol*. 2016;22(33):7595-603.
192. Vilstrup H, Iversen J, Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure. *Eur J Clin Invest*. 1986;16(3):193-7.
193. Clemmesen JO, Høy CE, Kondrup J, Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. *J Hepatol*. 2000;33(6):941-8.
194. Ohyanagi H NH, Nishimatsu S, Usami M, Kasahara H. . The liver and nutrient metabolism. . In Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds *Artificial nutrition and support in clinical practice* London, Edward Arnold. 1995:59–71.
195. Helling G, Wahlin S, Smedberg M, Pettersson L, Tjäder I, Norberg Å, et al. Plasma Glutamine Concentrations in Liver Failure. *PLoS One* [Internet]. 2016 2016; 11(3):[e0150440 p.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26938452>
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150440>

<https://europepmc.org/articles/PMC4777432>

<https://europepmc.org/articles/PMC4777432?pdf=render>.

196. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.* 2014;34(1):42-8.
197. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
198. Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):476-94.
199. Rutherford A, Davern T, Hay JE, Murray NG, Hassanein T, Lee WM, et al. Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1544-9.
200. Canbay A, Chen SY, Gieseler RK, Malago M, Karliova M, Gerken G, et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure. *Hepatology.* 2005;52(65):1516-20.
201. De Caprio C, Alfano A, Senatore I, Zarrella L, Pasanisi F, Contaldo F. Severe acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports. *Nutrition.* 2006;22(5):572-5.
202. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrech D, et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology.* 2008;135(3):840-8, 8.e1-3.
203. Plauth M, Schütz T, Pirlich M, Canbay A, Committee u. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2014;39:e1-e42.
204. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):380-98.
205. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5.
206. Mayr U, Pfau J, Lukas M, Bauer U, Herner A, Rasch S, et al. NUTRIC and Modified NUTRIC are Accurate Predictors of Outcome in End-Stage Liver Disease: A Validation in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients.* 2020;12(7).
207. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-17.
208. Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, Pedersen CB, Jørgensen L, Larsen FS. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(1):21-7.

209. Sekido H, Matsuo K, Takeda K, Morioka D, Kubota T, Tanaka K, et al. Impact of early enteral nutrition after liver transplantation for acute hepatic failure: report of four cases. *Transplant Proc.* 2003;35(1):369-71.
210. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
211. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, Schulte P, Scoging AC, Bär W, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1142-8.
212. Schafer DF, Sorrell MF. Power failure, liver failure. *The New England journal of medicine.* 1997;336(16):1173-4.
213. Kleinberger G. [Parenteral nutrition in liver insufficiency]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986;116(17):545-9.
214. Forbes A WC, Marshall W, Johnson P, Forsey P, Williams R. . Nutritional support in fulminant hepatic failure: the safety of lipid solutions. . *Gut.* 1987;28:1347-9.
215. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med.* 1984;76(2):211-22.
216. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology.* 1993;17(4):564-76.
217. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(4):258-65.
218. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids. *Gastroenterology.* 2016;150(4):903-10.e8.
219. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology.* 1992;102(1):200-5.
220. Sehrawat TS, Liu M, Shah VH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):494-506.
221. Fairfield B, Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Rep.* 2021;3(2):100220.
222. Bataller R, Arab JP, Shah VH. Alcohol-Associated Hepatitis. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2436-48.
223. Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie

- malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(5):590-6.
224. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2017;66(3):610-8.
225. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Bouthors A, Rolland B, Saffers P, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology.* 2017;66(5):1464-73.
226. Degré D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey's discriminant function <32. *J Hepatol.* 2020;72(4):636-42.
227. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675-82.
228. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis: Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *Journal of Hepatology.* 1986;2(1):33-42.
229. Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995;155(15):1649-54.
230. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81.
231. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306-33.
232. (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuN, e.V. D-SDGfSuS. "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen" Dezember 2020 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>].
233. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, Campbell F, Pienaar ED, Bertholet N, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):Cd004148.
234. Deutsche Bundesärztekammer, Aufklärung BfG. Ärztliche Kurzintervention:: Alkohol? Kenn dein Limit. [Available from: <https://www.kenn-dein-limit.de/alkoholberatung/fachkraefte/aerztliche-kurzintervention/>].
235. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology.* 2000;32(1):36-42.
236. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(2):152-8.

237. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburg M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1357-424.
238. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2367s-72s.
239. Rabenberg M, Mensink G. Vitamin-D-Status in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2016.
240. Anty R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, Huet PM, et al. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of Alcoholic Steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(6):1027-33.
241. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology.* 2013;59(2):344-50.
242. Potter JJ, Liu X, Koteish A, Mezey E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human $\alpha 1$ (I) collagen expression and type I collagen formation. *Liver Int.* 2013;33(5):677-86.
243. Majumdar SK, Shaw GK, O'Gorman P, Aps EJ, Offerman EL, Thomson AD. Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 1982;52(3):266-71.
244. Sanvisens A, Zuluaga P, Pineda M, Fuster D, Bolao F, Juncà J, et al. Folate deficiency in patients seeking treatment of alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2017;180:417-22.
245. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):442-55.
246. Shaw S, Gorkin BD, Lieber CS. Effects of chronic alcohol feeding on thiamin status: biochemical and neurological correlates. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(5):856-60.
247. Wijnia JW. A Clinician's View of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Clin Med.* 2022;11(22).
248. Gibson A, Woodside JV, Young IS, Sharpe PC, Mercer C, Patterson CC, et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers--a randomized, crossover intervention study. *Qjm.* 2008;101(11):881-7.
249. Broz P, Rajdl D, Racek J, Trefil L, Stehlík P. Effect of Beer Consumption on Methylation and Redox Metabolism. *Physiol Res.* 2022;71(4):573-82.
250. Beulens JW, Sierksma A, Schaafsma G, Kok FJ, Struys EA, Jakobs C, et al. Kinetics of homocysteine metabolism after moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(5):739-45.
251. Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(2):220-4.
252. Blasco C, Caballería J, Deulofeu R, Lligoña A, Parés A, Lluís JM, et al. Prevalence and Mechanisms of Hyperhomocysteinemia in Chronic Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2005;29(6):1044-8.

253. McClain C, Vatsalya V, Cave M. Role of Zinc in the Development/Progression of Alcoholic Liver Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(2):285-95.
254. Iritani S, Kawamura Y, Muraishi N, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, et al. The useful predictors of zinc deficiency for the management of chronic liver disease. *Journal of Gastroenterology.* 2022;57(4):322-32.
255. Singh A, Amin H, Garg R, Gupta M, Lopez R, Alkhouri N, et al. Increased Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2020;65(11):3341-9.
256. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2423-6.
257. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997;25(1):108-11.
258. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *Bmj.* 2010;340:c1240.
259. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, Männistö V, Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191-206.
260. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degré D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol.* 2010;53(6):1117-22.
261. Whitfield JB, Masson S, Liangpunsakul S, Mueller S, Aithal GP, Eyer F, et al. Obesity, Diabetes, Coffee, Tea, and Cannabis Use Alter Risk for Alcohol-Related Cirrhosis in 2 Large Cohorts of High-Risk Drinkers. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):106-15.
262. Tverdal A, Skurtveit S, Selmer R, Myhre R, Thelle D. Coffee and wine consumption is associated with reduced mortality from alcoholic liver disease: follow-up of 219,279 Norwegian men and women aged 30-67 years. *Ann Epidemiol.* 2018;28(11):753-8.
263. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(5):562-74.
264. Forrest EH, Atkinson SR, Richardson P, Masson S, Ryder S, Thursz MR, et al. Application of prognostic scores in the STOPAH trial: Discriminant function is no longer the optimal scoring system in alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;68(3):511-8.
265. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1986;43(2):213-8.
266. Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(7):463-7.

267. Nasrallah SM, Galambos JT. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet*. 1980;2(8207):1276-7.
268. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poitrine A, Buffet C, et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology*. 1986;6(2):270-4.
269. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(9):871-5.
270. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 1988;7(2):200-7.
271. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 1985;1(2):141-51.
272. Bunout D, Aicardi V, Hirsch S, Petermann M, Kelly M, Silva G, et al. Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43(9):615-21.
273. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(3):270-9.
274. Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(9):2072-8.
275. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):117.
276. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):Cd012276.
277. Jung CY, Bae JM. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(1):27-33.
278. Philips CA, Schnabl B, Bajaj JS. Gut Microbiome and Alcohol-associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(5):1349-59.
279. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, Liu Q, Tian Y, Walters W, et al. Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology*. 2022;162(3):743-56.
280. Almutairi R, Basson AR, Wearsh P, Cominelli F, Rodriguez-Palacios A. Validity of food additive maltodextrin as placebo and effects on human gut physiology: systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Eur J Nutr*. 2022;61(6):2853-71.

281. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DB. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983;7(4):346-50.
282. Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, Potter JJ, Van Duyn MA, Chandler E, et al. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 1985;5(1):57-63.
283. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poitrine A, Buffet C, et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1986;6(2):270-4.
284. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol.* 1991 (a);86(9):1200-8.
285. Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, Fiellin DA, Smith GS, Simon D, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol.* 1991 (b);86(9):1209-18.
286. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 1991;14(6):1090-6.
287. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):436-44.
288. Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;163(3):764-74.e1.
289. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
290. Long MT, Zhang X, Xu H, Liu CT, Corey KE, Chung RT, et al. Hepatic Fibrosis Associates With Multiple Cardiometabolic Disease Risk Factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology.* 2021;73(2):548-59.
291. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Cancer Risk in Patients With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Hepatology.* 2021;74(5):2410-23.
292. Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(6):440-6.
293. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, Coward A, Somers VK, Kamath PS. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67(5):1726-36.
294. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, de Laffolie J, Demir M, et al. Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der

Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022;60(9):1346-421.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

307. Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, Volaufova J, Smith SR, Alfonso AJ, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1355-62.
308. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD, et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):96-102.e3.
309. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(6):1738-45.
310. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504-14.
311. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, et al. Non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population - based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):772-81.
312. Stewart KE, Haller DL, Sargeant C, Levenson JL, Puri P, Sanyal AJ. Readiness for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: implications for multidisciplinary care models. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):936-43.
313. Wong VW, Wong GL, Chan RS, Shu SS, Cheung BH, Li LS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(6):1349-56.
314. Zelber-Sagi S, Buch A, Yeshua H, Vaisman N, Webb M, Harari G, et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4382-92.
315. Simon TG, Kim MN, Luo X, Yang W, Ma Y, Chong DQ, et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. *J Hepatol*. 2020;72(6):1062-9.
316. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1240-7.e5.
317. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1074-82.
318. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;60(9):1278-83.
319. Babu AF, Csader S, Lok J, Gómez-Gallego C, Hanhineva K, El-Nezami H, et al. Positive Effects of Exercise Intervention without Weight Loss and Dietary Changes

in NAFLD-Related Clinical Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(9).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

332. Scragg J, Avery L, Cassidy S, Taylor G, Haigh L, Boyle M, et al. Feasibility of a Very Low Calorie Diet to Achieve a Sustainable 10% Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(9):e00231.
333. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2156-63.
334. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010;26(11-12):1094-9.
335. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1048-52.
336. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1075-80.
337. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1552-60.
338. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2023-30.
339. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, Moshtaghi-Svensson J, Tillander V, Brismar TB, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100256.
340. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahnow T, Wegner K, et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571-85.e8.
341. Bray GA. Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2583-9.
342. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(5):1322-34.
343. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48(6):993-9.
344. Volynets V, Machann J, Kuper MA, Maier IB, Spruss A, Konigsrainer A, et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. *Eur J Nutr*. 2013;52(2):527-35.
345. Chiu S, Sievenpiper J, De Souza R, Cozma A, Mirrahimi A, Carleton A, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a

systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):416.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

358. Johari MI, Yusoff K, Haron J, Nadarajan C, Ibrahim KN, Wong MS, et al. A Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):11232.
359. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):219.
360. Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2021;8:709683.
361. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020;21(8):e13024.
362. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(13):7347-54.
363. Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, Trein B, Spina L, Bussade I, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:607.
364. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, Di Renzo L, Galli A, De Lorenzo A. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(17):3150-62.
365. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr.* 2015;34(1):86-8.
366. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138-43.
367. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):404-12.
368. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 2018;120(2):164-75.
369. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology.* 2018;68(5):1741-54.

370. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Roman DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2518-24.
371. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Polychronopoulos E, Skoumas J, et al. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. *Nutr Metab (Lond).* 2009;6:30.
372. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2014;33(4):678-83.
373. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Fragopoulou E, Ioannidou P, Papageorgiou M, et al. Associations Between Lifestyle Characteristics and the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(2):72-9.
374. Velasco N, Contreras A, Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(5):453-7.
375. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16831-40.
376. Suarez M, Boque N, Del Bas JM, Mayneris-Perxachs J, Arola L, Caimari A. Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017;9(10).
377. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2018;137(11):1143-57.
378. Ma J, Hennein R, Liu C, Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(1):107-17.
379. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11):2085-95.
380. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437-45.
381. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57.

382. Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, et al. Risks of Light and Moderate Alcohol Use in Fatty Liver Disease: Follow-Up of Population Cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3):835-48.
383. Chang Y, Cho YK, Kim Y, Sung E, Ahn J, Jung HS, et al. Nonheavy Drinking and Worsening of Noninvasive Fibrosis Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cohort Study. *Hepatology*. 2019;69(1):64-75.
384. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, Ajmera V, Lewis CE, Carr JJ, et al. Alcohol Use and Cardiovascular Disease Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(5):1260-72.e3.
385. Åberg F, Färkkilä M, Männistö V. Interaction Between Alcohol Use and Metabolic Risk Factors for Liver Disease: A Critical Review of Epidemiological Studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(2):384-403.
386. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S, Pioppo L, Reja D, Dellatore P, et al. Inverse Association of Coffee with Liver Cancer Development: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD [Internet]*. 2020 2020/09//; 29(3):[421-8 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/32830818>
<https://doi.org/10.15403/jgld-805>.
387. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, Afroz S, Tasleem S, Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol*. 2021;20:100254.
388. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*. 2017;359:j5024.
389. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1667-72.
390. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2485-90.
391. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003;38(2):413-9.
392. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1082-90.
393. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43.
394. Yakaryilmaz F, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, et al. Effects of vitamin E treatment on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha

expression and insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Intern Med J.* 2007;37(4):229-35.

395. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1107-15.

396. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.

397. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659-68.

398. Magosso E, Ansari MA, Gopalan Y, Shuaib IL, Wong JW, Khan NA, et al. Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Nutr J.* 2013;12(1):166.

399. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):134-43.

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

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

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

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

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

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

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

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

408. Lawrence WR, Lim JE, Huang J, Weinstein SJ, Männistö S, Albanes D. A 28-year prospective analysis of serum vitamin E, vitamin E-related genetic variation and risk of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):553-60.
409. Loh WQ, Youn J, Seow WJ. Vitamin E Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;15(1).
410. Kilchoer B, Vils A, Minder B, Muka T, Glisic M, Bally L. Efficacy of Dietary Supplements to Reduce Liver Fat. *Nutrients.* 2020;12(8).
411. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2092-103.e1-6.
412. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2015;114(5):796-803.
413. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):226-32.
414. Guo H, Zhong R, Liu Y, Jiang X, Tang X, Li Z, et al. Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2014;30(2):198-203.
415. Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(20):e758.
416. Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Arch Med Res.* 2014;45(7):589-95.
417. Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency promote fatty liver disease development? *Nutrients.* 2014;6(12):5473-99.
418. Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(4):892-900.
419. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatol Res.* 2012;42(8):757-66.
420. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1338-45.
421. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA, et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2

- Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1245-52.
422. Fu BC, Hullar MAJ, Randolph TW, Franke AA, Monroe KR, Cheng I, et al. Associations of plasma trimethylamine N-oxide, choline, carnitine, and betaine with inflammatory and cardiometabolic risk biomarkers and the fecal microbiome in the Multiethnic Cohort Adiposity Phenotype Study. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1226-34.
423. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*. 2014;60(4):1211-21.
424. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62(1):190-7.
425. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147(2):377-84.e1.
426. Parker HM, Cohn JS, O'Connor HT, Garg ML, Caterson ID, George J, et al. Effect of Fish Oil Supplementation on Hepatic and Visceral Fat in Overweight Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(2).
427. Nobili V, Carpino G, Alisi A, De Vito R, Franchitto A, Alpini G, et al. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e88005.
428. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56(4):944-51.
429. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2018;37(1):37-55.
430. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(9):1090-5.
431. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):256-62.
432. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci*. 2014;97(12):7386-93.
433. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):535-42.

434. Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Almeahmadi A, Alshathry A, et al. Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1597-610.e7.
435. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-53.
436. McClave SA, Kushner R, Van Way CW, 3rd, Cave M, DeLegge M, Dibaise J, et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):88s-96s.
437. Patton H, Heimbach J, McCullough A. AGA Clinical Practice Update on Bariatric Surgery in Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):436-45.
438. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280-9.
439. Manco M, Mosca A, De Peppo F, Caccamo R, Cutrera R, Giordano U, et al. The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J Pediatr*. 2017;180:31-7.e2.
440. Esquivel CM, Garcia M, Armando L, Ortiz G, Lascano FM, Foscarini JM. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for Bariatric Surgery? *Obes Surg*. 2018;28(12):4022-33.
441. Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(12):2123-30.
442. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040-60.e11.
443. Mavilia MG, Wakefield D, Karagozian R. Outcomes of Bariatric Surgery in Chronic Liver Disease: a National Inpatient Sample Analysis. *Obes Surg*. 2020;30(3):941-7.
444. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301.e5.
445. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):980-90.
446. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular

Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. JAMA. 2021;326(20):2031-42.

447. Klebanoff MJ, Corey KE, Chhatwal J, Kaplan LM, Chung RT, Hur C. Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis. Hepatology. 2017;65(4):1156-64.

448. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2023;401(10390):1786-97.

449. Wolter S, Dupree A, Coelius C, El Gammal A, Kluwe J, Sauer N, et al. Influence of Liver Disease on Perioperative Outcome After Bariatric Surgery in a Northern German Cohort. Obes Surg. 2017;27(1):90-5.

450. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(10):897-901.

451. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. J Gastroenterol. 2006;41(5):476-82.

452. Morgan MY, Madden AM, Jennings G, Elia M, Fuller NJ. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. Am J Clin Nutr. 2006;84(5):1151-62.

453. Ballmer PE, Walshe D, McNurlan MA, Watson H, Brunt PW, Garlic PJ. Albumin synthesis rates in cirrhosis: Correlation with child-turcotte classification. Hepatology. 1993;18(2):292-7.

454. Ballmer PE, Reichen J, McNurlan MA, Sterchi AB, Anderson SE, Garlick PJ. Albumin but not fibrinogen synthesis correlates with galactose elimination capacity in patients with cirrhosis of the liver. Hepatology. 1996;24(1):53-9.

455. Selberg O, Böttcher J, Pirlich M, Henkel E, Manns MP, Müller MJ. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. Hepatology Research. 1999;16(1):36-48.

456. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology. 2000;32(6):1208-15.

457. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. Gastroenterology. 1993;105(6):1839-45.

458. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1257-66.

459. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987;11(1):8-13.

460. Schütz¹ T, Plauth² M. Subjective Global Assessment - eine Methode zur Erfassung des Ernährungszustandes. *Aktuel Ernaehr Med.* 2005;30:43 - 8.
461. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2006;44(4):823-35.
462. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, Terreni N, Wong C, Patch D, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(4):563-72.
463. Yang W, Guo G, Mao L, Hui Y, Wang X, Yu Z, et al. Comparison of the GLIM criteria with specific screening tool for diagnosing malnutrition in hospitalized patients with cirrhosis: A descriptive cross-sectional study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023;47(2):310-21.
464. Wang H, Wang S, Li C, Yang W, Guo G, Hui Y, et al. Coexistent GLIM-Defined Malnutrition and Sarcopenia Increase the Long-Term Mortality Risk in Hospitalized Patients with Decompensated Cirrhosis. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2023;79(5):423-33.
465. Bannert K, Sautter LF, Wiese ML, Meyer F, Ehlers L, Fromhold-Treu S, et al. Analysis of ESPEN and GLIM algorithms reveals specific drivers for the diagnosis of malnutrition in patients with chronic gastrointestinal diseases. *Nutrition.* 2023;106:111887.
466. Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(5):434-41.
467. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr.* 1997;77(2):197-212.
468. Smith J, Horowitz J, Henderson JM, Heymsfield S. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. *Am J Clin Nutr.* 1982;35(1):56-72.
469. Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 1990;98(3):715-20.
470. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17(2):119-24.
471. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr.* 1994;72(6):937-46.
472. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. *Clin Nutr.* 2005;24(5):751-9.
473. Palmese F, Giannone F, Bolondi I, Baldassarre M, Zaccherini G, Tufoni M, et al. Low Adherence To Nutritional Recommendations In Patients With Cirrhosis: A

- Prospective Observational Study: Palmese F et al. Inadequate food intake in cirrhosis. Journal of Gastroenterology and Hepatology Research. 2019;8:2896-902.**
- 474. Georgiou A, Yannakoulia M, Papatheodoridis GV, Deutsch M, Alexopoulou A, Vlachogiannakos J, et al. Assessment of dietary habits and the adequacy of dietary intake of patients with cirrhosis-the KIRRHOS study. Clin Nutr. 2021;40(6):3992-8.**
- 475. Sharma P, Gupta C, Kumar A, Arora A, Anikhindi SA, Singla V, et al. Nutritional assessment and factors affecting dietary intake in patients with cirrhosis: A single-center observational study. Nutrition. 2021;84:111099.**
- 476. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. Gastroenterology. 1993;105(6):1839-45.**
- 477. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Nutrition. 2001;17(6):445-50.**
- 478. Plank LD, Mathur S, Gane EJ, Peng SL, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial. Hepatology. 2015;61(2):639-47.**
- 479. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. Clin Investig. 1992;70(6):478-86.**
- 480. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. Arq Gastroenterol. 2006;43(4):269-74.**
- 481. Merli. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. J Hepatol. 1994;21(3):317-25.**
- 482. Olde Damink SW, Dejong CH, Deutz NE, van Berlo CL, Soeters PB. Upper gastrointestinal bleeding: an ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. Med Hypotheses. 1999;52(6):515-9.**
- 483. Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, Farcomeni A, Gioia S, Ridola L, et al. Muscle Alterations Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. Hepatology. 2019;70(5):1704-13.**
- 484. Bellafante D, Gioia S, Faccioli J, Riggio O, Ridola L, Nardelli S. Old and New Precipitants in Hepatic Encephalopathy: A New Look at a Field in Continuous Evolution. J Clin Med. 2023;12(3).**
- 485. Gerbes A, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gülberg V, Holstege A, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“: AWMF-Nr.: 021-017. Z Gastroenterol. 2019;57:e168-e.**
- 486. Engelmann C, Aehling NF, Schob S, Nonnenmacher I, Handmann L, Macnaughtan J, et al. Body fat composition determines outcomes before and after liver transplantation in patients with cirrhosis. Hepatol Commun. 2022;6(8):2198-209.**
- 487. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016;7(2):126-35.**

488. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology*. 1998;27(5):1200-6.
489. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, et al. Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1999;5(4):301-9.
490. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparova P, Therneau T, Malinchoc M, et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000;70(9):1347-52.
491. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;21(2):113-7.
492. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(11):982-9.
493. Lai JC, Dodge JL, Sen S, Covinsky K, Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology*. 2016;63(2):574-80.
494. Ritland S, Petlund CF, Knudsen T, Skrede S. Improvement of Physical Capacity after Long-Term Training in Patients with Chronic Active Hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1983;18(8):1083-7.
495. Campillo B, Fouet P, Bonnet JC, Atlan G. Submaximal oxygen consumption in liver cirrhosis. Evidence of severe functional aerobic impairment. *J Hepatol*. 1990;10(2):163-7.
496. Chen HW, Ferrando A, White MG, Dennis RA, Xie J, Pauly M, et al. Home-Based Physical Activity and Diet Intervention to Improve Physical Function in Advanced Liver Disease: A Randomized Pilot Trial. *Dig Dis Sci*. 2020;65(11):3350-9.
497. Vuille-Lessard É, Berzigotti A. Exercise Interventions for Cirrhosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2022;20(3):336-50.
498. Choo YJ, Cho CW, Chang MC. Effects of supervised exercise on aerobic capacity and quality of life in patients with chronic liver disease and patients who underwent liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rehabil Res*. 2022;45(1):1-11.
499. Tandon P, Ismond KP, Riess K, Duarte-Rojo A, Al-Judaibi B, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *J Hepatol*. 2018;69(5):1164-77.
500. Aamann L, Dam G, Rinnov AR, Vilstrup H, Gluud LL. Physical exercise for people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd012678.
501. Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;128(6):1547-67.

502. Nielsen HB, Secher NH, Clemmesen O, Ott P. Maintained cerebral and skeletal muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2005;43(2):266-71.
503. Deng N, Mallepally N, Peng FB, Kanji A, Marcelli M, Hernaez R. Serum testosterone levels and testosterone supplementation in cirrhosis: A systematic review. *Liver International.* 2021;41(10):2358-70.
504. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(5):906-13.
505. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003;125(3):941-66.
506. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(11):660-70.
507. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1191-3.
508. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1496-8.
509. Singh S, Taneja S, Tandon P, De A, Verma N, Premkumar M, et al. High Prevalence of Hormonal Changes and Hepatic Osteodystrophy in Frail Patients with Cirrhosis-An Observational Study. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(3):800-7.
510. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):531-42.
511. Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, et al. Osteoporosis and bone fractures in alcoholic liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):4038-47.
512. Muhsen IN, AlFreihi O, Abaalkhail F, AlKhenizan A, Khan M, Eldali A, et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018;24(6):342-7.
513. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology.* 1984;4(2):266-73.
514. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology.* 1980;78(3):512-7.
515. Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DBP. Effect of 25-hydroxyvitamin D₃ on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1981;81(4):681-5.
516. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis: Histologic Features and Response to 25-Hydroxyvitamin D. *Gastroenterology.* 1982;83(1, Part 1):103-8.

517. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology*. 1982;83(1 Pt 1):97-102.
518. Berg T, ANF, Bruns T, Welker MW, Weismüller T, Trebicka J, Tacke F, Strnad P, Sterneck M, Settmacher U, Seehofer D, Schott E, Schnitzbauer A.A., Schmidt H.H., Schlitt HJ, Pratschke J, Pascher A, Neumann U, Manekeller S, Lammert F, Klein I, Kirchner G, Guba M, Glanemann M, Engelmann C, Canbay AE, & Braun F, B. C., Bechstein WO, Becker T, Trautwein C. . S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). 2023.
519. Jan CF, Nfor ON, Huang JY, Hsu SY, Ko PC, Wu MC, et al. Exercise might prevent cirrhosis in overweight and obese adults. *Liver Int*. 2018;38(3):515-22.
520. Ioannou GN, Weiss NS, Kowdley KV, Dominitz JA. Is obesity a risk factor for cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1053-9.
521. Kok B, Karvellas CJ, Abraldes JG, Jalan R, Sundaram V, Gurka D, et al. The impact of obesity in cirrhotic patients with septic shock: A retrospective cohort study. *Liver Int*. 2018;38(7):1230-41.
522. Sundaram V, Jalan R, Ahn JC, Charlton MR, Goldberg DS, Karvellas CJ, et al. Class III obesity is a risk factor for the development of acute-on-chronic liver failure in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(3):617-25.
523. Feng H, Wang X, Zhao T, Mao L, Hui Y, Fan X, et al. Myopenic obesity determined by visceral fat area strongly predicts long-term mortality in cirrhosis. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1983-9.
524. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation*. 2016;100(8):1692-8.
525. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Augustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology*. 2017;65(4):1293-305.
526. Sakamaki A, Yokoyama K, Koyama K, Morita S, Abe H, Kamimura K, et al. Obesity and accumulation of subcutaneous adipose tissue are poor prognostic factors in patients with alcoholic liver cirrhosis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242582.
527. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41(1):38-43.
528. Campollo O, Sprengers D, Dam G, Vilstrup H, McIntyre N. Protein tolerance to standard and high protein meals in patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2017;9(14):667-76.

529. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4(2):279-87.
530. Mueller KJ, Crosby LO, Oberlander JL, Mullen JL. Estimation of fecal nitrogen in patients with liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7(3):266-9.
531. Weber FL, Jr., Minco D, Fresard KM, Banwell JG. Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology*. 1985;89(3):538-44.
532. Gundling F, Schumm-Draeger P, Schepp W. Der hepatogene Diabetes – aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie - Z GASTROENTEROL*. 2009;47:436-45.
533. García-Compeán D, Orsi E, Kumar R, Gundling F, Nishida T, Villarreal-Pérez JZ, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2022;28(8):775-93.
534. Llibre-Nieto G, Lira A, Vergara M, Solé C, Casas M, Puig-Diví V, et al. Micronutrient Deficiencies in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Nutrients*. 2021;13(4).
535. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*. 2011;54(5):887-93.
536. Kumar R, Kumar P, Saxena KN, Mishra M, Mishra VK, Kumari A, et al. Vitamin D status in patients with cirrhosis of the liver and their relatives-A case control study from North India. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36(1):50-5.
537. Paternostro R, Wagner D, Reiberger T, Mandorfer M, Schwarzer R, Ferlitsch M, et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(1-2):8-15.
538. Kubesch A, Quenstedt L, Saleh M, Rüschenbaum S, Schwarzkopf K, Martinez Y, et al. Vitamin D deficiency is associated with hepatic decompensation and inflammation in patients with liver cirrhosis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207162.
539. Doi J, Moro A, Fujiki M, Eghtesad B, Quintini C, Menon KVN, et al. Nutrition Support in Liver Transplantation and Postoperative Recovery: The Effects of Vitamin D Level and Vitamin D Supplementation in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2020;12(12).
540. Buonomo AR, Zappulo E, Scotto R, Pinchera B, Perruolo G, Formisano P, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for infections in patients affected by HCV-related liver cirrhosis. *Int J Infect Dis*. 2017;63:23-9.
541. Buonomo AR, Scotto R, Zappulo E, Nerilli M, Pinchera B, Perruolo G, et al. Severe Vitamin D Deficiency Increases Mortality Among Patients With Liver Cirrhosis Regardless of the Presence of HCC. *In Vivo*. 2019;33(1):177-82.

542. Ramadan HK, Makhlof NA, Mahmoud AA, Abd Elrhman M, El-Masry MA. Role of vitamin D deficiency as a risk factor for infections in cirrhotic patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019;43(1):51-7.
543. Yousif MM, Sadek A, Farrag HA, Selim FO, Hamed EF, Salama RI. Associated vitamin D deficiency is a risk factor for the complication of HCV-related liver cirrhosis including hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis. *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):753-61.
544. Bjelakovic G, Nikolova D, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):Cd011564.
545. Kurth A, Pfeifer M, Kallenbach M, Elnaga JA. S3- Leitlinie der DVO: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. . Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2017.
546. Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr*. 1991;10(6):602-32.
547. Lindor KD. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1993;13(4):367-73.
548. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(1):47-50.
549. Halsted JA, Hackley B, Rudzki C, Smith JC, Jr. Plasma zinc concentration in liver diseases. Comparison with normal controls and certain other chronic diseases. *Gastroenterology*. 1968;54(6):1098-105.
550. Aggett PJ. Severe Zinc Deficiency. In: Mills CF, editor. *Zinc in Human Biology*. London: Springer London; 1989. p. 259-79.
551. Barry M, Keeling PW, Feely J. Tissue zinc status and drug elimination in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(6):547-9.
552. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol*. 1992;14(2-3):176-82.
553. Yang W, Wang X, Yu Z, Li C, Sun M, Li Y, et al. Low Levels of Serum Zinc Associate with Malnutrition Risk Assessed by the Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool in Cirrhosis. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(10):4289-96.
554. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(5):1084-92.
555. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1080-90.
556. Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1409-14.
557. Grüngreiff K, Abicht K, Kluge M, Presser HJ, Franke D, Kleine FD, et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. *Z Gastroenterol*. 1988;26(8):409-15.

558. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology*. 1991;100(4):1114-8.
559. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 1984;2(8401):493-5.
560. Riggio O, Ariosto F, Merli M, Caschera M, Zullo A, Balducci G, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci*. 1991;36(9):1204-8.
561. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993;2(7):414-6.
562. Chavez-Tapia NC, Cesar-Arce A, Barrientos-Gutiérrez T, Villegas-López FA, Méndez-Sánchez N, Uribe M. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J*. 2013;12:74.
563. Shen YC, Chang YH, Fang CJ, Lin YS. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2019;18(1):34.
564. Diglio DC, Fernandes SA, Stein J, Azeredo-da-Silva A, de Mattos AA, Tovo CV. Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020;19(2):190-6.
565. Bloom A, Bloom S, Silva H, Nicoll AJ, Sawhney R. Zinc supplementation and its benefits in the management of chronic liver disease: An in-depth literature review. *Ann Hepatol*. 2021;25:100549.
566. Weismann K, Christensen E, Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand*. 1979;205(5):361-6.
567. Garrett-Laster M, Russell RM, Jacques PF. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1984;38(3):203-14.
568. Iwasa M, Iwata K, Hara N, Hattori A, Ishidome M, Sekoguchi-Fujikawa N, et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2013;29(11-12):1418-21.
569. Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ, Ma MM, Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):672-9.
570. Chang Y, Liu QY, Zhang Q, Rong YM, Lu CZ, Li H. Role of nutritional status and nutritional support in outcome of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol*. 2020;26(29):4288-301.
571. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*. 1997;16(2):43-55.
572. Trotter JF, Suhocki PV, Rockey DC. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with refractory ascites: effect on body weight and Child-Pugh score. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(10):1891-4.

573. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2442-7.
574. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, Grønbaek H, Vilstrup H, Marchesini G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(3):348-53.
575. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism. *Clinical nutrition.* 2012;31 6:940-5.
576. Gioia S, Merli M, Nardelli S, Lattanzi B, Pitocchi F, Ridola L, et al. The modification of quantity and quality of muscle mass improves the cognitive impairment after TIPS. *Liver Int.* 2019;39(5):871-7.
577. Benmassaoud A, Roccarina D, Arico F, Leandro G, Yu B, Cheng F, et al. Sarcopenia Does Not Worsen Survival in Patients With Cirrhosis Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1911-4.
578. Pang N, Zhao C, Li J, Li L, Yang X, Yang M, et al. Body mass index changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in individuals with cirrhosis. *Nutrition.* 2021;84:111095.
579. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition.* 1997;13(7-8):613-21.
580. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2008;27(1):48-56.
581. Bajaj JS, Idilman R, Mabudian L, Hood M, Fagan A, Turan D, et al. Diet affects gut microbiota and modulates hospitalization risk differentially in an international cirrhosis cohort. *Hepatology.* 2018;68(1):234-47.
582. Hung TH, Tseng CW, Tsai CC, Lee HF. Prognosis of hypoglycemia episode in cirrhotic patients during hospitalization. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):319.
583. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Bmj.* 1989;299(6709):1202-3.
584. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol.* 1993;17(3):377-83.
585. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):430-41.
586. Hou W, Lv Z, Yang J, Wu J, Wang ZY, Meng QH. Long-Term Carbohydrate-Containing Late-Evening Snack Significantly Improves the Ratio of Branched Chain

Amino Acids to Aromatic Amino Acids in Adults with Liver Cirrhosis due to Hepatitis B. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1074565.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

600. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(5):1441-9.
601. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):Cd008716.
602. Marlicz W, Wunsch E, Mydlowska M, Milkiewicz M, Serwin K, Mularczyk M, et al. The effect of short term treatment with probiotic VSL#3 on various clinical and biochemical parameters in patients with liver cirrhosis. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(6):867-77.
603. Cao Q, Yu CB, Yang SG, Cao HC, Chen P, Deng M, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):9-16.
604. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):Cd008716.
605. Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn*. 1989;24(6):692-8.
606. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1792-801.
607. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7):705-13.
608. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e6580.
609. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Chung WJ, Jang BK, et al. Effects of Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide, Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Nutrients*. 2020;12(5).
610. Egberts EH, Schomerus H, Hamster W, Jürgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gastroenterology*. 1985;88(4):887-95.
611. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11(1):92-101.
612. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Török M, Müller PH, Brand O, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain

- amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol.* 1993;17(3):308-14.
613. Les I, Doval E, García-Martínez R, Planas M, Cárdenas G, Gómez P, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1081-8.
614. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193-9.
615. Ismaiel A, Bucsa C, Farcas A, Leucuta D-C, Popa S-L, Dumitrascu DL. Effects of Branched-Chain Amino Acids on Parameters Evaluating Sarcopenia in Liver Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition.* 2022;9.
616. Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, Kitsikidou E, Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1171-90.
617. Glud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):Cd001939.
618. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Glud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):Cd001939.
619. Plauth M, Schütz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(1):61-6.
620. Skladany L, Vnencakova J, Laffers L, Skvarkova B, Hrubá E, Molcan P, et al. Adherence to Oral Nutritional Supplements After Being Discharged from the Hospital is Low but Improves Outcome in Patients with Advanced Chronic Liver Disease. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:2559-72.
621. Lo GH, Lin CW, Hsu YC. A controlled trial of early versus delayed feeding following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding. *J Chin Med Assoc.* 2015;78(11):642-7.
622. Goda T, Mokhtar A, Anwar R, Hazem H, Eleraki A. Effect of early versus delayed feeding following emergency endoscopic therapy for acute esophageal variceal bleeding on short-term outcomes. *The Egyptian Journal of Internal Medicine.* 2018;30(3):110-4.
623. Sidhu SS, Goyal O, Singh S, Kishore H, Chhina RS, Sidhu SS. Early feeding after esophageal variceal band ligation in cirrhotics is safe: Randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2019;31(6):646-52.
624. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25(2):285-94.
625. Lattanzi B, Bruni A, Di Cola S, Molfino A, De Santis A, Muscaritoli M, et al. The Effects of 12-Week Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation in Patients with Liver Cirrhosis: Results from a Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *Nutrients.* 2021;13(7).

626. Espina S, París A, Gonzalez-Irazabal Y, Pérez-Matute P, Andrade F, García Rodríguez B, et al. Randomized Clinical Trial: Effects of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB)-Enriched vs. HMB-Free Oral Nutritional Supplementation in Malnourished Cirrhotic Patients. *Nutrients*. 2022;14:2344.
627. Davidson HI, Richardson R, Sutherland D, Garden OJ. Macronutrient preference, dietary intake, and substrate oxidation among stable cirrhotic patients. *Hepatology*. 1999;29(5):1380-6.
628. Calvey H, Davis M, Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. *Clin Nutr*. 1984;3(2):63-6.
629. de Lédighen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 1997;42(3):536-41.
630. Crippin JS. Is tube feeding an option in patients with liver disease? *Nutr Clin Pract*. 2006;21(3):296-8.
631. Tai M-LS, Razlan H, Goh K-L, Mohd Taib SH, Huzaini AHM, Rampal S, et al. Short term nasogastric versus oral feeding in hospitalised patients with advanced cirrhosis: A randomised trial. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2011;6(6):e242-e7.
632. Bager P, Olesen L, Baltzer RL, Borre M, Aagaard NK. Equal efficacy of gastric and jejunal tube feeding in liver cirrhosis and/or alcoholic hepatitis: a randomised controlled study. *Br J Nurs*. 2020;29(20):1148-54.
633. Wahren J, Denis J, Desurmont P, Eriksson LS, Escoffier JM, Gauthier AP, et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. *Hepatology*. 1983;3(4):475-80.
634. Michel H, Bories P, Aubin JP, Pomier-Layrargues G, Bauret P, Bellet-Herman H. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched-chain amino acids enriched versus a conventional amino acids mixture. A controlled study of 70 patients. *Liver*. 1985;5(5):282-9.
635. Holm E, Leweling H, Saeger HD, Arnold V, Gladisch R. Exogenous lipids as a caloric support in hepatic failure. Francavilla, A , Et Al (Ed) *Serono Symposia Publications From Raven Press, Vol. 1987;43 Liver And Hormones; Meeting(Ed):New York, New York, Usa Illus 125-44.*
636. Müller MJ, Rieger A, Willmann O, Lautz HU, Balks HJ, Von Zur Mühlen A, et al. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. *Clin Nutr*. 1992;11(4):193-206.
637. Druml W, Fischer M, Pidlich J, Lenz K. Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(4):812-7.

638. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
639. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery.* 1976;80(1):77-91.
640. Holm E, Striebel JP, Meisinger E, Haux P, Langhans W, Becker HD. [Amino-acid mixtures for parenteral feeding in liver insufficiency]. *Infusionstherapie und klinische Ernährung.* 1978;5 5:274-92.
641. Freund HR, Dienstag JL, Lehrich J, Yoshimura NN, Bradford R, Rosen HM, et al. Infusion of Branched - chain Enriched Amino Acid Solution in: Patients with Hepatic Encephalopathy. *Annals of Surgery.* 1982;196:209-20.
642. Rossi-Fanelli F, Riggio O, Cangiano C, Cascino A, De Conciliis D, Merli M, et al. Branched-chain amino acids vs lactulose in the treatment of hepatic coma: a controlled study. *Dig Dis Sci.* 1982;27(10):929-35.
643. Cerra FB, Cheung NK, Fischer JE, Kaplowitz N, Schiff ER, Dienstag JL, et al. Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985;9(3):288-95.
644. Fiaccadori F, Ghinelli F, Pedretti G, Pelosi G, Sacchini D, Zeneroli ML, et al. Branched Chain Amino Acid Enriched Solutions in the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Controlled Trial. In: Capocaccia L, Fischer JE, Rossi-Fanelli F, editors. *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure.* Boston, MA: Springer US; 1984. p. 323-33.
645. Strauss E. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing branched chain enriched amino acid solution to oral neomycin. *Nutr Supp Serv.* 1986;6:18-21.
646. Vilstrup H, Gluud C, Hardt F, Kristensen M, K hler O, Melgaard B, et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;10(3):291-6.
647. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1989;97(4):1033-42.
648. Afridi MAR, Ahmad A, Ali Z, Farooqi JI, Mohammad R, Alam I. Comparative Study of Branched Chain Amino Acids Infusion with Conventional treatment in patients with Hepatic Encephalopathy due to Liver Cirrhosis. *Khyber Medical University Journal.* 2014;6:163-6.
649. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Dejong CH, Redhead DN, Hynd P, et al. Isoleucine infusion during "simulated" upper gastrointestinal bleeding improves liver and muscle protein synthesis in cirrhotic patients. *Hepatology.* 2007;45(3):560-8.

650. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Hayes PC, Soeters PB. Protein synthesis is severely diminished following a simulated upper GI bleed in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;49(5):726-31.
651. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC, Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg.* 1984;199(6):648-55.
652. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. *Nutrition.* 2002;18(11-12):978-86.
653. Shaw BW, Jr., Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 1985;5(4):385-93.
654. Moukarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busuttil RW, Ament ME. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc.* 1990;22(4):1560-3.
655. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health.* 1991;27(5):295-9.
656. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1994;57(3):469-72.
657. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int.* 1997;10(5):369-74.
658. Bilbao I, Armadans L, Lazaro J, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clinical transplantation.* 2003;17:401-11.
659. Merli M, Giusto M, Gentili F, Novelli G, Ferretti G, Riggio O, et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2010;30(2):208-14.
660. Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2017;8(1):113-21.
661. Chapman B, Goh SK, Parker F, Romero S, Sinclair M, Gow P, et al. Malnutrition and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and healthcare costs after liver transplant. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;48:210-9.
662. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2013;58(11):3103-11.
663. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol.* 2014;60(6):1151-7.

664. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, Prado CM, Ma M, Meeberg G, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(6):640-8.
665. Yadav A, Chang YH, Carpenter S, Silva AC, Rakela J, Aqel BA, et al. Relationship between sarcopenia, six-minute walk distance and health-related quality of life in liver transplant candidates. *Clin Transplant.* 2015;29(2):134-41.
666. Dunn MA, Josbeno DA, Tevar AD, Rachakonda V, Ganesh SR, Schmotzer AR, et al. Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1768-75.
667. Sinclair M, Poltavskiy E, Dodge JL, Lai JC. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist. *World J Gastroenterol.* 2017;23(5):899-905.
668. Ooi PH, Hager A, Mazurak VC, Dajani K, Bhargava R, Gilmour SM, et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Impact on Outcomes. *Liver Transpl.* 2019;25(9):1422-38.
669. Lai JC, Shui AM, Duarte-Rojo A, Ganger DR, Rahimi RS, Huang CY, et al. Frailty, mortality, and health care utilization after liver transplantation: From the Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study. *Hepatology.* 2022;75(6):1471-9.
670. Haugen CE, McAdams-DeMarco M, Verna EC, Rahimi RS, Kappus MR, Dunn MA, et al. Association Between Liver Transplant Wait-list Mortality and Frailty Based on Body Mass Index. *JAMA Surg.* 2019;154(12):1103-9.
671. van Vugt JLA, Buettner S, Alferink LJM, Bossche N, de Bruin RWF, Darwish Murad S, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation-a retrospective study. *Transpl Int.* 2018;31(2):165-74.
672. Keeffe EB, Gettys C, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation.* 1994;57(2):309-11.
673. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant.* 1999;13(1 Pt 2):126-30.
674. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* 2002;35(1):105-9.
675. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant.* 2008;8(3):667-72.
676. Diaz-Nieto R, Lykoudis PM, Davidson BR. Recipient body mass index and infectious complications following liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2019;21(8):1032-8.

677. Giorgakis E, Tedeschi M, Bonaccorsi-Riani E, Khorsandi SE, Menon K, Vilca-Melendez H, et al. The Effect of Recipient Body Mass Index and Its Extremes on Survival and Graft Vascular and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Single Center Retrospective Study. *Ann Transplant*. 2017;22:611-21.
678. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-9.e1.
679. Holmer M, Melum E, Isoniemi H, Ericzon BG, Castedal M, Nordin A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018;38(11):2082-90.
680. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):580-9.e5.
681. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2022;22 Suppl 2:204-309.
682. Schlansky B, Naugler WE, Orloff SL, Enestvedt CK. Higher Mortality and Survival Benefit in Obese Patients Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(12):2648-55.
683. Kaur N, Emamaullee J, Lian T, Lo M, Ender P, Kahn J, et al. Impact of Morbid Obesity on Liver Transplant Candidacy and Outcomes: National and Regional Trends. *Transplantation*. 2021;105(5):1052-60.
684. Northup PG, Intagliata NM, Davis JPE, Argo CK, Pelletier SJ. Macrosteatotic Allografts and Obese Recipients Have Nearly Equal Negative Impact on Liver Transplant Survival. *Transplantation*. 2020;104(6):1193-200.
685. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clin Nutr*. 2019;38(5):2202-9.
686. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Shirai H, Yao S, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2019;269(5):924-31.
687. Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, et al. Myosteatosi to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(2):493-503.
688. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg*. 2023;47(1):11-34.
689. Coolsen MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van der Wilt AA, Slim K, Lassen K, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver

surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. *HPB (Oxford)*. 2013;15(4):245-51.

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

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

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

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

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

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

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

697. Ribeiro HS, Coury NC, de Vasconcelos Generoso S, Lima AS, Correia M. Energy Balance and Nutrition Status: A Prospective Assessment of Patients Undergoing Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):126-32.

698. Viana ACC, Maia FMM, Carvalho NS, Morais SR, Bezerra AN, Mendonça PDS, et al. Correlation between nutritional assessment and oxidative stress in candidates for liver transplant. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO4039.

699. Palmese F, Bolondi I, Giannone FA, Zaccherini G, Tufoni M, Baldassarre M, et al. The Analysis of Food Intake in Patients with Cirrhosis Waiting for Liver Transplantation: A Neglected Step in the Nutritional Assessment. *Nutrients*. 2019;11(10).

700. Ney M, Abraldes JG, Ma M, Belland D, Harvey A, Robbins S, et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):530-6.

701. Nakajima H, Yokoyama Y, Inoue T, Nagaya M, Mizuno Y, Kadono I, et al. Clinical Benefit of Preoperative Exercise and Nutritional Therapy for Patients Undergoing Hepato-Pancreato-Biliary Surgeries for Malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):264-72.

702. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.

703. Sharpton SR, Terrault NA, Posselt AM. Outcomes of Sleeve Gastrectomy in Obese Liver Transplant Candidates. *Liver Transpl.* 2019;25(4):538-44.
704. Russell K, Zhang HG, Gillanders LK, Bartlett AS, Fisk HL, Calder PC, et al. Preoperative immunonutrition in patients undergoing liver resection: A prospective randomized trial. *World J Hepatol.* 2019;11(3):305-17.
705. Grąt M, Wronka KM, Lewandowski Z, Grąt K, Krasnodębski M, Stypułkowski J, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1530-9.
706. Kaido T, Mori A, Oike F, Mizumoto M, Ogura Y, Hata K, et al. Impact of pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(104):1489-92.
707. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition.* 2012;28(11-12):1104-8.
708. Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17(9):1073-80.
709. Ardito F, Lai Q, Rinninella E, Mimmo A, Vellone M, Panettieri E, et al. The impact of personalized nutritional support on postoperative outcome within the enhanced recovery after surgery (ERAS) program for liver resections: results from the NutriCatt protocol. *Updates Surg.* 2020;72(3):681-91.
710. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1992;56(1):158-63.
711. Singer P, Cohen J, Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation. *Nutrition.* 2001;17(11-12):948-52.
712. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(8):1030-40.
713. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Soo S, Roman F, Smith MA, et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver.* 1998;18(3):173-9.
714. Merli M, Giusto M, Riggio O, Gentili F, Molinaro A, Attili AF, et al. Improvement of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver transplantation. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2011;6(3):e142-e7.
715. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro HS, Diniz KGD, Lima AS, Correia M, et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body composition prospective study *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(2):e1434.
716. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Dodd MJ, Painter PL. Objective measures of health-related quality of life over 24 months post-liver transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19(1):1-9.

717. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1896-905.
718. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, Cardenas G, Nieto JC, Vidal S, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1966-75.
719. Totti V, Tamè M, Burra P, Mosconi G, Roi GS, Sella G, et al. Physical Condition, Glycemia, Liver Function, and Quality of Life in Liver Transplant Recipients After a 12-Month Supervised Exercise Program. *Transplant Proc*. 2019;51(9):2952-7.
720. EASL. Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
721. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-6.
722. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14.
723. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008;14(11):1648-54.
724. Lattanzi B, D'Ambrosio D, Tavano D, Pitoni D, Mennini G, Ginanni Corradini S, et al. Weight Gain and De Novo Metabolic Disorders after Liver Transplantation. *Nutrients*. 2019;11(12).
725. Alves BC, Bruch-Bertani JP, Galinatti CBM, Garbin CC, Álvares-da-Silva MR, Dall'Alba V. Obesity, dynapenia and high cardiovascular risk co-exist in post-liver transplant setting: results of a cross-sectional study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019;43(2):140-7.
726. Li XY, Tan HK, Loh YH. New-onset cardiovascular risk factors following liver transplantation: A cohort analysis in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2021;50(7):548-55.
727. Beckmann S, Denhaerynck K, Stampf S, Saigi-Morgui N, Binet I, Koller M, et al. New-onset obesity after liver transplantation—outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant International*. 2018;31(11):1254-67.
728. Bhat V, Tazari M, Watt KD, Bhat M. New-Onset Diabetes and Preexisting Diabetes Are Associated With Comparable Reduction in Long-Term Survival After Liver Transplant: A Machine Learning Approach. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(12):1794-802.
729. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19(6):437-43.
730. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, Menzies IS, Routley D, Potter D, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet*. 1994;344(8926):837-40.

731. Reilly J, Mehta R, Teperman L, Cemaj S, Tzakis A, Yanaga K, et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1990;14(4):386-91.
732. Hu QG, Zheng QC. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. *World J Gastroenterol.* 2003;9(4):843-6.
733. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123-7.
734. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005;5(1):125-30.
735. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2011;201(4):498-502.
736. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, et al. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition. *J Am Coll Surg.* 2012;214(3):288-95.
737. Kim JM, Joh JW, Kim HJ, Kim SH, Rha M, Sinn DH, et al. Early Enteral Feeding After Living Donor Liver Transplantation Prevents Infectious Complications: A Prospective Pilot Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(44):e1771.
738. Mehta PL, Alaka KJ, Filo RS, Leapman SB, Milgrom ML, Pescovitz MD. Nutrition support following liver transplantation: comparison of jejunal versus parenteral routes. *Clin Transplant.* 1995;9(5):364-9.
739. Pescovitz MD, Mehta PL, Leapman SB, Milgrom ML, Jindal RM, Filo RS. Tube jejunostomy in liver transplant recipients. *Surgery.* 1995;117(6):642-7.
740. Schmelzle M, Krenzien F, Dahlke P, Krombholz A, Nevermann N, Feldbrügge L, et al. Validation of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) society recommendations for liver surgery: a prospective, observational study. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(1):20-36.
741. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1994;331(23):1547-52.
742. Kanematsu T, Koyanagi N, Matsumata T, Kitano S, Takenaka K, Sugimachi K. Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized, prospective trial. *Surgery.* 1988;104(3):482-8.
743. Tang ZF, Ling YB, Lin N, Hao Z, Xu RY. Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. *World J Gastroenterol.* 2007;13(15):2223-8.

744. Ma M, Wang X, Li J, Jiang W. Efficacy and safety of probiotics and prebiotics in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(4):808-19.

745. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:Cd001939.

746. Kamo N, Kaido T, Uozumi R, Ito T, Yagi S, Hata K, et al. Effect of administration of β -hydroxy- β -methyl butyrate-enriched formula after liver transplantation: A pilot randomized controlled trial. *Nutrition.* 2020;79-80:110871.

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 04/2019

Überarbeitung von: 03/2024

Nächste Überprüfung geplant: 03/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online