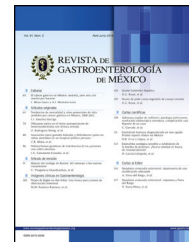




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto de una dieta rica en proteínas y alta en fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada sobre el estado nutricional de pacientes con cirrosis



A. Ruiz-Margáin, R.U. Macías-Rodríguez, S.L. Ríos-Torres, B.M. Román-Calleja, O. Méndez-Guerrero, P. Rodríguez-Córdova y A. Torre*

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 25 de septiembre de 2016; aceptado el 2 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 11 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Aminoácidos;
Dieta;
Cirrosis hepática;
Composición corporal;
Suplementación

Resumen

Introducción y objetivos: Los beneficios potenciales de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en la cirrosis se extienden más allá de solo la mejora del estado nutricional. Sus efectos incluyen la mejora de la tolerancia a la glucosa, estrés oxidativo y los marcadores inflamatorios, como se ha mostrado en varios estudios. Un abordaje nutricional dual de una dieta alta en proteína y fibra más AACR en la cirrosis podría tener beneficios adicionales, comparado con los AACR por sí solos. Tal abordaje no se ha explorado, y por lo tanto el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la combinación de una dieta alta en proteína y fibra con la suplementación de AACR durante un periodo de 6 meses sobre el estado nutricional de los pacientes con cirrosis, así como su seguridad y tolerabilidad en dichos pacientes.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado abierto. Los pacientes se aleatorizaron en uno de 2 grupos: el grupo de intervención con dieta de AACR + APAF: una dieta alta en proteína y fibra con 1.2 g/kg de proteína y 30 g de fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada orales 110 g diarios y el grupo de control con dieta APAF: una dieta alta en proteína y fibra con 1.2 g/kg de proteína y 30 g de fibra. Las diferencias entre los grupos de tratamiento se compararon utilizando la prueba «t» no pareada, y las diferencias al final del tratamiento se compararon utilizando la prueba «t» pareada.

Resultados: Se incluyó un total de 72 pacientes, 37 en el grupo de intervención y 35 en el grupo de control. Al final del periodo de estudio no se mostró un incremento significativo en los niveles de amonio y glucosa en ambos grupos, reflejando la seguridad del suplemento con AACR. Aún más, se evaluó la masa muscular y la grasa por medio de la medición del espesor del pliegue cutáneo del tríceps y de la circunferencia muscular en la parte media del brazo. En el grupo

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Sección XVI, 14080 Tlalpan, Ciudad de México, México. Teléfono: +525554870900 ext. 2711.

Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.02.005>

0375-0906/© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

con AACR hubo un incremento en masa muscular y una disminución en masa grasa, pero no en el grupo de control. Después de la intervención, no hubo cambios significativos en los resultados de puntajes en el puntaje psicométrico de encefalopatía hepática o en la frecuencia crítica de fusión en cualquiera de los grupos, y no se observaron episodios de encefalopatía hepática durante el periodo de tratamiento.

Conclusión: La suplementación con AACR más una dieta alta en proteína y fibra es una intervención segura en los pacientes con cirrosis. Ayuda al incremento de la masa muscular y no eleva los niveles de amonio o de glucosa, y tampoco se asocia con el desarrollo de encefalopatía hepática.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Amino acids;
Diet;
Cirrhosis of the liver;
Body composition;
Supplementation

Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis

Abstract

Introduction and objectives: The potential benefits of branched-chain amino acids (BCAAs) in cirrhosis extend beyond just the improvement of nutritional status. Their effects include improvement of glucose tolerance, oxidative stress, and inflammatory markers, as has been shown in several studies. A dual nutritional approach of a high-protein, high-fiber diet plus BCAAs in cirrhosis could have additional benefits, compared with BCAAs alone. Such an approach has not been explored and therefore the aim of the present study was to evaluate the effect of a combination of a high-protein, high-fiber diet plus BCAA supplementation over a 6-month period of time on the nutritional status of patients with cirrhosis, as well as its safety and tolerability for those same patients.

Methods: An open, randomized clinical trial was conducted. Patients were randomized to one of two groups: the BCAAs + HPHF diet intervention group: a high-protein, high-fiber diet with 1.2 g/kg protein and 30 g of fiber plus supplementation with oral branched-chain amino acids 110 g daily and the HPHF diet control group: a high-protein, high-fiber diet with 1.2 g/kg protein and 30 g of fiber. The differences between the treatment groups were compared using the unpaired T test and the differences at the end of treatment were compared using the paired T test.

Results: A total of 72 patients were included, 37 in the intervention group and 35 in the control group. At the end of the study period, ammonia and glucose levels showed no significant increase in either group, reflecting the safety of the BCAA supplement. Furthermore, muscle and fat mass were evaluated through triceps skinfold thickness and mid-arm muscle circumference measurements. There was an increase in muscle mass and a decrease in fat mass in the BCAA group, but not in the control group. After the intervention, there were no significant changes in the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score or the Critical Flicker Frequency score results in either group, and no episodes of hepatic encephalopathy were observed during the treatment period.

Conclusion: Supplementation with branched-chain amino acids plus a high-fiber, high-protein diet is a safe intervention in patients with cirrhosis. It helps increase muscle mass and does not raise the levels of ammonia or glucose, nor is it associated with the development of hepatic encephalopathy.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La desnutrición tiene una alta prevalencia en los pacientes con cirrosis y se observa hasta en un 40-90% de esta población¹. La relevancia de esta complicación es el impacto sobre el pronóstico general y otras complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía hepática, la ascitis y la

hipertensión portal^{2,3}. Se han empleado diferentes abordajes terapéuticos para mejorar el estado nutricional en la cirrosis, incluyendo dietas altas en proteína y fibra, la suplementación con micronutrientes, como vitaminas y minerales, y el ejercicio⁴⁻⁸. Un abordaje nutricional óptimo en la cirrosis incluye la ingesta energética suficiente para sobrepasar los requerimientos diarios y superar el estado

catabólico, y la ingesta de proteína de alta calidad y de micronutrientes^{8,9}.

En esta población el suministro de aminoácidos al músculo es deficiente por varios mecanismos, y a la fecha, únicamente los aminoácidos de cadena ramificada (AACR), ya sean juntos o como componentes individuales, se han probado efectivos como un suplemento nutricional en la cirrosis¹⁰⁻¹³. Los 3 AACR principales son la leucina, la isoleucina y la valina, y se han empleado en diferentes ensayos clínicos en cirrosis, mostrando una mejoría en el estado nutricional, encefalopatía hepática, estado general y en la calidad de vida, aun en los pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular¹⁴⁻¹⁷.

Los beneficios potenciales de los AACR en la cirrosis van más allá de la mera mejoría del estado nutricional. Sus efectos incluyen la mejora de la tolerancia a la glucosa, del estrés oxidativo y de los marcadores inflamatorios, como se ha mostrado en varios estudios en animales. Entre los efectos secundarios teóricos que se han descrito está el incremento del amonio en la sangre, las náuseas y los vómitos^{18,19}.

Por otra parte, la ingesta de fibra provee al paciente de beneficios múltiples, funcionando como prebiótico, promoviendo así el crecimiento de bacterias benéficas, limitando el crecimiento de bacterias dañinas y su producción de metabolitos perjudiciales, e incrementando el tránsito intestinal, lo que puede ser útil en los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática¹⁹⁻²¹.

Parece que un abordaje nutricional dual de una dieta alta en proteína y fibra más AACR podría proveer de beneficios adicionales a los pacientes con cirrosis, comparado con los AACR por sí solos. Este abordaje no se ha explorado adecuadamente, y por lo tanto el objetivo de este estudio fue el de observar el efecto de la combinación de una dieta alta en proteína y fibra con la suplementación con AACR durante un periodo de 6 meses sobre el estado nutricional de los pacientes con cirrosis, así como su seguridad y tolerabilidad en dichos pacientes.

Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado abierto en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. El estudio se diseñó y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por nuestro Comité de Ética institucional (Ref. 584).

Grupos de estudio

Los pacientes fueron aleatorizados en uno de 2 grupos, en una proporción de 1:1, utilizando una aleatorización simple:

- El grupo de intervención con dieta alta en proteína y fibra (APAF) + AACR: dieta APAF con 1.2 g/kg de proteína y 30 g de fibra más la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada.
- El grupo de control con dieta APAF: dieta alta en proteína y fibra con 1.2 g/kg de proteína y 30 g de fibra.

El suplemento de AACR se proporcionó en sobres individuales de 110 g. El contenido del suplemento de AACR

era 3.38 g de L-leucina, 2.75 gramos de L-isoleucina y 2.5 g de L-valina por 100 g, dando un total de 500 Kcal (Enterex Hepatic, Victus Inc.). Los pacientes asignados al grupo de intervención recibieron 30 sobres cada mes para el consumo diario de 110 g.

Criterio de selección

Criterio de inclusión

Incluimos pacientes de ambos sexos, desde los 18 a los 65 años de edad, con un diagnóstico establecido de cirrosis basado en biopsia y/o parámetros bioquímicos y radiológicos, con clasificación de Child-Pugh de grados A y B.

Criterio de exclusión

Excluimos a pacientes con alcoholismo activo en los últimos 6 meses, a pacientes que habían consumido cualquier tipo de suplemento nutricional en los últimos 6 meses, a pacientes descompensados y/u hospitalizados, a pacientes con carcinoma hepatocelular, a pacientes con derivación portosistémica intrahepática transyugular y a pacientes con enfermedad de la tiroides no controlada.

Criterio de eliminación

Eliminamos a los pacientes con adherencia pobre a la dieta base (< 80%) o que no se presentaron a las consultas de seguimiento y a los pacientes con información incompleta.

Evaluación y seguimiento

Los pacientes que cumplieron con el criterio de selección y que firmaron las declaraciones de consentimiento informado fueron aleatorizados en los grupos de estudio, y en seguida se les dio instrucciones sobre la dieta estandarizada a seguir de 1.2 g/kg de proteína, 30 g de fibra y 60% de hidratos de carbono durante 2 semanas. Se evaluó la adherencia a la dieta estandarizada a las 2 semanas y los pacientes que tuvieron una adherencia pobre fueron eliminados antes de comenzar el estudio.

Después de las 2 semanas de la dieta estandarizada los pacientes en ambos grupos recibieron la dieta individualizada descrita arriba. Los pacientes aleatorizados al grupo de intervención recibieron 30 porciones del suplemento oral que contenía 110 g cada uno, para el consumo diario durante un mes, y consecuentemente recibieron la misma porción cada mes durante 6 meses para completar el régimen de la suplementación.

Se evaluaron mensualmente los pacientes de ambos grupos para valorar el cumplimiento de la dieta y de la suplementación de los AACR, para detectar posibles efectos secundarios por los AACR, y para evaluar los cambios en los parámetros clínicos, bioquímicos y nutricionales.

Evaluación de la adherencia

Para evaluar la adherencia a la intervención dietética se obtuvo la frecuencia de consumo alimenticia de cada

Tabla 1 Características basales de la población

	Grupo AACR (n = 37)	Grupo de control (n = 35)	Valor p
Edad (años)	54.9 ± 10.3	47.8 ± 14.6	0.022
Sexo (femenino/masculino)	82.9/17.1%	78.4/21.6%	0.879
IMC (kg/m ²)	26.4 ± 5.2	26.6 ± 6.0	0.882
Child-Pugh	6 ± 0.9	6.5 ± 1.5	0.247
Puntaje MELD	9.5 ± 2.3	11.5 ± 4.7	0.092
Bilirrubina total (mg/dl)	1.8 ± 1.4	3.5 ± 4.4	0.105
Albúmina (mg/dl)	3.2 ± 0.6	3.2 ± 0.7	0.853
INR	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.3	0.290
Creatinina (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.857
Hemoglobina (g/dl)	13.1 ± 2	13.6 ± 2	0.480

INR: relación normalizada internacional; MELD: Model for End-Stage Liver Disease.
 Datos presentados como media ± DE o frecuencias absolutas.

Tabla 2 Cambios en el estado nutricional y parámetros metabólicos

	Valores basales en el grupo AACR	Valores finales de grupo AACR	Valor p
Pliegue cutáneo de tríceps (mm)	21.1 ± 12.2	19.6 ± 7.5	0.000
MAMC (cm)	28.7 ± 5.3	30.5 ± 4.6	0.000
Amonio (μg/dl)	70 ± 46.6	73.8 ± 50.4	0.484
Glucosa (mg/dl)	110.8 ± 52.9	112 ± 52	0.725
	Valores basales, grupo de control	Valores finales, grupo de control	Valor p
Pliegue cutáneo de tríceps (mm)	20.7 ± 7.3	20.3 ± 6.9	0.923
MAMC (cm)	25.6 ± 6.1	25.9 ± 6.7	0.966
Amonio (μg/dl)	65.8 ± 56.8	57.1 ± 35.4	0.385
Glucosa (mg/dl)	104.3 ± 45.4	94.1 ± 17.4	0.500

MAMC: circunferencia muscular en la parte media del brazo.
 Datos presentados como media ± DE.

paciente, y se comparó con las cantidades indicadas en el plan dietético.

Para evaluar la adherencia al suplemento oral se pidió a los pacientes entregar los sobres del suplemento y reportar cualquier incumplimiento y/o efectos secundarios.

Análisis estadístico

Las variables descriptivas son presentadas como la media ± desviación estándar y frecuencias absolutas.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento se compararon utilizando la prueba «t» no pareada y las diferencias al finalizar el tratamiento se compararon utilizando la prueba «t» pareada.

Se llevó a cabo el análisis con el programa SPSS v. 21 (IBM, Armonk NY).

Resultados

Un total de 72 pacientes se incluyó en el estudio y las características descriptivas de la población se muestran en la [tabla 1](#). Los pacientes en el grupo de control eran más jóvenes y tenían puntajes en la escala *Model for End-stage Liver*

Disease más altos, pero no se encontraron otras diferencias significativas entre los 2 grupos. Las etiologías principales eran virus de la hepatitis C, cirrosis biliar primaria y alcoholismo.

Se evaluaron los niveles de amonio y de glucosa al final del periodo de estudio y no hubo diferencia significativa en ninguno de los grupos, reflejando la seguridad del suplemento AACR. Aún más, se evaluaron las masas musculares y las grasas por medio de las mediciones de espesor del pliegue cutáneo del tríceps y de la circunferencia muscular en la parte media del brazo (MAMC por sus siglas en inglés). El grupo con AACR mostró un incremento MAMC en masa muscular y una disminución del pliegue cutáneo del tríceps en la masa grasa. Este hallazgo no se observó en el grupo de control ([tabla 2](#)).

Se realizaron pruebas neuropsicométricas antes y después de la intervención para evaluar el desarrollo potencial de encefalopatía hepática encubierta. Después de la intervención no hubo cambios significativos en el puntaje psicométrico de encefalopatía hepática ni en los resultados de puntaje de la frecuencia crítica de fusión en ambos grupos ([tabla 3](#)).

Finalmente, se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario para pacientes con enfermedad hepática

Tabla 3 Cambios en las pruebas neuropsicométricas

	Valores basales, grupo AACR	Valores finales, grupo AACR	Valor p
Puntaje PHES	-2 ± 2.8	-2.2 ± 3.8	0.469
FCF (Hz)	35.5 ± 1.6	35.3 ± 1.4	0.423
	Valores basales, grupo de control	Valores finales, grupo de control	Valor p
Puntaje PHES	-1.4 ± 2	-1.3 ± 2.4	0.628
FCF (Hz)	40.8 ± 3.4	40.9 ± 4.2	0.738

PHES: puntaje psicométrico de encefalopatía hepática (siglas en inglés)/FCF: frecuencia crítica de fusión.
 Datos presentados como media ± DE.

Tabla 4 Cambios en la calidad de vida

	Valores basales, grupo AACR	Valores finales, grupo AACR	Valor p
Síntomas abdominales	4.6 ± 2	4.9 ± 2.5	0.296
Fatiga	5 ± 1.1	4.2 ± 1.5	0.201
Síntomas sistemáticos	5 ± 1.2	4.8 ± 0.9	0.383
Actividad	5 ± 1.2	5.6 ± 1.4	0.092
Función emocional	4.9 ± 1.5	4.9 ± 1.7	0.612
Preocupación	4.4 ± 1.7	4.4 ± 2.1	0.696
Promedio de calidad de vida	4.8 ± 1	4.8 ± 1.4	0.365
	Valores basales, grupo de control	Valores finales, grupo de control	Valor p
Síntomas abdominales	4.3 ± 1.4	4.7 ± 1.5	0.264
Fatiga	4.3 ± 1.2	4.7 ± 1.4	0.133
Síntomas sistemáticos	4.6 ± 0.9	4.8 ± 1.2	0.420
Actividad	4.7 ± 1.3	4.8 ± 1.3	0.416
Función emocional	4.2 ± 1.1	4.6 ± 1.4	0.125
Preocupación	4.2 ± 1.2	4.7 ± 1.5	0.226
Promedio de calidad de vida	5.5 ± 6.6	4.7 ± 1.2	0.435

Datos presentados como media ± DE.

crónica (CLDQ, por sus siglas en inglés). Después del periodo de intervención el puntaje CLDQ permaneció estable en el grupo con AACR y disminuyó en el grupo de control (tabla 4).

Discusión

La nutrición en las enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis y en el carcinoma hepatocelular, se ha asociado con el pronóstico y con el desarrollo de complicaciones. Por lo tanto, un abordaje lógico incluiría intervenciones con el objetivo de mejorar el estado nutricional y, teóricamente, la supervivencia.

Uno de los abordajes nutricionales ampliamente estudiado incluye el uso de los AACR en la cirrosis, el carcinoma hepatocelular y la encefalopatía hepática. Uno de los hallazgos principales del presente estudio fue que los cambios en los parámetros antropométricos únicamente se observaron en el grupo con AACR. Incluyeron un incremento en la masa muscular, determinada por la MAMC, y una disminución en la masa grasa, los cuales podrían proveer de varios beneficios a los pacientes. Se pudieron observar efectos parciales

de la dieta alta en proteína y fibra en el grupo de control, en el cual no hubo una disminución en la masa muscular de acuerdo a la medición MAMC. Sin embargo, el beneficio más claro se logró únicamente en el grupo tratado con los AACR. La MAMC es uno de los marcadores nutricionales ampliamente utilizados en la cirrosis, reflejando el deterioro muscular. Un incremento en la MAMC se relaciona directamente con un incremento en la masa muscular, lo cual tiene una implicación para el pronóstico probada en la cirrosis. No hubo diferencias en los resultados de los parámetros nutricionales cuando el análisis se estratificó por etiología, un aspecto que no pudo ser valorado debido al pequeño tamaño de la muestra.

Durante años hubo reticencia a la prescripción de dietas altas en proteína en la cirrosis, basada en estudios iniciales que mostraron un incremento en los niveles de amonio después de la ingesta de la proteína en la hipertensión portal. En nuestro estudio no se encontró un incremento significativo en los niveles de amonio en cualquiera de los grupos y no hubo episodios de encefalopatía hepática evidente o encubierta durante el periodo del tratamiento. Esto sugiere que la suplementación con AACR en conjunto con una dieta

APAF puede ser utilizada de manera segura en los pacientes con cirrosis. Asimismo, no hubo cambios en los niveles de glucosa en la sangre en ambos grupos después del tratamiento, reflejando la seguridad de la suplementación con AACR. No tuvo un efecto perjudicial sobre los parámetros metabólicos, aunque los niveles base de glucosa en el grupo AACR eran más altos que aquellos del grupo de control.

Se ha reportado en algunos estudios un beneficio en la calidad de vida al usar los suplementos AACR, pero no encontramos cambios importantes en los puntajes del CLDQ. Los resultados mostraron que la calidad de vida en el grupo con AACR permaneció sin cambios después del periodo de tratamiento y pareció disminuir en el grupo de control. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos era estadísticamente significativo. Esto podría deberse a que el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para detectar cambios en esos parámetros.

Las fortalezas del presente estudio fueron su diseño metodológico, el uso de una dieta APAF como control y la evaluación de diferentes aspectos de la enfermedad hepática, aparte del estado nutricional, como las pruebas neuropsicométricas y la cuantificación de amonio. Las limitaciones del estudio incluyeron el hecho de que no se evaluó el impacto de los AACR en diferentes escenarios, como el carcinoma hepatocelular o como el tratamiento para la encefalopatía hepática, y que el tamaño de la muestra se calculó únicamente para el resultado principal, el cual era el estado nutricional. Esto quizá no fue suficiente para mostrar los cambios en los parámetros en la calidad de vida.

Conclusión

La suplementación con aminoácidos de cadena ramificada más una dieta alta en proteína y fibra es una intervención segura en los pacientes con cirrosis. Ayuda al incremento de la masa muscular, no aumenta los niveles de amonio o de glucosa y no se asocia con el desarrollo de encefalopatía hepática.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Fabiola Sánchez Meza por su contribución en cuanto a la recolección de datos.

Referencias

- Cheung K, Lee S, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:117–25.
- Torre-Delgado A. Complications of cirrhosis: Encephalopathy. Nutritional status, and ascites. *Rev Gastro Méx.* 2013;78:103–5.
- Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Duarte-Rojo A, et al. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2015;47:309–14.
- Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD008344.
- 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.
- Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: A preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition.* 2014;30:1409–14.
- Macías-Rodríguez RU, Ibarra-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient induced by physical exercise in cirrhosis: Results of a pilot randomized open clinical trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e180.
- Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006;25:285–94.
- Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: A double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003;124:1792–801.
- Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr.* 2006;136 1 Suppl:295S–8S.
- Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011;54:1063–70.
- Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:705–13.
- Tsuchiya K, Asahina Y, Izumi N. Long time oral supplementation with branched-chain amino acids improves survival and decreases recurrences in patients with hepatocellular carcinoma. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2008;105:808–16.
- Hayaishi S, Chung H, Kudo M, et al. Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival. *Dig Dis.* 2011;29:326–32.
- Nishikawa H, Osaki Y, Inuzuka T, et al. Branched-chain amino acid treatment before transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1379–84.
- Ichikawa K, Okabayashi T, Maeda H, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acids reduces early recurrence after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Surg Today.* 2013;43:720–6.

17. Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, et al. Branched-chain aminoacids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:1292–300.
18. Nishitani S, Takehana K. Pharmacological activities of branched-chain aminoacids: augmentation of albumin synthesis in liver and improvement of glucose metabolism in skeletal muscle. *Hepato Res*. 2004;30S:19–24.
19. Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease. *Transl Res*. 2017;179:49–59.
20. Les I, Doval E, Garcia-Martinez R, et al. Effects of branched-chain aminoacids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: A randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1081–8.
21. Horst D, Grace ND, Conn HO, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched aminoacid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 1984;4:279–87.