



## Revisión

### Abordaje de la desnutrición en pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática

#### *Malnutrition management of hospitalized patients with diabetes/hyperglycemia and liver cirrhosis*

Pilar Matía-Martín<sup>1</sup>, Víctor González-Sánchez<sup>2</sup>, Rosa Burgos<sup>3</sup>, José Manuel García-Almeida<sup>4</sup>, Samara Palma<sup>5</sup>, Alejandro Sanz-Paris<sup>6,7</sup>, Ana Zugasti<sup>8</sup>, José Joaquín Alfaro-Martínez<sup>9</sup>, Ana Artero Fullana<sup>10</sup>, Alfonso Calañas-Continente<sup>11</sup>, María Jesús Chinchetru<sup>12</sup>, Katherine García Malpartida<sup>13</sup>, Ángela González Díaz-Faes<sup>14</sup>, María Láinez López<sup>15</sup>, Clara Serrano Moreno<sup>16</sup>, Antonio Jesús Martínez Ortega<sup>17</sup>, José Pablo Suárez Llanos<sup>18</sup>, Juana Olivar Roldán<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Alcorcón, Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Soporte Nutricional. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>4</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>5</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>6</sup>Departamento de Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>7</sup>Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) Aragón. Zaragoza. <sup>8</sup>Sección de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. <sup>9</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. <sup>10</sup>Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario General de Valencia. Valencia. <sup>11</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>12</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital San Pedro. La Rioja. <sup>13</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. <sup>14</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>15</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva. <sup>16</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>17</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Complejo Hospitalario Universitario Torrecárdenas. Almería. <sup>18</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. <sup>19</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

## Resumen

### Palabras clave:

Desnutrición.  
Hiperglucemia. Diabetes.  
Cirrosis. Tratamiento  
nutricional.

La cirrosis hepática es una enfermedad progresiva y crónica del hígado, de etiología diversa, que se asocia frecuentemente con intolerancia a la glucosa y en algunos casos concurre con diabetes tipo 2 (DM2). La DM2 se asocia con resultados adversos en pacientes con cirrosis, incluyendo una mayor tasa de ingresos hospitalarios, una mayor prevalencia de carcinoma hepatocelular y un mayor riesgo de mortalidad. La desnutrición es otra complicación frecuente en la cirrosis, cuya prevalencia aumenta con el grado de disfunción hepática, empeorando el pronóstico. El presente artículo describe los resultados del consenso de expertos y las respuestas de los panelistas sobre el manejo nutricional en la práctica clínica habitual de los pacientes con diabetes/hiperglucemia hospitalizados en planta (no críticos) con cirrosis hepática.

## Abstract

### Keywords:

Malnutrition.  
Hyperglycemia. Diabetes.  
Liver cirrhosis. Medical  
nutrition.

Liver cirrhosis is a progressive and chronic disease of the liver, of diverse etiology, which is frequently associated with glucose intolerance and in some cases concurs with type 2 diabetes (DM2). DM2 is associated with adverse outcomes in patients with cirrhosis, including a higher rate of hospitalizations, a higher prevalence of hepatocellular carcinoma, and an increased risk of mortality. Malnutrition is another frequent complication of cirrhosis, the prevalence of which increases with the degree of liver dysfunction, worsening the prognosis. This article describes the results of the expert consensus and the responses of the panelists on the nutritional management in routine clinical practice of patients with diabetes/hyperglycemia hospitalized (non-critically ill) with liver cirrhosis.

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.*

Matía-Martín P, González-Sánchez V, Burgos R, García-Almeida JM, Palma S, Sanz-Paris A, Zugasti A, Alfaro-Martínez JJ, Artero Fullana A, Calañas-Continente A, Chinchetru MJ, García Malpartida K, González Díaz-Faes A, Láinez López M, Serrano Moreno C, Martínez Ortega AJ, Suárez Llanos JP, Olivar Roldán J. Abordaje de la desnutrición en pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática. *Nutr Hosp* 2022;39(N.º Extra. 4):47-54

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04511>

### Correspondencia:

Pilar Matía-Martín. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: pilar.matia@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad progresiva y crónica del hígado que puede tener diversas causas como la obesidad, la esteatosis hepática no alcohólica, el alto consumo de alcohol, las hepatitis B o C, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades colestáticas y la sobrecarga de hierro o cobre (1). Histopatológicamente, la cirrosis se caracteriza por la necrosis extensa de los hepatocitos, la regeneración nodular de los hepatocitos restantes, la destrucción estructural de los lóbulos hepáticos y la formación de pseudolóbulos, que finalmente se convierte en cirrosis (2). En la etapa temprana de la enfermedad los síntomas pueden no ser evidentes debido a la fuerte función compensatoria del hígado, mientras que, en las etapas posteriores, las principales manifestaciones son el deterioro de la función hepática, la hipertensión portal y la afectación de múltiples sistemas. En la etapa avanzada, pueden ocurrir hemorragia digestiva alta, encefalopatía hepática, infección secundaria, ascitis y cáncer (2). Según el grado de descompensación, la tasa de mortalidad al año varía entre el 1 % y el 57 % a lo largo de la evolución de la enfermedad (3) y las complicaciones de la cirrosis son responsables de 1,3 millones de muertes anuales en todo el mundo, situándose como la 14.ª causa de muerte más frecuente a nivel mundial (4).

Más del 80 % de los pacientes con cirrosis manifiesta intolerancia a la glucosa y aproximadamente el 30 % tiene diabetes tipo 2 (DM2) (5,6). La afectación hepática en la DM2 está bien reconocida en forma de enfermedad del hígado graso no alcohólico/enfermedad metabólica del hígado graso (siglas en inglés, NAFLD/MAFLD), que puede ir desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis, con o sin carcinoma hepatocelular (7). La MAFLD se define por la presencia de esteatosis hepática acompañada de cada una de las siguientes características: a) sobrepeso u obesidad; b) DM2; o c) peso normal con evidencia de desregulación metabólica (prediabetes, resistencia a la insulina, inflamación, disminución de la concentración de colesterol-HDL o niveles elevados de triglicéridos) (8). Además de la DM2, la diabetes hepatógena es una entidad clínica recientemente descrita, con mecanismos fisiopatológicos particulares y complicaciones sistémicas. Se puede definir como un estado de alteración del metabolismo de la glucosa causado por una función hepática alterada tras una cirrosis (9). Por lo general, se presenta con hiperinsulinemia, glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c) normales, pero con una respuesta anómala en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (10). A través de diversos mecanismos, la cirrosis hepática contribuye claramente a la disglucemia al interferir con el metabolismo de la insulina-glucosa, mientras que la DM2 predispone a la progresión de la enfermedad hepática y a un mayor riesgo de complicaciones graves, lo que supone que los pacientes con cirrosis compensada y diabetes concomitante puedan tener un riesgo aumentado de episodios de descompensación (11). En particular, la DM2 se asocia con resultados adversos en pacientes con cirrosis, incluyendo una mayor tasa de ingresos hospitalarios, una mayor prevalencia de carcinoma hepatocelular y un mayor riesgo de mortalidad (12).

La desnutrición es otra complicación frecuente en la cirrosis, que se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia hepática, infección, hipertensión portal y estancias hospitalarias prolongadas (13). La prevalencia de desnutrición aumenta dramática y paralelamente con el grado de disfunción hepática, y más del 50 % de los pacientes con cirrosis descompensada presentan desnutrición concomitante (14). Los mecanismos subyacentes a la desnutrición en pacientes con cirrosis son multifactoriales y se asocian con un metabolismo anómalo de los macronutrientes, malabsorción y disminución de la ingesta debida a la anorexia específica de la enfermedad y a saciedad temprana (14-16). La desnutrición en estos pacientes se acompaña con frecuencia de sarcopenia, lo que afecta negativamente al pronóstico (17). En personas mayores con cirrosis puede darse una combinación simultánea de sarcopenia primaria (relacionada con el envejecimiento) y secundaria (relacionada con la cirrosis), lo que se denomina sarcopenia mixta (18).

A continuación, se presentan los resultados del consenso de expertos y las respuestas de los panelistas sobre el manejo nutricional en la práctica clínica habitual de los pacientes con diabetes/hiperglucemia hospitalizados en planta (no críticos) con cirrosis hepática.

## RESULTADOS

### FACTORES DE RIESGO Y CRIBADO DE LA DESNUTRICIÓN

En su práctica asistencial, la media de pacientes con hiperglucemia e insuficiencia hepática atendidos en las últimas dos semanas por los panelistas fue de 3,6 (desviación estándar: 10,8). En la tabla I se muestran las recomendaciones consensuadas por el comité científico sobre los factores de riesgo relacionados con la cirrosis hepática y el cribado de la desnutrición, y las respuestas de los panelistas a cada afirmación. Los expertos recomendaron utilizar una escala de pronóstico en los pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática en riesgo de desnutrición, siendo las más recomendadas la escala de Child-Pugh (19) y la escala MELD (*Model for End stage Liver Disease*) (20). Tanto los expertos como los panelistas pusieron de manifiesto que la obesidad/sobrepeso puede enmascarar la desnutrición en pacientes con cirrosis. Casi la totalidad de los panelistas (90 %) indicaron que, según su experiencia, la diabetes *mellitus* es un factor de mal pronóstico en pacientes con cirrosis hepática. La presencia de sarcopenia debe valorarse mediante dinamometría, idealmente, según los expertos. El 87 % de los panelistas que valoran la presencia de sarcopenia, lo hacen mediante la dinamometría. Los principales síntomas de la cirrosis hepática que pueden incrementar el riesgo de desnutrición por comprometer una ingesta suficiente o por conllevar una absorción deficiente de nutrientes son: saciedad precoz, anorexia, náuseas/vómitos, estreñimiento, alteración de la consciencia y alteración del gusto.

**Tabla I. Comparativa de la atención óptima según las recomendaciones de los expertos y la práctica clínica habitual de los panelistas en cuanto a los factores de riesgo y el cribado de la desnutrición**

<b>FACTORES DE RIESGO Y CRIBADO DE LA DESNUTRICIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIABETES/HIPERGLUCEMIA Y CIRROSIS HEPÁTICA</b>	
<b>Afirmación/Recomendación de los expertos</b>	<b>Respuesta de los panelistas</b>
1. Se recomienda establecer una escala de pronóstico en los pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática en riesgo de desnutrición. Las herramientas para este fin son la escala de Child-Pugh (100 % de elección) y la escala MELD (61 %)	Un 51,1 % indicó que establece una escala de pronóstico de la cirrosis en estos pacientes. El 97,8 % de ellos utiliza la escala de Child-Pugh
2. Es frecuente que el paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática presente desnutrición o riesgo de desnutrición	El 98,9 % de los panelistas estuvo de acuerdo con la afirmación
3. La obesidad/sobrepeso en los pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática puede enmascarar el riesgo de desnutrición	El 96,7 % de los panelistas estuvo de acuerdo con la afirmación
4. La hiperglucemia representa un factor de mal pronóstico evolutivo en los pacientes con cirrosis hepática	El 90,0 % de los panelistas opinó que la diabetes <i>mellitus</i> es un factor de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis hepática
5. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática hospitalizados debe valorarse la presencia de sarcopenia. Las herramientas recomendadas son (por orden de preferencia): - Dinamometría - Bioimpedancia - Ecografía - Tomografía computarizada - DEXA	El 61,1 % de los panelistas afirmó valorar la presencia de sarcopenia en estos pacientes. Las herramientas que utilizan son (de mayor a menor uso): - Dinamometría (87,3 %) - Bioimpedancia (50,9 %) - Ecografía (30,9 %) - DEXA (3,6 %) - Tomografía computarizada (1,8 %)
6. Los pacientes que ingresan con cirrosis hepática son pacientes de elevado riesgo de desnutrición provocado por: - Disminución de la ingesta - Ayuno intermitente (por sangrado digestivo, alteración de la consciencia, procedimientos médicos) - Factores externos (infección, respuesta inflamatoria sistémica, consumo de alcohol...) - Alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas - Mala digestión/malabsorción - Aumento de los requerimientos	Según los panelistas, los factores más relevantes asociados a la cirrosis hepática que provocan riesgo de desnutrición son (por orden de importancia): - Factores externos (infección, respuesta inflamatoria sistémica, consumo de alcohol...) - Disminución de la ingesta - Ayuno intermitente (por sangrado digestivo, alteración de la consciencia, procedimientos médicos) - Aumento de los requerimientos - Mala digestión/malabsorción - Alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas
7. Los síntomas de la cirrosis hepática que pueden incrementar el riesgo de desnutrición por comprometer una ingesta suficiente o por conllevar una absorción de nutrientes deficiente son: - Anorexia - Saciedad precoz - Náuseas/vómitos - Estreñimiento - Alteración de la consciencia - Alteración del gusto	Los síntomas de la cirrosis hepática que pueden incrementar el riesgo de desnutrición por comprometer una ingesta suficiente o por conllevar una absorción de nutrientes deficiente son (por orden de importancia): - Anorexia - Alteración de la consciencia - Náuseas/vómitos - Saciedad precoz - Alteración del gusto - Estreñimiento
8. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática hospitalizados, se recomienda utilizar una herramienta de cribado de la desnutrición. Las herramientas más recomendables son MUST y NRS-2002	El 86,7 % de los panelistas afirmó utilizar una herramienta de cribado de la desnutrición en estos pacientes. El 66,7 % utiliza MUST y el 34,6 % utiliza NRS-2002

DEXA: absorciometría dual de energía de rayos X; MELD: del inglés, Model for End stage Liver Disease; MUST: del inglés, Malnutrition Universal Screening Tool; NRS-2002: del inglés, Nutritional Risk Screening 2002.

## REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA Y NUTRIENTES

Los expertos recomendaron calcular los requerimientos nutricionales de los pacientes utilizando el peso seco en casos de descompensación edematoascítica (tras paracentesis evacuadora) o aplicando un factor de corrección en función de la gravedad (Tabla II). Los requerimientos calóricos, según la práctica clínica de los panelistas, coincidieron en general con los recomendados por los expertos, en pacientes con y sin obesidad. Los panelistas mostraron cierta variabilidad en la elección de los requerimientos proteicos en pacientes con obesidad. El 77 % de los panelistas aporta aminoácidos ramificados a algunos pacientes que no llegan a tolerar la cantidad prescrita de proteínas, tal y como recomendaron los expertos, así como valoran retrasar el aporte proteico en caso de encefalopatía hepática con cifras elevadas de amonio. No hubo consenso entre los expertos en el objetivo glucémico en ayunas, mientras que la opinión predominante entre los panelistas fue el rango entre 80 y 140 mg/dl. Los expertos y los panelistas coincidieron en la importancia de establecer desde el ingreso una dieta específica para el paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, y en la inclusión de vitaminas y elementos traza como el zinc, junto con un aporte adecuado de proteínas de alto valor biológico y carbohidratos de bajo índice glucémico.

## PLAN DE CUIDADO NUTRICIONAL (ORAL Y POR SONDA)

Los expertos recomendaron establecer una dieta específica para el paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática desde el momento del ingreso, aplicando el fraccionamiento de ingestas y la adaptación de la proporción de fibra según los síntomas gastrointestinales (Tabla III). El 74 % de los panelistas informó de que siempre aplicaba esta medida, dándole la mayor importancia al enriquecimiento calórico y proteico. Hubo coincidencia entre los expertos y los panelistas sobre la idoneidad de la suplementación oral específica para diabetes en estos pacientes, recomendando las fórmulas poliméricas, hipercalóricas e hiperproteicas ESPECÍFICAS PARA DIABETES, para obtener un control glucémico adecuado. La nutrición enteral por sonda nasogástrica debe iniciarse si con la dieta y los suplementos nutricionales orales no se alcanzan los requerimientos calculados, independientemente de la presencia de varices esofágicas.

## DISCUSIÓN

La estrecha conexión entre la cirrosis y la desnutrición indica que es fundamental evaluar el estado nutricional y establecer una intervención adecuada para minimizar la morbilidad y la mortalidad.

**Tabla II. Comparativa de la atención óptima según las recomendaciones de los expertos y la práctica clínica habitual de los panelistas en relación con los requerimientos energéticos y nutricionales**

REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA Y NUTRIENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIABETES/ HIPERGLUCEMIA Y CIRROSIS HEPÁTICA	
Afirmación/Recomendación de los expertos	Respuesta de los panelistas
<p>9. Para calcular los requerimientos nutricionales en pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática debe utilizarse el peso seco en caso de descompensación edematoascítica (tras paracentesis evacuadora) o con la aproximación siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 % si ascitis leve</li> <li>- 5 % si edemas maleolares</li> <li>- 10 % si ascitis moderada</li> <li>- 10 % si edemas hasta rodilla</li> <li>- 15 % si ascitis grave</li> <li>- 15 % si anasarca</li> </ul>	<p>El 32,2 % de los panelistas informó que utilizaba el peso seco en caso de descompensación edematoascítica (tras paracentesis evacuadora) en todos los pacientes; el 40,0 % solo lo hacía en algunos pacientes. El 12,2 % de los panelistas informó que aplicaba la corrección por gravedad en todos los pacientes; el 38,9 % solo lo hacía en algunos pacientes</p>
<p>10. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, SIN OBESIDAD (IMC &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>), los requerimientos calóricos son de al menos 30-35 kcal/kg peso real (o seco si descompensación hidrópica)/día</p>	<p>El 78,9 % de los panelistas opinó que los requerimientos calóricos en estos pacientes se sitúan entre 25 y 35 kcal/kg peso real (o seco si descompensación hidrópica)/día; el 17,8 % se decantó por más de 30 kcal/kg peso real (o seco si descompensación hidrópica)/día</p>

(Continúa en página siguiente)

**Tabla II (Cont.).** Comparativa de la atención óptima según las recomendaciones de los expertos y la práctica clínica habitual de los panelistas en relación con los requerimientos energéticos y nutricionales

<b>REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA Y NUTRIENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIABETES/HIPERGLUCEMIA Y CIRROSIS HEPÁTICA</b>	
<b>Afirmación/Recomendación de los expertos</b>	<b>Respuesta de los panelistas</b>
<p>11. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, CON OBESIDAD (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>), los requerimientos calóricos podrían ser ajustados de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10-14 kcal/kg de peso real (o seco si descompensación hidrópica)/día, si IMC 30-50 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- 22-25 kcal/kg peso ideal /día, si IMC &gt; 50 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- 60-70 % requerimientos calóricos calculados mediante la fórmula de Mifflin-St Jeor</li> </ul>	<p>Según los panelistas, los requerimientos calóricos diarios en estos pacientes son (por orden de elección):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22-25 kcal/kg peso ideal /día, si IMC &gt; 50 kg/m<sup>2</sup> (73,3 %)</li> <li>- 60-70 % requerimientos calóricos calculados mediante la fórmula de Mifflin-St. Jeor (22,2 %)</li> <li>- 10-14 kcal/kg de peso real (o seco si descompensación hidrópica)/ día, si IMC 30-50 kg/m<sup>2</sup> (16,7 %)</li> </ul>
<p>12. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, SIN OBESIDAD, e independientemente de la existencia de encefalopatía, los requerimientos proteicos son de 1,2-1,5 g de proteína/kg peso real (o seco si descompensación hidrópica)/día</p>	<p>El 85,6 % de los panelistas opinó que el objetivo es de 1,2-1,5 g de proteína/kg de peso real/día; el 8,9 % se decantó por más de 1,5 g de proteína/kg de peso real/día</p>
<p>13. En pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, CON OBESIDAD, independientemente de la existencia de encefalopatía, los requerimientos proteicos pueden ajustarse de la siguiente forma: 1,7 g/kg de peso ideal/día en IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>; 1,8-1,9 g/kg de peso ideal y día en IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup>. NO SE ALCANZÓ EL CONSENSO</p>	<p>En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática CON obesidad, y SIN encefalopatía, el 64,4 % de los panelistas estableció los requerimientos proteicos en 1,2-1,5 g/kg de peso ideal y día, y el 18,9 % optó por 1,7 g/kg de peso ideal/día en IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>; 1,8-1,9 g/kg de peso ideal y día en IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></p>
<p>14. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática hospitalizados que no llegan a tolerar la cantidad prescrita de proteínas pueden aportarse aminoácidos ramificados (0,25 g/kg/día)</p>	<p>El 76,7 % de los panelistas aplica esta medida solo en algunos pacientes; el 3,3 % de ellos la aplica en todos los pacientes</p>
<p>15. En pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática hospitalizados con enfermedad aguda grave y encefalopatía hepática con cifras muy elevadas de amonio, que están en riesgo de edema cerebral, el tratamiento nutricional con proteínas puede retrasarse 24-48 horas hasta que la hiperamonemia esté controlada</p>	<p>El 42,2 % de los panelistas aplica esta medida en algunos pacientes; el 35,6 % de ellos la aplica en todos los pacientes</p>
<p>16. El objetivo de control glucémico en ayunas pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática es &lt; 140 mg/dl. NO SE ALCANZÓ EL CONSENSO</p>	<p>El objetivo glucémico en ayunas más seleccionado por los panelistas fue 80-140 mg/dl (62,2 %), seguido de menos de 180 mg/dl (30,0 %)</p>
<p>17. Se recomienda el aporte de los siguientes nutrientes específicos a pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteínas de alto valor biológico (caseína, lactosuero, soja)</li> <li>- Ácidos grasos monoinsaturados</li> <li>- Carbohidratos de bajo índice glucémico y absorción lenta (maltodextrinas)</li> <li>- Líquidos</li> <li>- Vitaminas y oligoelementos (calcio, vitamina D)</li> <li>- Cantidad de grasas</li> <li>- Cantidad de fibra y tipo (FOS)</li> <li>- Ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias (EPA, DHA)</li> <li>- Elementos traza (Zn)</li> <li>- Aminoácidos específicos o sus metabolitos (hidroximetilbutirato) (NO CONSENSO)</li> <li>- Aminoácidos ramificados (NO CONSENSO)</li> </ul>	<p>Los nutrientes considerados más importantes en la dieta de un paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática son (por orden de importancia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteínas de alto valor biológico (caseína, lactosuero, soja)</li> <li>- Carbohidratos de bajo índice glucémico y absorción lenta</li> <li>- Aminoácidos específicos o sus metabolitos (HMB)</li> <li>- Ácidos grasos monoinsaturados</li> <li>- Ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias (EPA, DHA)-</li> <li>- Líquidos</li> <li>- Proporción ajustada de grasas</li> <li>- Cantidad de fibra y tipo (FOS)</li> <li>- Vitaminas y oligoelementos</li> </ul>

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; FOS: fructooligosacáridos; HMB: hidroximetilbutirato.

**Tabla III.** Comparativa de los cuidados óptimos según las recomendaciones de los expertos y la práctica clínica habitual de los panelistas respecto al plan de cuidados nutricionales

<b>PLAN DE CUIDADO NUTRICIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIABETES/HIPERGLUCEMIA Y CIRROSIS HEPÁTICA</b>	
<b>Afirmación/Recomendación de los expertos</b>	<b>Respuesta de los panelistas</b>
<p>16. Se recomienda desde el ingreso del paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática una dieta específica, con las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fraccionamiento de ingestas (incluida recena)</li> <li>- Preparados de fácil ingesta (adaptación de texturas)</li> <li>- Dieta enriquecida</li> <li>- Adaptada en fibra, si hay síntomas gastrointestinales</li> <li>- Saborización de las comidas</li> <li>- Restricción de líquidos</li> <li>- Restricción de proteínas (NO CONSENSO)</li> <li>- Restricción de sodio (NO CONSENSO)</li> </ul>	<p>El 74,5 % de los panelistas establece siempre una dieta específica para diabetes desde el ingreso, mientras que 22,2 % solo lo hace en algunos pacientes seleccionados.</p> <p>Aquellos que establecen una dieta específica consideraron que las características más importantes son (por orden de importancia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enriquecimiento proteico y calórico</li> <li>- Fraccionamiento de ingestas</li> <li>- Preparados de fácil ingesta</li> <li>- Restricción de líquidos y sodio</li> <li>- Adaptada en fibra, si hay síntomas gastrointestinales</li> <li>- Saborización de las comidas</li> <li>- Adaptación de texturas</li> <li>- Restricción de proteínas</li> </ul>
<p>17. De forma genérica, para pacientes con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática, la composición de la SNO será polimérica, hipercalórica e hiperproteica específica para diabetes. Estas fórmulas consiguen un mejor control glucémico que las fórmulas poliméricas, hipercalóricas e hiperproteicas estándar</p>	<p>Los panelistas dieron la mayor puntuación para la elección del SNO a la fórmula polimérica, hipercalórica e hiperproteica específica para diabetes.</p> <p>Los panelistas opinaron que esta fórmula es la que consigue mejor control glucémico y menor variabilidad glucémica</p>
<p>18. Se iniciará nutrición enteral por sonda nasogástrica si con la dieta y los SNO no se alcanzan los requerimientos calculados, independientemente de la presencia de varices esofágicas</p>	<p>El 75,6 % de los panelistas inicia la nutrición enteral por sonda nasogástrica cuando no se cubre el 60 % de los requerimientos nutricionales con dieta + SNO; el 13,3 % lo hace cuando no se cubre el 80 % de los requerimientos</p>
<p>19. Se recomienda que las fórmulas para nutrición enteral por sonda cumplan las mismas características que las fórmulas de nutrición enteral oral</p>	<p>El 52,2 % de los panelistas indicó que las fórmulas para la nutrición enteral por sonda para el paciente con diabetes/hiperglucemia y cirrosis hepática deben cumplir las mismas características que las fórmulas de nutrición enteral oral; el 47,8 % de ellos utiliza fórmulas específicas para este tipo de administración (por sonda)</p>

SNO: suplemento nutricional oral.

Se ha demostrado que el cribado y el abordaje nutricional tempranos reducen el riesgo de complicaciones (21,22), por lo que es muy importante identificar la desnutrición y otras posibles comorbilidades. Aunque existe una herramienta específica para el cribado nutricional en pacientes con enfermedad hepática, la puntuación *Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool* (RFH-NPT) (23), tanto el grupo de expertos como los panelistas prefirieron otras herramientas más generales, como la *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) (24) o el *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002) (25). Los pacientes con cirrosis hepática también deben someterse a una caracterización según la puntuación de Child-Pugh (que evalúa el pronóstico de la enfermedad hepática crónica, específicamente la cirrosis) (19) o de la escala MELD (del inglés, *Model for End-Stage Liver Disease*) (que evalúa la gravedad de la enfermedad hepática) (20).

El hígado juega un papel esencial en el metabolismo de las proteínas, incluyendo la síntesis de la mayoría de las proteínas séricas y el procesamiento de aminoácidos (26). La disfunción hepática como resultado de la cirrosis facilita un estado carencial de proteínas causado por vías convergentes. Por un lado, los pacientes cirróticos a menudo sufren una disminución de la ingesta oral. Factores como la saciedad temprana debido a la ascitis, las dietas restringidas en sal y proteínas, y las náuseas y los vómitos pueden contribuir a la disminución de la ingesta (17,27), factores reconocidos tanto por los expertos como por los panelistas de este estudio. Además de ingerir menos alimentos, los pacientes cirróticos pierden la capacidad de mantener el equilibrio homeostático adecuado del metabolismo de las proteínas (15). Por otro lado, las alteraciones del metabolismo de otros macronutrientes, en particular la malabsorción de

grasas y las anomalías en el almacenamiento de glucógeno, la resistencia a la insulina y el aumento de la actividad adrenérgica conducen a una mayor gluconeogénesis impulsada por los aminoácidos originados de una mayor descomposición y catabolismo de proteínas (23). Todo ello provoca que, en la población con cirrosis, la desnutrición se acompañe frecuentemente con la pérdida de masa y/o fuerza del músculo esquelético (sarcopenia) (28).

Las dos herramientas para valorar la sarcopenia más recomendadas por los expertos y utilizadas por los panelistas fueron la dinamometría para medir la fuerza de agarre y la bioimpedancia para determinar la composición corporal. Aunque la función contráctil del músculo esquelético no es una medida directa de la masa muscular, se ha utilizado como medida de la sarcopenia (29). La fuerza de agarre manual es un método simple, económico y efectivo para detectar desnutrición en pacientes cirróticos, pudiendo predecir la incidencia de complicaciones mayores y mortalidad (30-32). El análisis de bioimpedancia (BIA) permite la cuantificación de la masa no grasa de las extremidades, con un bajo coste y facilidad de uso, y ha demostrado su utilidad como factor pronóstico de supervivencia (33). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta técnica puede ofrecer resultados erróneos cuando el estado de hidratación no es óptimo. Algo similar sucede con la DEXA. La ecografía en este sentido sería muy prometedora, pero no se dispone de puntos de corte para definir la baja masa muscular.

La pérdida muscular en la cirrosis es, por tanto, multifactorial, y es necesaria una combinación de intervenciones nutricionales, físicas y farmacológicas para revertir la sarcopenia en estos pacientes. Aunque la ingesta reducida de alimentos por sí sola no explica la pérdida de masa muscular en la cirrosis, una dieta rica en calorías y proteínas puede ayudar a mantener el equilibrio de nitrógeno (29). Para calcular los requerimientos nutricionales en pacientes con retención hídrica, se debe tener en cuenta el peso seco del paciente, comúnmente estimado tras la paracentesis, o restando un porcentaje del peso basado en la gravedad de la ascitis (leve 5 %; moderada 10 %; grave 15 %), con un 5 %-15 % adicional restado si hay edema bilateral del pie (14). Esta aproximación no siempre la aplican los panelistas en su práctica clínica.

Las guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) sobre nutrición en la enfermedad hepática crónica recomiendan una ingesta de proteínas de 1,2 a 1,5 g/kg/día y una ingesta de energía de al menos 35 kcal/kg en pacientes no obesos (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) (14). Muchos de los panelistas optaron por un aporte calórico menor. En pacientes obesos, la estimación de los requerimientos proteicos y calóricos es más compleja, debido a la escasez de investigación en esta población. Aunque los expertos no llegaron a un consenso respecto a los objetivos glucémicos, se ha propuesto que, en pacientes tratados con insulina con alteración moderada/grave de la función hepática, dichos objetivos deben ajustarse para mantener unos valores preprandiales entre 100 y 200 mg/dl (34). Las discrepancias pueden

venir dadas por la necesidad de individualización del objetivo glucémico en cada paciente concreto en función de su grado de insuficiencia hepática, el ámbito clínico, la medicación que recibe, etc. Lo que sí es una recomendación más establecida es que debe evitar el ayuno de más de 6 horas con comidas pequeñas y frecuentes, especialmente un refrigerio nocturno que contenga 50 g de carbohidratos complejos o aminoácidos ramificados para disminuir la oxidación de lípidos y mejorar el balance de nitrógeno (35-37).

Los pacientes con cirrosis tanto alcohólica como no alcohólica son propensos a tener déficit de vitaminas hidrosolubles, en particular de tiamina (B1), piridoxina (B6), folato (B9) y cobalamina (B12), como resultado de la disminución del almacenamiento hepático (38). Por ello, los expertos consideraron conveniente incluir vitaminas como parte de los nutrientes específicos que se deben aportar a estos pacientes. Las concentraciones tisulares de zinc también se reducen en pacientes con cirrosis, y el zinc se ha implicado en la patogenia de la encefalopatía hepática (39). El zinc es un cofactor esencial de la enzima ornitina transcarbamilasa, que interviene en la conversión de amoníaco en urea y promueve la glutamina sintetasa para el metabolismo del amoníaco en glutamina en el músculo esquelético. Se ha visto que la suplementación con zinc puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud al disminuir el amoníaco sérico (40,41), y es uno de los elementos traza que recomendaron los expertos y que declararon utilizar los panelistas. Por otro lado, la restricción de sodio es importante para reducir la retención de líquidos que puede contribuir a la exacerbación de la ascitis. Sin embargo, una restricción excesiva de sal también puede ser contraproducente, al disminuir el sabor de los alimentos (42). De hecho, los estudios muestran que los pacientes con un consumo más liberal de sal tuvieron resultados más favorables, incluyendo mayores niveles de albúmina, una estancia hospitalaria más corta y una menor frecuencia de paracentesis de gran volumen (42). No obstante, las dietas de los pacientes cirróticos deben procurar contener la cantidad mínima de sal necesaria para que las comidas sean atractivas sin aumentar el riesgo de ascitis.

En conclusión, la disfunción hepática como resultado de la cirrosis puede generar anomalías nutricionales que aumentan significativamente el riesgo de mortalidad en los pacientes. Por lo tanto, además del manejo médico, los pacientes con cirrosis requieren un manejo nutricional integral para corregir los trastornos metabólicos y optimizar sus resultados. La ingesta de proteínas debe aumentarse hasta 1,2-1,5 g/kg de peso corporal/día para evitar la sarcopenia, pero también pueden ser necesarios los suplementos nutricionales orales en algunos pacientes. En el caso de pacientes con diabetes/hiperglucemia concomitante es fundamental que los hepatólogos tengan los conocimientos básicos en el manejo de la diabetes, e igualmente los diabetólogos deben tener las competencias básicas en la detección temprana y el manejo de la enfermedad hepática. Es conveniente que los pacientes con estadios avanzados de disfunción hepática sean tratados por un equipo multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet* 2021;398:1359-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
2. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022
3. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245-66. DOI: 10.1016/S2468-125e3(19)30349-8
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
5. García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009;15:280-8. DOI: 10.3748/wjg.15.280
6. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavalle-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Ann Hepatol* 2012;11:240-8
7. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016;16:e132-41. DOI: 10.18295/squmj.2016.16.02.002
8. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
9. Nath P, Anand AC. Hepatogenous Diabetes: A Primer. *J Clin Exp Hepatol* 2021;11:603-15. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.04.012
10. Nishida T. Diagnosis and Clinical Implications of Diabetes in Liver Cirrhosis: A Focus on the Oral Glucose Tolerance Test. *J Endocr Soc* 2017;1:886-96. DOI: 10.1210/je.2017-00183
11. Liu T-L, Trogdon J, Weinberger M, Fried B, Barritt AS 4th. Diabetes Is Associated with Clinical Decompensation Events in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3335-45. DOI: 10.1007/s10620-016-4261-8
12. Ahn SB, Powell EE, Russell A, Hartel G, Irvine KM, Moser C, et al. Type 2 Diabetes: A Risk Factor for Hospital Readmissions and Mortality in Australian Patients With Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2020;4:1279-92. DOI: 10.1002/hep4.1536
13. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1044-57. DOI: 10.1002/hep.29003
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024
15. Juakiem W, Torres DM, Harrison SA. Nutrition in cirrhosis and chronic liver disease. *Clin Liver Dis* 2014;18:179-90. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.004
16. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2012;10:117-25. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.016
17. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Montano-Loza AJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol* 2019;54:845-59. DOI: 10.1007/s00535-019-01605-6
18. Lai JC, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarthy S, et al. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1611-44. DOI: 10.1002/hep.32049
19. Yang L, Sun R, Wei N, Chen H. Systematic review and meta-analysis of risk scores in prediction for the clinical outcomes in patients with acute variceal bleeding. *Ann Med* 2021;53:1806-15. DOI: 10.1080/07853890.2021.1990394
20. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clin Liver Dis* 2011;15:685-98. DOI: 10.1016/j.cld.2011.08.009
21. Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Late Evening Snack with Branched-Chain Amino Acids Supplementation Improves Survival in Patients with Cirrhosis. *J Clin Med* 2020;9. DOI: 10.3390/jcm9041013
22. Singh Tejvath A, Mathur A, Nathiya D, Singh P, Raj P, Suman S, et al. Impact of Branched Chain Amino Acid on Muscle Mass, Muscle Strength, Physical Performance, Combined Survival, and Maintenance of Liver Function Changes in Laboratory and Prognostic Markers on Sarcopenic Patients With Liver Cirrhosis (BCAAS Study): A Rand. *Front Nutr* 2021;8:715795. DOI: 10.3389/fnut.2021.715795
23. Calmet F, Martin P, Pearlman M. Nutrition in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2019;15:248-54.
24. Elia M. The MUST report: nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility 2003. Available from: <https://www.bapen.org.uk/pdfs/must/must-report.pdf> (accessed February 4, 2021).
25. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
26. Eghtesad S, Poustchi H, Malekzadeh R. Malnutrition in liver cirrhosis: the influence of protein and sodium. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:65-75
27. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P, Villanova N, Zoli M, De Feo P. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2136-41. DOI: 10.1210/jc.2003-031771
28. Dasarthy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016;65:1232-44. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040
29. Topan M-M, Sporea I, Dănilă M, Popescu A, Ghiuchici A-M, Lupuşoru R, et al. Comparison of Different Nutritional Assessment Tools in Detecting Malnutrition and Sarcopenia among Cirrhotic Patients. *Diagnostics* 2022;12. DOI: 10.3390/diagnostics12040893
30. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21:113-7. DOI: 10.1016/j.nut.2004.02.002
31. Tandon P, Tangri N, Thomas L, Zenith L, Shaikh T, Carbonneau M, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1759-67. DOI: 10.1038/ajg.2016.303
32. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou L-Q, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation* 2016;100:1692-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000001232
33. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Nishimura T, Iijima H, Nishiguchi S. Clinical utility of bioimpedance analysis in liver cirrhosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:409-16. DOI: 10.1002/jhbp.455
34. Boursier J, Anty R, Carette C, Cariou B, Castera L, Caussy C, et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. *Diabetes Metab* 2021;47:101272. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101272
35. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kato A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology* 2013;58:325-36. DOI: 10.1002/hep.26370
36. Espina S, Gonzalez-Irazabal Y, Sanz-Paris A, Lopez-Yus M, Garcia-Sobreviela MP, Del Moral-Bergos R, et al. Amino Acid Profile in Malnourished Patients with Liver Cirrhosis and Its Modification with Oral Nutritional Supplements: Implications on Minimal Hepatic Encephalopathy. *Nutrients* 2021;13. DOI: 10.3390/nu13113764
37. Hou W, Lv Z, Yang J, Wu J, Wang Z-Y, Meng Q-H. Long-Term Carbohydrate-Containing Late-Evening Snack Significantly Improves the Ratio of Branched Chain Amino Acids to Aromatic Amino Acids in Adults with Liver Cirrhosis due to Hepatitis B. *Biomed Res Int* 2021;2021:1074565. DOI: 10.1155/2021/1074565
38. Bêmeur C, Butterworth RF. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:141-50. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.008
39. Mousa N, Abdel-Razik A, Zaher A, Hamed M, Shiha G, Effat N, et al. The role of antioxidants and zinc in minimal hepatic encephalopathy: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:684-91. DOI: 10.1177/1756283X16645049
40. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr Res* 2020;74:1-9. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.11.009
41. Janyajirawong R, Vilaichone R-K, Sethasine S. Efficacy of Zinc Supplement in Minimal hepatic Encephalopathy: A prospective, Randomized Controlled Study (Zinc-MHE Trial). *Asian Pacific J Cancer Prev* 2021;22:2879-87. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.9.2879
42. Haberl J, Zollner G, Fickert P, Stadlbauer V. To salt or not to salt?-That is the question in cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:1148-59. DOI: 10.1111/liv.13750