

# Prehrana nakon transplantacije jetre

---

**Brađašević, Emanuel**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:898896>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Emanuel Brađašević

Prehrana nakon transplantacije jetre

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za internu medicinu uz mentorstvo prof. dr. sc.  
Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE:

AAA – aromatske aminokiseline (eng. *aromatic amino-acids*)

BCAA – aminokiseline razgranatih lanaca (eng. *branched-chain amino acids*)

BEE – energija bazalni metabolizam (eng. *basal energy expenditure*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

ESLD – terminalna bolest jetre (eng. *end-stage liver disease*)

ESPEN – Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (eng. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*)

GUK – glukoza u krvi

HCC – hepatocelularni karcinom

HE – hepatska encefalopatija

HGF – faktor rasta hepatocita (eng. *hepatocyte growth factor*)

IBD – upalne bolesti crijeva (eng. *inflammatory bowel disease*)

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (eng. *insulin like growth factor 1*)

IU – međunarodne jedinice (eng. *international units*)

MELD – model of end-stage liver disease

mTOR – sisavačka meta rapamicina (eng. *mammalian target of rapamycin*)

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*)

NFK $\beta$  – nuklearni faktor kapa beta

NLR – nod-like receptori

PAMP – molekularni obrazac povezan s patogenima (eng. *pathogen-associated molecular pattern*)

PEG - perkutana endoskopska gastrostoma

PEM – proteinsko-energetska malnutricija (eng. *protein-energy malnutrition*)

PNALD – boleť jetre povezana s parenteralnom prehranom (eng. *parenteral nutrition associated liver disease*)

REE – utrořak energije pri mirovanju (eng. *resting energy expenditure*)

RFH-NPT - Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (eng. *reactive oxygen species*)

TJ – transplantacija jetre

TLR – toll-like receptor

WHP – hidrolizirani proteini sirutke (eng. *whey-hydrolyzed peptide*)

## SADRŽAJ

SAŽETAK	6
SUMMARY	7
3. Uvod	1
4. Metaboličke funkcije jetre	2
5. Malnutricija	3
6. Procjena nutritivnog statusa	6
7. Prehrana prije transplantacije jetre	7
8. Perioperativna skrb	9
9. Prehrana nakon transplantacije jetre	9
10. Metabolički sindrom i dijabetes	11
11. Dodaci prehrani	13
11.1 Aminokiseline razgranatih lanaca	13
11.2 Vitamin D	15
11.3 Probiotici, prebiotici i simbiotici	17
11.4 Ostali dodaci prehrani	18
12. Zaključak	20
13. Zahvale	21
14. Literatura	22
15. Životopis	26

## SAŽETAK

Emanuel Brađašević

### Prehrana nakon transplantacije jetre

Transplantacija jetre pripada u jedan od najsloženijih operativnih zahvata i jedina je metoda liječenja terminalne bolesti jetre. Hrvatska se može pohvaliti činjenicom da se nalazi u svjetskom vrhu po broju izvršenih transplantacija jetre po glavi stanovnika.

Zbog složene uloge jetre u metabolizmu makronutrijenata, kontroli razine glukoze u krvi i energetskom metabolizmu, za očekivati je da će takvi pacijenti imati brojne metaboličke komplikacije. Proteinsko-energetska malnutricija kao posljedica hipermetaboličkog stanja najčešće je predtransplantacijasko stanje. Potrebno je praćenje nutritivnog statusa pacijenata prije kirurškog zahvata kako bi se pacijent svrstao u jednu od kategorija rizika za nastanak ozbiljne malnutricije. Stupanj malnutricije je u negativnoj korelaciji s ishodima liječenja i preživljenjem pacijenata pa je nutritivnom podrškom potrebno koliko je to moguće sanirati malnutriciju prije operativnog zahvata. Zahvaljujući suvremenoj imunosupresivnoj terapiji pacijenti imaju visoku stopu preživljenja, međutim s produženjem očekivanog životnog vijeka dolazi i upotrebom imunosupresiva razvija se povećani rizik za nastanak kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija poput novonastalog dijabetesa. Pravilna prehrana uz ograničenje energetskog unosa igra ključnu ulogu u sprječavanju nastanka metaboličkih poremećaja. Posebnu pažnju treba posvetiti ulozi nadoknade aminokiselina razgranatih lanaca, vitamin D i probioticima u očuvanju zdravlja takvih pacijenata, primarno zbog njihovog imunomodulatornog djelovanja. Postoje brojne publikacije koje istražuju utjecaj specifičnih mikronutrijenata i biološki aktivnih tvari u sprječavanju komplikacija nakon transplantacije jetre. Svrha ovog preglednog rada je sažimanje smjernica i rezultata istraživanja koji omogućuju optimizaciju prehrane pacijenata s transplantiranom jetrom sa ciljem poboljšanja kliničkih ishoda i preživljenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** transplantacija jetre, prehrana, metabolički sindrom, vitamin D, probiotici

## **SUMMARY**

Emanuel Brađašević

### Nutrition after liver transplantation

Liver transplantation is one of the most complex operations and the only therapeutic method in end stage liver disease. Croatia can boast the fact that it's one of the countries with the highest number of liver transplants per capita worldwide.

Because of the complex role that the liver plays in the metabolism of many macronutrients, control of glucose levels in blood and energy metabolism, it is expected that those patients will have numerous metabolism complications. Protein-energy malnutrition as a consequence of hypermetabolic state is the most common pre-transplant condition. It is necessary to screen a patient's nutritional status before the operation with one of the established methods so that the patient can be put in one of the risk categories to develop serious malnutrition. The degree of malnutrition is in negative correlation with treatment outcomes and survival rates so it is necessary to remediate nutritional status before operation. Due to modern immunosuppressive therapy patients have high survival rates but with a longer life expectancy and immunosuppression agents usage comes with a higher risk of cardiovascular and metabolic complications development, such as new-onset diabetes. A healthy diet with energy intake restrictions plays a key role in the prevention of metabolic complications. Attention is given to the role of branched-chain amino acids, vitamin D and probiotic supplementation in the maintenance of health in those patients, especially due to their immunomodulatory effects. There are numerous publications that explore the possible outcomes of specific micronutrients and biologically active compounds in the prevention of complications after liver transplantation. The aim of this paper is to sum up guidelines and research results that enable the optimisation of nutrition in patients undergoing liver transplantation with the goal to improve clinical outcomes and survival.

**KEY WORDS:** liver transplantation, diet, metabolic syndrome, vitamin D, probiotic



### 3. Uvod

Transplantacija jetre (TJ) pripada u jedan od tehnički najsloženijih transplantacijskih postupaka. Organ se može uzimati od živog ili kadaveričnog donora, pri čemu je ovaj drugi oblik transplantacije znatno češći. Najčešće se provodi ortotopna transplantacija jetre pri kojoj se, nakon eksplantacije bolesnog organa, implantira nova jetra na isto mjesto. U rijetkim slučajevima može se raditi i heterotopna transplantacija pri kojoj se bolesna jetra ostavlja na svojoj anatomskoj poziciji, a implantira se dio jetre uz postojeću. Iako se uglavnom provodi transplantacija cijelog organa, uslijed manjka organa pogodnih za transplantaciju, razvijene su metode kojima se od jednog organa dobiju dva ili tri presatka za transplantaciju. Riječ je o split-transplantacijama u kojima se jetra razdijeli prema anatomskim linijama na dva dijela. (1)

Transplantacija jetre primjenjuje se kao metoda za liječenje svih ireverzibilnih oštećenja jetre, bilo akutnih ili kroničnih, te pri liječenju primarnih tumora jetre poput hepatocelularnog karcinoma (HCC). Indikacije uključuju cirozu svih etiologija, fulminantne oblike hepatitisa, bilijarnu atreziju i metaboličke bolesti jetre te ostale kolestatske i nekolestatske bolesti jetre. (2)

Hrvatska se može pohvaliti činjenicom da je od 2007. godine članica organizacije Eurotransplant koja čini jedinstvenu mrežu za razmjenu organa među državama članicama. Ostale članice su Slovenija, Mađarska, Austrija, Luksemburg, Nizozemska i Belgija. Zahvaljujući suradnji s navedenim državama i radu svih dionika uključenih u proces, Hrvatska se smjestila u sam svjetski vrh po broju izvršenih transplantacija jetre. U 2021. godini ukupno je transplantirana 104 jetra u Republici Hrvatskoj što predstavlja prosjek od 25,8 transplantacija na milijun stanovnika u godinu dana. Usporedbe radi, prosjek svih država članica Eurotransplant mreže iznosi 11. (3)

#### 4. Metaboličke funkcije jetre

Jetra je drugi najveći organ u ljudskom tijelu, nakon kože, s udjelom u ukupnoj suhoj masi ljudskog tijela između 1,5% i 2,5%. Osim veličine, ona je značajna i po broju funkcija važnih za preživljenje koje obavlja, a one uključuju vaskularne, imunološke, metaboličke, sekretorne i ekskretorne funkcije. Ključna uloga jetre je u metabolizmu lipida, proteina, ugljikohidrata i energetskom metabolizmu, kao i u detoksikaciji organizma te pohrani nekih vitamina. Vrijednosti glukoze u krvi (GUK) i lipida u krvotoku održavaju se unutar homeostatskih vrijednosti zahvaljujući puferskom sustavu jetre, sačinjenom od biokemijskih procesa i regulatornih mehanizama. (4)

U jetri se zbiva proces glikolize kojim se glukoza oksidira do piruvata. Piruvat potom ulazi u mitohondrije i spajajući se s koenzimom A tvori acetil-CoA koji potom ulazi u Krebsov ciklus. Prijenosnici koji nastaju u tom procesu, zajedno s adenzin difosfatom, ulaze u dišni lanac i procese oksidativne fosforilacije. Ukoliko su energetske potrebe organizma zadovoljene i postoji višak glukoze u tom procesu, u jetri će se zbiti glikogeneza i suvišak glukoze će se pohraniti u obliku glikogena. U slučajevima gladovanja, glikogen će se glikogenolizom razgraditi do glukoze. Ulogu pufera glukoze jetra nadopunjuje glukoneogenezom, procesom stvaranja glukoze iz aminokiselina (alanin iz skeletnog mišićja), piruvata i laktata. Uloga pufera lipida ostvaruje se putem u jetri nastalog acetil-CoA koji može ući u proces *de novo* sinteze masnih kiselina ili kolesterola. Kolesterol se katabolizira u žučne kiseline važne za apsorpciju i transport nutrijenata, dok se masne kiseline esterificiraju s glicerolom i izlučuju iz jetre putem VLDL čestica koje prenose trigliceride u masne stanice. Hidrolizacijom u masnim stanicama slobodne masne kiseline se oslobađaju u krvotok vraćajući se u jetru kako bi se beta-oksidacijom pretvorile u acetil-CoA. U slučaju gladovanja masne kiseline u jetri mogu ući u proces ketogeneze kojim se stvaraju ketonska tijela. Svi navedeni procesi međusobno su isprepleteni i regulirani količinom pojedinih nutrijenata u organizmu i hormonima, od kojih su najvažniji inzulin i glukagon. (5)

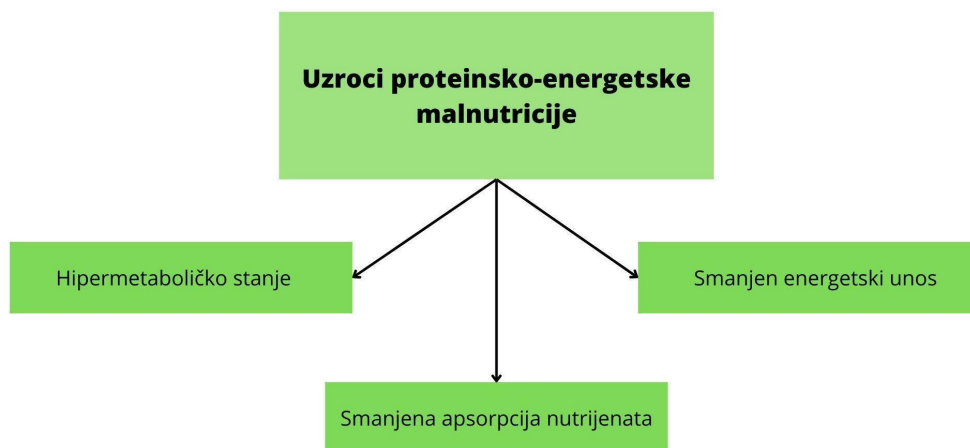
Ksenobiotici i otpadne tvari ulaze u proces biotransformacije u jetri. Ovisno o kojoj tvari je riječ, ona može ući u reakcije prve faze, koje uključuju oksidaciju, redukciju i hidrolizu, ili direktno u reakcije druge faze što je konjugacija s drugim molekulama. Cilj ovih reakcija je povećanje hidrofiliteta tvari što olakšava njihovu ekskreciju, najčešće putem bubrega. (6)

Glavni enzimi uključeni u procese oksidacije su citokromi P-450 (CYPovi). Neki od njih uključeni su u patogenezu jetrenih bolesti. Primjer toga je uloga CYP2E1 u nastanku

alkoholne jetrene bolesti i nealkoholne masne bolesti jetre (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Povećana aktivnost CYP2E1 povezana je s lipidnom peroksidacijom i proizvodnjom reaktivnih kisikovih spojeva (eng. *reactive oxygen species*, ROS koji oštećuju mitohondrije i stanične membrane. Isti citokrom zbog svoje mogućnosti aktivacije kancerogena također igra ulogu u nastanku hepatocelularnog karcinoma (HCC). Kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju jetre zbog bolesti, aktivnosti pojedinih izoenzima citokroma su poremećeni. Najosjetljiviji su se pokazali CYP1A, CYP2C19 i CYP3A, dok je funkcija CYP2D6, CYP2C9 i CYP2E1 bila najmanje narušena. (7)

## **5. Malnutricija**

Malnutricija je čest problem s kojim se susreću pacijenti koji iščekuju transplantaciju jetre zbog terminalne bolesti jetre. Pri tome je riječ o proteinsko-energetskoj malnutriciji (PEM) koja je krovni pojam za spektar kliničkih sindroma koji sežu od marazma na jednoj strani, koji je obilježen insuficijentnim unosom energije, do kwashiorkora na drugoj strani, koji je primarno obilježen relativnim nedostatkom proteina. (8) PEM je prema nekim istraživanjima prisutan kod gotovo svih pacijenata koji iščekuju TJ. Oko 20% bolesnika s kompenziranom bolešću jetre ima PEM i 80% s dekompenziranom bolešću, što uključuje one s ascitesom, hepatičkom encefalopatijom (HE) te portalnim hipertenzivnim krvarenjem. PEM je znatno češći kod pacijenata s alkoholnom etiologijom bolesti, nego onih s nealkoholnom etiologijom. (9)



Slika 1: Etiologija Proteinsko-energetske malnutricije. Prilagođeno prema: Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2017;9(10).

Etiologija nastanka PEM može se podijeliti u tri glavna uzročnika, a to su hipermetaboličko stanje, smanjena apsorpcija nutrijenata i smanjeni unos kalorija (Slika 1). Hipermetaboličko stanje podrazumijeva ubrzan katabolizam u odnosu na anabolizam. Povišena razina potrebne energije za bazalni metabolizam (eng. *basal energy expenditure*, BEE) najvjerojatnije je uzrokovano pojačanim djelovanjem simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te kroničnom upalom. Iako su razine inzulina kod jetrenih bolesnika uglavnom povišene, zbog inzulinske rezistencije učinci inzulina su utišani te se javljaju povećana glukoneogeneza, peroksidacija lipida i mobilizacija aminokiselina uz smanjene razine glikogena. Snižene razine inzulina sličnog faktora rasta 1 (eng. *insulin like growth factor*, IGF-1) faktora koji posreduje većinu anaboličkih učinaka hormona rasta, također objašnjavaju rezistenciju na djelovanje hormona rasta kod terminalne bolesti jetre (eng. *end-stage liver disease*, ESLD). Smanjena apsorpcija nutrijenata može biti jatrogena, zbog lijekova poput neomicina, laktuloze, diuretika, antimetabolita i kolestiramina, koji svi mogu uzrokovati proljev. (10) Laktuloza se koristi za prevenciju i liječenje hepatičke encefalopatije. Riječ je o sintetičkom disaharidu koji se ne može apsorbirati u tankom crijevu, ali ga u potpunosti fermentira bakterijska mikroflora u kolonu sve do mravlje i octene kiseline. U tom kiselom mediju amonijak se ionizira u amonijev ion koji ne može prijeći barijeru kolona te se posljedično izlučuje stolicom. Laktuloza na taj način može smanjiti razine amonijaka u organizmu za 25-50%. Iako razine amonijaka nisu

u direktnoj korelaciji s intenzitetom hepatičke encefalopatije, ovakva terapija smanjuje količinu amonijaka koji mora prolaziti kroz ciklus ureje koji se zbiva u jetri, rasterećujući hepatocite i posljedično ublažavajući simptome encefalopatije. Negativne strane ovakve terapije su da laktuloza ima osmotski efekt zbog čega uzrokuje česte, proljevaste stolice. Pri dugotrajnom liječenju to može dovesti do malapsorpcije mikronutrijenata poput vitamina, cinka, kalija i magnezija. (11) Insuficijentna apsorpcija vitamina topljivih u masti (A, D, E i K) može se pojaviti kod malapsorpcije lipida koja se javlja kod alkoholnih i kolestatskih bolesti jetre, osobito sklerozirajućeg kolangitisa s upalnom bolešću crijeva (eng. *inflammatory bowel disease*, IBD) ili konkomitantnom insuficijencijom pankreasa. Također, poremećaji u motilitetu crijeva javljaju se uslijed stresa uzrokovanog operativnim zahvatom, zbog reperfuzijske ozljede, učinka imunosupresiva i kortikosteroida, a što pridonosi smanjenoj apsorpciji. (10) Celijakija je također više prevalentna među pacijentima s ESLD nego u općoj populaciji. Smanjen kalorijski unos većinski je uzrokovan anoreksijom i ranim osjećajem sitosti. Anoreksija je djelomično uzrokovana povišenim razinama IL-1b, IL-6 te TNF-alfa. Sva tri citokina imaju centralni anoreksični učinak uz proupalni učinak koji uzrokuje i povećanu potrošnju energije, izazivajući dvojaki neželjeni učinak. Deficijencija cinka uzrokuje poremećaje u percepciji mirisa i okusa, metabolizmu proteina i nastanku encefalopatije, što združeno ima anoreksigeni učinak. Dijete sa smanjenom količinom soli i proteina, koje se često preporučuju pacijentima, bezukusne su i posljedično pacijent manje jede. (9) Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*, koja je prisutna u do 45% pacijenata s ESLD, uzrokuje dispeptične tegobe i smanjenu želju za hranom. (12) Ostali uzroci smanjenog energetskog unosa uključuju promjene u okusu uzrokovane hipomagnezijemijom i autonomnom neuropatijom, osjećaj rane sitosti koji se javlja kao posljedica hepatosplenomegalije, usporenog motiliteta crijeva i ascitesa. Gubitak proteina također pridonosi nastanku energetskih deficita, a uzrokovan je gastrointestinalnim krvarenjima, portalnom hipertenzivnom gastroenteropatijom i paracentezom. (10)

## 6. Procjena nutritivnog statusa

Nutritivni status pacijenta značajna je odrednica u liječenju i prognozi ishoda liječenja. Trenutno postoji 16 alata kojima se nastoji procijeniti nutritivni status pacijenta, a baziraju se na antropometrijskim mjerenjima, biokemijskim markerima, kliničkim prosudbama i subjektivnim upitnicima. U ovom trenutku ne postoji optimalni sustav za procjenu uhranjenosti kod svih pacijenata koji je univerzalno primjenjiv u različitim metaboličkim stanjima. (13) Tradicionalne metode određivanja nutritivnog statusa poput određivanja indeksa tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) i osnovnih antropometrijskih mjerenja nisu primjenjivi kod pacijenata s ESLD zbog učestale organomegalije i retencije tekućine, odnosno nastanka ascitesa. (10)

Royal Free Hospital Nutrition Prioritizing Tool (RFH-NPT) procijenjen je kao najbolji alat za probir pacijenata sa cirozom jetre kojeg preporučuje Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (eng. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN). (14) Pomoću ovog alata pacijenti se svrstavaju u jednu od tri kategorije koje označavaju nizak, srednji ili visoki rizik od nastanka PEM. Vrijeme za provođenje upitnika je procijenjeno na 3 minute i mogu ga provoditi medicinske sestre i tehničari. (15) Upitnik se provodi u tri koraka. U prvom koraku se pacijenti koji imaju alkoholni hepatitis i nalaze se na listi za TJ te oni koji dobivaju prehranu putem sonde odmah svrstavaju u skupinu visokog rizika, preskačući ostale korake upitnika. U drugom koraku se ispituje postojanje retencije tekućine te utjecaj retencije na uzimanje obroka te gubitak težine. Kod pacijenata koji nemaju ascites se izračunava BMI. U trećem koraku zbraja se ukupni broj bodova te se pacijent svrstava u jednu od tri ranije spomenute kategorije, pri čemu zbroj bodova od 0 odgovara skupini niskog rizika, zbroj bodova 1 umjerenog, a zbroj između 2 i 7 visokog rizika za nastanak PEM. Ovaj alat pokazao je veću specifičnost i osjetljivost u odnosu na druge alate za procjenu uhranjenosti kod ovakvih pacijenata. Zbroj bodova prema RFH-NPT alatu dokazan je kao nezavisni prediktivni faktor za mortalitet pacijenata. (16)

Među ostale metode procjene nutritivnog statusa, ESPEN preporučuje izračunavanje bazalnog metabolizma koristeći se metodom indirektno kalorimetrije, kada god je to moguće. Prema dosadašnjim rezultatima, 35% pacijenata sa cirozom jetre ima utrošak energije pri mirovanju (eng. *resting energy expenditure*, REE) viši od predviđenog zbog njihovog hipermetaboličkog stanja organizma. Budući da se dnevni unos kalorija titrira na

1,3 x REE, za određivanje optimalnog unosa energije bilo bi poželjno izvesti kalorimetrijsko mjerenje. Ukoliko navedena metoda nije dostupna, procjena uhranjenosti može se izvršiti mjerenjem snage stiska nedominantne ruke, što je jeftina i lako dostupna metoda. Ukoliko postoje radiološke snimke abdomena snimljene putem CT ili MR uređaja, preporuča se mjerenje površine skeletnog mišićja na poprečnom presjeku u razini L3. Površina presjeka na toj razini dovedena je u linearnu korelaciju s ukupnom masom skeletnog mišićja te zbog toga predstavlja dobar alat u procjeni nastanka sarkopenije. (14) Metoda bioelektrične impedancije mjeri sastav tijela pomoću propuštanja izmjenične struje određenih frekvencija kroz točke na tijelu, najčešće tabane i dlanove. Metoda može odrediti ukupni udio vode u organizmu, udio masnog tkiva i mišića u ukupnoj tjelesnoj težini. Ona je jeftina, neinvazivna i lako primjenjiva, međutim nije pouzdana kod pacijenata s ascitesom te je posljedično gotovo neupotrebljiva pri procjeni njihovog nutritivnog statusa. Biokemijski parametri koji se koriste pri procjeni nutritivnog statusa uključuju koncentraciju transferina i proteina koji vežu retinol u serumu. Niske razine transferina su indikator smanjenog energetske-proteinskog unosa kod pacijenata sa cirozom jetre, međutim njihove vrijednosti su u većoj korelaciji s težinom oštećenja jetre i upale nego sa stupnjem malnutricije. (10)

## **7. Prehrana prije transplantacije jetre**

Prehrana prije transplantacije jetre treba se temeljiti na održavanju tjelesne mase te izbjegavanju nastanka ili pogoršanja PEM budući da je malnutricija negativni prognostički faktor za preživljenje i kvalitetu života pacijenata nakon TJ. Multidisciplinarni tim sačinjen od liječnika, nutricionista i dijetetičara trebao bi voditi brigu o tome da se pacijentu planira optimizirani plan prehrane prema važećim smjernicama, neprestano monitorirajući nutritivni status oboljeloga. Periodi gladovanja trebali bi se smanjiti kod svih pacijenata, budući da se u tim periodima uključuju katabolički procesi organizma te potiče danje pogoršanje PEM-a. Preporuča se konzumiranje ukupne kalorijske vrijednosti raspoređene kroz tri do pet obroka na dan, pri čemu se preporuča jedan obrok neposredno prije spavanja, budući da je to dio dana s najduljim gladovanjem i najvećim potencijalom za pokretanjem kataboličkih procesa. Kalorijski unos treba ograničiti kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom uz uvođenje tjelovježbe, kako bi se smanjila tjelesna masa na račun masnoga tkiva, a ne mišića i postigli pozitivni učinski poput smanjenja portalne hipertenzije. Dnevni energetske unos trebao bi se titirati prema mjerenjima REE i

iznositi 1,3 x REE ili 30-35 kcal/kg/d kod sjedilačkog načina života. Ukoliko se pacijent aktivno bavi fizičkom aktivnošću, dnevni unos kalorija povećava se sukladno procijenjenoj vrijednosti utrošene energije pri tjelovježbi. Kalorijski unos može se povećati u periodima veće potrošnje energije poput akutnih komplikacija podležeće bolesti, refraktornog ascitesa i infekcija. Treba provoditi redoviti probir i nadoknaditi unos mikronutrijenata kod suspektnih ili potvrđenih deficijencija na osnovi njihove kliničke slike ili laboratorijskih pretraga. Unos proteina kod cirotičara trebao bi se ograničiti na 1,2 g/kg/dan ukoliko nemaju PEM, a ukoliko ga imaju bi trebao iznositi 1,5 g/kg/dan. U onih pacijenata koji su razvili hepatičku encefalopatiju ne bi se smio smanjiti unos proteina budući da to povećava katabolizam proteina i dodatno pogoršava kliničku sliku. Osobama koje su "intolerantne" na proteine i onima koje su u terminalnim stadijima ciroze treba uvesti nadoknadu aminokiselinama razgranatih lanaca (eng. *branched-chain amino acids*, BCAA) od 0.25g/kg/d *per os* svakodnevno sa ciljem poboljšanja kvalitete života i preživljenja. (14) Ukupna energetska vrijednost dobivena iz drugih makronutrijenata, izuzev proteina, trebala bi se postići sa 60-70% jednostavnih i složenih ugljikohidrata te 30-40% lipida. Prevelik energetska unos, odnosno unos veći od 50 kcal/kg/dan, trebao bi se izbjegavati jer potiče lipogenezu u jetri, razvoj i pogoršanje jetrene disfunkcije te povećano stvaranje ugljikovog dioksida, što povećava utrošak energije potreban za disanje. (12) Uvođenje prehrane sa smanjenim udjelom soli ima umjeren učinak na poboljšanje kliničke slike ascitesa, međutim može imati negativan učinak na okus hrane i posljedično dodatno smanjenje unosa hrane *per os*. Treba procijeniti da li je uopće potrebno uvesti prehranu sa smanjenim unosom soli. U pacijenata sa cirozom koji ne mogu *per os* zadovoljiti dnevni unos hrane treba uvesti suplementarnu ili totalnu enteralnu prehranu, a ukoliko ni ona ne može zadovoljiti potrebe pacijenata se uvodi parenteralna prehrana. Treba voditi računa o tome da prelazak na drugačije modalitete hranjenja nosi rizik za nastanak komplikacija koje mogu premašiti pozitivne učinke novoizabranog načina hranjenja, odnosno treba procijeniti omjer uloženog i dobivenog (eng. *cost-benefit*). Postavljanje nazogastrične ili orogastrične sonde može dodatno podražiti ezofagealne varikse kod cirotičara i uzrokovati krvarenje, međutim postojanje ezofagealnih variksa ne smatra se apsolutnom kontraindikacijom za postavljanje sonde koja služi enteralnoj prehrani. Perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) koristi se samo u iznimnim slučajevima jer zbog ascitesa i variksa ima česte komplikacije koje mogu životno ugroziti pacijenta. (14)

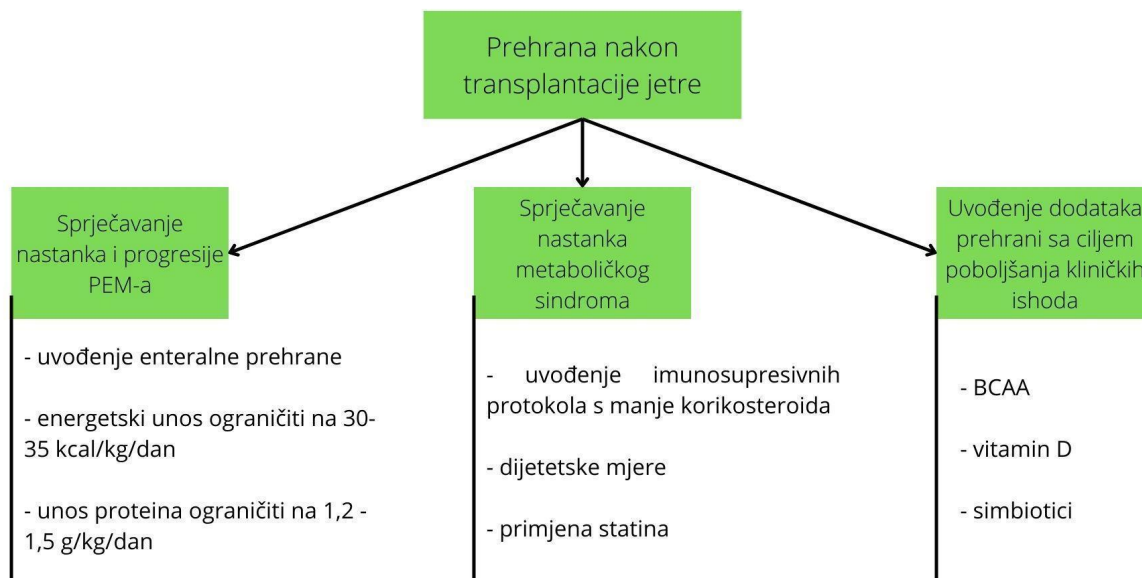


## 8. Perioperativna skrb

Veliki operativni zahvati, poput transplantacije jetre, predstavljaju stres za cjelokupni organizam, uzrokuju upalnu reakciju, katabolizam proteina i negativni balans dušika. U posljednjih 20-ak godina postoji trend smanjenja perioda gladovanja prije operacije, budući da je dokazan njegov negativni učinak na postoperacijske ishode. Ipak, pacijent na dan operacije mora biti natašte i minimalno dva sata prije operacije ne smije peroralno uzimati vodu. Balans vode i elektrolita prije operacije trebao bi biti monitoriran i približan nuli. Preporučeno je i pomno praćenje razine glukoze u krvi i održavanje unutar referentnih vrijednosti.(17)

## 9. Prehrana nakon transplantacije jetre

Prehrana nakon transplantacije trebala bi se temeljiti na sprječavanju nastanka metaboličkog sindroma, kao najčešće dugoročne komplikacije koja se javlja nakon TJ. Kod pacijenata nakon transplantacije jetre također treba očekivati usporen oporavak ravnoteže izlučivanja dušika iz organizma, nego što je to slučaj kod drugih operacija abdominalne regije. Uz već postojeći PEM, koji je prisutan kod većine pacijenata s ESLD, to može dodatno smanjiti mišićnu masu i snagu pacijenata pa je potrebno što ranije postići pozitivan balans dušika. U ranoj postoperativnoj fazi treba što ranije početi s primjenom enteralne prehrane, bilo *per os* ili putem nazogastrične ili orogastrične sonde. Idealno vrijeme uvođenja enteralne prehrane trebalo bi biti između 12 i 24 sati nakon završetka operativnog zahvata. U svim modalitetima teži se postići dnevni energetska unos od 30-35 kcal/kg/dan uz unos proteina od 1,2-1,5 g/kg/dan. U enteralnim modalitetima prehrane preporuča se uvođenje probiotika i imunomodulatorne dijeta, primarno zbog njihovog učinka na smanjenje broja infekcija. Također se preporuča nadomještanje BCAA, većinski zbog povoljnog učinka na povećanje mišićne mase i sprječavanje nastanka hepatičke encefalopatije (Slika 2). (14)



Slika 2: Prehrana nakon transplantacije jetre

Uvijek se daje prednost enteralnoj prehrani u odnosu na parenteralnu jer je ona povezana s nastankom manjeg broja komplikacija i bržim postoperativnim oporavkom. U slučaju da je enteralna prehrana onemogućena ili kontraindicirana, može se pristupiti uvođenju parenteralne prehrane. Ona može biti potpuna, ukoliko se svi nutrijenti unose isključivo intravenski, ili suplementarna, ukoliko se peroralnim unosom ne mogu zadovoljiti dnevne energetske potrebe. U tom slučaju se dio nutrijenata unosi enteralno, onoliko koliko pacijent može tolerirati, a intravenski se unosi kalorijska i proteinska potpora. Ovom modalitetu hranjenja daje se prednost u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu jer održava motilitet crijeva postojanim. (18) Korištenje totalne parenteralne prehrane povezano je s nastankom kliničkog entiteta koji se naziva bolest jetre povezana s parenteralnom prehranom (eng. *parenteral nutrition associated liver disease*, PNALD). Navedeni pojam pokriva spektar poremećaja u funkcioniranju transplantirane jetre, a seže od subkliničkog porasta transaminaza do nastanka steatoze, fibroze i posljedične ciroze jetre povezane s parenteralnom prehranom. Etiologija nastanka ovog poremećaja nije u potpunosti razjašnjena, ali vjeruje se da je multifaktorijalna i uzrokovana čimbenicima poput nedostatka nutrijenata koji bi bili prisutni u enteralnoj prehrani, poremećajima u enterohepatičkoj cirkulaciji žučnih kiselina i poremećaja u crijevnoj mikroflori. (19) Kako bi se spriječio nastanak PNALD, preporuča se što manje korištenje lipida sojinog podrijetla u

parenteralnoj prehrani i maksimalno poticanje peroralne ili druge enteralne prehrane uz cikličku primjenu parenteralne prehrane po potrebi. Lipidne emulzije koje sadrže riblja ulja bogata omega-3-masnim kiselinama su se pokazale protektivne u sprječavanju nastanka PNALD. (14)

## **10. Metabolički sindrom i dijabetes**

Pomaci u kirurškim metodama i primjeni imunosupresivne terapije doveli su do sve većih stopa preživljenja nakon TJ. Zajedno s produljenjem očekivanog životnog vijeka nakon TJ, porasla je prevalencija kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija. Smrti povezani s kardiovaskularnim incidentima trenutno su vodeći uzrok mortaliteta kod pacijenata nakon transplantacije jetre i čine 19-42% specifičnih uzroka smrtnosti koji nisu povezani s funkcijom jetre. (20) Povećan rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata usko je povezan s metaboličkim sindromom koji je često prisutan kod ESLD pacijenata koji čekaju TJ, a također je češći u populaciji koja je liječena transplantacijom jetre. Jedan od uzroka tome je i primjena imunosupresivne terapije. Iako su imunosupresivi u značajnoj mjeri doprinijeli produljenju očekivanog životnog vijeka kod transplantiranih pacijenata, dugoročna izloženost predstavlja rizik za razvoj svih komponenti metaboličkog sindroma – hiperlipidemije, hipertenzije, dijabetesa i pretilosti. (21) Pojava posttransplantacijskog metaboličkog sindroma povezana je i s razvojem NAFLD nakon TJ kod pacijenata koji su imali cirozu druge etiologije, nepovezane s NAFLD. (22)

Zbog svojeg protuupalnog i imunomodulatornog učinka, glukokortikoidi su često primjenjivani lijekovi u posttransplantacijskim terapijskim protokolima kao induktori ili u pomoći pri održavanju imunosupresije. Najčešća primjena im je ipak u indukciji imunosupresije, tako da su uglavnom korišteni u inicijalnim tjednima nakon operacije.

Zbog svojih nuspojava, sve češće se koriste imunosupresijski protokoli sa što manjom upotrebom kortikosteroida ili se isti u potpunosti zamjenjuju drugim lijekovima poput antagonista receptora za interleukin 2 (IL2r antagonisti) ili timoglobulina. (23)

Nuspojave glukokortikoida uglavnom su metaboličke prirode i uključuju dobitak na tjelesnoj težini, redistribuciju masnog tkiva i povećanje broja slobodnih masnih kiselina u krvotoku, smanjenje mišićne mase, povećanu glukoneogenezu i endogenu proizvodnju glukoze u jetri, smanjenje mišićne mase i povećan rizik za nastanak patoloških fraktura. Hiperglikemija udružena s intolerancijom na glukozu rezultira nastankom dijabetesa

uzrokovano primjenom steroida (eng. *steroid-induced diabetes*). Glukokortikoidi potiču nastanak inzulinske rezistencije djelujući na hepatocite, adipocite i skeletne mišićne stanice koje luče peptide, adipokine i miokine. Djelovanje tih spojeva je međuorgansko. Gušterača odgovara na njihov podražaj povećavajući bazalnu sekreciju inzulina, proliferacijom beta stanica što dovodi do hiperplazije i neogenezom otočića beta stanica. Složeni mehanizmi u konačnici dovode do disregulacije lučenja inzulina potaknutim glukozom. (24)

Osim primjene imunosupresiva, dokazano je još nekoliko predisponirajućih čimbenika za razvoj metaboličkih komplikacija, a oni uključuju stariju dob pri TJ, muški spol, pušenje cigareta, visok BMI prije TJ, dijabetes prije TJ, etiologiju terminalne bolesti jetre (hepatitis C, kriptogena ciroza i alkoholizam), povećan BMI donora i socioekonomski status pacijenta. Mjere u sprječavanju nastanka posttransplantacijskog metaboličkog sindroma temelje se na nutritivnim intervencijama u vidu regulacije energetske unosa, unosa zasićenih masnih kiselina i jednostavnih ugljikohidrata, a uključuju i primjenu statina sa ciljem snižavanja lipida u krvotoku, adekvatnu regulaciju razine GUK i primjenu takrolimusa umjesto ciklosporina u imunosupresivnoj terapiji. (22)

## 11. Dodaci prehrani

Pravilna prehrana bolesnika nakon TJ trebala bi se temeljiti na adekvatnom unosu makronutijenata i mikronutrijenata kroz raznovrsnu ishranu prema smjernicama poput onih koje je izdao ESPEN. U smjernicama se ističu uloge određenih tvari koje imaju dokazan povoljan učinak na preživljenje bolesnika i poboljšanje njihove kvalitete života pa se savjetuje njihova suplementacija uz redovnu prehranu. Među takve spojeve pripadaju BCAA, vitamin D i simbiotici. (14)

### 11.1 Aminokiseline razgranatih lanaca

Aminokiseline razgranatih lanaca (eng. *Branched-Chain Amino Acids*, BCAA) spojevi su koji na centralni ugljikov atom imaju vezan alifatski bočni lanac, za razliku od aromatskih aminokiselina (eng. *Aromatic Amino Acids*, AAA) koje na mjestu bočnog lanca imaju aromatski prsten. Od proteinogenih BCAA u ljudskom organizmu važne su aminokiseline leucin, izoleucin i valin koje su ujedno i esencijalne aminokiseline. (25)

Pažnju na ovu skupinu aminokiselina privukao je Müting kada je 1956. opisao profil aminokiselina kod pacijenata sa cirozom jetre. Primjetio je da je omjer BCAA i AAA u krvotoku takvih pacijenata išao u korist aromatskim aminokiselinama. (26)

Od tada je taj omjer poznat kao Fischerov omjer, a brojčano se iskazuje kao koncentracija BCAA podijeljena s koncentracijom AAA. Kod pacijenata sa cirozom jetre taj se smanjuje, što je dovedeno u svezu s nastankom hepatičke encefalopatije. (27)

Zaključke o utjecaju prehrane na razvoj HE dobio je u Saint Petersburgu 1893. godine bihevioralni znanstvenik Pavlov. On i njegove kolege opisali su kako psi s portokavalnim shuntom (Eckova fistula) razvijaju ataksiju i komu kada su hranjeni s mesom. Otkrili su da su se te bihevioralne promjene ispravile kada su se psi počeli hraniti mliječnim proizvodima za koje danas znamo da su bogati BCAA. Suvremeno objašnjenje za nastanak takvog fenomena je teorija lažnih neurotransmitera. Obje skupine aminokiselina (AAA i BCAA) koriste jednake transportere kako bi prošli krvno-moždanu barijeru. Kod povišene razine AAA povećava se koncentracija aromatskih aminokiselina koje služe kao prekursori u sintezi neurotransmitera. Vjeruje se da ti prekursori uzrokuju neefikasnu "lažnu" dopaminergičku neurotransmisiju i inhibiraju sintezu dopamina što dovodi do neuro-depresije kakva se vidi u HE. Kasnija istraživanja nisu uspjela potvrditi navedenu

hipotezu, ali povoljni efekti BCAA su višestruko dokazani. Teorija lažnih neurotransmitera je nadopunjena dokazima da se povoljan efekt BCAA postiže učinkom na detoksikaciju organizma od amonijaka, poglavito u mišićnom tkivu. Amonijak ima neurotoksični učinak te se smatra uzročnikom simptomatologije HE. U normalnim okolnostima amonijak se iz organizma izlučuje putem ciklusa ureje koji se zbiva u periportalnim hepatocitima, a sinteza glutamina u perivenskim hepatocitima. Višak amonijaka izlučuje u obliku glutamina. Kod bolesnika s terminalnom bolešću jetre amonijak se nalazi u krvotoku zbog narušenog ciklusa ureje i portosistenskog shunta. Mišićno tkivo postaje glavni alternativni organ za privremenu detoksikaciju organizma od amonijaka. Skeletni mišići apsorbiraju amonijak i BCAA iz krvotoka, a bočni lanci BCAA koriste se za sintezu glutamata. Glutamat se veže s amonijakom čineći glutamin, konačni spoj koji se izlučuje iz tijela. Povišena koncentracija BCAA u krvotoku mogla bi ubrzati detoksikaciju organizma od amonijaka, istovremeno održavajući mišićnu masu postojanom. (26)

Suplementacija BCAA pokazala je direktan pozitivan učinak na poboljšanje jetrene funkcije. Mehanizam kojim BCAA suplementacija postiže navedeni učinak mogao bi biti u činjenici da stimulira aktivnost faktora rasta hepatocita (eng. *hepatocyte growth factor*, HGF). Riječ je o pleotropnoj supstanci koja cirkulira u krvotoku, a pokazuje mitogenu aktivnost usmjerenu na hepatocite potičući regeneraciju jetre i sprječavajući daljnje uništavanje jetrenog tkiva s hepatotoksičnim tvarima. HGF luče jetrene zvjezdaste stanice (eng. *hepatic stellate cells*) na poticaj BCAA, osobito leucina. (28) Leucin se pokazao kao najveći induktor od svih BCAA budući da jedini inducira aktivaciju P70 S6 kinaze i 4E-BP1 fosforilaciju, što nizvodni translacijski efektori sisavačke mete rapamicina (eng. *mammalian target of rapamycin*, mTOR). Putem istog signalnog puta koji uključuje mTOR BCAA potiču sintezu albumina u hepatocitima. Ovakvi rezultati dokazani su na modelu primarnih hepatocita štakora, što je potrebno potvrditi na humanom modelu. (27)

Indikatori uhranjenosti i metaboličkog statusa pacijenata koji su dobivali nadoknadu BCAA također su znatno bolji u odnosu na kontrolnu skupinu. Antropološka mjerenja poput cirkumferencije nadlaktice i debljine subskapularnog kožnog nabora te porast ukupne količine kalija značajno su se poboljšala u eksperimentalnim uvjetima kod djece s ESLD koja su primala nadoknadu BCAA. (29) Slični pokusi na odraslima dokazali su da se oporavak mišićne mase kod pacijenata s ESLD i u ranom periodu nakon transplantacije jetre znatno ubrzava ukoliko su dobivali nadomjesnu prehranu s dodatnim količinama

BCAA. (30) Mehanizam kojim se postižu takvi efekti mogli bi ležati u ranije opisanom utjecaju na mehanizam detoksikacije od amonijaka, koji se zbiva u skeletnom mišićju kod pacijenata s ESLD. BCAA također potiču sekreciju inzulina i HGF što može poboljšati i razvoj skeletnog mišićja. Leucin kao snažni aktivator mTOR signalnog puta koji ima anabolički efekt, u jednom je pokusu dokazan kao inhibitor u procesu autofagije skeletnog mišićja kod pacijenata sa cirozom jetre alkoholne etiologije. (26)

Bakterijemija je jedna od najtežih komplikacija koje nastaju nakon TJ te je najčešći uzrok unutarbolničke smrti nakon transplantacije jetre. Preoperativna nadoknada BCAA prije transplantacije jetre sa živog donora vjerojatno smanjuje rizik od razvoja bakterijemije nakon zahvata. (31) Incidencija bakterijskih i virusnih infekcija kod pacijenata sa cirozom jetre je četiri do sedam puta veća od one u populaciji bolničkih pacijenata. Oralnom nadomjesnom terapijom BCAA to bi se moglo smanjiti budući da ona povećava fagocitnu aktivnost neutrofila i *natural killer* (NK) stanica potičući aktivnost urođene, nespecifične imunosti. (32)

## 11.2 Vitamin D

Vitamin D dolazi u dva oblika – kao kolekalciferol (vitamin D3) te kao ergokalciferol (vitamin D2). Kolekalciferol se sintetizira u koži pod djelovanjem UV zračenja, dok je ergokalciferol biljnog podrijetla i unosi se isključivo prehranom. On ima kraće poluvrijeme raspada u ljudskom organizmu, ali njegovi metabolički učinci su slični. Vitamin D dugo je smatran važnim vitaminom u regulaciji koncentracije kalcija i njegove apsorpcije iz probavnog trakta. U posljednjim godinama dobiva na sve većoj važnosti zbog svoje autokrine funkcije u regulaciji signalnih puteva koji su aktivni pri dijeljenju stanica, diferencijaciji i apoptozi u mnogih tkiva.(33) Vitamin D igra bitnu ulogu u imunološkom sustavu, osobito prirodnom, potičući stvaranje antimikrobnih peptida, od čega je najznačajniji katelicidin. Niske razine serumskog vitamina D povezane su s imunološkim poteškoćama, smanjenom otpornošću na mikroorganizme i razvojem autoimunih bolesti. (34) Pacijenti koji su prošli kroz proces transplantacije bilo kojeg solidnog organa imaju prijavljene niske razine vitamina D u 51% do 97% slučajeva, a teške hipovitaminoze zabilježene su u 26% do 33% takvih pacijenata. (35) U predtransplantacijskom periodu kod pacijenata koji iščekuju transplantaciju jetre pokazalo se da 55% pacijenata ima deficit vitamina D te je serumska razina bila u direktnoj korelaciji sa MELD bodovnim sustavom.

U posttransplantacijskom periodu niske razine vitamina D dovedene su u vezu s nižim stopama preživljenja, a nadoknada vitamina D dovela je do manje incidencije akutnog odbacivanja presatka. (36) Niske razine serumskog vitamina D prije transplantacije jetre povezane su s akutnim odbacivanjem presatka posredovanog T-stanicama i u pedijatrijskoj populaciji. (37) Uzrok manjoj stopi akutnog odbacivanja jetre mogao bi biti u činjenici da vitamin D potiče stvaranje regulatornih i memorijskih T stanica, a smanjuje broj nativnih i citotoksičnih T-limfocitnih stanica. (38) Monociti i makrofagi mogu sintetizirati 1,25(OH)2D unutarstanično, ovisno o koncentraciji vitamina D u serumu. Intrastanično, on djeluje antimikrobno te ulazi u interakciju sa citokinima. Iz tog razloga smanjena koncentracija vitamina D može smanjiti i kapacitet monocitno-makrofagnog sustava u borbi protiv bakterijskih infekcija. Na životinjskim modelima dokazano je da nadomjesna terapija kalcitriolom imala pozitivan učinak na smanjenje broja infekcija uzrokovanih gljivom *Candida albicans* i herpes simplex virusom 1, što su dvije vrlo česte oportunističke infekcije kod pacijenata nakon transplantacije solidnih organa. (35) Osteoporoza još je jedna od čestih komplikacija koje se javljaju nakon TJ i drugih solidnih organa. Rizici čimbenici povezani s nastankom osteoporoze su posttransplantacijska imobilizacija, primjena steroida, dijabetes mellitus, niski BMI, starija životna dob, ženski spol, pušenje, pijenje alkohola i seditarni način života. Osteoporoza nastala nakon transplantacije organa većinski je uzrokovana primjenom imunosupresivne terapije i kortikosteroida, a povezana je s većom stopom morbiditeta i mortaliteta. (39) Nadomjestak D vitamina često je preporučen radi sprječavanja ili liječenja osteoporoze nakon transplantacije. Potencijalni mehanizmi tog djelovanja su da prevladava glukokortikoidima inducirano smanjenje u apsorpciji intestinalnog kalcija, smanjuje sekundarni hipoparatiroidizam, potiče diferencijaciju osteoblast-prekursora u zrele stanice, utječe na imunološki sustav na način da potiču imunosupresivno djelovanje kalcineurinskih inhibitora ili prednizona te na taj način smanjuje potrebnu dozu imunosupresiva. (35) Pri nadomještanju vitamina D treba voditi računa o dozi koja se primjenjuje, budući da on ima uski terapijski prozor i potencijalno toksično djelovanje pri hipervitaminozi. Sigurni limit se često smatra 4000 međunarodnih jedinica (eng. *international units*, IU) dnevno, međutim preporučeno je pri ispravku deficijencije vitamina ne koristiti doze veće od 800-1000 IU/dnevno. (40)



### 11.3 Probiotici, prebiotici i simbiotici

Crijevna mikrobiota igra ključnu ulogu u modulaciji zdravlja probavnog, imunološkog i ostalih sustava u ljudskom organizmu. Probiotici su bakterije s pozitivnim učinkom na zdravlje pacijenta, a prebiotici su heterogena skupina vlakana i složenih ugljikohidrata koji nisu probavljivi i iskoristivi kao izvori energije za ljude, već za bakterije u njihovim crijevima. Kombinacija probiotika i prebiotika nazivaju se simbioticima. Učinci simbiotika su višestruki, a temelje se na ispravljanju disbioze crijeva – nastanjivanja bakterija koje nisu poželjne u tom sustavu. Simbiotici svoj učinak postižu moduliranjem upalnog odgovora u crijevima putem citokina i upalnih stanica, a također potiču stvaranje određenih masnih kiselina kratkih lanaca. (41)

Simbiotici u sklopu imunomodulatorne dijeta pokazali su se djelotvorni u prevenciji perioperativnih infekcija povezanih s transplantacijom jetre. (42) Takav utjecaj mikrobiote na zdravlje jetre objašnjava se konceptom osi crijevo-jetra. Slično kao i popularizirana os crijevo-mozak, riječ je o sustavu u kojem crijeva i jetra međusobno komuniciraju u oba smjera putem metaboličkih, imunskih i neuroendokrinih mehanizama. Tijesne veze među stanicama crijevnog epitela predstavljaju prirodnu barijeru za prolazak patogena u organizam. Antigeni iz mikroorganizama i hrane u lumenu crijeva koji prođu kroz epitelne stanice prezentiraju se dendritičkim stanicama koje aktiviraju adaptivni imunski sustav i T stanice. Minimalne koncentracije molekularnih obrazaca povezanih s patogenima (eng. *Pathogen-associated molecular pattern*, PAMP), koji uključuju lipopolisaharide, peptidoglikane i flagelin, aktiviraju nuklearni faktor kappa B (NFK $\beta$ ) putem toll-like receptora (TLRs) i nod-like receptora (NLRs). Time se potiče stvaranje proupalnih citokina i kemokina koji se transportiraju portalnim krvotokom u jetru. Satelitne stanice u jetri na njihov podražaj stvaraju veće količine kolagena što rezultira ubrzanom fibrozom, cirozom i nastankom HCC. U stanju disbioze, poremećenog sastava crijevne mikrobiote, te pri ekstenzivnom konzumiranju alkohola enterociti postaju podložniji propuštanju patogenih molekula koje potiču navedeni put stvaranja upale i fibroze u jetri. (43)

Probiotici koji se najčešće koriste u kliničkoj praksi uključuju *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* te *Bifidobacterium bifidum*. Lactobacilli, bifidobakterije i laktokoki se smatraju općenito sigurnima za primjenu kod svih pacijenata, dok se bacilli, enterokoki,

streptokoki i druge bakterije koje stvaraju spore ne smatraju sigurnima za korištenje na ljudima. Treba napomenuti da pozitivni učinci probiotika ne moraju biti izraženi kod pacijenata nakon transplantacije jetre zbog fenomena propusnog crijeva (eng. *leaky gut*) koji se javlja kod određenog broja pacijenata nakon transplantacije jetre. Budući da stijenka crijeva kod takvih pacijenata postaje značajnije propusna na prolazak antigena ili čitavih bakterija kroz sluznicu, probiotici u iznimnim slučajevima mogu pogoršati kliničko stanje potičući nastanak sistemnog upalnog odgovora i infekcije. (44)

#### **11.4 Ostali dodaci prehrani**

Objavljen je velik broj istraživanja koja ispituju kako nadoknada pojedinim nutrijentima ili biološki aktivnim spojem utječe na ishode nakon transplantacije jetre. Nekoliko istraživanja pokazala su obećavajuće rezultate u pronalasku suplemenata s pozitivnim učinkom na transplantaciju organa.

Kako bi se ubrzalo povećanje mišićne mase i smanjio PEM kod pacijenata nakon transplantacije jetre, isprobana je nadoknada  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metilbutičnom kiselinom. Nakon 12 tjedana nadoknade, pokazalo se znatno poboljšanje u nutritivnom statusu pacijenata koji su primali suplement, u odnosu na kontrolnu skupinu. Također nisu prijavljene nuspojave kod pacijenata koji su dobivali  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metilbutičnu kiselinu te je ona dobro tolerirana. (45)

Jedna od komplikacija koja se javlja u pacijenata nakon TJ su neurološke komplikacije. One su najčešće dovedene u vezu s korištenjem inhibitora kalcijneurina. Budući da oni postižu svoj neurotoksični učinak prolaženjem kroz krvno-moždanu barijeru, postavljena je hipoteza da nadoknada lipidima može imati pozitivan učinak na smanjenje neuroloških nuspojava. Sojino ulje primijenjeno je u tu svrhu kod pet pacijenata s neurološkim komplikacijama nakon TJ i kod svih pet su se tegobe povukle. (46)

Primjena hidroliziranih proteina sirutke (eng. *whey-hydrolyzed peptide*, WHP) mogla bi biti korisna u prevenciji nastanka bakterijemije nakon TJ te skraćuje postoperativni boravak u bolnici. (47)

Uz dijetoterapiju, androgen i anabolički steroid oxandrolon pokazao se efikasnim u postizanju poboljšanja nutritivnog statusa u studiji provedenoj na 273 ispitanika. Ovaj anabolit pokazao se efikasnim kod umjerenih stupnjeva PEM-a u kombinaciji s enteralnom prehranom kod pacijenata s teškim oblikom alkoholnog hepatitisa. (48)

## 12. Zaključak

Istražujući literaturu na temu utjecaja prehrane na ishode preživljanja, kvalitete života i nastanka komplikacija kod pacijenata nakon transplantacije jetre mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Proteinsko-energetska malnutricija pogađa većinu pacijenata koji čekaju TJ. Budući da je ona negativan prognostički faktor za preživljenje nakon transplantacije, potrebno ju je na vrijeme prepoznati spriječiti njeno napredovanje intervencijama u prehrani.
- Dnevni energetska unos trebao bi iznositi 1,3 x REE ili 30-35 kcal/kg/dan uz unos proteina od 1,2-1,5 g/kg/dan kod pacijenata prije i nakon transplantacije jetre
- Enteralna prehrana se treba favorizirati u odnosu na parenteralnu prehranu
- Metabolički sindrom pripada u najčešće komplikacije nakon transplantacije jetre. Njegov nastanak treba se prevenirati dijetalnim mjerama i uvođenjem imunosupresivnih protokola sa što manjom upotrebom kortikosteroida uz mogućnost uvođenja statina u terapiju
- Aminokiseline razgranatih lanaca imaju povoljan metabolički učinak, povećavaju udio mišićne mase, djeluju imunomodulatorno i sprječavaju nastanak hepatičke encefalopatije
- Deficijencija vitamina D prisutna je kod velikog broja pacijenata nakon TJ, a njegov nadomjestak ima brojne povoljne učinke uključujući smanjenje incidencije odbacivanja organa, oportunističkih infekcija i razvoja osteoporoze
- Simbiotici, kombinacije probiotika i prebiotika, imaju pozitivan imunomodulatorni učinak nakon transplantacije jetre

### **13. Zahvale**

Zahvalio bih se mentorici prof. dr. sc. Anni Mrzljak na pomoći pri izradi diplomskog rada i svim dosadašnjim i budućim suradnjama.

Veliko hvala mojim roditeljima, obitelji i prijateljima što su me pratili kroz cijeli studij te podržavali na sve načine koji su mogući.

Veliko hvala prof. dr. sc. Donatelli Verbanac, prof. dr. sc. Aleksandru Džakuli i prof. dr. sc. Stjepanu Oreškoviću na svim suradnjama kojima su skrojili moj put kroz studij i što su bili pravi životni učitelji.

Hvala i mojoj ekipi iz Sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja, mentorici prof. dr. sc. Kseniji Vitale, kao i studentima iz udruge PROBION na brojnim suradnjama i proširivanju vidika na područjima kliničke prehrane i nutricionizma.

Hvala članovima udruge EMSA Zagreb te ekipi iz HČJZ-a što su me naučili timskom radu. Za kraj hvala prijateljima iz Studentskog doma dr. Ante Starčević – bez vas studiranje ne bi bilo ni upola toliko zabavno!

## 14. Literatura

1. Kirurški aspekti transplantacije jetre | Semantic Scholar [Internet]. [pristupljeno 24.05.2022]. Dostupno na: <https://www.semanticscholar.org/paper/Kirurški-aspekti-transplantacije-jetre-Kocman-Jemendžić/45ebedf752f520b711aa1d828e4d1bce61279f14>
2. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1764–76.
3. Eurotransplant - Statistics [Internet]. [pristupljeno 24.05.2022.]. Dostupno na: <https://statistics.eurotransplant.org/>
4. Alamri ZZ. The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2018;7(11):2271–6.
5. Chiang J. Liver Physiology: Metabolism and Detoxification. *Pathobiol Hum Dis A Dyn Encycl Dis Mech*. 2014 Jan 1;1770–82.
6. Grant DM. Detoxification Pathways in the Liver. *J Inherit Metab Dis*. 1991;421–30.
7. Villeneuve J-P, Pichette V. Cytochrome P450 and Liver Diseases. *Curr Drug Metab*. 2005 Mar 18;5(3):273–82.
8. Waterlow JC. Protein-energy malnutrition: the nature and extent of the problem. *Clin Nutr*. 1997;16(SUPPL. 1):3–9.
9. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transplant*. 2006;12(9):1310–6.
10. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2017;9(10).
11. M K, R L, J K, B P. Micronutrients in Liver Disease: Roles, Risk Factors for Deficiency, and Recommendations for Supplementation. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):50–62.
12. Hammad A, Kaido T, Uemoto S. Perioperative nutritional therapy in liver transplantation. *Surg Today*. 2015 Mar 1;45(3):271–83.
13. Taberna DJ, Navas-Carretero S, Martinez JA. Current nutritional status assessment tools for metabolic care and clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2019;22(5):323–8.
14. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020;39(12):3533–62.

15. Arora S, Mattina C, Catherine M, O'Sullivan N, McGeeney L, Nina C, et al. PMO-040 The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2012;61(Suppl 2):A90–A90.
16. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr*. 2020;124(12):1293–302.
17. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhatariya K, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. 2020;39(11):3211–27.
18. Bozzetti F. Parenteral nutrition. *Nutrition*. 2019 Oct 1;66:101–7.
19. Mitra A, Ahn J. Liver Disease in Patients on Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis*. 2017 Nov 1;21(4):687–95.
20. CP O, JT S, MR A-S. Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(4):361–4.
21. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: Predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010 Aug;30(7):948–57.
22. Pagadala M, Dasarathy S, Egtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: An epidemic waiting to happen. *Liver Transplant*. 2009;15(12):1662–70.
23. Dashti-Khavidaki S, Saidi R, Lu H. Current status of glucocorticoid usage in solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2021;11(11):443.
24. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 623. 2021;22(2):623.
25. Sowers S. A Primer On Branched Chain Amino Acids [Internet]. [pristupljeno 13.06.2022.]; Dostupno na: [www.hchs.edu](http://www.hchs.edu)
26. Dam G, Aamann L, Vistrup H, Gluud LL. The role of Branched Chain Amino Acids in the treatment of hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):448–51.
27. Ijichi C, Matsumura T, Tsuji T, Eto Y. Branched-chain amino acids promote albumin synthesis in rat primary hepatocytes through the mTOR signal transduction system. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;303(1):59–64.
28. Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr*. 2005;135(6 SUPPL.).

29. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: A randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):158–63.
30. Yoshida R, Yagi T, Sadamori H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, et al. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Jul;19(4):438–48.
31. K S, M Y, T M, K T, T T, J M, et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011;17(9):1073–80.
32. Nakamura I, Ochiai K, Imai Y, Moriyasu F, Imawari M. Restoration of innate host defense responses by oral supplementation of branched-chain amino acids in decompensated cirrhotic patients. *Hepatol Res.* 2007;37(12):1062–7.
33. Heaney RP, Heaney RP. Vitamin D-The iceberg nutrient. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(4):334–5.
34. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. 2014;8(12):1359–69. doi: <http://dx.doi.org/101586/eri10102>
35. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int.* 2011 Jul;22(7):2107–18.
36. J D, A M, M F, B E, C Q, KVN M, et al. Nutrition Support in Liver Transplantation and Postoperative Recovery: The Effects of Vitamin D Level and Vitamin D Supplementation in Liver Transplantation. *Nutrients.* 2020;12(12):1–12.
37. Rock NM, Anghileri E, Cousin VL, Petit LM, McLin VA. Vitamin D Insufficiency Prior to Paediatric Liver Transplantation Is Associated with Early T-Cell Mediated Rejection. *Child.* 2021;8(7).
38. Zhou Q, Li L, Chen Y, Zhang J, Zhong L, Peng Z, et al. Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients. *Int Immunopharmacol.* 2019 Oct 1;75.
39. Kovvuru K, Kanduri SR, Vaitla P, Marathi R, Gosi S, Anton DFG, et al. Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Med.* 2020;56(6):302.
40. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2020;33(1):19–24.
41. Cauli O. New Effects of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. *Curr Clin Pharmacol.* 2020 Dec 6;15(3):172–3.



42. Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, et al. Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease. *J Parenter Enter Nutr.* 2013 May;37(3):318–26.
43. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Spurnic AR, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):395.
44. Beyaz Coşkun A, Sağdıçoğlu Celep AG. Therapeutic modulation methods of gut microbiota and gut-liver axis [Internet]. 2021 [pristupljeno 15.06.2022.]; Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2021.1902263>
45. B L, M G, C A, G M, D D, A F, et al. The Effect of 12 Weeks of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 2019;11(9).
46. K I, H O, H T, K I, M S, T I, et al. Possible therapeutic effect of lipid supplementation on neurological complications in liver transplant recipients. *Transpl Int.* 2007;20(7):632–5.
47. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Impact of enteral nutrition using a new immuno-modulating diet after liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(104):1522–5.
48. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: Results of a department of veterans affairs cooperative study. *Hepatology.* 1993;17(4):564–76.

## 15. Životopis

Emanuel Brađašević rođen je 1997. godine u Novoj Gradiški. Opću gimnaziju završava u Novoj Gradiški te upisuje studij medicine na Sveučilištu u Zagrebu u akademskoj godini 2016./2017. Od početka studija je aktivan u Studentskoj sekciji za promociju pravilne prehrane i zdravlja, čiji je predsjednik bio tijekom 4. i 5. godine studija. Aktivan je član i Studentske sekcije za javno zdravstvo „dr. Andrija Štampar” te udruge EMSA Zagreb – European Medical Students’ Association. Dobitnik je Dekanove nagrade za organizaciju kongresa ZIMS – Zagreb International Medical Summit 2018. godine, Rektorove nagrade za društveno koristan rad organizirajući Studentske dane zdravlja – zdravlje u centru te Rektorove nagrade za grupni znanstveni rad “Razina ovisnosti o nikotinu i spremnost za prihvaćanje medikamentozne potpore u prestanku pušenja među studentima u Republici Hrvatskoj”. Sudjelovao je na Ljetnoj školi kliničkog nutricionizma i dijetoterapije u sklopu programa EXPPAND 2019. te u međunarodnom projektu PROMISE – Personalised Medicine Inquiry Based Education 2020. godine. Sudjelovao je u organizaciji nekoliko projekata uključujući EMSS - Emergency Medicine Summer School, Simpozija prehrana i zdravlje te javnozdravstvenih kampanja Bicikliranjem do zdravlja i Vitamini u sredini. Uz studij je od 2020. godine zaposlen u Ministarstvu zdravstva kao nacionalni koordinator za transplantaciju organa pri organizaciji Eurotransplant. Autor je novinarskog projekta Ciklus o transplantaciji organa. U slobodno vrijeme planinari kao član planinarskog društva Izletnik, biciklira i kuha. U budućnosti se želi baviti područjima bliskima gastroenterologiji, nutricionizmu i javnom zdravstvu, a nada se karijeri u znanosti.