

CONSEQÜÊNCIAS NUTRICIONAIS DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS DOS MACRONUTRIENTES NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA

Regiane MAIO*, Jane Bandeira DICHI** e Roberto Carlos BURINI***

RESUMO – A doença hepática crônica cursa, freqüentemente, com anormalidades metabólicas de macronutrientes que propiciam o desenvolvimento ou agravamento da desnutrição protéico-energética. O papel central do fígado no metabolismo dos substratos energéticos e de proteínas e aminoácidos é revisto, de modo relacionado à desnutrição protéico-energética, em pacientes com hepatopatia crônica. Aceita-se que a redução da ingestão dietética seja um dos principais componentes etiológicos da desnutrição, particularmente em pacientes alcoolistas. Acresce-se a iatrogenia pela indicação de dietas restritas e jejum prolongado aos pacientes hospitalizados. Como fatores agravantes, há má absorção intestinal de gorduras e o hipermetabolismo associado ao alcoolismo agudo. Hipoglicemia, resistência insulínica, esteatose e hipertrigliceridemia constituem achados comuns, assim como níveis elevados de alguns aminoácidos com conseqüências neurológicas. O entendimento desses mecanismos fisiopatológicos permite a intervenção nutricional apropriada reduzindo a morbidade e mortalidade desses pacientes.

DESCRITORES – Hepatopatias. Desnutrição protéico-energética.

INTRODUÇÃO

A mortalidade por cirrose hepática é considerada o principal indicador de complicações do alcoolismo, na população em geral⁽¹²⁾. Em 1996, as doenças do aparelho digestivo constituíram a sétima causa de mortalidade no Brasil, estando as doenças do fígado em primeiro lugar⁽⁴⁾. Dessas, a cirrose hepática representou a principal causa de morte⁽⁴⁾. Estados Unidos, México e Brasil apresentam situações

semelhantes, podendo o álcool ser responsabilizado por 50 a 80% dos casos de cirrose hepática^(2, 8, 14, 49). Na Itália, a infecção crônica pelo vírus da hepatite B e C é, até o momento, reconhecida como a causa maior de cirrose hepática⁽²⁴⁾, em mais de 80% dos casos⁽¹⁵⁾. Desses, cerca de 86% estiveram associados à hepatite C⁽¹⁵⁾.

A doença hepática crônica resulta em grande impacto nutricional, independente de sua etiologia⁽⁵¹⁾, pelo fato de

* Centro de Metabolismo e Nutrição (CeMeNutri) da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista - FM-UNESP, Botucatu, SP. Nutricionista, aluna do Curso de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica - Área de Concentração: Metabolismo e Nutrição da FM-UNESP.

** Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR.

*** Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FM-UNESP. Coordenador do CeMeNutri. Endereço para correspondência: Dr. Roberto Carlos Burini - Centro de Metabolismo e Nutrição - CeMeNutri - Faculdade de Medicina - UNESP - 18618-000 - Botucatu, SP.

figado responsabilizar-se por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação e utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes⁽⁴³⁾. A presença do álcool constitui por si só agravante por promover desvios de vias metabólicas aumentando o consumo energético, a produção de H⁺ e das formas ativas do oxigênio⁽²¹⁾. Mesmo sem o álcool, a presença de desnutrição é elevada nessa doença⁽⁵¹⁾ e pode ter valor prognóstico⁽²⁶⁾.

Intervenções dietéticas podem melhorar o estado nutricional em pacientes com doença hepática⁽⁴³⁾, reduzir complicações, as hospitalizações e seus custos e melhorar a qualidade de vida⁽²⁶⁾. O fornecimento de terapia nutricional específica (enteral/parenteral) melhora alguns parâmetros de função hepática, em pacientes com doença hepática grave descompensada. No entanto, não se pode concluir que a terapia nutricional diminua a mortalidade desses pacientes⁽²⁷⁾ ou reverta o avanço da doença⁽⁴³⁾.

As conseqüências metabólicas do comprometimento da função hepática, com ou sem ingestão de álcool, sobre o metabolismo protéico-energético como um todo ou especificamente sobre carboidratos, lipídios e proteínas são revistas, visando melhorar a compreensão dos fundamentos que norteiam a dietoterapia nesses pacientes.

1. Alterações do metabolismo energético

Pacientes com cirrose hepática apresentam desnutrição protéico-calórica (DPE) caracterizada por depleção dos estoques de gordura e/ou massa muscular^(16, 33, 51). Uma das causas da DPE pode ser o déficit de ingestão de substratos energéticos (carboidratos e gorduras), particularmente nos alcoolistas com hepatite grave⁽⁵¹⁾. Nesses pacientes, anorexia e náusea ocorrem com freqüência de 87% e 55%, respectivamente⁽¹⁾. A anorexia pode ocorrer em virtude da inibição

do apetite pelo etanol, que chega a suprir 50% do total calórico ingerido⁽⁵¹⁾. Outros fatores seriam as possíveis deficiências de zinco e magnésio⁽²⁸⁾, provocando ageusia, ação hipotalâmica dos níveis elevados de serotonina e a elevação das citocinas, particularmente do fator de necrose tumoral (FNT) e interleucina 1 (IL-1)⁽²²⁾ (Figura 1).

Observa-se, assim, diminuição da ingestão alimentar que pode persistir durante ingestão de dietas restritivas pouco palatáveis⁽¹⁹⁾. Além disso, o jejum prolongado em pacientes com encefalopatia ou sangramento digestivo, também contribui com a menor ingestão energética do paciente hepatopata⁽³¹⁾. Essas poderiam ser agrupadas como causas iatrogênicas da DPE no paciente com hepatopatia.

Apesar da ingestão dietética reduzida ser considerada o principal fator da DPE na doença hepática, de etiologia alcoólica ou não^(10, 51), há contribuição também da má digestão e má absorção, por enteropatia e deficiências pancreática e biliar⁽⁴⁰⁾. A má absorção foi descrita em 26% dos pacientes,

em função do aumento na excreção de nitrogênio e gordura nas fezes⁽¹⁰⁾.

Quanto ao hipermetabolismo, como causa da DPE, ainda não há consenso na literatura. VERBOEKET van de VENNE et al.⁽⁵³⁾ observaram aumento significativo na taxa metabólica de repouso de pacientes cirróticos, verificado tanto por unidade de peso corpóreo, como de massa livre de gordura. Por outro lado, vários autores mostraram que esses pacientes apresentam gasto energético de repouso semelhante ao de controles saudáveis, quando o valor é expresso em valores absolutos ou corrigidos por peso. Quando referido à massa corpórea magra o gasto energético é acima do normal⁽¹⁸⁾.

Os pacientes cirróticos parecem ter depleção de glicogênio hepático e muscular por apresentarem alteração na sua síntese. Desse modo, a oxidação de glicose está diminuída, o que aumenta a dependência à gordura como substrato energético, conforme pode ser evidenciado pelo quociente respiratório, normalmente reduzido nesses pacientes (Tabela 1). No jejum de curta duração, as necessidades energéticas provenientes da

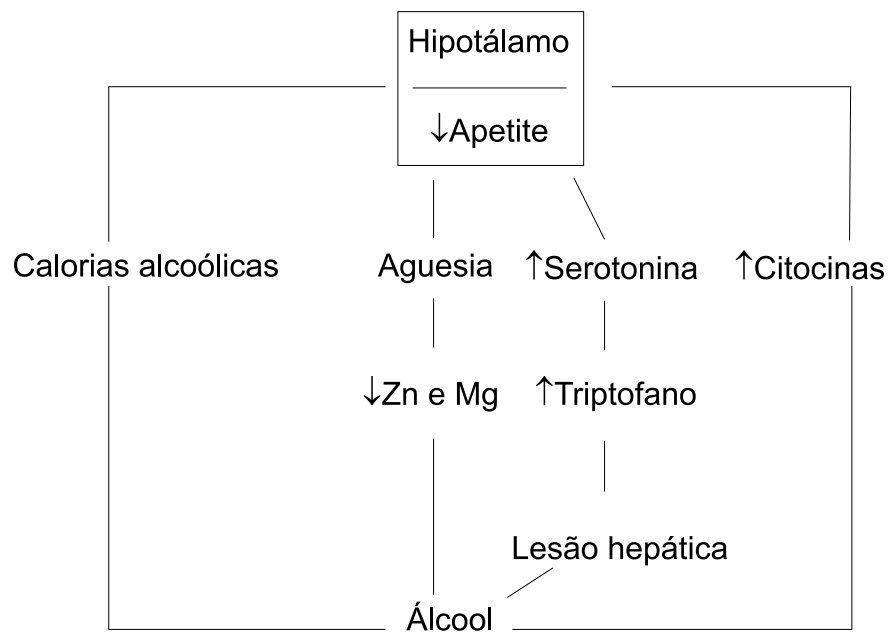


Figura 1 – Ação do álcool sobre o apetite

Tabela 1 – Quociente respiratório na cirrose hepática*

Estudo	Controles	Cirróticos	Sign. Estatística
Owen et al. (1983) ⁽⁴⁵⁾	0,85 ±? 0,02	0,74 ±? 0,02	p < 0,05
Mullen et al. (1986) ⁽³⁷⁾	0,87 ±? 0,05	0,76 ±? 0,04	p < 0,05
Merli et al. (1990) ⁽³⁴⁾	0,87 ±? 0,05	0,76 ±? 0,04	p < 0,05
Schneeweiss et al. (1990) ⁽⁵²⁾	0,84 ±? 0,01	0,72 ±? 0,01	p < 0,05

* McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11(4)

gordura são de 70%, isto é, 30% superiores às dos indivíduos normais. Isso sugere a pouca adaptabilidade do cirrótico ao jejum, passando rapidamente à oxidação lipídica em função da brevidade da fase glicogenolítica⁽⁴⁴⁾.

A falha desses mecanismos homeostáticos na doença hepática pode resultar em hipoglicemia ou intolerância à glicose. Em geral, a hipoglicemia é observada na doença hepática aguda e grave, e a intolerância à glicose mais tipicamente na doença hepática crônica e cirrose⁽³⁵⁾.

O grau de intolerância à glicose na doença hepática crônica, é variável de 57% a 80%^(32, 39, 45), assim como a incidência de diabetes mellitus de 10 a 40%^(32, 39, 45). A resistência insulínica tem sido referida, nesses pacientes, isoladamente após a refeição⁽⁸⁾ ou associada ao aumento dos hormônios contra-reguladores como glucagon, hormônio de crescimento⁽³⁴⁾ e catecolaminas⁽³⁸⁾.

O efeito causal isolado do álcool sobre a DPE é variável. Assim, alcoolistas crônicos, sem doença hepática, mostram baixa freqüência de DPE⁽²⁵⁾. Por outro lado, MENDENHALL et al.⁽³³⁾ referiram déficit antropométrico nesse tipo de pacientes, de modo que a DPE nos alcoolistas crônicos se iguala ao dos pacientes com doença hepática alcoólica⁽⁵¹⁾. O efeito tóxico do etanol, ou seus metabólitos, no desencadeamento da DPE é aceito por vários autores⁽⁵¹⁾.

Embora constitua excelente substrato energético (7,1 kcal/g), o etanol não pode

ser estocado, merecendo, portanto, toda prioridade hepática na sua metabolização. Além disso, quando ingerido em quantidade superior a 25% das calorias totais diárias, não é utilizado eficientemente⁽³⁶⁾. As duas vias hepáticas de metabolização do etanol, álcool desidrogenase e citocromo P450E1 resultam em inibição da oxidação dos ácidos graxos pelo ciclo de Krebs. Isso ocorre em função do acúmulo de acetaldeído com inibição da glicólise e da neoglicogênese e maior lactatogênese e cetogênese (via ácido beta-OH-butírico). Nestas condições, há desvio do potencial redox citosólico, instalando-se o hipermetabolismo energético⁽²¹⁾. Como conseqüência da lipólise periférica, menor oxidação e maior esterificação lipídica hepática, tem-se a esteatose sem ou com hipertrigliceridemia. A hiperuricemia pode ser instalada pela menor excreção do ácido úrico em função da maior excreção dos ácidos monocarboxílicos (lático e butírico)⁽³⁾.

2. Alterações do metabolismo protéico

Em função da participação do fígado no metabolismo das proteínas plasmáticas e de uma série de aminoácidos, a doença hepática resulta, invariavelmente, em desnutrição protéica, que ocorre em maior freqüência que a desnutrição energética. A presença de desnutrição protéica pode ser confirmada, nesses pacientes, pelas depleções das proteínas estruturais plasmáticas, mudança no perfil dos aminoácidos e imunossupressão^(7, 16, 41).

A redução da massa protéica somática tem sido demonstrada por indicadores antropométricos⁽¹⁶⁾ e bioquímicos tanto pela excreção urinária de 3-metilhistidina⁽⁴⁸⁾, como de creatinina⁽⁴²⁾. Apesar da existência de desnutrição protéica, há falta de consenso entre os pesquisadores, quanto à presença de hipermetabolismo protéico nesses pacientes⁽¹⁸⁾.

Nesse aspecto, há de se considerar a diversidade metodológica empregada, a intensidade da doença e o grau de “shunt” portossistêmico do paciente avaliado, o estado nutricional⁽⁵⁴⁾ e a presença ou não do alcoolismo. Na ausência do álcool, os pacientes com insuficiência hepática leve (Child A) são normometabólicos por unidade de peso corporal nas condições de jejum e alimentado⁽¹⁷⁾, enquanto os pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (Child B e C) apresentam comportamento hipermetabólico por unidade de massa magra, na situação de jejum⁽¹⁸⁾. Quanto à prevalência de depleção protéica visceral, verificada pelos baixos níveis das proteínas plasmáticas, há unanimidade entre os autores, visto que o fígado é responsável pela síntese da maioria delas incluindo albumina, transferrina, transtiretina (TTR), proteína ligadora do retinol (RBP), lipoproteínas, fatores de coagulação, etc. A albumina sérica é, inclusive, utilizada no cálculo do escore de gravidade da insuficiência hepática⁽⁴⁶⁾.

Com exceção da albumina, todas as demais proteínas transportadoras de origem hepática sofrem modulação de micronutrientes, como Fe (transferrina), Zn, retinol (TTR e RBP), hormônios tireoidianos, corticosteróides ou estrógenos (TTR e RBP) ou mais fortemente das citocinas, particularmente as IL-1 e IL-6⁽⁷⁾. Esse controle multifatorial dificulta a interpretação nutricional dos níveis dessas proteínas muito sensíveis no diagnóstico da DPE na presença de função hepática preservada.

O agravamento da insuficiência hepática é caracterizado pela menor metabolização dos aminoácidos aromáticos e sulfurados, cujos produtos (neurotransmissores e mercaptanas) precipitariam os sintomas neurológicos da encefalopatia hepática. As mercaptanas são produtos da metabolização da metionina pelas bactérias intestinais⁽¹¹⁾, enquanto o acúmulo, no cérebro, de neurotransmissores verdadeiros (serotonina) ou falsos (tiramina e octopamina), é consequência da maior passagem de seus precursores (triptofano e fenilalanina) pela barreira hematoencefálica. Contribui para esse transporte a diminuição dos níveis plasmáticos dos aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), provocada tanto pela subnutrição protéica⁽⁴¹⁾, como pelo hiperinsulinismo, comum nos pacientes cirróticos, que promove maior captação dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) pelo músculo, reduzindo suas concentrações plasmáticas. Com isso, há menor competição dos AACR com o triptofano para entrada no cérebro, aumentando a produção de serotonina cerebral⁽²²⁾.

Ao contrário, níveis aumentados de corticosteróides, por promoverem a proteólise,

umentam a concentração plasmática dos aminoácidos aromáticos, cuja captação cerebral vai depender da gravidade da doença⁽²³⁾.

Além da insuficiência hepática e da proteólise muscular, a oferta de triptofano livre ao cérebro depende da sua ligação à albumina, seu principal transportador plasmático. Assim, apesar da hipoalbuminemia ser coerente com o grau de insuficiência hepática, o deslocamento do triptofano pode ocorrer em qualquer nível albuminêmico pelos ácidos graxos livres oriundos da lipólise periférica. Na insuficiência hepática, a lipólise pode ocorrer em função dos níveis elevados dos hormônios contra-reguladores (catecolaminas, cortisol e glucagon), dos quais a hiper glucagonemia é consequência do estímulo direto da amônia nas células alfa pancreáticas⁽²⁰⁾.

A dificuldade hepática na metabolização da amônia em uréia e a alteração dos seus níveis no sangue e urina são indicadores mais precoces da insuficiência hepática⁽⁵⁰⁾. Esta hiperamoniemia é considerada a causa principal de encefalopatia hepática em aproximadamente 90% dos casos⁽⁵⁾.

As alterações dos aminoácidos sulfurados também são características da doença hepática crônica⁽³⁰⁾. As causas são primárias às deficiências de enzimas como a cistationina sintetase⁽²⁹⁾, como secundárias às deficiências das vitaminas hidrossolúveis B12, B6 e folato⁽¹³⁾, havendo em ambas acúmulo de homocisteína^(29, 47).

Por fim, apesar da menor imunocompetência, a imunidade humoral desses pacientes é caracterizada pelo aumento das imunoglobulinas séricas principalmente das classes IgG e IgA, e diminuição das frações C3 e C4 do sistema complemento⁽⁷⁾.

Em resumo, a DPE do cirrótico pode ser consequente aos distúrbios metabólicos da hipofunção hepatocelular isolada ou associadamente à presença do álcool ou de dietas restritivas. O paciente pode apresentar-se hipermetabólico em presença do alcoolismo ou de complicações (ascite), sendo que a hiperamoniemia associada ao padrão de aminoácidos séricos pode precipitar encefalopatia. A intervenção nutricional deve obedecer aos desvios metabólicos de carboidratos, lipídios e, principalmente, de aminoácidos e eletrólitos.

Maio R, Dichi JB, Burini RC. Nutritional consequences of macronutrients metabolism impairment in chronic liver disease. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):52-7.

ABSTRACT – Liver chronic pathologies often courses with metabolic abnormalities of macronutrients leading to or aggravating a protein-energy malnutrition status. This review raised the major pathophysiological mechanisms related to the protein-energy malnutrition in chronic liver patients. By large the reduced dietary intake is the most accepted cause particularly among alcoholic patients. Moreover during the treatment prevails the iatrogenic anorexia by unpalatable (restricted) diets interpolated with long-lasting fastings of hospitalized patients. Intestinal fat malabsorption is a common finding whereas hypermetabolism can be found associated with an acute alcoholism. Hypoglycemia or insulin resistance, hypertriglyceridemia and liver steatosis are common findings as well as lower plasma proteins along with higher levels of ammonia, aromatic and sulfur amino acids leading to neurological outcomes. The knowledge of these metabolic changes allow proper dietary interventions toward reduced morbi-mortality of those patients.

HEADINGS – Liver diseases. Protein-energy malnutrition.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achord JL. Malnutrition and the role of nutritional support in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1-7.
2. Alvariz FG. Cirrose. In: Dani R, Castro LP, editores. *Gastroenterologia clínica*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. p.1134.
3. Baaklini CE, Burini RC. Metabolismo do ácido úrico na insuficiência hepática. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:242-6.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Mortalidade - CID 10: óbitos p/ residência por causa - CID-BR. Período:1996. [Online]. [15 jul 1999]. <http://www.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/dxbr.def>
5. Butterworth RF. Pathogenesis and treatment of portal-systemic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 1992;37:321.
6. Calamita Z, Burini RC. Alterações imunitárias na cirrose hepática alcoólica. *Arq Gastroenterol* 1995;32:79-83.
7. Calamita Z, Burini RC. Fatores reguladores dos níveis plasmáticos de transferrina e proteína ligadora do retinol. *Rev Bras Patol Clin* 1993;29:148-53.
8. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353.
9. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, Sommer F, Wirquin E, Fouet P. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. *Metabolism* 1992;41:476-82.
10. Campillo B, Bories PN, Leluan M, Pornin B, Devanlay M, Fouet P. Short-term changes in energy metabolism after 1 month of a regular oral diet in severely malnourished cirrhotic patients. *Metabolism* 1995;44:765-70.
11. Capacci MLL, Silva AT. Insuficiência hepática: fisiopatologia, manejo e papel da nutrição parenteral. In: Riella MC, editor. *Suporte nutricional parenteral e enteral*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1985. p.108.
12. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P, Arico S, Decarli A. Trends of liver cirrhosis mortality in Europe, 1970-1989: age-period-cohort analysis and changing alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1997;26:100.
13. Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitão CN, Mira FC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996;63:220-4.
14. Deaths and hospitalizations from chronic liver disease and cirrhosis: United States, 1980-1989. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;41:969.
15. De-Bac C, Clementi C, Duca F, Livoli D, Poliandri G, Bozza A, Osso A, Martuscelli S, Pasquazzi C, Petrucci P, Furlan C, Taliani G. Liver cirrhosis: epidemiological aspects in Italy. *Res Virol* 1997;148:139.
16. Dichi I, Dichi JB, Papini-Berto SJ, Angeleli AYO, Bicudo MH, Resende TA, Burini RC. Protein-energy status and ¹⁵N-glicine kinetic study of Child A cirrhotic patients fed low-to high-protein energy diets. *Nutrition* 1996;12:519-23.
17. Dichi I, Papini SJ, Dichi JB, Resende TA, Burini RC. Estado nutricional de pacientes portadores de cirrose hepática. Relação entre a gravidade da doença com a piora nutricional avaliada por indicadores antropométricos e bioquímicos. *Rev Bras Nutr Clin* 1991;6:29-33.
18. Dichi JB. Resposta do metabolismo protéico global (15N-Glicina) de pacientes cirróticos desnutridos com diferentes graus de disfunção hepatocelular às ofertas dietéticas crescentes de proteína e/ou energia. [Tese]. Botucatu, SP, Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, 1997.
19. Dichi JB, Burini RC. Fundamentos metabólicos da dietoterapia nitrogenada de pacientes cirróticos com encefalopatia aguda ou crônica. *Rev Metab Nutr* 1994;1:15-20.
20. Dichi JB, Burini RC. Metabolismo do etanol e estado energético de pacientes cirróticos. *Rev Metab Nutr* 1995;2:69-74.
21. Dichi JB, Dichi I, Di Lello A, Papini SJ, Machado WM, Burini RC. Conseqüências nutricionais da dietoterapia restrita em sódio (50 mEq) em pacientes cirróticos com ascite. *Rev Bras Nutr Clin* 1993;8:11.
22. Fanelli FR, Laviano A, Muscaritoli M, Preziosa I, Ariemma S, Cangiano C. Anorexia associated to chronic illnesses: new pathogenic and therapeutic insights. *Rev Bras Nutr Clin* 1995;10:101-6.
23. Fischer JE. Amino acid dearangements in hepatic failure. In: Greene HL, Holliday MA, Munro HN, editors. *Clinical nutrition update amino acids*. Illinois: American Medical Association; 1977. p.174-82.
24. Gentilini P, Laffi G, La-Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, Melani L, Mazzanti R, Riccardi D, Pinzani M, Zignego AL. Loung course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66.
25. Glória L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitão CN, Mira FC. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997;92:485-9.
26. Kalman DR, Saltzman JR. Nutrition status predicts survival in cirrhosis. *Nutr Rev* 1996;54:217.

27. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:133.
28. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997;26:40-8.
29. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Int Med* 1994;236:603.
30. Marchesini G, Bugianesi E, Bianchi G, Fbbri A, Marchi E, Zoli M, Pisi E. Defective methionine metabolism in cirrhosis: relation to severity of liver disease. *Hepatology* 1992;16:149-55.
31. McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tabbaa M, Szauter K. Nutritional therapy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:619-43.
32. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;18:1051.
33. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22.
34. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, Savioli M, Capocaccia L. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12:106-12.
35. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:340-8.
36. Mezey E. Liver disease and nutrition. *Gastroenterology* 1978;74:770-83.
37. Mullen KD, Denne SC, McCullough AJ, Savin SH, Bruno D, Tavill AS, Kalhan SC. Leucine metabolism in stable cirrhosis. *Hepatology* 1986;6:622-30.
38. Müller M. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23 Suppl.1:31-5.
39. Müller MJ, Böker KHW, Selberg GO. Are patients with liver cirrhosis hipermetabolic? *Clin Nutr* 1994;13:131-44.
40. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992;15:782-94.
41. Muto Y, Yoshida T, Yamatoh M. Clinical assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis with special reference to plasma amino acid imbalance. *J Clin Biochem Nutr* 1986;1:89-95.
42. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993;69:665-79.
43. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994;19:518-33.
44. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983;72:1821-32.
45. Petrides AS, Defronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:691-709.
46. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MV, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
47. Refsum H, Ueland PM. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998;49:31.
48. Rennie MJ. A dissenting view of significance of 3-methylhistidine excretion in cirrhotic patients. *Clin Sci* 1983;64:243-6.
49. Rodrigues-Hernandez H, Guerrero-Romero JF, Jacobo-Karam JS, Rodriguez-Moran M. Survival analysis in cirrhotic patients. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61:226.
50. Rypins EB, Henderson JM, Fulenwider JT, Moffitt S, Galambos JT, Warren WD, Rudman D. A tracer method for measuring rate of urea synthesis in normal and cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1980;78:1419.
51. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:777-83.
52. Schneeweiss B, Graninger W, Ferenci P, Eichinger S, Grimm G, Schneider B, Laggner AN, Lenz K, Kleinberger G. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. *Hepatology* 1990;11:387-93.
53. Verboeket Van de Venne WP, Westerterp KR, Van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut* 1995;36:110-6.
54. Zillikens MC, Van den Berg JWO, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in health controls. *J Hepatol* 1993;17:377-83.

Recebido para publicação em 23/2/1999.
Reapresentado em 25/10/1999.
Aprovado para publicação em 16/11/1999.