



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΡΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

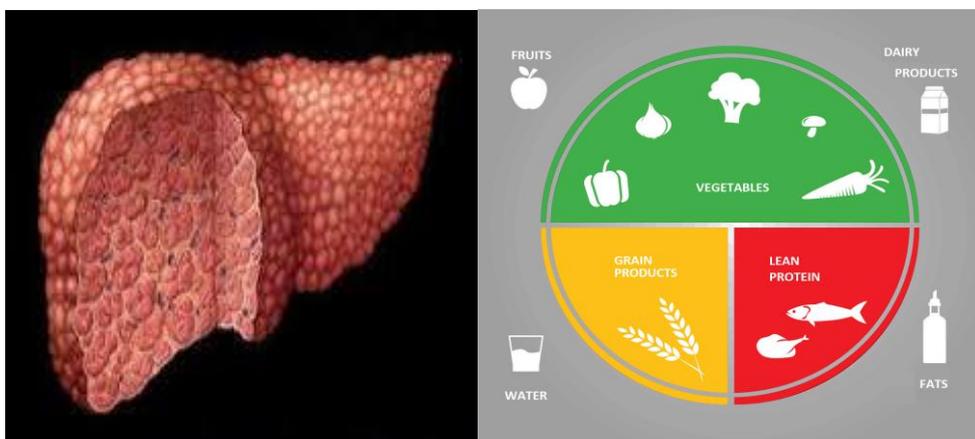
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΒΑΦΙΑ

ΑΜ:214012

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση ήπατος- Συγχρονική Μελέτη



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ (Επιβλέπουσα)

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ

ΚΑΡΑΤΖΗ ΚΑΛΛΙΟΠΗ-ΖΑΦΕΙΡΕΝΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2019

Η Βαφία Χριστίνα, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι η κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

3) Επιτρέπω στη ΒΚΠ να θέσει αυτό το αδημοσίευτο έργο υπό την άδεια «Αναφορά Δημιουργού- Μη Εμπορική Χρήση- Όχι Παράγωγα Έργα 4.0 Διεθνές (CC BY-NC-ND 4.0)», που επιτρέπει σε άλλους να έχουν ελεύθερη πρόσβαση, να χρησιμοποιούν και να διαμοιράζονται το έργο αναφέροντας την πατρότητά του και την παρουσία του στην ΕΣΤΙΑ.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κυρία Μερόπη Κοντογιάννη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση της πτυχιακής αυτής μελέτης, καθώς και για την καθοδήγηση, υποστήριξη και βοήθειά της. Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στην κυρία Αλεξάνδρα Γεωργίου για την πολύτιμη βοήθεια της. Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου που είναι πάντα δίπλα μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	7
1: Κίρρωση ήπατος 1.1: Ορισμός.....	7
1.2: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός & αίτια.....	8
1.3: Εξέλιξη της νόσου.....	9
1.4: Κλινικές εκδηλώσεις.....	10
2: Διατροφικές συνέπειες και απαιτήσεις στην κίρρωση.....	15
2.1: Δυσθρεψία στην κίρρωση.....	15
2.2: Διατροφικοί στόχοι και διαχείριση.....	17
2.3: Διατροφικές συνήθειες στην κίρρωση.....	22
3: Γευματικές συνήθειες.....	23
3.1: Ορισμός γευματικών επεισοδίων.....	23
3.2: Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με εκβάσεις στην υγεία.....	25
3.2.1: Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με την παχυσαρκία.....	25
3.2.2: Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	26
3.2.3: Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με το μεταβολικό σύνδρομο.....	27
3.3: Συστάσεις για τα γευματικά επεισόδια στην κίρρωση.....	27
3.4: Η σημασία του προ ύπνου σνακ στην κίρρωση.....	28
3.5: Σύσταση προ ύπνου σνακ.....	30
Κεφάλαιο 2: Ερευνητικά κενά και σκοπός.....	32
Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία.....	33
3.1: Δείγμα.....	33
3.2: Σχεδιασμός.....	34
3.3: Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών/προβλημάτων & διαιτητικής πρόσληψης.....	35
3.4: Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.....	37
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα.....	38
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση.....	46
Βιβλιογραφία.....	50
Παραρτήματα.....	63

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα δεδομένα που προκύπτουν από την τρέχουσα βιβλιογραφία αναφορικά με τη διερεύνηση των γευματικών συνηθειών ασθενών με αντιρροπούμενη και μη κίρρωση του ήπατος, με έμφαση στη συχνότητα είναι πολύ περιορισμένα. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στη δυσθρεψία του κίρρωτικού ασθενούς και στη σημασία της κατάλληλης θρεπτικής υποστήριξης για την κάλυψη των ενεργειακών και πρωτεϊνικών αναγκών, ή πιο πρόσφατα στη σύσταση της διατροφής τους και όχι τόσο στη συχνότητα. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι ν' αξιολογηθούν οι γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση διαφόρου σταδίου (αντιρροπούμενων και μη) ως προς τον συνολικό αριθμό των γευματικών επεισοδίων, καθώς και των επιμέρους γευμάτων και σνακ. Επίσης διερευνήθηκε η κατανάλωση προ ύπνου σνακ και η σύσταση αυτού σε μακροθρεπτικά συστατικά

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν 201 ενήλικες ασθενείς με κίρρωση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, οι οποίοι προσέρχονταν διαδοχικά στις Γαστρεντερολογικές Κλινικές των Γενικών Νοσοκομείων Αθηνών «Λαϊκό» και «Ιπποκράτειο». Οι ασθενείς-εθελοντές υποβλήθηκαν σε λεπτομερή ιατρική αξιολόγηση και πλήρη διατροφική αξιολόγηση στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Επιπλέον, στους εθελοντές πραγματοποιήθηκαν 3 μη διαδοχικές ανακλήσεις 24ώρου (2 καθημερινές και 1 ημέρα Σαββατοκύριακου – μία την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη και άλλες δύο τηλεφωνικά σε διάστημα μιας εβδομάδας) από διαιτολόγο. Με βάση τις ανακλήσεις 24ώρου έγινε η καταμέτρηση του συνολικού αριθμού των γευματικών επεισοδίων, καθώς και των επιμέρους γευμάτων και σνακ και η ανάλυση του προ ύπνου σνακ ως προς την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά.

Αποτελέσματα: Τα 103 (51,2%) άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και τα υπόλοιπα μη αντιρροπούμενη. Σύμφωνα με τον ορισμό που εφαρμόστηκε για το γευματικό επεισόδιο (οποιαδήποτε κατανάλωση τροφής/ροφήματος, εκτός νερού, απείχε από την προηγούμενη τουλάχιστον 15λεπτά), η διάμεση τιμή του αριθμού των γευματικών επεισοδίων ήταν 4,3 (3,7 , 5,0), χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Το γεύμα που παρέλειπαν συχνότερα και οι δύο ομάδες ασθενών ήταν το βραδινό, σε ποσοστό 66,0% στο σύνολο των ασθενών. Επίσης, το 38,5% του συνόλου του δείγματος είτε παρέλειπε είτε κατανάλωνε μερικές φορές το πρωινό γεύμα. Το μεσημεριανό γεύμα, το κατανάλωνε πάντα το 78,0% του συνόλου των κίρρωτικών. Μετά τις 22:00, η πλειονότητα των κίρρωτικών ασθενών στο σύνολο τους δεν κατανάλωνε κάποιο σνακ. Μόνο το 18,1% όλων των ασθενών κατανάλωνε πάντα κάποιο προ ύπνου σνακ μετά τις 22:00, στο οποίο οι θερμίδες προέρχονταν κυρίως από υδατάνθρακες (53,7% ± 24,1%).

Συζήτηση: Το σύνολο των ασθενών κατανάλωνε λιγότερα γεύματα και σνακ σε σχέση με τα προτεινόμενα από τις συστάσεις. Αρκετοί παρέλειπαν το πρωινό γεύμα, ενώ η πλειονότητα δεν κατανάλωνε προ ύπνου σνακ. Ορισμένοι κατανάλωναν το βραδινό γεύμα νωρίτερα από τις 20:00, και λίγοι μετά τις 22:00 στη θέση του προ ύπνου σνακ. Όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς είχαν παρατεταμένη ολονύκτια νηστεία.

Abstract

Introduction: The data obtained from the current literature regarding the investigation of the eating habits of patients with compensated and non-compensated liver cirrhosis, with emphasis on the frequency are very limited. Most studies have focused on the malnutrition of the cirrhotic patient and on the importance of the appropriate nutritional support to meet the energy and protein needs, or more recently on the composition of their diet and not so much on frequency. The purpose of this thesis was to evaluate the dietary habits of patients with cirrhosis of various stage (compensated and non-compensated) in terms of the total number of eating episodes, as well as individual meals and snacks. Also, the consumption of a late-evening snack and its composition in macronutrients was investigated.

Methodology: 201 adults with cirrhosis of various aetiology were involved in the study and were recruited from the gastroenterological clinics of the general hospitals of Athens "Laiko" and "Ippokrateio". Patients-volunteers underwent a detailed medical evaluation and full nutritional assessment at Harokopio University. In addition, 3 non-consecutive 24-hour recalls (2 weekdays and 1 day from weekend – were carried out by a dietician. Based on the 24-hour recalls, the total number of eating episodes, as well as the number of individual meals and snacks were counted. The analysis of the late-evening snack in energy and macronutrients was also conducted.

Results: 103 (51.2%) from the volunteers had compensated cirrhosis and the rest non-compensated. According to the definition applied for the eating episode (any consumption of food/beverage, excluding water, separated from the previous one at least 15 minutes), the median price of the number of meals was 4.3 (3.7 , 5.0), without statistically significant differences between the two groups. The most frequently skipped meal, in both groups, was dinner, at a rate of 66.0% in the total sample. Also, 38.5% of the total sample was either not consuming or consuming sometimes breakfast. Lunch was always consumed, by 78.0% of all cirrhotics. After 22:00, the majority of cirrhotic patients in the total sample did not consume any snacks. Only 18.1% of all patients always consumed a late-evening snack after 22:00, in which calories came mainly from carbohydrates ($53.7\% \pm 24.1\%$).

Discussion: All patients consumed fewer meals and snacks compared to those proposed by the recommendations. Several patients were skipping breakfast, while the majority did not consume a late-evening snack. Some consumed dinner earlier than 20:00, and few consumed it after 22:00 in place of a late-evening snack. All patients reported prolonged overnight fasting.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1: Κίρρωση του ήπατος

1.1: Ορισμός

Η λέξη κίρρωση προέρχεται από το αρχαιοελληνικό «κίρρος» (κιτρινωπός, καστανόξανθος) και χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει το πόρισμα της μακροσκοπικής εξέτασης και στη συνέχεια, τη μικροσκοπική εμφάνιση του χρόνια νοσούντος και από πλευράς φυσιολογίας εξαντλημένου ήπατος. Πρόκειται για μία συχνή συνέπεια της μακράς κλινικής πορείας όλων των χρόνιων ηπατικών νοσημάτων και χαρακτηρίζεται από απώλεια της φυσιολογικής λοβιακής αρχιτεκτονικής του ήπατος και από ανάπτυξη ινώδους ιστού και αναγεννητικών όζων. Η αναφορά σ' αυτήν γίνεται συχνά με τον όρο ηπατική βλάβη «τελικού σταδίου», αφού συνήθως είναι μη αναστρέψιμη. Οι αναγεννητικοί όζοι, ένα από τα κλασσικά μορφολογικά χαρακτηριστικά της κίρρωσης, είναι «αποικίες» τραυματισμένων ζώντων ηπατοκυττάρων και ευθύνονται για την ανώμαλη παρυφή και το αυξημένο μέγεθος του ήπατος. Οι όζοι χωρίζονται μεταξύ τους από συνδετικό ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο σε λωρίδες που σχηματίζουν μικρά ή ευρέα ινώδη διαφράγματα. Στο κίρρωτικό ήπαρ, ο ινώδης ιστός αντιπροσωπεύει το 25–40% της συνολικής ηπατικής μάζας, σε αντίθεση με το φυσιολογικό ήπαρ όπου το ποσοστό της ίνωσης ανέρχεται περίπου στο 5%. Η διαδικασία της ίνωσης ενορχηστρώνεται από τα αστεροειδή κύτταρα, τα οποία κατέχουν στρατηγική θέση μεταξύ του κολλοειδούς και των ηπατοκυττάρων, στο λεγόμενο περικολποειδικό χώρο του Disse. Η φυσιολογική τους λειτουργία είναι η αποθήκευση της βιταμίνης Α και σ' ένα υγιές ήπαρ παραμένουν αδρανή, σε φάση αναμονής. Σε περίπτωση ιστικής βλάβης, τα τραυματισμένα ηπατοκύτταρα εκκρίνουν παρακρινείς παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν τα αστεροειδή. Εν συνεχεία, τα τελευταία χάνουν τη βιταμίνη Α, πολλαπλασιάζονται και εκκρίνουν τον μετατρέπτικό αυξητικό παράγοντα β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1). Ο TGF-β1 διεγείρει την παραγωγή του κολλαγόνου, του κύριου συστατικού της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, της ίνωσης και του ουλώδους ιστού. Με την ανάπτυξη του ινώδους ιστού, ασκείται πίεση στις κεντρικές φλέβες και τα κολλοειδή, με αποτέλεσμα ο χώρος που καταλαμβάνουν να περιορίζεται και το υγρό να ωθείται στο εσωτερικό. Ως εκ τούτου, η ασκούμενη

πίεση ολοένα και αυξάνεται οδηγώντας τελικά στο μηχανισμό που αποκαλείται πυλαία υπέρταση (1,2).

1.2: Παθοφυσιολογικός μηχανισμός & αίτια

Η πυλαία υπέρταση είναι η πρωιμότερη και πιο σημαντική συνέπεια της κίρρωσης και είναι υπεύθυνη για τις περισσότερες κλινικές επιπλοκές της νόσου. Η πυλαία υπέρταση είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ενδοηπατικής αντίστασης συνδυασμένη με αυξημένη πυλαία (και ηπατική αρτηριακή) ροή αίματος. Η ίνωση και οι τροποποιήσεις στην αγγειο-αρχιτεκτονική του ηπατικού ιστού που οδηγούν σε αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση και ο βαθμός της πυλαίας υπέρτασης φαίνεται να είναι εξαιρετικά συσχετισμένοι έως ότου η πίεση στην πυλαία φλέβα να φτάσει στα 10-12 mm Hg. Σε αυτό το στάδιο, το οποίο ευρέως αντιπροσωπεύει, το σημείο μετάβασης από την αντιρροπούμενη στην μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η επιβάρυνση με εξωηπατικούς παράγοντες προδιαθέτει την επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης. Πράγματι, πυλαία υπέρταση \geq 10-12 mm Hg αντιπροσωπεύει μία κρίσιμη ουδό πέρα από την οποία η χρόνια ηπατική νόσος μετατρέπεται σε συστηματική διαταραχή με την εμπλοκή άλλων οργάνων και συστημάτων (3,4). Η προοδευτική ανεπάρκεια μίας από τις θεμελιώδεις λειτουργίες του ήπατος, δηλαδή της αποτοξίκωσης των δυνητικά επιβλαβών ουσιών, οι οποίες προέρχονται από τη σπλαχνική κυκλοφορία και πιο συγκεκριμένα είναι τα τελικά προϊόντα των βακτηρίων, είναι υπεύθυνη για την εγκατάσταση μιας συστηματικής προφλεγμονώδους απάντησης. Η τελευταία επιταχύνει ακόμη περισσότερο την εξέλιξη της νόσου(5). Η βιολογία πίσω από την ηπατική κίρρωση χαρακτηρίζεται από ένα συνεχές ερέθισμα για ηπατοκυτταρική αναγέννηση σ' ένα μικροσκοπικό περιβάλλον που νοσεί από χρόνια φλεγμονή και ανάπτυξη ινώδους ιστού. Η περιγραφόμενη συνθήκη αποτελεί ιδανική προδιαθεσική κατάσταση για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος , που εμφανίζεται προσεγγιστικά στο 80% των κίρρωτικών ασθενών, με αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως (6).

Στις χώρες του Δυτικού κόσμου, η χρόνια ηπατίτιδα C και η κατάχρηση αλκοόλ είναι τα πιο συχνά αίτια της κίρρωσης. Η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία μη- αλκοολική στεατοηπατίτιδα αποτελεί επίσης συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας που οδηγεί στην κίρρωση, είτε ως η μόνη αιτία είτε σε συνδυασμό με το αλκοόλ ή την ηπατίτιδα C ή

και τα δύο. Άλλες συχνές αιτίες της κίρρωσης περιλαμβάνουν την ηπατίτιδα Β, την ηπατίτιδα D, την πρωτοπαθή χολική κίρρωση και την αυτοάνοση ηπατίτιδα (1).

1.3: Εξέλιξη της νόσου

Σύμφωνα με τη μεγαλύτερη έρευνα μέχρι σήμερα (Global Burden of Disease Study 2013, Lancet)(7), η κίρρωση αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου στην κατηγορία των μη μεταδοτικών ασθενειών παγκοσμίως, με το συνολικό αριθμό θανάτων από κίρρωση και καρκίνο του ήπατος να έχει σταθερά αυξηθεί κατά περίπου 50 εκατομμύρια το χρόνο τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αυτός ο υψηλός δείκτης θνησιμότητας οφείλεται, σ' έναν βαθμό, στην καθυστερημένη διάγνωση. Ένα ασυμπτωματικό στάδιο με διάρκεια δεκαετιών, κατά το οποίο κανένα εμφανές σημείο δεν είναι αντιπροσωπευτικό της νόσου, είναι χαρακτηριστικό των χρόνιων ηπατικών νοσημάτων. Πράγματι, ακόμη και μετά από την έναρξη της κίρρωσης, η ασθένεια μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική ή αντιρροπούμενη για μεγάλο χρονικό διάστημα (3). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η πυλαία υπέρταση προοδευτικά αναπτύσσεται, συνήθως συνοδευόμενη από μία έκπτωση στην ηπατοκυτταρική λειτουργία. Η πυλαία υπέρταση είναι η κύρια συνιστώσα για τη μετάβαση από το αντιρροπούμενο στο μη αντιρροπούμενο στάδιο της κίρρωσης (3), που καθορίζεται από την παρουσία κλινικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων του ασκίτη (8), της αιμορραγίας των κιστών οισοφάγου (9), της βακτηριακής περιτονίτιδας (10), του ηπατονεφρικού συνδρόμου (8) και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (11). Πιο εκτεταμένα μη αντιρροπούμενα επεισόδια συχνά τροφοδοτούνται από βακτηριακές λοιμώξεις(12) και είναι συσχετισμένα μ' ένα πολύ υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας. Από προγνωστική σκοπιά, η αντιρροπούμενη και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι δραματικά διαφορετικές και μπορούν να θεωρηθούν ξεχωριστές ασθένειες. Επιπροσθέτως, μεταξύ αυτών των δύο σοβαρών σταδίων, απαντώνται αρκετά ενδιάμεσα στάδια με κυμαινόμενο κίνδυνο για εκτεταμένη μη αντιρρόπηση και θάνατο (13). Η γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που καθοδηγούν τη μετάβαση εντός των σταδίων αποτελεί το κλειδί στη διαχείριση της κίρρωσης (9). Πέρα από τον αντίκτυπο που έχει στο προσδόκιμο ζωής, η κίρρωση συνεπάγεται αρκετές επιβαρύνσεις, συμπεριλαμβανομένης μίας αξιοσημείωτης αύξησης στις δαπάνες για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη λόγω νοσηλείας και

θεραπειών, απώλεια της παραγωγικότητας και μίας σημαντικής έκπτωσης στην ποιότητα ζωής (14).

1.4: Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης είναι πολυάριθμες και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα : ίκτερο, τελαγγειεκτασία, σπληνομεγαλία, ασκίτη, παλαμιαίο ερύθημα, μειωμένη τριχοφυΐα, κνησμό, ανορεξία, δυσθρεψία, κόπωση, γυναικομαστία, γαστρεντερική αιμορραγία και εγκεφαλοπάθεια. Οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν μειωμένο προσδόκιμο και υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής. Βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο για εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (15).

Οι ασθενείς με κίρρωση που δεν έχουν εμφανίσει ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ή αιμορραγία των κερσών του οισοφάγου θεωρούνται πιο σταθεροί και βρίσκονται στο στάδιο της αντιρροπούμενης κίρρωσης. Μετά την εμφάνιση έστω και μίας από τις παραπάνω επιπλοκές, ο ασθενής κατατάσσεται στο στάδιο της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Ο βαθμός της αλλαγής από την αντιρροπούμενη στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση παραμένει στο 5-10% ετησίως. Η πενταετής επιβίωση μετά την ανάπτυξη των σχετιζόμενων με την πυλαία υπέρταση επιπλοκών είναι <50% (16,17). Η μέση επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση υπολογίζεται στα 7-10 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Η ανάπτυξη επιπλοκών σχετίζεται με μειωμένη μέση επιβίωση στα 4-7 χρόνια (18). Οι στόχοι της θεραπείας στην κίρρωση είναι να αποφευχθούν οι επιπλοκές και η μη αντιρρόπηση.

Ο **ασκίτης** είναι η πιο συχνή επιπλοκή στην κίρρωση και εμφανίζεται σχεδόν στο 60% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση εντός 10 ετών (16,17,19,20). Το 15% των ασθενών με ασκίτη αποβιώνει σε διάστημα 1 έτους και το 44% σε διάστημα 5 χρόνων (19). Ο ασκίτης σχετίζεται με μείωση της επιβίωσης σε λιγότερο από 50% μετά τα 5 έτη. Η πρόγνωση επιδεινώνεται για εκείνους με ανθεκτικό ασκίτη, βακτηριακή περιτονίτιδα, και ηπατονεφρικό σύνδρομο. Ο ασκίτης είναι αποτέλεσμα της πυλαίας υπέρτασης, της σπλαγγικής αγγειοδιαστολής και της κατακράτησης νατρίου από τους νεφρούς (20). Η πυλαία υπέρταση προκαλεί μία αυξημένη αντίσταση στην πυλαία ροή στο επίπεδο των κολποειδών και οδηγεί σε κολποειδική πυλαία υπέρταση και στην προς τα πίσω μεταφορά στα σπλαγγικά τριχοειδή λόγω αυξημένης πίεσης. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η συσσώρευση υγρού στην

περιτοναϊκή κοιλότητα (21). Οι ασθενείς με πυλαία υπέρταση και κίρρωση αναπτύσσουν τοπική σπλαχνική αγγειοδιαστολή, η οποία είναι πολύ πιθανό να σχετίζεται με την παραγωγή τοπικών αγγειοδιασταλτικών, όπως παραδείγματος χάρη νιτρικού οξέος (20,22). Αυτή η αγγειοδιαστολή καταλήγει σε αυξημένη σπλαχνική τριχοειδική πίεση και διαπερατότητα όπως επίσης σε μείωση στην επάρκεια του αρτηριακού όγκου αίματος. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω παρουσιάζεται αύξηση στην παραγωγή λεμφικού υγρού και εξισορροπιστική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης καθώς και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με την υπερέκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η αλδοστερόνη απελευθερώνεται και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διεγείρεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επαναρρόφηση του νατρίου. Η έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης οδηγεί σε ελαττωμένη απέκκριση ύδατος και υπονατρίαμια εξ αραιώσεως (20–22). Προσεγγιστικά 1500 mL υγρού θα πρέπει να είναι παρόντα για να μπορεί να γίνει ανίχνευση του ασκίτη με φυσική εξέταση. Ένας υπέρηχος, ωστόσο, μπορεί να ανιχνεύσει ακόμη και τα 100mL (19).

Η **βακτηριακή περιτονίτιδα (ΒΠ)** είναι μία λοίμωξη του ασκίτικού υγρού σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Πιστεύεται ότι η ΒΠ αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της καθυστερημένης διάβασης του εντέρου και της αυξημένης διαπερατότητας του γαστρεντερικού τοιχώματος, η οποία συνοδεύεται από βακτηριακή μετανάστευση από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Ακολούθως, αυτά τα βακτήρια ταξιδεύουν στο ασκίτικό υγρό, με το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα του κίρρωτικού ασθενούς ανίκανο να εκκινήσει μία αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση (20,22). Η ΒΠ εντοπίζεται στο 8-25 % των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη. Η πρόγνωση για ασθενείς με ΒΠ μακροπρόθεσμα είναι κακή, με τα περιστατικά θανάτων στα 2 χρόνια να είναι στο υψηλότερο ποσοστό του 75% (20).

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΒΠ παρουσιάζουν πυρετό, κοιλιακό πόνο, ρίγη, δυσφορία, απώλεια της όρεξης, ναυτία, έμετο, ή διαταραγμένη διανοητική κατάσταση. Ωστόσο, έως και το 10% των ασθενών με ΒΠ είναι ασυμπτωματικοί (20,22). Η ΒΠ ταυτοποιείται όταν υπάρχει θετική βακτηριακή καλλιέργεια ασκίτικού υγρού και μία αυξημένη απόλυτη καταμέτρηση πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων στο ασκίτικό υγρό της τάξεως των 250 κυτ./mm³ ή και μεγαλύτερη (20).

Η **ηπατική εγκεφαλοπάθεια**, είναι ένα συχνό συμβάν σε ασθενείς με κίρρωση, σε ποσοστό 27-75%. Το 6% των ατόμων με κίρρωση παρουσιάζουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια κάθε χρόνο (16,17). Ο όρος ηπατική εγκεφαλοπάθεια καλύπτει ένα φάσμα νευρολογικών και φυσιολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ηπατική νόσο, το οποίο δε δύναται να εξηγηθεί από την παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων. Η κλινική πορεία της είναι εξαιρετικά ευμετάβλητη και συμβαίνει τόσο με τη μορφή φανερών κλινικών στοιχείων όσο και υποκλινικών (23). Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανιστούν μέσα σε ώρες ή ημέρες σε ασθενείς, οι οποίοι προηγουμένως ήταν σταθεροί. Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας κυμαίνονται από ήπιες αλλαγές στη γνωστική λειτουργία σε σημαντικές αλλαγές στη νοητική λειτουργία, τη συμπεριφορά, τη κινητική λειτουργία, και τη συνείδηση. Οι αλλαγές στη νοητική κατάσταση περιλαμβάνουν ανεπαίσθητες διαφορές στην προσωπικότητα, στη διανοητική ικανότητα, και στη γνωστική λειτουργία έως και πιο σημαντικές αλλαγές στη συνείδηση, οι οποίες καταλήγουν σε βαθύ κόμα με στάση απεγκεφαλισμού (11,15,16). Η ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας αποδίδεται πιο συχνά στην αμμωνία, παρ' όλο που και άλλοι παράγοντες έχουν αναγνωριστεί, και επιπλέον δεν υπάρχει πάντα σχέση μεταξύ των επιπέδων αμμωνίας και της βαρύτητας των συμπτωμάτων (23). Οι συνήθεις επιβαρυντικές καταστάσεις, περιλαμβάνουν τη διατάραξη της οξεο-βασικής ισορροπίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση, δυσκοιλιότητα, λοιμώξεις και γαστρεντερική αιμορραγία (11,15).

Οι **κίρσοι του οισοφάγου** αναπτύσσονται ως μία συνέπεια της πυλαίας υπέρτασης. Η αυξημένη πυλαία πίεση προκαλεί την αναζήτηση εναλλακτικών οδών ώστε το αίμα να μεταφερθεί στην κάτω κοίλη φλέβα, και ονομάζεται πυλαιοσυστηματική παράκαμψη. Συχνές περιοχές γι' αυτές τις παρακάμψεις είναι οι φλέβες της κάτω περιοχής του οισοφάγου, οι αιμορροϊδικές φλέβες και οι ομφαλικές φλέβες στο δέρμα της κοιλιακής χώρας. Αυτές διαστέλλονται καθώς λαμβάνουν αυξημένη αιματική ροή, προκαλώντας κίρσους, οι οποίοι διαρρηγνύονται όταν η πίεση υπερβεί τη χωρητικότητα του αγγείου. Ο πιο ισχυρός δείκτης πρόβλεψης για την ανάπτυξη κίρσων είναι η ηπατική φλεβική πίεση να είναι άνω των 10 mm Hg. Η συχνότητα των οισοφαγικών κίρσων κυμαίνεται από 25-70% σε ασθενείς με κίρρωση, με ρυθμό ετήσιας ανάπτυξης στο 4-14%. Οι γαστρικοί κίρσοι είναι πιο σπάνιοι σε σχέση με τους οισοφαγικούς. Ανάμεσα σ' εκείνους που εμφανίζουν κίρσους, το 25-40%

παρουσιάζει αιμορραγία των κιρσών μέσα σε 2 χρόνια από τη διάγνωση. Κάθε αιμορραγικό επεισόδιο έχει 10-30% πιθανότητα θανάτου. Αν δε ληφθεί αγωγή, πάνω από το 70% των ασθενών εμφανίζει ξανά αιμορραγία εντός 1 έτους (18,24).

Το **ηπατονεφρικό σύνδρομο** χαρακτηρίζεται από σοβαρή νεφρική αγγειοσυστολή και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, ενώ απουσιάζουν δομικές νεφρικές ανωμαλίες. Αυτή η αγγειοσυστολή πιθανά σχετίζεται με την αξιωσημείωτη σπλαχνική αγγειοδιαστολή που ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αυξημένη παραγωγή τοπικών αγγειοσυσπαστικών στο νεφρό σε μία προσπάθεια να διατηρήσουν τη νεφρική αιμάτωση και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η επίπτωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι προσεγγιστικά 10% για νοσηλεύομενους κίρρωτικούς ασθενείς με αυξανόμενη επίπτωση προοδευτικά με το χρόνο (20). Οι ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ν' αναπτύξουν ηπατονεφρικό σύνδρομο. Το ηπατονεφρικό σύνδρομο μπορεί να ταξινομηθεί σε 2 τύπους . Ο τύπος I αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή ηπατονεφρικού συνδρόμου με κακή πρόγνωση και εμφανίζεται μετά από εκλυτικούς παράγοντες όπως: λοίμωξη, μεγάλου όγκου παρακέντηση χωρίς τη χορήγηση αλβουμίνης, γαστρεντερική αιμορραγία, χορήγηση ακτινολογικών σκιαγραφικών ουσιών, νεφροτοξικών αντιβιοτικών και τέλος χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Στον τύπο I παρουσιάζεται οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία εξελίσσεται ραγδαία, με την επιβίωση να περιορίζεται σε 1-2 εβδομάδες. Οι ασθενείς με τύπου I ηπατονεφρικό σύνδρομο αναπτύσσουν μία ραγδαία μείωση στη νεφρική λειτουργία, όπως αυτή ορίζεται από το διπλασιασμό της αρχικής κρεατινίνης ορού σ' ένα επίπεδο μεγαλύτερο από τα 2,5 mg/dL ή 50% μείωση της αρχικής 24ωρης κάθαρσης της κρεατινίνης σ' ένα επίπεδο μικρότερο από τα 20 mL/λεπτό σε λιγότερο από 2 εβδομάδες (16,19). Ο τύπος II του ηπατονεφρικού συνδρόμου αναπτύσσεται πιο αργά με μέση επιβίωση περίπου τους 6 μήνες. Είναι λιγότερο σοβαρή, χρόνια μορφή του ηπατονεφρικού συνδρόμου και παράγοντας κινδύνου για τον τύπο I (20).

Ο **ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)** είναι μία από τις πιο συχνές κακοήθειες παγκοσμίως και βρίσκει το πρόσφορο έδαφος ν' αναπτυχθεί σε ασθενείς με κίρρωση. Θεωρείται ο έκτος πιο συχνός τύπος καρκίνου και η τρίτη αιτία θανάτου σε καρκινοπαθείς στις αναπτυγμένες χώρες (25). Περισσότερο από ένα εκατομμύριο

ανθρώπων πεθαίνουν ετησίως από ΗΚΚ στις Δυτικές χώρες. Έχει βρεθεί ότι στις χώρες με υψηλότερα ποσοστά χρόνιας ηπατίτιδας Β και C, παγιωμένες αιτίες του ΗΚΚ, η επίπτωση της ασθένειας αλλάζει σε 15 ανά 100.000 σε σχέση με το 3 ανά 100.000 στο Δυτικό κόσμο. Η παρατηρούμενη αύξηση στην επίπτωση του ΗΚΚ στις Η.Π.Α τα τελευταία 30 χρόνια καταλογίζεται στα αυξημένα περιστατικά λοίμωξης από τον ιό ηπατίτιδας C και στο νέο ρεύμα μετανάστευσης ανά τον κόσμο (26,27). Τα περισσότερα περιστατικά ΗΚΚ αναπτύσσονται στην προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με ιογενή ηπατίτιδα. Συγκεκριμένα, η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β και C θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου παγκοσμίως. Επιπλέον, η κατάχρηση αλκοόλ και η ηπατική κίρρωση είναι ευρέως γνωστοί παράγοντες κινδύνου (αυξημένη σύνθεση ηπατικού DNA στην κίρρωση). Ωστόσο πρόσφατες μελέτες παρέχουν ισχυρές επιστημονικές αποδείξεις σχετικά με την αύξηση των περιστατικών ΗΚΚ στη μη αλκοολική λιπώδη διήθηση. Ο ΗΚΚ είναι πιο συχνός στο ανδρικό φύλο, καθώς στους άνδρες εμφανίζονται υψηλότερα ποσοστά παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο του ήπατος. Η έγκαιρη ανίχνευση είναι καίριας σημασίας γιατί αυξάνει το χρόνο επιβίωσης (28).

2: Διατροφικές συνέπειες και απαιτήσεις στην κίρρωση

2.1: Δυσθρεψία στην κίρρωση

Η **δυσθρεψία** αναπτύσσεται όταν το σώμα λαμβάνει ανεπαρκή ποσότητα θρεπτικών συστατικών, όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, απαραίτητα λιπαρά οξέα, μικροθρεπτικά συστατικά, και βιταμίνες, η οποία αποτυγχάνει να διατηρήσει την υγεία και τη φυσιολογική λειτουργία των ιστών και των οργάνων. Το ήπαρ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της διατροφικής κατάστασης του οργανισμού. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο είναι συχνά υποσιτιζόμενοι, και υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και του βαθμού δυσθρεψίας. Επιπρόσθετα, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού δυσθρεψίας και των αυξημένων ποσοστών των ενδονοσοκομειακών θανάτων, της παρατεταμένης νοσηλείας, της υψηλότερης νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταμοσχευτικά, και τέλος του υψηλότερου κόστους (29). Η υποθρεψία σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο είναι αποτέλεσμα ενός μεταβαλλόμενου συνδυασμού της ανεπαρκούς πρόσληψης, της πτωχής ποιότητας της διαίτας, της δυσπεψίας, της δυσαπορρόφησης, του τροποποιημένου μεταβολισμού μακροθρεπτικών συστατικών, και της υπερμεταβολικής κατάστασης (30,31). Οι ασθενείς με κίρρωση συνήθως αναφέρουν μειωμένη όρεξη, η οποία μπορεί να οφείλεται σε ανορεξικούς παράγοντες των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών και των ορμονών. Σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, οι ασθενείς με κίρρωση έχουν μειωμένα επίπεδα γκρελίνης, και αυξημένο TNF-α πλάσματος και επίπεδα λεπτίνης. Επιπλέον, η ανορεξία μπορεί να αποδοθεί σε λοιμώξεις, στη φαρμακευτική αγωγή, ή σε υποκείμενη κατάθλιψη. Οι δίαιτες περιορισμένης περιεκτικότητας σε νάτριο, η ανεπάρκεια βιταμίνης Α και ψευδαργύρου, και οι νευροτοξίνες μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη γεύση και σε απόρριψη του φαγητού ως κάτι δυσάρεστο. Η γαστροπάρεση, ο προχωρημένος ασκίτης, και η δυσκινησία του λεπτού εντέρου επίσης προκαλούν ναυτία και πρόωρο κορεσμό. Οι χρονικές περίοδοι που απαιτούν τη διακοπή της από του στόματος σίτισης, όταν για παράδειγμα ο ασθενής προετοιμάζεται για εξέταση ή επέμβαση, ο μη αναγκαίος περιορισμός της πρωτεϊνικής και θερμιδικής πρόσληψης για τη θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, και η φαρμακευτική αγωγή λογίζονται ως ιατρογενείς αιτίες για την πτωχή από του στόματος πρόσληψη. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να υπάρχουν σε διαφορετικό βαθμό σε ασθενείς με κίρρωση (32).

Παράλληλα με τα παραπάνω άλλες αιτίες που οδηγούν στην εγκατάσταση δυσθρεψίας σε ασθενείς με κίρρωση είναι οι ακόλουθες:

Δυσπεψία και δυσαπορρόφηση

Μειώσεις στη διαθεσιμότητα των χολικών αλάτων στον εντερικό αυλό και στο σχηματισμό των μικκυλίων μπορούν να προκαλέσουν δυσαπορρόφηση λίπους σε ασθενείς με χολόσταση. Με την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αναπτύσσονται περισσότερες πυλαιοσυστηματικές παρακάμψεις, με αποτέλεσμα τα συστατικά της τροφής να παρακάμπτουν το ήπαρ χωρίς να υποβάλλονται σε μεταβολικές διεργασίες. Η πυλαία υπερτασική γαστροπάθεια και εντεροπάθεια, τα φάρμακα, τα οποία επιδρούν στον εντερικό μικροβιόκοσμο (π.χ. αντιβιοτικά, μη απορροφήσιμοι δισακχαρίτες), και η παγκρεατική ανεπάρκεια (ιδίως στην αλκοολική ηπατική νόσο) οδηγούν επίσης σε δυσαπορρόφηση μέσω διαφορετικών μηχανισμών (30,33).

Τροποποιημένος μεταβολισμός μακροθρεπτικών συστατικών

Οι ασθενείς με κίρρωση έχουν σημαντικά τροποποιημένο μεταβολισμό πρωτεϊνών. Η αυξανόμενη πρωτεόλυση και η χρησιμοποίηση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου μπορεί να οδηγήσουν σ' επιταχυνόμενη διάσπαση των πρωτεϊνών των μυϊκών κυττάρων ως πηγή υποστρώματος. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι τροποποιημένος με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης στην ικανότητα των ηπατοκυττάρων να αποθηκεύουν, να συνθέτουν και να διασπούν το γλυκογόνο. Η ακατάλληλη αποδόμηση του γλυκογόνου από το ήπαρ καταλήγει σε αυξημένη γλυκονεογένεση, και μειωμένη γλυκογονόλυση καθώς το λίπος αντικαθιστά τους υδατάνθρακες ως πηγή ενέργειας. Η αυξημένη λιπόλυση, ο ενισχυμένος κύκλος (επιμήκυνσης & αποκορεσμού), η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η κετογένεση οφείλονται σε αλλαγές στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Μετά από 2-3 ημέρες ασιτίας, ο υγιής πληθυσμός επέδειξε αλλαγές στο ρυθμό μεταβολισμού του λίπους και των πρωτεϊνών. Ωστόσο, παρόμοιες αλλαγές συναντώνται συχνά στους κίρρωτικούς ασθενείς μετά από ολονύκτια νηστεία. Πιο συγκεκριμένα, μία έρευνα έδειξε ότι το 58% της ενέργειας προερχόταν από την οξείδωση του λίπους στους κίρρωτικούς ασθενείς, ενώ στους υγιείς το 55% της ενέργειας προερχόταν από τους υδατάνθρακες. Αυτό μπορεί ν' αντανάκλα τις χαμηλές αποθήκες ηπατικού γλυκογόνου στους ασθενείς με κίρρωση (31,33).

Η δυσθρεψία εκδηλώνεται κλινικά με απώλεια σωματικού βάρους και με μεγάλη απώλεια της μυϊκής μάζας και δύναμης (σαρκοπενία). Η σαρκοπενία ως κύριο συστατικό της δυσθρεψίας και συχνή επιπλοκή της κίρρωσης επιδεινώνει τα κλινικά αποτελέσματα (επιβίωση, ποιότητα ζωής , άλλες επιπλοκές) ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου (34,35) και επηρεάζει τη διατροφική διαχείριση.

2.2: Διατροφικοί στόχοι και διαχείριση

Ενέργεια

Από τον υπολογισμό της συνολικής ενεργειακής δαπάνης (32kcal/Kg/day) καταδεικνύεται ότι οι ενεργειακές απαιτήσεις των κίρρωτικών ασθενών μέσα σ' ένα 24ωρο είναι περίπου 1,3 φορές μεγαλύτερες από τον μετρούμενο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (Resting Energy Expenditure REE), ο οποίος υπολογίστηκε με τη μέθοδο της έμμεσης θερμιδομετρίας στα 24kcal/Kg/day (36,37). Η θερμογένεση λόγω τροφής (38,39) και η ενεργειακή δαπάνη λόγω της καθορισμένης κίνησης των σκελετικών μυών σε σταθερούς κίρρωτικούς ασθενείς (38,40,41) δεν παρουσιάζουν απόκλιση από τις εκτιμήσεις στον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, τα επίπεδα της αυθόρμητης σωματικής δραστηριότητας είναι αρκετά χαμηλότερα στους κίρρωτικούς ασθενείς. Είναι πιθανό ότι οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις σε προχωρημένο στάδιο της νόσου εξισορροπούνται από την ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα, απόρροια της επιβαρυσμένης φυσικής κατάστασης (41,42). Με βάση τα παραπάνω, η σύσταση 2 στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) για τους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια και καθιστική ζωή, κάνει λόγο για ενεργειακή πρόσληψη ίση με 1.3 x REE. Στη σύσταση 57 της ESPEN για τους κίρρωτικούς ασθενείς με δυσθρεψία και μυϊκή εξάντληση, η από του στόματος διαίτα πρέπει να παρέχει 30-35kcal/Kg/day (43). Παρομοίως, στις συστάσεις της EASL (European Association for the Study of Liver) επισημαίνεται ότι η βέλτιστη ενεργειακή πρόσληψη δεν θα έπρεπε να είναι μικρότερη από 35kcal/Kg actual BW/day (στα μη παχύσαρκα άτομα) (44). Σε περίπτωση κατακράτησης υγρών, το σωματικό βάρος (ΣΒ) πρέπει να διορθώνεται μετά από εκτίμηση του ξηρού ΣΒ του ασθενούς, το οποίο συνήθως εκτιμάται από το ΣΒ μετά από παρακέντηση είτε από το ΣΒ στο ιστορικό του ασθενούς πριν την κατακράτηση, είτε αφαιρώντας ένα ποσοστό ανάλογα με τη σοβαρότητα του ασκίτη (ήπιος 5%, μέτριος 10%, βαρύς 15%), μ' ένα επιπλέον 5% να αφαιρείται παρουσία περιφερικού οιδήματος (45,46).

Πρωτεΐνες

Σύμφωνα με τη σύσταση 52 στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESPEN για τις χρόνιες ηπατοπάθειες, οι μη δυσθρεπτικοί ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να προσλαμβάνουν 1.2g/Kg/day πρωτεϊνών. Αντίστοιχα στη σύσταση 53 για τους δυσθρεπτικούς και/ή σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς η πρόσληψη σε πρωτεΐνες είναι στα 1.5g/Kg/day (43). Με αυτές τις συστάσεις συμφωνεί και η EASL, η οποία κάνει λόγο για βέλτιστη πρωτεϊνική πρόσληψη στο 1.2-1.5g/Kg actual BW/day (44).

Οι κίρρωτικοί ασθενείς μπορούν αποτελεσματικά να συσσωρεύσουν πρωτεΐνη αλλά απαιτούν αυξημένα ποσότητα πρωτεϊνών για να επιτύχουν ισοζύγιο αζώτου (37). Η εξάντληση των πρωτεϊνών στους δυσθρεπτικούς και σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς οφείλεται τόσο στην ιδιαίτερα αυξημένη αποδόμηση της συνολικής σωματικής πρωτεΐνης όσο και στη μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση στους μυς (47). Η αυξημένη πρωτεϊνική πρόσληψη είναι γενικά καλώς ανεκτή και ασφαλής σε κίρρωτικούς ασθενείς, ενώ παράλληλα βελτιώνει τον πρωτεϊνικό αναβολισμό όπως φάνηκε σε προηγούμενες μελέτες (37). Επαρκής επανασίτιση ήταν ικανή να επάγει μία σημαντική αύξηση στη σύνθεση πρωτεϊνών σε μία μικρή και στενά παρακολουθούμενη ομάδα ασθενών με κίρρωση (42). Οι σαρκοπενικοί κίρρωτικοί ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με σαρκοπενική παχυσαρκία, ίσως χρειάζονται να συνδυάσουν την υψηλότερη πρωτεϊνική πρόσληψη με σωματική άσκηση προκειμένου να επιτύχουν αναπλήρωση των μυϊκών τους απωλειών. Σε μελέτες παρέμβασης, όπου οι εθελοντές είχαν υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών, τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στην περιφέρεια μυός στο μέσο του βραχίονα, τη δύναμη χειρολαβής και την αλβουμίνη ορού (48–51). Βελτίωση παρατηρήθηκε και στο προφίλ της συνολικής σωματικής πρωτεΐνης, όταν καταναλώνονταν από του στόματος συμπληρώματα διατροφής τις νυκτερινές ώρες (52). Ένα αποτέλεσμα, το οποίο έρχεται να ενισχύσει προηγούμενες παρατηρήσεις των ερευνητών σχετικά με την επωφελή επίδραση του προ ύπνου σνακ (υδατανθρακικό ή πρωτεϊνικό) στους κίρρωτικούς ασθενείς (53,54).

Στη σύσταση 54 της ESPEN επισημαίνεται ότι η πρωτεϊνική πρόσληψη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια δεν πρέπει να περιορίζεται καθώς ο περιορισμός αυξάνει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό (43).

Μία πολύ μικρή υποομάδα κίρρωτικών ασθενών, με δυσανοχή στις πρωτεΐνες, αναπτύσσει εγκεφαλοπάθεια στη συνήθη πρωτεϊνική πρόσληψη (55,56). Βέβαια αυτό δε φαίνεται να είναι τίποτα παραπάνω από ένα ιστορικό φαινόμενο, καθώς ασθενείς με δυσανοχή στις πρωτεΐνες σπάνια συναντώνται στις μέρες μας. Βασιζόμενοι σ' έναν αριθμό κλινικών δοκιμών, οι ερευνητές υπέδειξαν ότι ο πρωτεϊνικός περιορισμός μπορεί να μην είναι υποχρεωτικός για την πρόληψη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (51,57,58). Όπως κατέδειξε μία τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη από Cordoba και συν. (59) ο πρωτεϊνικός περιορισμός δεν παρουσιάζει πλεονέκτημα στην κλινική διαδρομή της οξείας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ενδεχομένως αυξάνει τον πρωτεϊνικό καταβολισμό. Μετά από τη συγκεκριμένη μελέτη η άποψη του πρωτεϊνικού περιορισμού στους κίρρωτικούς ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια εγκαταλείφθηκε δίχως αμφιβολία και όλες οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην επίτευξη επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης γι' αυτούς τους ασθενείς.

Το είδος της πρωτεΐνης που προσλαμβάνεται μπορεί να είναι σημαντικό. Μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου κατέδειξαν ότι οι πρωτεΐνες των γαλακτοκομικών προϊόντων γίνονται καλύτερα ανεκτές από τις πρωτεΐνες, οι οποίες προέρχονται από ανάμεικτες πηγές. Επιπλέον, κατέδειξαν ότι οι φυτικές πρωτεΐνες είναι καλύτερα ανεκτές από εκείνες του κρέατος (60–62). Ενώ υπάρχει μία καλή εξήγηση από άποψη παθοφυσιολογίας σχετικά με την υιοθέτηση χορτοφαγικών/ βίγκαν διαιτών σε ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, τα αποτελέσματα των αντίστοιχων κλινικών μελετών παραμένουν αμφίβολα (63). Επιπρόσθετα, ανησυχία προκαλείται σε σχέση με τη γευστικότητα αυτών των διαιτών και με το πόσο εύκολα υιοθετούνται από τους ασθενείς. Η μη ανεκτικότητα από την πλευρά του ασθενούς μπορεί δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη (64). Αυτό πιθανά να εξαρτάται και από τα χαρακτηριστικά της βασικής δίαιτας που ακολουθούσε ο ασθενής. Περιέργως, μια δίαιτα διάρκειας 14 ημερών με καζεΐνη φυτικής προελεύσεως, υψηλή σε πρωτεΐνες και ενέργεια φάνηκε να βελτιώνει την πνευματική απόδοση και να μειώνει τα επίπεδα της αμμωνίας σε 150 ασθενείς με εμφανή τα συμπτώματα της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (65). Ένα από τα πλεονεκτήματα των χορτοφαγικών διαιτών είναι περισσότερο η πλούσια περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και λιγότερο το είδος της πρωτεΐνης που περιέχουν. Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες είναι σημαντική αφού οι τελευταίες διαθέτουν και πρεβιοτικές και καθαρτικές ιδιότητες. Αν και η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών μπορεί να ασκεί θετική

επίδραση για τους ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι περιορισμένη (66), πέραν του ότι είναι δύσκολο να επιτευχθεί ακόμη και για τον υγιή πληθυσμό. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η διατροφική διαχείριση από μία πολυεπιστημονική ομάδα έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για τους κίρρωτικούς ασθενείς (67) και θα έπρεπε να εφαρμόζεται και σ' εκείνους με ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Συμπληρώματα διατροφής & BCAAs

Η επαρκής ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε δυσθρεπτικούς σαρκοπενικούς κίρρωτικούς ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Τα από του στόματος διατροφικά συμπληρώματα και τα συμπληρώματα αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσού (Branched Chain Amino Acids) έχουν αξιοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές για να αντιμετωπιστεί το συγκεκριμένο ζήτημα και όπως φάνηκε επέδειξαν ορισμένα οφέλη (68,69). Σε συστηματική ανασκόπηση του 2012 (70) αναγνωρίστηκε ότι η από του στόματος χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων για ασθενείς με ηπατική νόσο συνδέθηκε με μειωμένο δείκτη για ασκίτη, λοιμώξεις και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Όσον αφορά τα BCAAs (λευκίνη, ισολευκίνη, βαλίνη κ.α.), τα οποία είναι απαραίτητα αμινοξέα και μπορούν να προσληφθούν μόνο μέσω της τροφής, είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα στους κίρρωτικούς ασθενείς. Η χαμηλή συγκέντρωση τους επιδρά σε μία πληθώρα σωματικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης και της αποτοξίκωσης της αμμωνίας. Επιπλέον, επιδεινώνει την εξέλιξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ουσιαστικά συντελεί στο δυσμενές κλινικό αποτέλεσμα (71). Βάσει των παραπάνω, τα συμπληρώματα BCAAs εξυπηρετούν ως υποστρώματα για την πρωτεϊνσύνθεση, δρουν αποτελεσματικά στη βελτίωση του ισοζυγίου αζώτου και τελικά οδηγούν σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (72). Μερικές κλινικές δοκιμές έχουν ακόμη επιδείξει την επίδραση των BCAAs στους ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια (73). Επιπρόσθετα, μία τυχαioποιημένη κλινική μελέτη υπέδειξε ότι η μακράς διάρκειας συμπληρωματική χορήγηση των BCAAs από το στόμα συνέδραμε στην πρόληψη της προοδευτικής ηπατικής ανεπάρκειας (30). Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις της EASL, τα συμπληρώματα με BCAAs θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε όσους ασθενείς βρίσκονται στο στάδιο της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης όταν η επαρκής πρόσληψη αζώτου δεν επιτυγχάνεται μέσω της διατροφής από του στόματος (44).

Ομοίως στη σύσταση 59 της ESPEN, στους ασθενείς με δυσθρεψία και/ή σαρκοπενία, πρωτεΐνες φυτικής προελεύσεως ή BCAAs πρέπει να χορηγούνται από το στόμα για να ενισχύσουν την επάρκεια όσον αφορά την πρωτεϊνική πρόσληψη (43).

Μικροθρεπτικά

Η μείωση στη διαιτητική πρόσληψη του νατρίου κρίνεται απαραίτητη σε ασθενείς με ασκίτη (8), αν και τα δεδομένα αναφορικά με αυτό είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα (74). Η πρόσληψη νατρίου σίγουρα δεν πρέπει να είναι < 60 mmol/d (~ 1.5g), καθώς μικρότερη πρόσληψη θα οδηγούσε σε άνοστη δίαιτα με αποτέλεσμα ο ασθενής να μειώσει την ενεργειακή και πρωτεϊνική του πρόσληψη (75). Σύμφωνα με τις συστάσεις της EASL η πρόσληψη νατρίου πρέπει να περιορίζεται στα 2g νατρίου, τα οποία αντιστοιχούν σε 5g προστιθέμενου αλατιού στα τρόφιμα συνολικά για μία ημέρα (44). Μειώσεις στα επίπεδα του κυκλοφορούντος ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου πρέπει να παρακολουθούνται και να αποκαθίστανται (76). Οι συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου στους ιστούς παρουσιάζουν πτώση στους κίρρωτικούς ασθενείς και αυτή η πτώση ίσως να εμπλέκεται στην παθογένεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης ψευδαργύρου στην πνευματική απόδοση είναι αντικρουόμενα (77–79). Η ανεπάρκεια σεληνίου έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και έχει αναγνωρισθεί ως ένας από τους παράγοντες που συνεισφέρουν στην ινσουλινοαντίσταση σε αυτούς τους ασθενείς (80). Επιπρόσθετα, οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα συνολικού σωματικού μαγανίου, τα οποία δυνητικά οδηγούν στην εκλεκτική συσσώρευση του τελευταίου στα βασικά γάγγλια (81). Ενώ δεν υπάρχει αποδεδειγμένη σχέση μεταξύ αυτού του φαινομένου και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, φαίνεται μάλλον λογικό ν' αποφεύγονται εκείνα τα διατροφικά συμπληρώματα που περιέχουν μαγγάνιο. Συγκεκριμένα δεδομένα, τα οποία να σχετίζονται με τις επωφελείς επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης μικροθρεπτικών συστατικών και βιταμινών σε κίρρωτικούς ασθενείς δεν είναι διαθέσιμα. Ωστόσο, διαγνωσμένη ανεπάρκεια πρέπει να αποκαθίσταται με βάση τις σχετικές γενικές συστάσεις και την καθημερινή πράξη.

2.3: Διατροφικές συνήθειες στην κίρρωση

Όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες, οι διατροφικές συμπεριφορές των ασθενών με κίρρωση τείνουν να είναι λιγότερο υγιεινές. Εμφανίζουν μικρότερη κατανάλωση οσπρίων, φυτικού λίπους, μη σακχαρούχων ροφημάτων και αυξημένη κατανάλωση σε αναψυκτικά, σάλτσες και επιδόρπια (82,83). Σε γενικές γραμμές, καταναλώνουν λιγότερα σνακ με αλάτι, ενώ εμφανίζουν και μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τις διατροφικές συστάσεις στην κίρρωση που κάνουν λόγο για αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ και μέτρια πρόσληψη σε νάτριο (82,84). Αναφορικά με το προφίλ τους ως προς τα μακροθρεπτικά συστατικά, οι κίρρωτικοί ασθενείς τείνουν να έχουν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων σε βάρος της πρωτεϊνικής πρόσληψης (πιο συγκεκριμένα της ζωικής προελεύσεως), αλλά και της πρόσληψης λίπους. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τον υψηλότερο επιπολασμό της πρωτεϊνο- ενεργειακής δυσθρεψίας στους κίρρωτικούς (82,85,86).

Σύμφωνα με την EASL, οι συστάσεις για τη διατροφή των ασθενών με κίρρωση του ήπατος δε διαφέρουν πολύ από αυτές του υγιούς πληθυσμού καθώς κάνουν λόγο για μια υγιεινή διατροφή, η οποία να περιλαμβάνει μια ποικιλία τροφίμων. Πέραν της κατανάλωσης αλκοόλ, η οποία αντενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια κανένα άλλο τρόφιμο δεν πρέπει να εξαιρείται από τη διατροφή τους. Στην πλειονότητα των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια, κρίνεται πολύ πιο σημαντική η επαρκής πρόσληψη θερμίδων και πρωτεϊνών και όχι τόσο η αποφυγή συγκεκριμένων τροφίμων. Ο κίρρωτικός ασθενείς είναι καλό να καταναλώνει όσο το δυνατόν περισσότερα φρούτα και λαχανικά, ενώ στην περίπτωση που οι συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων του προκαλούν μετεωρισμό θα πρέπει να συμβουλευτεί το γιατρό ή το διαιτολόγο του. Η κατανάλωση νατρίου θα πρέπει να περιορίζεται βάσει των παραπάνω συστάσεων. Στο περιορισμένο ποσοστό των ασθενών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια, οι οποίοι παρουσιάζουν μία δυσανοχή στις πρωτεΐνες ζωικής προελεύσεως, συστήνονται οι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης ή εκείνες που περιέχονται στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σε καμία περίπτωση δε συστήνεται ο περιορισμός της πρωτεϊνικής πρόσληψης. Τέλος ασθενείς με συνοσηρότητες , για παράδειγμα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή υπερβαρότητα/παχυσαρκία θα πρέπει να συμβουλευτούν το διαιτολόγο για την εξατομικευμένη προσαρμογή του διαιτολογίου τους (44) .

3: Γευματικές συνήθειες

3.1: Ορισμοί γευματικών επεισοδίων

Η οργάνωση των γευμάτων είναι μία πρωταρχική δομή, η οποία συχνά χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα διατροφικά μοτίβα σε επίπεδο γευμάτων, όπως ένα κύριο γεύμα (π.χ., το πρωινό, το μεσημεριανό ή το βραδινό) ή ένα μικρότερου μεγέθους γεύμα (π.χ., το δεκατιανό ή το απογευματινό σνακ). Με τον όρο “γευματικό επεισόδιο” (ΓΕ) περιγράφεται οποιαδήποτε περίσταση, κατά την οποία προσλαμβάνεται φαγητό ή ποτό και επομένως συμπεριλαμβάνει όλους τους τύπους γευμάτων. Τα γεύματα έχουν περιγραφεί σύμφωνα με τρεις συνιστώσες : (1) το σχεδιασμό (για παράδειγμα τη συχνότητα, το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ αυτών, την παράλειψη κάποιου και την οργάνωση τους σε χρονικές ζώνες), (2) τη μορφή του γεύματος (για παράδειγμα, τους διάφορους τρόπους συνδυασμού φαγητών, την ακολουθία των γευμάτων, το θρεπτικό προφίλ/ περιεχόμενο), (3) τις συνθήκες (για παράδειγμα, το να τρως με άλλους ή με την οικογένεια, μπροστά στην τηλεόραση ή εκτός σπιτιού) (87–89).

Είναι σαφές, ότι υπάρχει μια πληθώρα προσεγγίσεων στη βιβλιογραφία για τον ορισμό ενός ΓΕ ως γεύμα ή σνακ. Οι κύριες προσεγγίσεις για τον ορισμό των γευμάτων είναι: εκείνη που συνδέεται α) με την ώρα κατανάλωσης β) με την αντίληψη του καταναλωτή και τέλος γ) η ουδέτερη προσέγγιση-ορισμός

Ωρα κατανάλωσης

Όπως ακριβώς υποδηλώνει και τ’ όνομα της, αυτή η προσέγγιση ορίζει τα γεύματα σύμφωνα με τη χρονική ζώνη, κατά τη διάρκεια της οποίας αυτά καταναλώνονται. Αναλυτικά, το γεύμα μπορεί να οριστεί ως το μεγαλύτερο ΓΕ που συμβαίνει στις χρονικές ζώνες 06:00–10:00, 12:00–15:00 και 18:00–21:00 , και τα σνακ ως τα μικρότερα ΓΕ ή εκείνα που συμβαίνουν εκτός αυτών των χρονικών διαστημάτων (90). Αυτή η προσέγγιση είναι κατανοητή και εφαρμόζεται με ευκολία, δίδοντας έμφαση στο πότε καταναλώθηκε ένα ΓΕ. Το μειονέκτημα της είναι ότι μεροληπτεί υπέρ των παραδοσιακών γευματικών συνηθειών, όπου ο αριθμός των γευμάτων/ημέρα είναι συνήθως περιορισμένος, με ένα μέγιστο στα 3 γεύματα και δεν εξυπηρετεί τα άτομα, τα οποία έχουν ασυνήθιστες ώρες κατανάλωσης γευμάτων (π.χ.

λόγω κυλιόμενου ωραρίου) (91,92). Τέλος, ο συγκεκριμένος ορισμός αποτελεί ακόμη μία κάπως πιο αυθαίρετη παραδοχή από την πλευρά του ερευνητή, αφού τα χρονικά διαστήματα που ορίζουν τη ζώνη γεύματος ή σνακ βασίζονται στην προσωπική του αντίληψη πάνω στα γευματικά πρότυπα, και δυνητικά επηρεάζονται από τοπικούς ή πολιτισμικούς παράγοντες (93).

Η αντίληψη του καταναλωτή

Αρκετές μελέτες στηρίχθηκαν στην αντίληψη του συμμετέχοντα για τον χαρακτηρισμό ενός ΓΕ. Σε κάποιες από αυτές, οι εθελοντές κλήθηκαν να επιλέξουν μέσα από μία λίστα από παραδείγματα ή ελεγχόμενες, προκαθορισμένες ονομασίες για τα ΓΕ (94–97) και σε κάποιες άλλες δεν τους δόθηκε λίστα (98). Βέβαια, οι δοθείσες λίστες διέφεραν από μελέτη σε μελέτη. Αρκετές μελέτες επέτρεψαν στους ερωτηθέντες να χαρακτηρίσουν ένα ΓΕ ως γεύμα ή σνακ (94,97,99), ενώ άλλες διαχώρισαν συγκεκριμένα γεύματα (π.χ. πρωινό, πρόγευμα/μεσημεριανό, βραδινό, ελαφρύ γεύμα, κύριο γεύμα) από τα σνακ (95,96,100–102). Αν και, από τη μία πλευρά, αυτή η περιγραφή δεν επιβάλλει ένα πολυσύνθετο σύνολο κριτηρίων για την κατηγοριοποίηση ενός ΓΕ σε γεύμα ή σνακ (95,103,104), από την άλλη δεν θέτει κάποια τυποποιημένη ταξινόμηση εξαιτίας της υποκειμενικότητας του καταναλωτή (93,105).

Ουδέτερος ορισμός

Το πλεονέκτημα του ουδέτερου ορισμού έγκειται στο γεγονός ότι έχει συγκεκριμένα πρότυπα, είναι συνεπής και τα ευρήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή του επιτρέπουν τη σύγκριση ανάμεσα σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες και τους πολιτισμούς (87). Από την άλλη πλευρά, το σημαντικό μειονέκτημα του είναι η απώλεια ποιοτικών πληροφοριών που αφορούν την αντίληψη του ατόμου για το τι συνιστά γεύμα και τι σνακ. Παρά την ουδέτερη φύση του, στη σχετική βιβλιογραφία έχουν εφαρμοστεί επιπρόσθετα κριτήρια αναφορικά με τα χρονικά διαστήματα που μεσολαβούν μεταξύ των ΓΕ, την ελάχιστη ενεργειακή πρόσληψη που ισοδυναμεί μ' ένα ΓΕ και με το εάν μόνο η κατανάλωση ροφήματος θα θεωρηθεί ΓΕ ή όχι. Τα χρονικά μεσοδιαστήματα, τα οποία χρησιμοποιούνται για να διαχωρίσουν ένα ΓΕ, από τα υπόλοιπα ΓΕ πριν ή μετά από αυτό ποικίλουν ανάμεσα στις μελέτες και μπορεί να είναι 15(94,106), 30(107), 45(97) ή 60 λεπτά (108). Πέραν του χρονικού

μεσοδιαστήματος, οι Gibney και Wolever (109) πρότειναν να συμπεριληφθεί επίσης μία ελάχιστη ενεργειακή πρόσληψη στα 210kJ (50kcal) ως μέρος του ορισμού των ΓΕ, ένα κριτήριο που υιοθετήθηκε σε πολλές μεταγενέστερες μελέτες (94,97,110). Ωστόσο, αυτές οι παραλλαγές στα κριτήρια είναι πολύ πιθανό ν' ασκήσουν μία επίδραση στη συχνότητα, την απόσταση και τη θρεπτική συμβολή των καταγεγραμμένων ΓΕ και στις συσχετίσεις με εκβάσεις για την υγεία. Υπέρ αυτής της άποψης τάσσονται και οι Murakami & Livingstone (110), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των ΓΕ ανά ημέρα μειώθηκε κατά 2 ή και περισσότερα ΓΕ και στα δύο φύλα μετά από την εφαρμογή του κριτηρίου της ελάχιστης ενεργειακής πρόσληψης στα 50kcal. Στην ίδια μελέτη, οι διαφορετικοί ορισμοί για τα ΓΕ επηρέασαν σημαντικά τα αποτελέσματα των συσχετίσεων ανάμεσα στη συχνότητα κατανάλωσης τροφής, του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα επιπλέον κριτήρια έχουν εφαρμοστεί και στους ορισμούς που βασίζονται στην ώρα κατανάλωσης ημέρας και την αντίληψη του καταναλωτή για τον ορισμό των ΓΕ. Έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να ορίσουν ένα "ατομικό" ή ένα "ξεχωριστό" γεύμα και/ή σνακ, και κατ' αυτόν τον τρόπο να ενισχύσουν τις εναλλακτικές επιλογές στους ορισμούς των ΓΕ (97,101).

3.2: Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με εκβάσεις στην υγεία

3.2.1 : Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με την παχυσαρκία

Σε μία μεγάλης κλίμακας προοπτική μελέτη με τίτλο η δίαιτα Malmo και ο Καρκίνος, καταγράφηκε ότι κατανάλωση >6 γεύματα/ημέρα μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας σε σχέση με κατανάλωση <3 γεύματα/ημέρα. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα ενισχύθηκε με τη συχνή κατανάλωση γευμάτων να οδηγεί σε μικρότερη περιφέρεια μέσης όταν εντάχθηκαν συγχυτικοί παράγοντες όπως η δίαιτα και ο τρόπος ζωής (111). Στον αντίποδα, μια πολύ πρόσφατη και εκτενής μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε από την Kahleova και συν. (112) μελέτησε 50.660 ενήλικες και μέλη της έβδομης ημέρας της εκκλησίας των Αντβεντιστών στις Η.Π.Α και τον Καναδά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 1-2 γεύματα την ημέρα συσχετίστηκαν με ένα σχετικά χαμηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με τα 3 γεύματα ημερησίως. Περιέργως, βρέθηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού γευμάτων και σνακ (>3 ημερησίως) και την αύξηση στο ΔΜΣ. Επιπρόσθετα, η αλλαγή στο ΔΜΣ συσχετίστηκε με τη διάρκεια της ολονύκτιας νηστείας: όσο μεγαλύτερη ήταν η τελευταία τόσο χαμηλότερος ήταν ο

ΔΜΣ. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι τα θετικά αποτελέσματα αυτού του διατροφικού μοτίβου οφείλονται στο συνδυασμό της ώρας, της συχνότητας των γευμάτων και της μακράς ολονύκτιας νηστείας. Υπέθεσαν ότι υπάρχουν διαφορετικοί υποκείμενοι λόγοι, όπως η επίδραση των ορμονών που ρυθμίζουν την πείνα (λεπτίνη ή γκρελίνη), η βελτίωση του περιφερικού κερκάδιου ρυθμού (και ως εκ τούτου η βελτίωση στους μεταβολικούς ρυθμιστές- κλειδιά) και η μείωση της οξειδωτικής φθοράς μαζί με την αυξημένη αντίσταση στο στρες (112). Άλλες έρευνες υπέδειξαν ότι η πρόσληψη βάρους και οι μεταβολικές συνέπειες που προκύπτουν, μπορούν να εξηγηθούν ανεξάρτητα με την αυξημένη συχνότητα γευμάτων. Η αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης που συμμετέχει σημαντικά στην αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και οι αρνητικές επιδράσεις της στις μεταβολικές διεργασίες (113) καθώς και η ενίσχυση του ερεθίσματος λόγω της παρουσίας φαγητού, η πείνα και η επιθυμία για φαγητό (114,115) εξηγούν την αύξηση του ΣΒ και τα επακόλουθα αποτελέσματα. Σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης σνακ, μία πρόσφατη μελέτη επιπολασμού σε ενήλικες (n= 10.092) στην Αγγλία κατέγραψε μία χρήσιμη διαφοροποίηση στη συσχέτιση της με το σωματικό βάρος. Σ' αυτήν τη μελέτη, η κατανάλωση σνακ ήταν αντίστροφα συσχετισμένη με το σωματικό λίπος σε νορμοβαρή άτομα [$\Delta\text{Μ}\Sigma < 25\text{kg/m}^2$], αλλά συσχετίστηκε θετικά με την περιφέρεια μέσης και το υποδόριο λίπος σε υπέρβαρους και παχύσαρκους (άνδρες και γυναίκες) (116).

3.2.2 : Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Αναφορικά με το σακχαρώδη διαβήτη, σε μια μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 16 ετών φάνηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε άνδρες, οι οποίοι κατανάλωναν 1-2 γεύματα/ημέρα σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν 3 γεύματα ημερησίως (σχετικός κίνδυνος ΣΚ=1,26), μετά από την προσαρμογή ως προς την ηλικία, το ΔΜΣ και άλλους σχετιζόμενους παράγοντες (117). Αυτά τα δεδομένα ήρθε ν' αντικρούσει μία άλλη μελέτη, η οποία υποστήριξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα των γευμάτων και το διαβήτη τύπου 2 σε γυναίκες μετά από δετή παρακολούθηση (3 γεύματα/ημέρα: ΣΚ=1,09, ≥ 6 γεύματα/ημέρα: ΣΚ=0,99) (118). Άλλες πρόσφατες προοπτικές μελέτες μεγάλης κλίμακας κατέδειξαν ότι είναι η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης σνακ, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (117,118).

3.2.3 : Συσχέτιση συχνότητας γευματικών επεισοδίων με το μεταβολικό σύνδρομο

Σε μελέτη επιπολασμού στη Στοκχόλμη με 3.607 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό (1.686 άνδρες και 1.921 γυναίκες), ηλικίας 60 ετών , φάνηκε ότι η τακτική κατανάλωση γευμάτων ήταν αντίστροφα συσχετισμένη με το μεταβολικό σύνδρομο και την ινσουλινοαντίσταση. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η έλλειψη τακτικότητας στην κατανάλωση γευμάτων μπορεί ν' αποτελεί έναν από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου και ίσως πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διατροφική παρέμβαση για την αντιμετώπιση του (119). Επιπλέον, σε μια προοπτική μελέτη με διάρκεια παρακολούθησης 27 ετών σε 16χροτους εφήβους προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα. Η μη τακτική κατανάλωση γευμάτων σε εφήβους προέβλεψε την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή, αλλά όχι ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και τον τρόπο ζωής (κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, κατανάλωση γλυκών και αρτοσκευασμάτων) των εφήβων. Μόνο η παράλειψη της κατανάλωσης πρωινού γεύματος συσχετίστηκε με την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου μελλοντικά στην ενήλικη ζωή, ακόμη και μετά την ενσωμάτωση συγγυτικών παραγόντων (120).

3.3: Συστάσεις για τα γευματικά επεισόδια στην κίρρωση

Οι γενικές συστάσεις για τη διαίτα των κίρρωτικών ασθενών κάνουν λόγο για πολλαπλά μικρά γεύματα (5-6), δίδοντας έμφαση στο πρωινό γεύμα και σ' ένα προ ύπνου σνακ, προκειμένου ν' αποτραπεί η νεογλυκογένεση και να ευνοηθεί η πρωτεϊνοσύνθεση (52,70). Στη σύσταση 58 της ESPEN επισημαίνεται ότι οι περίοδοι νηστείας δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να είναι παρατεταμένες και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με 3-5 γεύματα/ημέρα και ένα προ ύπνου σνακ προκειμένου να βελτιωθεί το προφίλ των αποθεμάτων πρωτεΐνης του ασθενούς (43). Στις πρακτικές διατροφικές συμβουλές για τους εξωτερικούς ασθενείς της EASL συστήνεται ο διαχωρισμός της διατροφικής πρόσληψης σε 3 κύρια γεύματα (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό) και 3 σνακ (δεκατιανό, απογευματινό, προ ύπνου). Επίσης και εδώ υπογραμμίζεται η σημασία του προ ύπνου σνακ, καθώς καλύπτει μέρος του μεγάλου χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί μεταξύ του βραδινού και του πρωινού γεύματος (44).

3.4: Η σημασία του προ ύπνου σνακ στην κίρρωση

Η ηπατική κίρρωση έχει υπάρξει ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα ανά τον κόσμο (121). Οι κίρρωτικοί ασθενείς επιδεικνύουν διαταραχή στον μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης οξείδωσης του λίπους, της μειωμένης οξείδωσης της γλυκόζης και της πρωτεϊνο-ενεργειακής δυσθρεψίας. Οι συγκεκριμένες μεταβολικές διαταραχές ευθύνονται μάλιστα για την κακή πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών (86). Οι ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν το τελευταίο τους γεύμα στις 7 μ.μ. την ημέρα που προηγήθηκε, εισέρχονται σε φάση παρατεταμένης ασιτίας το πρωί της ίδιας ημέρας, κατάσταση που βιώνουν τα υγιή άτομα μετά από νηστεία 3 ημερών (122). Σε αυτή τη φάση αυξάνεται ο βαθμός της γλυκονεογένεσης, καθώς επίσης αυξάνεται και η εκμετάλλευση των αμινοξέων ως πηγή ενέργειας (123). Οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί αυξάνουν την απώλεια των πρωτεϊνών από τους σκελετικούς μυς και μειώνουν την πρωτεϊνοσύνθεση, οδηγώντας στη σαρκοπενία. Η αυξημένη θερμιδική κατανάλωση από μόνη της δεν κρίνεται επαρκής για να αντιστρέψει το φαινόμενο της σαρκοπενίας. Συνεπώς, η κίρρωση μπορεί να οριστεί και ως μια κατάσταση που ανθίσταται στον αναβολισμό. Μία πιθανή στρατηγική για την αναστροφή της σαρκοπενίας στην κίρρωση είναι να παραταθεί η διάρκεια της μεταγευματικής φάσης, οπότε η αποδόμηση των πρωτεϊνών των μυών καταστέλλεται και η πρωτεϊνοσύνθεση ενεργοποιείται. Εφόσον η μεταγευματική φάση είναι μεγαλύτερη σε διάρκεια μεταξύ του βραδινού και του πρωινού γεύματος, αυτή η χρονική περίοδος μπορεί ν' αποτελέσει την ιδανική ευκαιρία για την αναστροφή της αναβολικής αντίστασης. Ένα προ ύπνου σνακ, το οποίο να ελαττώνει τη διάρκεια της παρατεταμένης νηστείας μπορεί δυνητικά να διατηρήσει τη σκελετική μυϊκή μάζα, μειώνοντας την κινητοποίηση των αμινοξέων από τους σκελετικούς μυς (μειωμένη αποδόμηση), καθώς επίσης αυξάνοντας το ρυθμό της πρωτεϊνοσύνθεσης. Το προ ύπνου σνακ είναι μία απλή, ασφαλής και οικονομική παρέμβαση, που μπορεί ωστόσο να επιδεινώσει τα συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, τις προϋπάρχουσες διαταραχές ύπνου καθώς επίσης τη δυσανοχή στη γλυκόζη (124–126). Δεν είναι σαφές αν οι αλλαγές στην αξιοποίηση υποστρώματος μεταφράζονται σε σχετιζόμενες κλινικές εκβάσεις στην κίρρωση, αφού οι δημοσιευμένες μελέτες περιλαμβάνουν λίγες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ενώ παρουσιάζουν ακόμη

ετερογένεια ως προς τον υπό μελέτη πληθυσμό και αρκετές διαφορές στην ώρα κατανάλωσης, τη σύσταση και τη δοσολογία του προ ύπνου σνακ.

Πρόσφατες προοπτικές μελέτες κατέδειξαν ότι το προ ύπνου σνακ επέφερε ποικίλες θετικές επιδράσεις από άποψη φυσιολογίας. Το τελευταίο βοηθά στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, της παχυσαρκίας και της απώλειας μνήμης και ως εκ τούτου στη διατήρηση μίας καλύτερης ποιότητας ζωής για τους κιρρωτικούς ασθενείς, αποτέλεσμα της βελτιωμένης κατάστασης υγείας (127). Παρόλα αυτά, η ποσοτική ανάλυση του προ ύπνου σνακ στην κίρρωση δεν επέδειξε σαφή αποτελέσματα, εκτός από μία συστηματική μετανάλυση, η οποία δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2011 (128). Στη συγκεκριμένη μετανάλυση βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα. Το προ ύπνου σνακ μείωσε την οξείδωση των λιπιδίων και βελτίωσε το ισοζύγιο αζώτου, ανεξάρτητα από τη σύσταση, ή τον τύπο του συμπληρώματος που χρησιμοποιήθηκε. Ένα άλλο σνακ, ισοθερμιδικό, με ίδιο περιεχόμενο αζώτου, καταναλισκόμενο μέσα στην ημέρα δεν παρουσίασε το ίδιο μεταβολικό και κλινικό όφελος με το προ ύπνου σνακ για τον κιρρωτικό ασθενή. Ακόμη, το προ ύπνου σνακ μείωσε την σκελετική μυϊκή πρωτεόλυση. Τέλος αν και δεν αποφάνθηκε η βέλτιστη σύσταση του, το προ ύπνου σνακ εμπλουτισμένο σε BCAAs μοιάζει να είναι πλησιέστερα στο ιδανικό (128). Σε μία άλλη μετανάλυση του 2018, επανελέγχθηκε και προσδιορίστηκε ποσοτικά η επίδραση του προ ύπνου σνακ στον ενεργειακό μεταβολισμό και στην αξιοποίηση των κύριων υποστρωμάτων σε κιρρωτικούς ασθενείς. Ο σκοπός ήταν να βρεθεί αν η επίδραση του προ ύπνου σνακ θα ήταν ευεργετική ώστε να ενταχθεί στη διατροφική παρέμβαση για την κίρρωση. Δεκατέσσερις κλινικές δοκιμές που απαρτίζονταν από 478 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια, για να χρησιμοποιηθούν προς ανάλυση. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν ότι το αναπνευστικό πηλίκο και η τιμή της οξείδωσης των υδατανθράκων αυξήθηκε σημαντικά με μία εβδομάδα ή με έως και τρεις εβδομάδες παρέμβασης με προ ύπνου σνακ στους κιρρωτικούς. Εντωμεταξύ, αυξήθηκαν και τα επίπεδα αλβουμίνης ορού με χορήγηση του προ ύπνου σνακ για τρεις εβδομάδες ή και για διάρκεια δώδεκα εβδομάδων. Το συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι το προ ύπνου σνακ μπορεί να βελτιώσει τον ενεργειακό υποσιτισμό στους κιρρωτικούς ασθενείς (129).

Συμπερασματικά το προ ύπνου σνακ φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη παρέμβαση για την αναστροφή της αναβολικής αντίστασης και της σαρκοπενίας στην κίρρωση, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

3.5: Σύσταση προ ύπνου σνακ

Διατροφικά συμπληρώματα σε υγρή μορφή, τρόφιμα με υψηλή συγκέντρωση σε υδατάνθρακες (π.χ. ρυζογκοφρέτες, ψωμί και μαρμελάδα, γλυκόζη από του στόματος) και συμπληρώματα εμπλουτισμένα με BCAAs έχουν όλα χρησιμοποιηθεί ως επιλογές προ ύπνου σνακ στην έρευνα. Το προ ύπνου σνακ, το οποίο είναι εμπλουτισμένο με BCAAs μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από εκείνο με υψηλή συγκέντρωση υδατανθράκων, αφού τα BCAAs δεν εξυπηρετούν μόνο ως υπόστρωμα για την πρωτεϊνσύνθεση, αλλά αποτελούν και σημαντικούς ρυθμιστές της τελευταίας (130). Η χορήγηση συμπληρωμάτων BCAAs σε κίρρωτικούς ασθενείς μειώνει την αποδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών βραχυπρόθεσμα (71), ενώ αυξάνει τα επίπεδα της αλβουμίνης ορού και βελτιώνει την επιβίωση του ασθενούς μακροπρόθεσμα (131). Ωστόσο, η βέλτιστη σύσταση του προ ύπνου σνακ δεν είναι γνωστή, εφόσον μόνο δύο μελέτες συγκρίνουν ευθέως τα συμπληρώματα BCAAs με εκείνα με υψηλή συγκέντρωση υδατανθράκων και μάλιστα με αντικρουόμενα αποτελέσματα (68,132). Μία βραχυπρόθεσμη μελέτη χορήγησε προ ύπνου σνακ αποτελούμενο είτε από BCAAs (Aminoleban EN), είτε από του στόματος γλυκόζη, είτε από ρυζογκοφρέτες και μέτρησε το αναπνευστικό πηλίκιο (Respiratory Quotient RQ) το επόμενο πρωινό από τη χορήγηση. Και οι τρεις επιλογές προ ύπνου σνακ αύξησαν το RQ, αλλά μία σημαντικά υψηλότερη αύξηση προήλθε από τη χορήγηση 52.2g γλυκόζης από του στόματος. Το σνακ γλυκόζης οδήγησε ακόμη σε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος μεταγευματικά συγκρινόμενο με τα άλλα δύο (68). Από τη στιγμή βέβαια που οι τιμές αναφοράς για τη γλυκόζη πλάσματος δεν αναφέρονται, είναι ασαφές αν η αλλαγή είναι κλινικά σημαντική. Μια μελέτη μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας σύγκρινε το σνακ με BCAAs (Aminoleban EN, Tokyo, Japan) με σνακ πλούσιο σε υδατάνθρακες. Μετά από 3 μήνες, στην ομάδα των σνακ με BCAAs υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις στο ισοζύγιο αζώτου σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς, Αυτή η βελτίωση δε φάνηκε στο σνακ με υδατάνθρακες. Επιπλέον, η ομάδα των σνακ με BCAAs επέδειξε αύξηση στο μη πρωτεϊνικό αναπνευστικό πηλίκιο (nonprotein Respiratory Quotient

nrRQ) στους 3 μήνες σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Δε συνέβη το ίδιο και για την ομάδα με το σνακ υδατανθράκων (132). Η αποτυχία των μακροπρόθεσμων παρεμβάσεων με υδατανθρακικό προ ύπνου σνακ να τροποποιήσουν τα υποστρώματα που αξιολογούνται στους κίρρωτικούς ασθενείς έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες δημοσιευμένες επιστημονικές μελέτες (53,54,68,133). Πιθανοί λόγοι για αυτή την ανακολουθία στα δεδομένα περιλαμβάνουν την άρση της τυφλοποίησης στο σχεδιασμό της μελέτης, την τάση προς μία άνιση κατανομή ως προς το φύλο (περισσότεροι άνδρες στην ομάδα των σνακ με BCAAs) και η μικρότερη ποσότητα υδατανθράκων που περιέχεται στο σνακ (40g έναντι 50-110g σε άλλες μελέτες) (132).

Κεφάλαιο 2: Ερευνητικά κενά και σκοπός

Τα δεδομένα από τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία για τις γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση του ήπατος, είναι περιορισμένα, καθώς λίγες είναι οι έρευνες με αυτό το αντικείμενο μελέτης. Επιπλέον οι περισσότερες από αυτές έχουν εστιάσει στη δυσθρεψία του κίρρωτικού ασθενούς και στη σημασία της κατάλληλης θρεπτικής υποστήριξης για την κάλυψη των ενεργειακών και πρωτεϊνικών αναγκών, ή πιο πρόσφατα στη σύσταση της διατροφής τους και όχι τόσο στη συχνότητα. Πρέπει ακόμη να τονισθεί ότι οι ήδη προϋπάρχουσες μελέτες αφορούν κυρίως τον αμερικανικό ή τον ευρωπαϊκό πληθυσμό και συνεπώς δεν θεωρείται ασφαλής η γενίκευση σε άλλους πληθυσμούς. Ιδιαίτερα τα δεδομένα, που αφορούν μεσογειακούς πληθυσμούς και ειδικότερα τον ελληνικό, είναι ελάχιστα. Τέλος, η συχνότητα των γευματικών επεισοδίων και η επίπτωση της στην κίρρωση δεν έχει μελετηθεί ακόμη και επομένως τα μόνα ασφαλή συμπεράσματα που εξάγονται αφορούν τη συσχέτιση των γευματικών επεισοδίων με τη γενικότερη κατάσταση υγείας ενός ασθενούς. Επίσης, το γεγονός ότι δεν υπάρχει ένας καθολικός ορισμός, γενικότερα για τα γευματικά επεισόδια και ειδικότερα για το γεύμα και το σνακ, καθώς και η μεγάλη ετερογένεια του δείγματος στις διάφορες προϋπάρχουσες έρευνες, οδηγούν ίσως σε επισφαλείς συγκρίσεις των ευρημάτων και συνεπώς η περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να μελετηθεί εις βάθος η συσχέτιση της συχνότητας των γευματικών επεισοδίων του ασθενούς με εκβάσεις της κίρρωσης.

Λαμβάνοντας υπ' όψη την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και τα ερευνητικά κενά, που προκύπτουν, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθούν οι γευματικές συνήθειες ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και μη, εστιάζοντας στη συχνότητα. Οι γευματικές συνήθειες αξιολογήθηκαν τόσο με τη συχνότητα των γευματικών επεισοδίων, όσο και με τη συχνότητα των επιμέρους γευμάτων και σνακ. Τέλος, αξιολογήθηκε η κατανάλωση ή όχι ενός προ ύπνου σνακ και η σύσταση αυτού.

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία

3.1: Δείγμα

Η πτυχιακή μελέτη με τίτλο « Γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση ήπατος» είναι μία συγχρονική μελέτη, μέρος ενός πρωτοκόλλου με τίτλο « Μελέτη εκτίμησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με κίρρωση ήπατος» . Στο πρωτόκολλο της έχουν ενταχθεί 201 ενήλικες ασθενείς με κίρρωση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, οι οποίοι προσέρχονταν διαδοχικά στις Γαστρεντερολογικές Κλινικές των Γενικών Νοσοκομείων Αθηνών «Λαϊκό» και «Ιπποκράτειο». Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε στη βιοψία ήπατος ή στο συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών δεδομένων.

Ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μπόρεσαν να ενταχθούν στη μελέτη εφόσον είχαν διακόψει το αλκοόλ για τουλάχιστον ένα μήνα (συνεκτίμηση λεπτομερούς ιστορικού, πληροφοριών από το συγγενικό περιβάλλον, ηπατικής βιοχημείας).

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς :

- σε περίοδο κύησης ή γαλουχίας,
- με διαγνωσμένο ηπατοκυτταρικό ή άλλης μορφής καρκίνο,
- σε ηπατικό κώμα,
- με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας,
- με διαγνωσμένη νεφρική ή παγκρεατική ανεπάρκεια,
- που σιτίζονται με εντερική διατροφή

Η μελέτη έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Αρ.Συνεδρ.: 50/22-2-2016), καθώς και της Επιστημονικής Επιτροπής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» (Αρ.Πρωτ.:62/08-02/2016, Αρ.Γεν.Πρωτ.: 1797/08-02-2016).

3.2: Σχεδιασμός

Για την ένταξη στη μελέτη, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν πλήρως για τους σκοπούς και τις διαδικασίες αυτής και έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους (Παράρτημα 2). Στη συνέχεια, στο πλαίσιο της συγχρονικής μελέτης, έλαβαν χώρα μια λεπτομερής ιατρική αξιολόγηση στη Γαστρεντερολογική Κλινική των ΓΝΑ «Λαϊκό» και «Ιπποκράτειο» και μια πλήρης διατροφική αξιολόγηση στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Δεδομένα σχετικά με την επιβίωση όλων των ασθενών συλλέχθηκαν ένα χρόνο μετά την αρχική αξιολόγηση.

Αναλυτικότερα σε σχέση με τις διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών στη Γαστρεντερολογική Κλινική των ΓΝΑ «Λαϊκό» και «Ιπποκράτειο», οι ηπατολόγοι της ερευνητικής ομάδας κατέγραψαν για κάθε ασθενή πλήρες ιατρικό ιστορικό σχετικά με τη νόσο, τις επιπλοκές της κίρρωσης, τη συνοσηρότητα και τη φαρμακευτική αγωγή. Το στάδιο της κίρρωσης αξιολογήθηκε με τις κλίμακες MELD (134) και Child-Pugh (135) . Επιπλέον, στο Εργαστήριο Κλινικής Διαιτολογίας & Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου πραγματοποιήθηκαν:

- ανθρωπομετρία,
- ανάλυση σύστασης σώματος,
- χειροδυναμομέτρηση,
- αξιολόγηση λειτουργικής κατάστασης ασθενούς,
- αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών/προβλημάτων και διαιτητικής πρόσληψης,
- ανίχνευση διατροφικού κινδύνου
- εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας.

3.3 : Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών/προβλημάτων & διαιτητικής πρόσληψης

Η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με τη μέθοδο των αλληπάλληλων ανακλήσεων 24ώρου. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν τρεις (3) μη διαδοχικές ανακλήσεις 24ώρου (2 καθημερινές και 1 ημέρα Σαββατοκύριακου – μία την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη και άλλες δύο τηλεφωνικά σε διάστημα μιας εβδομάδας) από διαιτολόγο. Η συνέντευξη ανάκλησης βασίστηκε στη μέθοδο «five-step multiple pass» (136) του USDA. Πιο συγκεκριμένα, η διαδικασία της ανάκλησης εξελίχθηκε ως εξής:

1. Ο ερευνητής ξεκίνησε την ανάκληση ζητώντας από τον εθελοντή να αναφέρει όλα τα τρόφιμα που έφαγε την προηγούμενη ημέρα (μεσάνυχτα έως μεσάνυχτα) και τα κατέγραψε σε μια λίστα
2. Ο ερευνητής ανέφερε διάφορα συνήθη τρόφιμα που μπορεί ο εθελοντής να είχε ξεχάσει να αναφέρει, όπως ποτά, ψωμί, τυρί, συνοδευτικά, σαλάτα κ.α.
3. Για κάθε γευματικό επεισόδιο, με τη βοήθεια του εθελοντή ο ερευνητής κατέγραφε την ώρα που πραγματοποιήθηκε
4. Στη συνέχεια, ο ερευνητής σε κάθε γευματικό επεισόδιο ρωτούσε τον εθελοντή και κατέγραφε λεπτομέρειες για: τις ποσότητες των τροφίμων, τον τρόπο παρασκευής, την εμπορική ονομασία τυποποιημένων τροφίμων, αν τα τρόφιμα ήταν φρέσκα, κατεψυγμένα ή κονσερβοποιημένα, αν μετρήθηκαν με ή χωρίς κόκκαλα, αν καταναλώθηκε ή όχι το δέρμα (π.χ. σε πουλερικά) και εάν καταναλώθηκε όλη η ποσότητα που σερβιρίστηκε.
5. Ο ερευνητής επανέλαβε ολόκληρη την ανάκληση, με σκοπό ο εθελοντής να έχει τη δυνατότητα να ανακαλέσει οτιδήποτε ενδεχομένως έχει ξεχάσει.

Τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν ως προς την προσλαμβανόμενη ενέργεια, την πρόσληψη μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών (χρησιμοποιώντας το λογισμικό Nutritionist Pro, έκδοση 2.2). Επίσης, εκτιμήθηκε η κατανάλωση ομάδων τροφίμων και τα πρότυπα των γευμάτων (κατανάλωση πρωινού, αριθμός γευματικών επεισοδίων, ώρα τελευταίου γευματικού επεισοδίου). Η κατανάλωση

πρωινού καθορίστηκε σύμφωνα με τον ορισμό που το περιγράφει ως «το πρώτο γεύμα της ημέρας μετά από μια παρατεταμένη διάρκεια ύπνου, καταναλώνεται μέσα σε διάστημα 2-3 ωρών από τη στιγμή που το άτομο ξυπνά, περιλαμβάνει ένα τρόφιμο ή ρόφημα από τουλάχιστον μία ομάδα τροφίμων και καταναλώνεται σε οποιαδήποτε τοποθεσία» (137). Επιπρόσθετα, κατεγράφησαν πιθανές πρόσφατες αλλαγές στην πρόσληψη τροφής σε σχέση με τη συνήθη, πιθανά γαστρεντερικά προβλήματα (όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα ή ανορεξία) για διάστημα περισσότερο των δύο εβδομάδων και προβλήματα στην μάσηση ή την κατάποση.

Για να γίνει η καταμέτρηση του αριθμού των γευματικών επεισοδίων και των επιμέρους γευμάτων και σνακ χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω ορισμοί :

- **1^{ος} ορισμός:** Ως γευματικό επεισόδιο θεωρήθηκε κάθε επεισόδιο κατανάλωσης τροφής/ροφήματος που απείχε τουλάχιστον 15 λεπτά από το προηγούμενο ανεξαρτήτως ενεργειακού περιεχομένου (εκτός νερού) (106).

Διεξήχθησαν οι αναλύσεις:

- αριθμός γευματικών επεισοδίων συνολικά στην ημέρα.
- αριθμός γευματικών επεισοδίων ανά χρονική ζώνη.

- **2^{ος} ορισμός:** Χρονικές ζώνες: πριν τις 07:00, 07:00-09:59 , 10:00-12:59, 13:00-16:29, 16:30-19:59, 20:00-21:59, μετά τις 22:00

- **3^{ος} ορισμός:** Χρονικές ζώνες: μεταξύ 07:00-09:59 πρωινό γεύμα, μεταξύ 13:00-16:29 μεσημεριανό γεύμα και 20:00-21:59 βραδινό γεύμα και τα ενδιάμεσα θεωρούνταν δεκατιανό και απογευματινό σνακ. Επίσης, σνακ θεωρήθηκε οποιοδήποτε γευματικό επεισόδιο καταναλωνόταν μετά τις 22:00. Σε κάθε χρονική ζώνη το πλουσιότερο θερμιδικά επεισόδιο χαρακτηρίστηκε ως γεύμα και τα υπόλοιπα ως σνακ (90)

Διεξήχθησαν οι αναλύσεις:

- αριθμός γευμάτων και σνακ συνολικά στην ημέρα.
- αριθμός γευμάτων και σνακ ανά χρονική ζώνη.
 - **4^{ος} ορισμός :** Ως προ ύπνου σνακ θεωρήθηκε οποιοδήποτε γευματικό επεισόδιο μετά τις 22:00 έως τον ύπνο.

Διεξήχθησαν οι αναλύσεις:

- δίτιμη μεταβλητή εάν καταναλώνει ή όχι προ ύπνου σνακ.
- διατροφική ανάλυση προ ύπνου σνακ σε μακροθρεπτικά συστατικά.

Τέλος σε καθεμία από τις παραπάνω αναλύσεις διερευνήθηκε αν τα αποτελέσματα διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάλογα με την κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ, καθώς και ανάλογα με την αιτιολογία της κίρρωσης.

3.4: Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων

Το μέγεθος του δείγματος εκτιμήθηκε στα 170 άτομα και προέκυψε από υπολογισμό με βάση ένα μέσο όρο 150 νέων κίρρωτικών ασθενών ανά έτος που επισκέπτονται τις νοσοκομειακές κλινικές, εκτιμώντας 50% (± 5) τον επιπολασμό της δυσθρεψίας (σύμφωνα με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας) και με 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πακέτο STATA. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονταν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες για τις ποιοτικές μεταβλητές και ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις ποσοτικές μεταβλητές, όταν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή σύμφωνα με το Shapiro-Wilk test (ή όταν η τυπική απόκλιση ήταν $< 1/3$ του μέσου όρου), ή ως διάμεσοι και τεταρτημόρια όταν δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Στην περίπτωση ποιοτικών μεταβλητών, η σύγκριση συχνοτήτων μεταξύ υπο-ομάδων πραγματοποιούνταν με τη δοκιμασία χ^2 -τεστ (ή Fisher's exact test για αρχικές μετρήσεις όπου το δείγμα ήταν μικρό). Σε ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή, η σύγκριση των μέσων όρων ανάμεσα σε δύο υπο-ομάδες πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία independent samples t-test, ενώ στις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή εφαρμόστηκε ο έλεγχος Mann-Whitney για ποσοτικές μεταβλητές.

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο του δείγματος και αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης

	Σύνολο δείγματος n=201	Αντιρροπούμενη κίρρωση n (%)=103 (51,2%)	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση n (%)=98 (48,8%)	<i>p-value</i>
Ηλικία (έτη)	60,1 ± 10,8	58,3 ± 11,0	62,0 ± 10,2	0,016^a
Φύλο				0,879^b
Γυναίκες, n (%)	83 (41,3%)	42 (40,8%)	41 (41,8%)	
Άνδρες, n (%)	118 (58,7%)	61 (59,2%)	57 (58,2%)	
Ξηρός ΔΜΣ (Kg/m ²)	28,8 ± 6,0	29,3 ± 5,7	28,3 ± 6,3	0,214^a
Κατηγοριοποίηση βάσει ξηρού ΔΜΣ, n(%)				0,016^b
Λιποβαρείς	3 (1,5%)	2 (1,9%)	1 (1,0%)	
Νορμοβαρείς	56 (27,9%)	19 (18,5%)	37 (37,8%)	
Υπέρβαροι	63 (31,3%)	39 (37,9%)	24 (24,5%)	
Παχύσαρκοι	79 (39,3%)	43 (41,7%)	36 (36,7%)	
Αιτιολογία κίρρωσης, n (%)				<0,001^b
HCV	78 (38,8%)	49 (47,6%)	29 (29,6%)	
HBV	36 (17,9%)	25 (24,2%)	11 (11,2%)	
Αλκοόλ	39 (19,4%)	3 (2,9%)	36 (36,7%)	
NASH	25 (12,4%)	14 (13,6%)	11 (11,2%)	
Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα	18 (9,0%)	11 (10,7%)	7 (7,2%)	
Άγνωστη Αιτιολογία	5 (2,5%)	1 (1,0%)	4 (4,1%)	

οι τιμές παρουσιάζονται με την τυπική απόκλιση στις συνεχείς μεταβλητές και ως ποσοστά στις κατηγορικές μεταβλητές, n=πλήθος ασθενών/εθελοντών, ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος, HCV= Hepatic C Virus (ιός της ηπατίτιδας C) , HBV= Hepatic B Virus (ιός της ηπατίτιδας B), NASH= Non-Alcoholic SteatoHepatitis (μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα), $p < 0,05$ (p =επίπεδο σημαντικότητας), ^aindependent samples t-test, ^b χ^2 -τεστ

Το συνολικό δείγμα, που μελετήθηκε, αποτελούνταν από 201 άτομα με κίρρωση του ήπατος, από τα οποία το 51,2% (N=103 εθελοντές) ανήκαν στην ομάδα της αντιρροπούμενης κίρρωσης και το 48,8% (N=98 εθελοντές,) στην ομάδα της μη αντιρροπούμενης. Οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς την ηλικία (58 ± 11 έναντι 62 ± 10 έτη, **$p=0,016$**). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι το 70,6% του συνόλου των ασθενών

με κίρρωση είχε υπερβάλλον σωματικό βάρος. Στην αντιρρόπηση, το μεγαλύτερο ποσοστό κατείχαν οι παχύσαρκοι με 41,7% σε αντίθεση με τη μη αντιρρόπηση όπου το μεγαλύτερο ποσοστό κατείχαν οι νορμοβαρείς με 37,8% ($p=0,016$). (Πίνακας 1)

Για την καταμέτρηση των γευματικών επεισοδίων που κατανάλωσαν οι ασθενείς στο σύνολο του δείγματος και αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης συνολικά σε μία ημέρα, εφαρμόστηκε ο ακόλουθος ορισμός.

- **1^{ος} ορισμός:** Ως γευματικό επεισόδιο ορίστηκε κάθε επεισόδιο κατανάλωσης τροφής/ροφήματος που απείχε τουλάχιστον 15 λεπτά από το προηγούμενο ανεξαρτήτως ενεργειακού περιεχομένου (εκτός νερού) (106).

Φάνηκε ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς στο συνολικό δείγμα κατανάλωναν 4,3 (3,7 , 5,0) γευματικά επεισόδια ημερησίως. Ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των γευματικών επεισοδίων ανάμεσα στην ομάδα της αντιρροπούμενης κίρρωσης και εκείνης της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Τέλος στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο συνολικό αριθμό γευματικών επεισοδίων ούτε ανά κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ ($p=0,833$) ούτε ανά αιτιολογία της κίρρωσης ($p=0,102$). Αν και ο συνολικός αριθμός γευματικών επεισοδίων εμφάνισε μία τάση για διαφοροποίηση ανά αιτιολογία κίρρωσης.

Πίνακας 2. Συχνότητα γευματικών επεισοδίων ανά χρονική ζώνη στο σύνολο του δείγματος και αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης

	Σύνολο δείγματος n=200	Αντιρροπούμενη κίρρωση n (%)=102 (51,0%)	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση n (%)=98 (49,0%)	p-value ^a
Αριθμός γευματικών επεισοδίων πριν τις 07:00	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,64
Αριθμός γευματικών επεισοδίων 07:00-09:59	1,0 (0,7 , 1,0)	1,0 (0,5 , 1,0)	1,0 (0,7 , 1,0)	0,762
Αριθμός γευματικών επεισοδίων 10:00-12:59	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,3 , 1,0)	0,901
Αριθμός γευματικών επεισοδίων 13:00-16:29	1,0 (1,0 , 1,0)	1,0 (1,0 , 1,0)	1,0 (1,0 , 1,0)	0,882
Αριθμός γευματικών επεισοδίων 16:30-19:59	1,0 (0,5 , 1,0)	0,8 (0,7 , 1,0)	1,0 (0,5 , 1,0)	0,767
Αριθμός γευματικών επεισοδίων 20:00-21:59	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,2 , 1,0)	0,018
Αριθμός γευματικών επεισοδίων μετά τις 22:00	0,2 (0,0 , 0,7)	0,3 (0,0 , 0,7)	0,0 (0,0 , 0,7)	0,179

οι τιμές στις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο , 75^ο εκατοστημόριο), n=πλήθος ασθενών/εθελοντών , **2^{ος} ορισμός** :Χρονικές ζώνες: πριν τις 07:00, 07:00-09:59 , 10:00-12:59, 13:00-16:29, 16:30-19:59, 20:00-21:59, μετά τις 22:00 / τα καταμετρημένα γευματικά επεισόδια σύμφωνα με τον **1^ο ορισμό** ταξινομήθηκαν στις παραπάνω χρονικές ζώνες (**2^{ος} ορισμός**), p<0,05 (p=επίπεδο σημαντικότητας), ^a έλεγχος Mann-Whitney

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται ο αριθμός των γευματικών επεισοδίων ανά χρονική ζώνη στο σύνολο του δείγματος και ανά στάδιο κίρρωσης. Στο σύνολο του δείγματος αλλά και για τις δύο ομάδες ξεχωριστά φάνηκε ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς κατανάλωναν 1,0 (1,0 , 1,0) γευματικό επεισόδιο στη χρονική ζώνη 13:00-16:29. Στη χρονική ζώνη 20:00-21:59 εντοπίστηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες και μάλιστα στατιστικά σημαντική (**p=0,018**). Για τη συγκεκριμένη χρονική ζώνη, μεταξύ 20:00 και 21:59, από το 25^ο εκατοστημόριο συμπεραίνουμε ότι οι ασθενείς στην ομάδα της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης κατανάλωναν λιγότερο συχνά ένα γευματικό επεισόδιο [0,7 (0,2 , 1,0)] σε σχέση με τους ασθενείς στην αντιρροπούμενη κίρρωση [0,7 (0,3 , 1,0)].

Πίνακας 3. Συχνότητα γευμάτων ανά ημέρα & ανά χρονική ζώνη / στο σύνολο του δείγματος & αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης

	Σύνολο δείγματος (n=200)	Αντιρροπούμενη κίρρωση n (%) =102 (51,0%)	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση n (%) =98 (49,0%)	p-value
Αριθμός γευμάτων ανά ημέρα	2,3 (2,0 , 2,7)	2,3 (2,0 , 2,7)	2,3 (2,0 , 2,7)	0,792 ^a
Πρωινό γεύμα 07:00-09:59, n%				0,293 ^b
Ποτέ	27 (13,5%)	17 (16,7%)	10 (10,2%)	
Κάποιες φορές	50 (25,0%)	27 (26,5%)	23 (23,5%)	
Πάντα	123 (61,5%)	58 (56,9%)	65 (66,3%)	
Μεσημεριανό γεύμα 13:00-16:29, n%				0,682 ^b
Ποτέ	5 (2,5%)	2 (2,0%)	3 (3,1%)	
Κάποιες φορές	39 (19,5%)	22 (21,5%)	17 (17,3%)	
Πάντα	156 (78,0%)	78 (76,5%)	78 (79,6%)	
Βραδινό γεύμα 20:00-21:59, n%				0,113 ^b
Ποτέ	35 (17,5%)	13 (12,7%)	22 (22,4%)	
Κάποιες φορές	97 (48,5%)	49 (48,1%)	48 (49,0%)	
Πάντα	68 (34,0%)	40 (39,2%)	28 (28,6%)	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο , 75^ο εκατοστημόριο) στις συνεχείς μεταβλητές και ως ποσοστά στις κατηγορικές μεταβλητές, n= πλήθος των ασθενών-εθελοντών/ **Ποτέ** = σε καμία από τις 3 ανακλήσεις 24ώρου, **Κάποιες φορές** = σε 1-2 εκ των 3 ανακλήσεων 24ώρου, **Πάντα** = σε όλες τις ανακλήσεις 24ώρου, **3^{ος} ορισμός:** Χρονικές ζώνες: μεταξύ 07:00-09:59 πρωινό γεύμα, μεταξύ 13:00-16:29 μεσημεριανό γεύμα και 20:00-21:59 βραδινό γεύμα και τα ενδιάμεσα θεωρούνταν δεκατιανό και απογευματινό σνακ. Επίσης, σνακ θεωρήθηκε οποιοδήποτε γευματικό επεισόδιο καταναλωνόταν μετά τις 22:00. Σε κάθε χρονική ζώνη το πλουσιότερο θερμιδικά επεισόδιο χαρακτηρίστηκε ως γεύμα και τα υπόλοιπα ως σνακ (90), p<0,05 (p=επίπεδο σημαντικότητας),^a έλεγχος Mann-Whitney, ^b χ²-τεστ

Σύμφωνα με τον πίνακα 3, ο αριθμός των γευμάτων ανά ημέρα στο σύνολο του δείγματος είναι 2,3 (2,0 , 2,7) , χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Εστιάζοντας στα κύρια γεύματα (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό), το γεύμα που παρέλειπαν συχνότερα και οι δύο ομάδες ασθενών ήταν το βραδινό, σε

ποσοστό 66,0% στο σύνολο των ασθενών. Επίσης, το 38,5% του συνόλου του δείγματος είτε παρέλειπε είτε κατανάλωνε μερικές φορές το πρωινό γεύμα. Το μεσημεριανό γεύμα, το κατανάλωνε πάντα το 78,0% του συνόλου των κίρρωτικών. Τέλος για τις κατηγορικές μεταβλητές της κατανάλωσης ή όχι των κύριων γευμάτων προέκυψαν τα εξής:

- Η κατηγορική μεταβλητή της κατανάλωσης ή όχι πρωινού γεύματος δε διέφερε ούτε ανά κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ ($p=0,232$) ούτε ανά αιτιολογία της κίρρωσης ($p=0,683$).
- Η κατηγορική μεταβλητή της κατανάλωσης ή όχι μεσημεριανού γεύματος δε διέφερε ούτε ανά κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ ($p=0,655$) ούτε ανά αιτιολογία της κίρρωσης ($p=0,534$).
- Η κατηγορική μεταβλητή της κατανάλωσης ή όχι βραδινού γεύματος ή όχι δε διέφερε ούτε ανά κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ ($p=0,809$) ούτε ανά αιτιολογία της κίρρωσης ($p=0,884$).

Πίνακας 4. Συχνότητα σνακ ανά ημέρα & ανά χρονική ζώνη / στο σύνολο του δείγματος & αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης

	Σύνολο δείγματος (n=200)	Αντιρροπούμενη κίρρωση n (%) =102 (51,0%)	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση n (%) =98 (49,0%)	p-value ^a
Αριθμός σνακ ανά ημέρα	2,0 (1,3 , 3,0)	2,3(1,3 , 3,0)	2,0 (1,3 , 3,0)	0,388
Αριθμός σνακ πριν τις 07:00	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,646
Αριθμός σνακ 07:00-09:59	0,06 (0,0 , 0,06)	0,08 (0,0 , 0,08)	0,04 (0,0 , 0,04)	0,055
Αριθμός σνακ 10:00-12:59	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,3 , 1,0)	0,7 (0,3 , 1,0)	0,732
Αριθμός σνακ 13:00-16:29	0,0 (0,0 , 0,3)	0,0 (0,0 , 0,3)	0,0 (0,0 , 0,1)	0,778
Αριθμός σνακ 16:30-19:59	1,0 (0,5 , 1,0)	1,0 (0,7 , 1,0)	1,0 (0,5 , 1,0)	0,813
Αριθμός σνακ 20:00-21:59	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,0 (0,0 , 0,0)	0,657
Αριθμός σνακ μετά τις 22:00	0,0 (0,0 , 0,7)	0,3(0,0 , 0,7)	0,0 (0,0 , 0,7)	0,231

οι τιμές στις συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο , 75^ο εκατοστημόριο), n= πλήθος των ασθενών-εθελοντών, **3^{ος} ορισμός:** Χρονικές ζώνες: μεταξύ 07:00-09:59 πρωινό γεύμα, μεταξύ 13:00-16:29 μεσημεριανό γεύμα και 20:00-21:59 βραδινό γεύμα και τα ενδιάμεσα θεωρούνταν δεκατιανό και απογευματινό σνακ. Επίσης, σνακ θεωρήθηκε οποιοδήποτε γευματικό επεισόδιο καταναλωνόταν μετά τις 22:00. Σε κάθε χρονική ζώνη το πλουσιότερο θερμιδικά επεισόδιο χαρακτηρίστηκε ως γεύμα και τα υπόλοιπα ως σνακ (90), p<0,05 (p=επίπεδο σημαντικότητας), ^a έλεγχος Mann-Whitney

Σύμφωνα με τον πίνακα 4, το σύνολο του δείγματος κατανάλωνε 2,0 (1,3 , 3,0) σνακ ημερησίως. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν στατιστικά ως προς την κατανάλωση σνακ τόσο ανά ημέρα, όσο και στις επιμέρους χρονικές ζώνες. Ωστόσο, η κατανάλωση σνακ τους έτεινε να διαφέρει στη ζώνη 07:00-09:59, με τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση να δηλώνουν τάση για χαμηλότερη κατανάλωση σνακ σε αυτήν τη ζώνη.

Πίνακας 5. Συχνότητα κατανάλωσης και σύσταση προ ύπνου σνακ στο σύνολο του δείγματος & αναλόγως με το στάδιο της κίρρωσης

	Σύνολο δείγματος n=199	Αντιρροπούμεν η κίρρωση n (%)=102 (51,3%)	Μη αντιρροπούμεν η κίρρωση n (%)=97 (48,7%)	<i>p-value</i>
Κατανάλωση προ ύπνου σνακ, n%				<i>0,118^a</i>
Ποτέ	99(49,7%)	44(43,1%)	55(56,7%)	
Κάποιες φορές	64(32,2%)	39(38,3%)	25(25,8%)	
Πάντα	36(18,1%)	19(18,6%)	17(17,5%)	
Ενέργεια (kcal)	401,5 ± 287,2	402,7 ± 286,9	399,9 ± 291,2	<i>0,963^b</i>
% ενέργειας που προσλαμβάνεται από πρωτεΐνες	16,5% ±11,9%	17,9% ± 13,9%	14,5% ± 8,3%	<i>0,134^b</i>
Γραμμάρια προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών	16,8 ± 14,9	18,0 ± 14,9	14,9 ± 14,8	<i>0,312^b</i>
% ενέργειας που προσλαμβάνεται από υδατάνθρακες	53,7% ±24,1%	51,8% ± 24,9%	56,4% ± 22,9%	<i>0,349^b</i>
Γραμμάρια προσλαμβανόμενων υδατανθράκων	46,5 ± 35,1	44,4 ± 37,8	49,6 ± 31,1	<i>0,456^b</i>
% ενέργειας που προσλαμβάνεται από λίπος	29,9% ±17,5%	31,1% ± 18,6%	28,1% ± 16,0%	<i>0,395^b</i>
Γραμμάρια προσλαμβανόμενου λίπους	15,7 ± 14,9	16,1 ± 14,2	15,2 ± 16,0	<i>0,793^b</i>

οι τιμές παρουσιάζονται με την τυπική απόκλιση στις συνεχείς μεταβλητές και ως ποσοστά στις κατηγορικές μεταβλητές, n= πλήθος των ασθενών-εθελοντών/ **Ποτέ** = σε καμία από τις 3 ανακλήσεις 24ώρου, **Κάποιες φορές** = σε 1-2 εκ των 3 ανακλήσεων 24ώρου, **Πάντα** = σε όλες τις ανακλήσεις 24ώρου, **4^{ος} ορισμός** : Ως προ ύπνου σνακ θεωρήθηκε οποιοδήποτε γευματικό επεισόδιο μετά τις 22:00 έως τον ύπνο, $p < 0,05$ (p =επίπεδο σημαντικότητας), ^a χ^2 -τεστ, ^b independent samples t-test

Σύμφωνα με τον πίνακα 5, όσον αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης προ ύπνου σνακ, φαίνεται ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων κίρρωσης. Τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και στην κάθε ομάδα ξεχωριστά ένα μεγάλο ποσοστό δεν κατανάλωνε ποτέ κάποιο σνακ μετά τις 22:00. Μόνο το 18,1% όλων των ασθενών κατανάλωνε πάντα κάποιο προ ύπνου σνακ μετά τις 22:00, στο οποίο οι θερμίδες προέρχονταν κυρίως από υδατάνθρακες ($53,7\% \pm 24,1\%$). Τέλος, η κατηγορική μεταβλητή της κατανάλωσης ή όχι προ ύπνου σνακ δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ούτε ανά κατηγορία βάρους βάσει του ξηρού ΔΜΣ ($p=0,595$) ούτε ανά αιτιολογία της κίρρωσης ($p=0,646$).

Κεφάλαιο 5 : Συζήτηση

Η παρούσα συγχρονική μελέτη είχε ως σκοπό ν' αξιολογήσει τις γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση διαφόρου σταδίου (αντιρροπούμενων και μη) ως προς τον συνολικό αριθμό των γευματικών επεισοδίων, καθώς και των επιμέρους γευμάτων και σνακ. Επίσης, διερεύνησε την κατανάλωση προ ύπνου σνακ και τη σύσταση αυτού σε μακροθρεπτικά συστατικά. Αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη που εξέτασε τη συχνότητα των γευματικών επεισοδίων σε κίρρωτικούς ασθενείς, καθώς η ποιότητα των γευματικών τους συνηθειών και η σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά έχει ήδη μελετηθεί.

Όσον αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης των γευματικών επεισοδίων, το σύνολο του δείγματος των κίρρωτικών ασθενών, κατανάλωνε 4,3 γευματικά επεισόδια ημερησίως. Δεδομένου ότι αντίστοιχα δεδομένα δεν υπάρχουν συγκρίναμε την πρόσληψη αυτή με εκείνη ατόμων με παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος. Για παράδειγμα λαμβάνοντας υπ' όψη ότι το 70,6% του συνόλου των κίρρωτικών ασθενών είχε υπερβάλλον σωματικό βάρος συγκρίναμε τις γευματικές συνήθειες του δείγματος μας με αντίστοιχα δείγματα υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων. Σε μελέτη επιπολασμού των Murakami & Livingstone σε 1.487 Βρετανούς υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες (άνδρες και γυναίκες) ηλικίας 19-64ετών, στην οποία ο ορισμός των γευματικών επεισοδίων ήταν ίδιος με αυτόν της παρούσας μελέτης, ο αριθμός των γευματικών επεισοδίων ήταν κατά μέσο όρο 7,8 και 7,6 στους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα (110). Αυτή η μειωμένη συχνότητα των γευματικών επεισοδίων που παρατηρήθηκε στο δικό μας δείγμα, πιθανά να οφείλεται στην απώλεια της όρεξης και στις κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης, οι οποίες υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών (15).

Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων ήταν ανεξάρτητη από το στάδιο της κίρρωσης. Η διάμεση ημερήσια κατανάλωση τόσο για τα γεύματα όσο και για τα σνακ βρέθηκε 2,3 για το σύνολο του δείγματος. Ο αριθμός αυτός ήταν ελαφρώς μειωμένος αν αναλογιστεί κανείς τα 3 κύρια γεύματα που καταναλώνει ο υγιής πληθυσμός στις Δυτικές κοινωνίες. Επιπλέον, στις πρακτικές διατροφικές συμβουλές για τους εξωτερικούς ασθενείς της EASL συστήνεται ο διαχωρισμός της διατροφικής πρόσληψης σε 3 κύρια γεύματα (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό) και 3 σνακ

(δεκατιανό, απογευματινό, προ ύπνου) (44) σύσταση η οποία δε φαίνεται να υιοθετείται στην πράξη από τους ασθενείς με κίρρωση αντιρροπούμενη και μη.

Εστιάζοντας στα κύρια γεύματα, το 66,0% των κίρρωτικών ασθενών, ανεξαρτήτως ομάδας, είτε παρέλειπε είτε κατανάλωνε κάποιες φορές το βραδινό του γεύμα. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η παράλειψη γευμάτων έχει συνδεθεί με έναν υψηλότερο ΔΜΣ, επιδρά αρνητικά στην υγεία της καρδιάς και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (138). Βέβαια, είναι σημαντικό ν' αναφερθεί ότι η ζώνη του βραδινού γεύματος στην παρούσα μελέτη είχε οριστεί μεταξύ 20:00-21:59. Εικάζεται, λοιπόν ότι οι κάποιοι ασθενείς μπορεί να κατανάλωναν το βραδινό τους γεύμα, εκτός της χρονικής ζώνης που είχε οριστεί (νωρίτερα ή αργότερα), με αποτέλεσμα να οδηγείται κανείς λανθασμένα στο συμπέρασμα ότι δεν το κατανάλωναν καθόλου. Σχετικά με τη ζώνη 13:00-16:29, η πλειονότητα στο συνολικό δείγμα κατανάλωνε πάντα μεσημεριανό γεύμα με το ποσοστό να είναι 78,0%. Ενώ και στο πρωινό γεύμα φάνηκε ότι το 38,5% είτε δεν κατανάλωνε ποτέ πρόγευμα είτε το κατανάλωνε μόνο κάποιες φορές. Έχει φανεί ότι η παράλειψη του πρωινού γεύματος αυξάνει τη μεταγευματική συγκέντρωση της ινσουλίνης, την οξείδωση του λίπους και μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική ακαμψία ως απόκριση στην παρατεταμένη νηστεία. Μακροπρόθεσμα οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή και σε διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης (139). Για τους κίρρωτικούς ασθενείς, οι προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις υφίστανται ήδη και ως εκ τούτου η ανάγκη έμφασης στο πρόγευμα ίσως αξίζει να διερευνηθεί.

Στη χρονική ζώνη μετά τις 22:00, φάνηκε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν πάντοτε ένα προ ύπνου σνακ αντιπροσώπευαν μόλις το 18,1% του συνόλου του δείγματος. Αυτό το αποτέλεσμα είναι άξιο προσοχής, αφού οι αναφορές στην πρόοδο της επιστήμης της διατροφής τα τελευταία χρόνια υποδεικνύουν ότι το προ ύπνου σνακ οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής στους μη αντιρροπούμενους κίρρωτικούς ασθενείς (140). Μελετώντας τη σύσταση του συγκεκριμένου σνακ σε ενέργεια αλλά και μακροθρεπτικά συστατικά για όσους ασθενείς το κατανάλωναν, τα συμπεράσματα ήταν τα ακόλουθα. Οι ασθενείς στο σύνολο του δείγματος, στη χρονική ζώνη του προ ύπνου σνακ κατανάλωναν κάτι θερμιδικά πυκνό, που τους παρείχε 400 ± 290 kcal. Η θερμιδική πυκνότητα του συγκεκριμένου γευματικού επεισοδίου υποδεικνύει ότι όσοι ασθενείς κατανάλωναν κάποιο γευματικό επεισόδιο μετά τις 22:00, το αντιμετώπιζαν ως το βραδινό τους

γεύμα και όχι ως κάποιο σνακ. Το συγκεκριμένο γευματικό επεισόδιο περιείχε κυρίως υδατάνθρακες ($53,7\% \pm 24,1\%$) και ήταν πτωχότερο σε πρωτεΐνες.

Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι οι ασθενείς χωρίζονταν σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκαν εκείνοι οι οποίοι δεν κατανάλωναν προ ύπνου σνακ και είχαν το τελευταίο τους γευματικό επεισόδιο είτε στη χρονική ζώνη 20:00-21:59 είτε ακόμη νωρίτερα. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκε το μικρό ποσοστό ασθενών που κατανάλωνε κάποιο γευματικό επεισόδιο μετά τις 22:00, άλλα το αντιμετώπιζε ως το βραδινό του γεύμα. Εικάζεται, λοιπόν, ότι η περίοδος της ολονύκτιας νηστείας για το σύνολο των ασθενών ήταν παρατεταμένη. Όμως, οι ασθενείς, οι οποίοι καταναλώνουν το τελευταίο τους γεύμα στις 7 μ.μ. την ημέρα που προηγήθηκε, εισέρχονται σε φάση παρατεταμένης ασιτίας το πρωί της ίδιας ημέρας, κατάσταση που βιώνουν τα υγιή άτομα μετά από νηστεία 3 ημερών (122). Σε αυτή τη φάση αυξάνεται ο βαθμός της γλυκονεογένεσης, καθώς επίσης αυξάνεται και η εκμετάλλευση των αμινοξέων ως πηγή ενέργειας (123). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, το συγκεκριμένο εύρημα επιστά την προσοχή καθώς η κατανάλωση προ ύπνου σνακ είναι αναγκαία για την αποφυγή των επιπτώσεων της παρατεταμένης νηστείας.

Η βέλτιστη σύσταση για το προ ύπνου σνακ δεν έχει καθοριστεί, ωστόσο βάσει των δεδομένων των διαθέσιμων μελετών, έχει διαπιστωθεί ότι τα εμπλουτισμένα σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου συμπληρώματα δρουν ευεργετικά στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια και στη μείωση του πρωτεϊνικού καταβολισμού κατά τη διάρκεια της ολονύκτιας νηστείας στους κίρρωτικούς (73). Βέβαια, το προ ύπνου σνακ πρέπει να περιέχει ~50 γρ. σύνθετων υδατανθράκων για την αποφυγή της αύξησης του βαθμού της γλυκονεογένεσης (141). Συνεπώς, πρωτίστως πρέπει να εξασφαλίζεται η κατανάλωση προ ύπνου σνακ και δευτερευόντως να ελέγχεται η σύσταση του σε μακροθρεπτικά συστατικά.

Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης έγκεινται στο γεγονός ότι το δείγμα της είναι αρκετά μεγάλο (201 εθελοντές-ασθενείς), ενώ παράλληλα διαχωρίζει την αντιρροπούμενη από τη μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Αυτός ο διαχωρισμός είναι σημαντικός στη μελέτη των γευματικών συνηθειών επειδή από προγνωστική σκοπιά η αντιρροπούμενη και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι δραματικά διαφορετικές και μπορούν να θεωρηθούν ξεχωριστές ασθένειες (13). Επιπλέον αξίζει να τονισθεί η

μοναδικότητα της μελέτης, καθώς είναι η πρώτη, η οποία επιχείρησε ν' αξιολογήσει τις γευματικές συνήθειες ασθενών με κίρρωση διάφορου σταδίου (αντιρροπούμενων και μη) ως προς τη συχνότητα και όχι μόνο ως προς τη σύσταση. Όσον αφορά τη μέθοδο εκτίμησης της διαιτητικής πρόσληψης που εφαρμόστηκε στην παρούσα μελέτη, αξίζει να σημειωθεί πως λήφθηκαν τρεις (3) μη διαδοχικές ανακλήσεις 24ώρου (2 καθημερινές και 1 ημέρα Σαββατοκύριακου – μία την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη και άλλες δύο τηλεφωνικά σε διάστημα μιας εβδομάδας) με τη μέθοδο «five-step multiple pass» (136) του USDA από διαιτολόγο. Είναι σημαντικό ότι η αξιολόγηση αφορούσε όλες τις ημέρες της εβδομάδας και όχι μόνο τις καθημερινές και ότι διενεργήθηκε από εκπαιδευμένους διαιτολόγους με τη συγκεκριμένη μέθοδο ώστε να μην παραληφθεί κάποια σημαντική πληροφορία (ώρα, συνήθη τρόφιμα που παραλείπονται, ποσότητα και σύσταση τροφίμων στο εκάστοτε γευματικό επεισόδιο κ.λπ.), ωστόσο το σφάλμα ανάκλησης πάντα είναι υπαρκτό.

Όσον αφορά άλλους περιορισμούς, ο ορισμός του γευματικού επεισοδίου και οι επιμέρους ορισμοί για το γεύμα και το σνακ, έχουν κάποιου βαθμού υποκειμενικότητα δεδομένου ότι παρότι υπάρχουν στη βιβλιογραφία, δεν είναι οι μόνοι διαθέσιμοι ορισμοί ούτε υπάρχει κάποια σχετική μέθοδος αναφοράς.

Συνοψίζοντας, στην παρούσα πτυχιακή μελέτη, τόσο η συχνότητα των γευματικών επεισοδίων όσο και η συχνότητα των επιμέρους γευμάτων και σνακ δε διέφερε μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι κίρρωτικοί ασθενείς στο σύνολο τους κατανάλωναν λιγότερα γεύματα και σνακ σύμφωνα με τις συστάσεις. Αρκετοί παρέλειπαν το πρωινό γεύμα, ενώ η πλειονότητα δεν κατανάλωνε προ ύπνου σνακ. Ορισμένοι κατανάλωναν το βραδινό γεύμα νωρίτερα από τις 20:00, και λίγοι μετά τις 22:00 στη θέση του προ ύπνου σνακ.

Βιβλιογραφία

1. Damjanov, I. and Chansky M. Pathophysiology. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2009. 452-456 p.
2. ΔΕΛΛΑΔΕΤΣΙΜΑ Ι. ΓΚ. Ίνωση-κίρρωση. Στο: Κλινική Ηπατολογία. Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών University Studio Press, editor. Θεσσαλονίκη; 2011.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31.
4. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007;46(5):927–34.
5. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41(3):422–33.
6. Yang, Ju Dong; Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;7(8):448–58.
7. GBD 2013. a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–71.
8. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397–417.
9. Garcia-tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Correction to: Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases (*Hepatology*, (2017), 65, (310-335), 10.1002/hep.28906). *Hepatology.* 2017;66(1):304.
10. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310–24.
11. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the

- European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014;61(3):642–59.
12. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):588–96.
 13. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, D’Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180–93.
 14. G.W. N, C.W. D, E.R. S. The current economic burden of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;7(10):661–71.
 15. Sargent S. Management of patients with advanced liver cirrhosis. 2006;21(11):48–56.
 16. Mathews RE, McGuire BM, Estrada CA. Outpatient management of cirrhosis: A narrative review. *South Med J*. 2006;99(6):600–6.
 17. Talwalkar JA, Kamath PS. Influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1501–8.
 18. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922–38.
 19. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*. 2009;49(6):2087–107.
 20. Kuiper JJ, De Man RA, Van Buuren HR. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(SUPPL. 2):183–93.
 21. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: Pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):937–47.
 22. Van Erpecum K. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(SUPPL. 243):79–84.
 23. Sargent S. Hepatic nursing. Pathophysiology and management of hepatic

- encephalopathy.: EBSCOhost. *Br J Nurs.* 2007;16(6):335–9.
24. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol.* 2017;24(1):20–42.
 25. Maxwell Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer.* 2001;94(2):153–6.
 26. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res.* 2007;37(s2 Fourth JSH S):S88–94.
 27. Hemming AW, Berumen J, Mekeel K. Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):703–20.
 28. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbas A, Oguz Demir O, Yilmaz S, Akkiz H, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol.* 2016;15(5):662–72.
 29. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int.* 2009;29(9):1396–402.
 30. Bémour C, Desjardins P, Butterworth RF. Role of nutrition in the management of hepatic encephalopathy in end-stage liver failure. *Clin Nutr Interface Between Metab Diet, Dis.* 2013;2010:75–104.
 31. Saunders J, Brian A, Wright M, Stroud M. Malnutrition and nutrition support in patients with liver disease. *Frontline Gastroenterol.* 2010;1(2):105–11.
 32. Mouzaki M, Ng V, Kamath BM, Selzner N, Pencharz P, Ling SC. Enteral energy and macronutrients in end-stage liver disease. *J Parenter Enter Nutr.* 2014;38(6):673–81.
 33. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(2):117–25.
 34. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(6):1232–44.
 35. 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 Transplant*. 2017;23(5):625–33.
36. 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*. 2005;69(03):665.
 37. 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*. 2005;74(04):557.
 38. Bernard Campillo, Phuong-Nhi Bories, Michel Devanlay, Franoise Sommer, Evelyne Wirquin and PF. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: Consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. 1992;41(5):476–82.
 39. 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. *J Parenter Enter Nutr*. 1992;16(5):445–50.
 40. DeLissio M, Goodyear LJ, Fuller S, Krawitt EL, Devlin JT. Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. *J Appl Physiol*. 2017;70(1):210–5.
 41. M.J. M. 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.
 42. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27(1):239–47.
 43. 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.
 44. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172–93.
 45. 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 Transplant*. 2012;18(10):1209–16.
 46. 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):1473–1480.e3.
47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 2005;77(02):197.
 52. 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.
 53. 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*. 2007;36(1):110–6.
 54. Zillikens MC, van den Berg JWO, Wattimena JLD, 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.
 55. 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.

56. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal-Systemic Encephalopathy Neurological Complications of Liver Disease. *Lancet*. 1954;264(6836):453–7.
57. 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*. 2013;14(2):152–8.
58. 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.
59. 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.
60. BESSMAN AN, MIRICK GS. Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood. *J Clin Invest*. 1958;37(7):990–8.
61. Fenton JC, Knight EJ HP. Milk-and-cheese diet in portal-systemic encephalopathy. *Lancet*. 1966;287:164–6.
62. Greenberger NJ, Carley J, Schenker S, Bettinger I, Stamnes C, Beyer P. Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy. *Am J Dig Dis*. 1977;22(10):845–55.
63. Amodio P, Caregaro L, Pettenò E, Marcon M, Del Piccolo F., Gatta A. hypothesis that a selection of food proteins might improve HE was reconsidered by Green-. *Dig Liver Dis*. 2001;33:492–500.
64. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Uribe M, et al. The Nutritional Management of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis : ISHEN Consensus. *Hepatology*. 2013;1–36.
65. Liana Gheorghe, Răzvan Iacob, Roxana Vădan, Speranța Iacob CGC. Improvement of Hepatic Encephalopathy Using a Modified High-Calorie High-Protein Diet. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):231–8.
66. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, Guillermo E, Villallobos 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.
67. 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.
 68. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, Okada K, Takahashi A, Inoi J, et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: Effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol*. 2002;37(7):531–6.
 69. 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.
 70. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5).
 71. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-Chain Amino Acid Supplementation in Patients with Liver Diseases. *J Nutr*. 2018;135(6):1596S–1601S.
 72. Uojima H, Sakurai S, Hidaka H, Kinbara T, Sung JH, Ichita C, et al. Effect of branched-chain amino acid supplements on muscle strength and muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1402–7.
 73. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral Branched-Chain Amino Acids Have a Beneficial Effect on Manifestations of Hepatic Encephalopathy in a Systematic Review with Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J Nutr*. 2013;143(8):1263–8.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The influence of micronutrients on cognitive function and performance. *J Int Med Res*. 2007;35(1):1–19.

77. 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* [Internet]. 2014;30(11–12):1409–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.04.018>
78. Takuma Y, Noursot K, Makino Y, Hayashi M, Takahashi H. Clinical trial: Oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1080–90.
79. G, Bresci, Parisi G BS. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med*. 1993;2(7):414–6.
80. Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, Inukai M, Masugata H, Goda F, et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutr Res*. 2011;31(11):829–35.
81. Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota T KC. Portal-Systemic Presence of Basal with Signal Encephalopathy : Ganglia Intensity on MR Images. *Radiology*. 1991;179(2):551–5.
82. Buscail C, Bourcier V, Fezeu LK, Roulot D, Brulé S, Ben-Abdesselam Z, et al. Eating patterns in patients with compensated cirrhosis: A case-control study. *Nutrients*. 2018;10(1):1–13.
83. Loguercio C, Del Vecchio Blanco F, Nastasi A, Federico A, Del Vecchio Blanco G, De Girolamo V, et al. Can dietary intake influence plasma levels of amino acids in liver cirrhosis? *Dig Liver Dis*. 2000;32(7):611–6.
84. 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.
85. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(4):269–74.
86. Gatta A, Amodio P, Boffo G, Merkel C, Caregaro L, Alberino F, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2002;17(6):445–50.
87. Kel JM, Kjaernes U, Pipping Ekstr M M, L ’orange E, Rst F, Gronow J, et al. Nordic Meals: Methodological Notes on a Comparative Survey. *Appetite*.

- 1999;32:73–9.
88. Bisogni CA, Falk LW, Madore E, Blake CE, Jastran M, Sobal J, et al. Dimensions of everyday eating and drinking episodes. *Appetite*. 2007;48(2):218–31.
 89. Mattes RD. and Meal Patterning. 2008;572–4.
 90. Duffey KJ, Pereira RA, Popkin BM. Prevalence and energy intake from snacking in Brazil : analysis of the first nationwide individual survey. *Eur J Clin Nutr*. 2013;(February):1–7.
 91. Summerbell CD, Moody RC SJ. Sources of energy from meals versus snacks in 220 people in four age groups. 1995;49:33–41.
 92. Almoosawi S, Winter J, Prynne CJ, Hardy R, Stephen AM. Daily profiles of energy and nutrient intakes: Are eating profiles changing over time. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(6):678–86.
 93. Gatenby BYSJ. Eating frequency : methodological and dietary aspects. 1997;
 94. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol*. 2003;158(1):85–92.
 95. Bertéus Forslund H, Lindroos AK, Sjöström L, Lissner L. Meal patterns and obesity in Swedish women - A simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(8):740–7.
 96. Smith KJ, Blizzard L, Mcnaughton SA, Gall SL, Dwyer T, Venn AJ. Daily eating frequency and cardiometabolic risk factors in young Australian adults : cross-sectional analyses. 2012;1086–94.
 97. Bellisle F, Dalix AM, Mennen L, Galan P, Hercberg S, De Castro JM, et al. Contribution of snacks and meals in the diet of French adults: A diet-diary study. *Physiol Behav*. 2003;79(2):183–9.
 98. Lipoeto NI, Geok Lin K, Angeles-Agdeppa I. Food consumption patterns and nutrition transition in South-East Asia. *Public Health Nutr*. 2013;16(9):1637–43.
 99. Duffey KJ, Popkin BM. Causes of increased energy intake among children in the U.S., 1977-2010. *Am J Prev Med*. 2013;44(2):e1–8.

100. Duffey KJ, Popkin BM. Energy density, portion size, and eating occasions: Contributions to increased energy intake in the United States, 1977-2006. *PLoS Med.* 2011;8(6).
101. Piernas C, Popkin BM. Snacking Increased among U . S . Adults between 1977 and 2006. *J Nutr.* 2010;140:325–32.
102. Kerver JM, Yang EJ OS. Meal and Snack Patterns Are Associated with Dietary Intake of Energy and Nutrients in US Adults. 2006;46–53.
103. Hampl JS, Heaton CLB, Taylor CA. Snacking patterns influence energy and nutrient intakes but not body mass index. 2003;3–11.
104. Ovaskainen M, Reinivuo H, Tapanainen H, Hannila M, Korhonen T, Pakkala H. Snacks as an element of energy intake and food consumption. 2007;(2006):494–501.
105. Howarth NC, Huang T, Roberts SB, Lin B, Mccrory MA. Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults. 2007;675–84.
106. Drummond SE, Crombie NE, Cursiter MC, Kirk TR. Evidence that eating frequency is inversely related to body weight status in male, but not female, non-obese adults reporting valid dietary intakes. *Int J Obes.* 1998;22(2):105–12.
107. Ovaskainen M, Tapanainen H, Pakkala H. Changes in the contribution of snacks to the daily energy intake of Finnish adults. *Appetite.* 2010;54(3):623–6.
108. Summerbell CD, Moody RC SJ. Relationship between feeding pattern and body mass index in 220 free-living people in four age groups. 1996;50:513–9.
109. Gibney MJ, wolever TMS. Periodicity of eating and human health: present perspective and future directions. *Br J Nutr.* 2005;77(S1):S3.
110. Murakami K, Livingstone MBE. Eating frequency in relation to body mass index and waist circumference in British adults. 2014;(August 2013):1–7.
111. Holmbäck I, Ericson U, Gullberg B, Wirflt E. A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. *Br J Nutr.*

- 2010;104(7):1065–73.
112. Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, Fraser GE. Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. *J Nutr.* 2017;147(9):1722–8.
 113. Kanaley JA, Heden TD, Liu Y, Fairchild TJ. Alteration of postprandial glucose and insulin concentrations with meal frequency and composition. *Br J Nutr.* 2014;112(9):1484–93.
 114. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: A complex relationship. *Front Psychol.* 2015;6(FEB):1–9.
 115. Ohkawara K, Cornier MA, Kohrt WM, Melanson EL. Effects of increased meal frequency on fat oxidation and perceived hunger. *Obesity.* 2013;21(2):336–43.
 116. O’Connor L, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, Forouhi NG. The cross-sectional association between snacking behaviour and measures of adiposity: the Fenland Study, UK. *Br J Nutr.* 2015;114(08):1286–93.
 117. Mekary R a, Giovannucci E, Willett WC, Dam RM Van, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men : breakfast omission ,. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1182–9.
 118. Mekary R a, Giovannucci E, Willett WC, Dam RM Van, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in older women: breakfast consumption and eating frequency. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):436–43.
 119. Sierra-Johnson J, Undén AL, Linstrand M, Rosell M, Sjogren P, Kolak M, et al. Eating meals irregularly: A novel environmental risk factor for the metabolic syndrome. *Obesity.* 2008;16(6):1302–7.
 120. Wennberg M, Gustafsson PE, Wennberg P, Hammarström A. Irregular eating of meals in adolescence and the metabolic syndrome in adulthood: Results from a 27-year prospective cohort. *Public Health Nutr.* 2016;19(4):667–73.
 121. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–71.

122. Molfino A, Johnson S, Medici V. The Challenges of Nutritional Assessment in Cirrhosis. *Curr Nutr Rep.* 2017;6(3):274–80.
123. Brosnan JT. Comments on metabolic needs for glucose and the role of gluconeogenesis. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:s107–11.
124. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(2):339–45.
125. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C, Wong RKH. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol.* 2007;102(10):2128–34.
126. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis. *Hepatology.* 1991;14(1):103–11.
127. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, Dibaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(1):15–29.
128. 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.
129. Guo Y, Tian Z, Jiang N, Ding X, Mao T, Jing X. Effects of Late Evening Snack on Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:1–10.
130. Nair KS, Short KR. Hormonal and Signaling Role of Branched-Chain Amino Acids. *J Nutr.* 2018;135(6):1547S–1552S.
131. 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.
132. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, Moriwaki H, Kato A, Miwa Y, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition.* 2007;23(2):113–20.
133. Yamanaka-Okumura H, Nakamura T, Miyake H, Takeuchi H, Katayama T, Morine Y, et al. Effect of long-term late-evening snack on health-related

- quality of life in cirrhotic patients. *Hepatol Res.* 2010;40(5):470–6.
134. Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid S V., Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplant.* 2002;8(9):851–8.
 135. Pugh, R.N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. 1973;60(8):646–9.
 136. Moshfegh, A.J. et. al. Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys. *FASEB J.* 1999;13:A60.
 137. O’Neil CE, Byrd-Bredbenner C, Hayes D, Jana L, Klinger SE, Stephenson-Martin S. The Role of Breakfast in Health: Definition and Criteria for a Quality Breakfast. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(12):S8–26.
 138. Kastorini CM, Papadakis G, Milionis HJ, Kalantzi K, Puddu PE, Nikolaou V, et al. Comparative analysis of a-priori and a-posteriori dietary patterns using state-of-the-art classification algorithms: A case/case-control study. *Artif Intell Med.* 2013;59(3):175–83.
 139. Nas A, Mirza N, Hägele F, Kahlhöfer J, Keller J, Rising R, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(6):1351–61.
 140. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Clin Nutr Interface Between Metab Diet, Dis.* 2013;2012:55–74.
 141. Gatiss GA, Spillman LN, Mannion OP, Sturgess RK. A late evening snack round improves the carbohydrate intake of patients with cirrhosis: A clinical audit. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;22(2017):142–3.

Παράρτημα 1. Φόρμα συμπλήρωσης δεδομένων κατά την αξιολόγηση στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κωδικός:

Ημερομηνία:Όνομα:

Ημερ. Γεν.:/...../.....

Βάρος (kg)	Ύψος (cm)	Περιφέρεια μέσης (WC) (cm)	Περιφέρεια βραχίονα (MAC) (cm)	Δερματική πτυχή τρικεφάλου (TST) (mm)	Χειροδ/τρηση		SBBP		
					<input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/> Right	Test sitting (sec)	Test standing (sec)	Test walking (sec)
							2	1	3

Reactance	Resistance	Ασκήσις		Οίδημα		Φαρμακευτική αγωγή	Άλλα νοσήματα
		<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ	<input type="checkbox"/> ΟΧΙ		
		ΗΠΙΟΣ <input type="checkbox"/>		ΗΠΙΟ <input type="checkbox"/>			
		ΜΕΤΡΙΟΣ <input type="checkbox"/>		ΜΕΤΡΙΟ <input type="checkbox"/>			
		ΣΟΒΑΡΟΣ <input type="checkbox"/>		ΣΟΒΑΡΟ <input type="checkbox"/>			

Αλλαγή βάρους: Συνολική απώλεια τους τελευταίους 6 μήνες: κιλιά: % απώλειας: αύξηση καμία αλλαγή μείωση

Απώλεια μυϊκής μάζας σε κροτάφους, κλείδα, ώμους, πόδια

Απώλεια λίπους σε χέρια ή πλευρά

Κούραση, μειωμένη λειτουργικότητα

ΟΧΙ ΝΑΙ, ΛΙΓΟ ΝΑΙ, ΠΟΛΥ

ΟΧΙ ΝΑΙ, ΛΙΓΟ ΝΑΙ, ΠΟΛΥ

ΟΧΙ ΝΑΙ, ΣΠΑΝΙΑ ΝΑΙ, ΣΥΧΝΑ

Παράρτημα 2. Έντυπο συγκατάθεσης εθελοντών στο πρωτόκολλο της μελέτης



ΚΩΔΙΚΟΣ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ: 210-9549110-17, FAX: 210-9577050

ΕΝΤΥΠΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Εγώ, ο/η

- Δηλώνω τη συγκατάθεσή μου για τη συμμετοχή μου στην ερευνητική μελέτη με τίτλο: «Μελέτη εκτίμησης της κατάστασης θρέψης ασθενών με κίρρωση ήπατος» με επιστημονική υπεύθυνη την κα Μερóπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.
- Έχω ενημερωθεί επαρκώς για το σκοπό και τη φύση της μελέτης
- Κατανοώ ότι πριν από τη συμμετοχή μου στην έρευνα θα ενημερωθώ επαρκώς για το σκοπό και τη διαδικασία της μελέτης, στο πλαίσιο της οποίας παράλληλα με τις προβλεπόμενες εξετάσεις μου στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» (υπεύθυνος ιατρός κλινικού προγράμματος: Δρ. Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης) θα μου ζητηθεί να συμπληρώσω ερωτηματολόγια σχετικά με τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά μου, τις διατροφικές μου συνήθειες, τη φυσική μου δραστηριότητα, κ.ά.
- Γνωρίζω όλες οι διαδικασίες θα γίνουν από εξειδικευμένο προσωπικό και δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος για την υγεία μου από τη συμμετοχή μου στη μελέτη.
- Έχω ενημερωθεί πλήρως για τις διαδικασίες που περιλαμβάνονται στη μελέτη και γνωρίζω πως, εάν το επιθυμώ, μπορώ να λάβω περισσότερες πληροφορίες για τις παραμέτρους που θα αξιολογηθούν και τις μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν.
- Κατανοώ πως οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τα αποτελέσματα των μετρήσεών που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, θα παραμείνουν απόρρητα και θα χρησιμοποιηθούν από τους ερευνητές ανώνυμα για τους ερευνητικούς σκοπούς.
- Διατηρώ το δικαίωμα να διακόψω ανά πάσα στιγμή τη συμμετοχή μου στη μελέτη.

Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Ημερομηνία: / / 201.....

Ο εθελοντής

Ο ερευνητής