# Výživa a onemocnění jater

Claudia Mandato, Antonella Di Nuzzi a Pietro Vajro

Pediatrics, Santobono - Pausilipon Pediatric Hospital, 80100 Neapol, Itálie; cla.mandato@gmail.com

Department of Medicine, Surgery and Dentistry „Scuola Medica Salernitana“, Pediatrics Section, University of Salerno, 84081 Baronissi (Salerno), Itálie; antonelladinuzzi@gmail.com

Přijato: 20. prosince 2017; Publikováno: 23. prosince 2017

**Abstrakt:** Podvýživa u dětí a dospělých s pokročilým onemocněním jater představuje obrovskou výzvu, protože problémy s výživou jsou multifaktoriální. Tento článek odborně popisuje speciální problém ohledně živin, článek „Výživa a onemocnění jater“ se zabývá vice diagnostickými a terapeutickými vlastnostmi, které přímo souvisejí s výsledky, které plynou z onemocnění jater po výživu. Ke zlepšení kvality života a zamezení zdravotním komplikacím souvisejících s výživou, pacienti s diagnostikovaným pokročilým jaterním onemocněním by měli mít okamžitý odhad jejich nutričního stavu a měly by být vhodným způsobem podpořeny upravením vhodné diety. Specifické doplňky stravy a / nebo omezující diety jsou často nezbytné pro osoby, které mají špatný jaterní stav spojený se základními metabolickými, nutričními nebo střevním onemocněním.

**Klíčová slova**: výživa; nemoc jater; cholestáza; transplantace jater; posouzení; podpora

Navzdory pokroku v posouzení a léčbě pacientů s onemocněním jater, často chybí poskytování vhodné nutriční podpory těmto pacientům, což má velký dopad na klinické výsledky a kvalitu života. S výjimkou eliminačních diet určených pro některá dědičná nebo metabolická onemocnění, která mají vliv na játra, obecná výživová doporučení pro většinu případů kompenzovaného onemocnění jater jsou analogická a obvyklým doporučením je vyvážená strava. Podvýživa u dětí a dospělých s pokročilým onemocněním jater však zůstává a velmi velkou výzvou. Problémy s výživou těchto pacientů jsou multifaktoriální a obvykle zahrnují snížený kalorický příjem v důsledku anorexie, hypermetabolismu, zvýšené ztráty energie a zvýšené energetické potřeby. Složitý základní metabolický scénář je charakteristický snížením zásoby glykogenu, sníženou syntézou bílkovin, snížením aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA) / aromatických aminokyselin (AAA) nebo BCCA / tyrosin (BT) (3,5: 1 → 1: 1) a poruchy metabolismu tuků během dodržovaných půstů.

V tomto speciálním vydání Nutrients, které se zaměřuje na „Výživu a onemocnění jater“, řada pracovníků představila nové informace a další pohledy na diagnostické a terapeutické vlastnosti, které souvisejí s výsledky pacientů s onemocněním jater a výživou.

1. Kosterní svalová hmota

Kosterní svalová hmota (SMM – skeletal muscle mass) je určena rovnováhou mezi syntézou a rozkládáním bílkovin. Ztráta kosterního svalstva (SML – skeletal muscle loss) je hlavní komplikací jaterní cirhózy (LC – liver cirrhosis). V klinické praxi, hodnocení hmoty kosterního svalstva (SMM) k identifikaci závažné ztráty kosterního svalstva (nebo sarkopenie) trvá dlouho a představuje velmi jednoduché a objektivní klinické měřítko závažnosti onemocnění jater, protože SML je spojena s prognózou onemocnění jater. Nyní se nedávno zlepšila díky podpoře nové zobrazovací metody pro hodnocení jádra SMM. V tomto čísle Nutrients byla prognostická hodnota SMM vyjádřena studiemi v různých kategoriích jaterních stavů a ​​informace dále prohloubily naše znalosti o následující problémy:

• Existuje přísná vzájemná závislost mezi prevencí vyčerpání SMM, počáteční diagnostikou a léčbou hepatocelulárního karcinomu (HCC – hepatocellular carcinoma) a ochranou jaterní funkční rezervy a (4) zlepšené výsledky onemocnění jater. Věk mužských pacientů, ženského pohlaví, skóre Child-Pugh a zvětšená velikost nádoru významně souvisely s indexem SMM, které bylo měřeno na třetím bederním obratli zobrazené příčnou počítačovou tomografií (CT), což je běžně používaný nástroj pro HCC v klinickém prostředí. Výsledky studie Imai et al. celkově potvrdilo, že sarkopenie negativně ovlivňuje život pacientů s HCC, a je cenný prognostický faktor, který může být ovlivněn funkční rezervou jater a klinickým stupněm HCC.

• Vztah mezi ztrátou SMM, jak je hodnoceno bioelektrickou impedanční analýzou (BIA), a

fibróza jater, měřena pomocí virtuální dotykové kvantifikace (VTQ) a akustického záření-síla-impuls elastografie u pacientů s chronickým onemocněním jater (CLD), uvedl Nishikawa. „Je zajímavé, že poměr BCAA k tyrosinu (BTR – BCAAs-to-tyrosine ratio) ukázal druhou nejsilnější korelaci s VTQ (virtual-touch-quantification) úrovni a byl nezávislým prediktorem snížení indexu SMM.“

• BTR i SMM, jak byly hodnoceny analýzou BIA, tak byly také potvrzeny jako spolehlivé prediktory výsledku u pacientů s onemocněním jater i v jiné studii, která zjistila, že zvýšené hodnoty BTR a SMM byly spojeny s ústupem chronické hepatitidy typu C u pacientů léčených přímě působící antivirovou léčbou bez interferonů.

• Nicméně, všechno, co se třpytí, není zlato a tyto studie mají, jak silné, tak i slabé stránky.

Studie Imai je založena na zobrazovacích technikách, a ačkoli tato hodnocení jsou objektivní a nejsou ovlivňovány defekty v jaterní syntéze nebo retencí NaCl a vody, jsou buď nákladné nebo zahrnují záření a nelze je snadno opakovat pro sledování pokroku. Jiné další dvě studie, které používaly analýzu BIA, která je založena na dvousložkovém modelu složení těla (tuk a beztuková hmota), mohou mít nevýhody. Jak nedávno zdůraznili Amodio: platnost této techniky ve skutečnosti kriticky závisí na předpokladech týkajících se hustoty tkání a hydratace.

V budoucích klinických a výzkumných podmínkách bude dynamometrie stisku, která může poskytnout opatření pro stratifikaci rizika úmrtí ze všech příčin, kardiovaskulární smrti a kardiovaskulárních onemocnění v EU obecná populace [5], by měla být rovněž implementována pro hodnocení svalové síly. Vskutku, u pacientů s cirhózou se zdá, že svalová síla, hodnocená dynamometrií silou stisku, je snadno měřitelná, citlivá a specifická pro vyčerpání SMM, který pozitivně koreluje s celkovým tělesným proteinem.

2. Nutriční hodnocení a podpora

Další důležitý problém se týká jemné hranice mezi potřebou hyperkalorické stravy bohaté na bílkoviny a riziko jaterní encefalopatie a hyperamonémie u sarkopenické, chronicky podvyživených pacientů s konečným stádiem onemocnění jater. Tři články v tomto vydání se zaměřují na vhodnou nutriční podporu u cirhózy jater u dospělých před a po transplantaci jater.

• První článek doporučuje provedení přesného multidisciplinárního posouzení podvýživy za účelem optimalizace nutriční podpory, zejména u pacientů se zvýšeným rizikem náchylnosti k podvýživě kvůli závažnosti původního onemocnění jater. Doporučený denní potřeby živin a energetického příjmu je třeba dosáhnout orálním příjmem, orální suplementací a enterální výživou. Parenterální výživa (PN) by měla být používána mírně nebo jen pro těžce podvyživené pacienty s cirhózou, kteří nemohou být krmení orálně nebo enterálně nebo pro pacienty, kteří nedostali výživu déle než 72 hodin.

• Důležité a obtížné problémy spojené s pečlivým hodnocením stavu výživy pro pacienti, kteří jsou kandidáty na transplantaci jater, zdůrazňuje Ahmed Hammad a Yang a kol. Perioperační nutriční intervence, včetně užívání synbiotik, mikroživin, doplňků aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BCAA), a imunonutrienty; rovnováha tekutin a elektrolytů, částečná náhrada konvenčních tuků s triglyceridy se středním řetězcem a pečlivě sledovaná suplementace pomocí vitamínů rozpustných v tucích pro cholestázu byly hodnoceny u dospělých i pediatrických pacientů. Děti s chronickým onemocněním jater jsou obzvláště náchylná na podvýživu, která může ohrozit růst a rozvoj mozku. Měli bychom těžit z včasného zásahu poskytované multidisciplinárním týmem. Yang a kol. se zaměřili zejména na výživové potřeby a podporu dětí s chronickým onemocněním jater: přezkoumali problémy a poskytli závěry, které jsou v souladu s nejnovější pokyny Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologickou hepatologii a výživa (ESPGHAN).

3. Hepatopatie způsobená dědičnými metabolickými/genetickými vadami

Řada zděděných metabolických nebo genetických defektů, včetně těch, které vyžadují specifická a dobře zavedená dietní omezení (galaktosémie, dědičná intolerance fruktózy, vrozené chyby cyklu močoviny, jako je nedostatek citrinu a související metabolické cesty), předepsání specifických léků (např. tyrosinemie; Wilsonova choroba) nebo speciální doplňky stravy, jako je nevařený škrob (např. pro nemoci skladování glykogenu), představují další výzvu nejen pro pediatry, ale i pro dospělé hepatology v době péče. V týmu pečujícím o tyto pacienty je často nutný dietetik obeznámený s metabolickými poruchami. Zásah do diety se vyvíjí a je stále více používanou terapií také pro novou skupinu vrozených poruch glykosylace (CDG). Glykosylace spočívá v kovalentní vazbě oligosacharidového řetězce na polypeptidové postranní řetězce glykoproteinu. Sacharid se skládá z jednoduchého cukru (např. Glukózy, galaktózy, manózy a xylózy), amino cukru (např. N-acetylglukosamin nebo N-acetylgalaktosamin) nebo kyselého cukru (např. Kyselina sialová nebo kyselina N-acetylneuraminová). Monosacharidové doplňky jsou hodnoceny ve studiích pro stále více podtypů CDG, protože monosacharidy mají relativně vysokou bezpečnost, zejména ve srovnání s experimentálními léky, a jsou snadno podavatelné. Mechanismus je stále špatně pochopen, i když v CDG-Ib se zdá, že alimentární přidání manózy obchází defektní krok (přeměna fruktóza-6-fosfátu na manóza-6-fosfát) tím, že umožňuje tvorbu manózy-6-fosfátu působení hexokinázy [15]. Morava a její tým ve svém článku představili přesný přehled nejnovějších údajů o přínosech nutriční terapie hodnocením mnoha různých možností nutriční terapie, které byly nějak spojeny s pozitivním účinkem na funkci jater u CDG. Otázky, které tito autoři kladou, však zahrnují, zda jsou tyto dietní zásahy dostatečné či nikoli a zda jsou tyto úpravy diety nejúčinnější terapií pro CDG. Autoři se tážou, jestli léčba manózou u pacientů s manoso-fosfát-izomerázou (MPI) -CDG byla nejen zjištěna jako že by mohla být nebezpečná při vyšších dávkách, ale bohužel také nemůže zabránit progresivnímu fibrotickému onemocnění jater přibližně u jedné třetiny postižených pacientů. Kromě toho se ukázalo, že nedávné zkušenosti s léčbou pomocí galaktózy jsou prospěšné pro několik CDG, aniž by však zcela zmírnily všechny klinické příznaky. Uznávají pokrok, který tento přístup představuje, ale také naznačují, že budoucí léčba CDG bude s největší pravděpodobností zahrnovat podávání aktivovaných monosacharidů namísto jednotlivých dietních cukrů. Účinnost a toxicitu těchto nových léků je však ještě třeba zkoumat a dělat pokusy na lidech, a to i po pečlivém předběžném vyhodnocení na zvířecích modelech.

4. Hepatopatie vyvolaná primárními chorobami výživy / střevního traktu

Řada onemocnění jater, která jsou způsobena primárními chorobami z oblasti výživy nebo střevního traktu (např. Zánětlivé onemocnění střev (IBD – inflammatory bowel disease), celiakie, cystická fibróza (CF – cystic fibrosis), alkoholická steatohepatitida (ASH -alcoholic steatohepasis) a nealkoholická steatohepatitida (NASH)) parenterální výživa – asociovaná s onemocněním jater (PNALD – parental nutrition – asssociated liver disease), všechny jsou zahrnuty pod zastřešujícím pojmem porucha osy střeva-játra, také představují specifické výzvy. Vyšetřování vztahů mezi játry a nemocným střevem jsou stále předběžná a pro klinické zvládnutí těchto komplikovaných stavů jsou nezbytné další studie.

Genetická predispozice a stimulace prostředí určují ztrátu tolerance u primární biliární cholangitidy (PBC), kde antimitochondriální protilátky (AMA) zkříženě reagují s proteiny ze střevních bakterií (podjednotka E2), pravděpodobně kvůli molekulární mimikrii. Nastává také aberantní navádění intestinálních lymfocytů. Souvislost mezi celiakií a PBC je také dobře zavedená. Primární sklerotizující cholangitida (PSC), úzce spojená se zánětlivým onemocněním střev, je také heterogenní onemocnění, které zahrnuje výrazné interakce mezi změněným imunitním stavem (lidský leukocytový antigen (HLA)), změněným složením žluči a hostitelským mikrobiomem. Některé podskupiny antineutrofilních cytoplazmatických protilátek (ANCA) v krvi a žluči jsou spojeny se zvýšenou hladinou jaterních enzymů a jsou biomarkery onemocnění jater s možnou rolí také v patogenezi onemocnění. U celiakie se imunoaktivní molekuly generované zesíťováním mezi tkáňovou transglutaminázou a potravinovými / bakteriálními antigeny dostávají do jater portální cirkulací a jsou odpovědné za jaterní depozita komplexu transglutaminázový antigen (tTG). Játra mohou reagovat na lepek buď jako reaktivní „celiakální hepatitida“, nebo jako skutečná autoimunitní hepatitida (s anti-jaterním cytosolem (LC1), anti-nukleárními protilátkami (ANA), anti-smoot svalovými protilátkami (ASMA), anti-jaterními ledvinami) mikrosomy (LKM1)) založené na DQ2 silné vazebné nerovnováze s DR3 a DR4, přičemž HLA je druhý hlavním rizikovým faktorem pro autoimunitní onemocnění jater. Zvýšené hladiny bakteriálního endotoxinu v portální cirkulaci naznačují úlohu toxinů pocházejících ze střeva také při alkoholové nemoci jater, jaterní hepatitidě (ASH), nealkoholickém tukovém onemocnění jater (NAFLD / NASH) a onemocnění jater parenterální výživou (PNALD). Konzumace alkoholu (EtOH) a endogenní produkce alkoholu střevními bakteriemi u obézních jedinců mohou narušit těsné spoje (TJ) intestinální epiteliální bariéry, což vede ke zvýšené propustnosti střev. Bakteriální endotoxin (lypopolisacharidy, LPS) přispívá k zánětu aktivací toll-like receptoru 4 (TLR4). Oxidační stres s reaktivními formami kyslíku (ROS), inzulínovou rezistencí (IR), sekundárními žlučovými kyselinami (BA) a aktivací receptoru farnesoid X (FXR) představují hlavní mechanismy patogeneze. Zvířata s defekty regulátoru transmembránové vodivosti cystické fibrózy a pacienti s cystickou fibrózou mají mikrobiomy, které se liší od jedinců bez CF, což může být způsobeno změněnými vlastnostmi žluči, prodlouženým průchodem tenkým střevem, častou expozicí antibiotikům a nadměrným množením bakterií v tenkém střevě (SIBO). U celiakie a NASH může být při prevenci progrese onemocnění jater účinná nutriční korekce základního gastrointestinálního / nutričního onemocnění. Můžeme se odkázat také na vydání Nutrients z roku 2017 (ISSN 2072-6643) vydané Nobili a Alisi, kde jsou diskutována konkrétní opatření pro léčbu NAFLD související s obezitou. U některých nutričních nebo střevních stavů, jako jsou IBD a CF, se bohužel nezdá, že by jaterní onemocnění bylo ovlivněno snížením zánětlivé aktivity ve střevním traktu nebo zlepšenou funkcí slinivky břišní nebo dýchacích cest. Jedním z hlavních patogenních mechanismů PNALD může být také poškozená funkce střev, přímo nebo nepřímo spojená s dysbiózou střeva.

V tomto vydání Nutrients Cahova přezkoumala studie na zvířecích subjektech a na lidech, které naznačují, že chronické poškození jater související s parenterální výživou závisí spíše na střevním selhání a souvisejících komplikacích než na samotném podávání PN. Zdá se, že prominentními faktory jsou zvýšená propustnost střevní bariéry, která usnadňuje translokaci bakteriálních toxinů a mikroorganismů do portální cirkulace, mezenterických lymfatických uzlin a jater a celkový prozánětlivý stav poškozeného střeva. Střevní mikrobiota hraje důležitou roli při udržování funkční intestinální bariéry a nastolení imunotolerantního nebo zánětlivého intestinálního prostředí. Léčebné strategie, které se zaměřují na zlepšení složení mikrobioty prostřednictvím cíleného dodávání prospěšné mikrobioty nebo doplněním imunomodulátory, jsou atraktivní oblasti zkoumání.

• Alkoholické onemocnění jater (ALD) je silným ukazatelem podvýživy kvůli četným rizikovým faktorům podvýživy, které jsou spojeny s akutním i chronickým zneužíváním alkoholu. Vzhledem ke komplikovaným patogenetickým mechanismům jsou terapie ALD a zejména těžké alkoholové hepatitidy (AH) v klinické praxi trnitými problémy. U těžké akutní AH byla identifikována specifická medikamentózní léčba, včetně glukokortikoidů a pentoxifyllinu, která je v současné době doporučována mezinárodními pokyny. Je však stále zapotřebí dalšího objasnění mechanismů patogeneze. V této souvislosti článek od Xuchong Tanga v tomto vydání Nutrients je zvláště vítán. Studie ukázala, že extrakt z artyčoku vykazoval významné preventivní hepatoprotektivní účinky nejen na hepatoxicitu vyvolanou tetrachlormethanem a NAFLD / NASH, jak již bylo dříve prokázáno, ale také proti akutnímu poškození jater vyvolanému alkoholem (ASH). Účinky pravděpodobně závisí na schopnosti složek extraktu nejen tlumit oxidační stres, ale také potlačovat mýtný receptor 4 neboli nukleární faktor kappa-zesilovač lehkého řetězce aktivované zánětlivé dráhy Bcells (TLR4 / NFkB), signální dráha je považována za jeden z mechanismů patogeneze také NAFLD prostřednictvím nadměrné exprese hepcidinu.

5. Závěr

Na závěr lze říci, že ke zlepšení kvality života a prevenci zdravotních komplikací souvisejících s výživou by měl být u pacientů s diagnostikovaným pokročilým onemocněním jater okamžitě posouzen stav jejich výživy a být podporován vhodnými dietami. Kromě toho je u pacientů s onemocněním jater spojeným se základním metabolickým nebo nutričním nebo střevním onemocněním kvůli hepatoprotektivnímu a/nebo antioxidačnímu a/nebo protizánětlivému příznaku často nezbytný dietní přístup, který využívá specifické doplňky stravy a/nebo omezující diety pro podporu účinků těchto opatření.

Prameny Literatury

1. Imai, K.; Takai, K.; Watanabe, S.; Hanai, T.; Suetsugu, A.; Shiraki, M.; Shimizu, M. Sarcopenia Impairs Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma: The Role of Liver Functional Reserve and Tumor-Related Factors in Loss of Skeletal Muscle. Nutrients 2017, 9, 1054. [CrossRef] [PubMed]

2. Nishikawa, H.; Nishimura, T.; Enomoto, H.; Iwata, Y.; Ishii, A.; Miyamoto, Y.; Ishii, N.; Yuri, Y.; Takata, R.; Hasegawa, K.; et al. Impact of Virtual Touch Quantification in Acoustic Radiation Force Impulse for Skeletal Muscle Mass Loss in Chronic Liver Diseases. Nutrients 2017, 9, 620. [CrossRef] [PubMed]

3. Yoh, K.; Nishikawa, H.; Enomoto, H.; Ishii, A.; Iwata, Y.; Miyamoto, Y.; Ishii, N.; Yuri, Y.; Hasegawa, K.; Nakano, C.; et al. Predictors Associated with Increase in Skeletal Muscle Mass after Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. Nutrients 2017, 9, 1135. [CrossRef] [PubMed]

4. Amodio, P.; Bemeur, C.; Butterworth, R.; Cordoba, J.; Kato, A.; Montagnese, S.; Uribe, M.; Vilstrup, H.; Morgan, M.Y. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology 2013, 58, 325–336. [CrossRef] [PubMed]

5. Leong, D.P.; Teo, K.K.; Rangarajan, S.; Lopez-Jaramillo, P.; Avezum, A., Jr.; Orlandini, A.; Seron, P.; Ahmed, S.H.; Rosengren, A.; Kelishadi, R.; et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet 2015, 386, 266–273. [CrossRef]

6. Huisman, E.J.; Trip, E.J.; Siersema, P.D.; van Hoek, B.; van Erpecum, K.J. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011, 23, 982–989. [CrossRef] [PubMed]

7. Dasarathy, S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2012, 3, 225–237. [CrossRef] [PubMed]

8. Perumpail, B.J.; Li, A.A.; Cholankeril, G.; Kumari, R.; Ahmed, A. Optimizing the Nutritional Support of Adult Patients in the Setting of Cirrhosis. Nutrients 2017, 9, 1114. [CrossRef] [PubMed]

9. Plauth, M.; Cabré, E.; Campillo, B.; Kondrup, J.; Marchesini, G.; Schütz, T.; Shenkin, A.; Wendon, J.; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. Clin. Nutr. 2009, 28, 436–444. [CrossRef] [PubMed]

10. Hammad, A.; Kaido, T.; Aliyev, V.; Mandato, C.; Uemoto, S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. Nutrients 2017, 9, 1126. [CrossRef] [PubMed]

11. Yang, C.H.; Perumpail, B.J.; Yoo, E.R.; Ahmed, A.; Kerner, J.A., Jr. Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease. Nutrients 2017, 9, 1127. [CrossRef] [PubMed]

12. McLin, V.A.; Allen, U.; Boyer, O.; Bucuvalas, J.; Colledan, M.; Cuturi, M.C.; d’Antiga, L.; Debray, D.; Dezsofi, A.; Goyet, J.V.; et al. Early and Late Factors Impacting Patient and Graft Outcome in Pediatric Liver Transplantation: Summary of an ESPGHAN Monothematic Conference. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017, 65, 53–59. [CrossRef] [PubMed]

13. Guercio Nuzio, S.; Ann Tizzard, S.; Vajro, P. Tips and hints for the transition: What adult hepatologists should know when accept teens with a pediatric hepatobiliary disease. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014, 38, 277–283. [CrossRef] [PubMed]

14. Thompson, R.J.; Azevedo, R.A.; Galoppo, C.; Lewindon, P.; McKiernan, P. Cholestatic and metabolic liver diseases: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004, 39, 611 615. [CrossRef]

15. Péanne, R.; de Lonlay, P.; Foulquier, F.; Kornak, U.; Lefeber, D.J.; Morava, E.; Pérez, B.; Seta, N.; Thiel, C.; Van Schaftingen, E.; et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? Eur. J. Med. Genet. 2017. [CrossRef]

16. Witters, P.; Cassiman, D.; Morava, E. Nutritional Therapies in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). Nutrients 2017, 9, 1222. [CrossRef] [PubMed]

17. Morelle, W.; Potelle, S.; Witters, P.; Wong, S.; Climer, L.; Lupashin, V.; Matthijs, G.; Gadomski, T.; Jaeken, J.; Cassiman, D.; et al. Galactose supplementation in patients with tmem165-CDG rescues the glycosylation defects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017, 102, 1375 1386. [CrossRef] [PubMed]

18. Morava, E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a novel treatable CDG. Mol. Genet. Metab. 2014, 112, 275–279. [CrossRef] [PubMed]

19. Wong, S.Y.; Gadomski, T.; van Scherpenzeel, M.; Honzik, T.; Hansikova, H.; Holmefjord, K.S.B.; Mork, M.; Bowling, F.; Sykut-Cegielska, J.; Koch, D.; et al. Oral D-galactose supplementation in PGM1-CDG. Genet. Med. 2017, 19, 1226–1235. [CrossRef] [PubMed]

20. Poeta, M.; Pierri, L.; Vajro, P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Children 2017, 4, 66. [CrossRef] [PubMed]

21. Troisi, J.; Pierri, L.; Landolfi, A.; Marciano, F.; Bisogno, A.; Belmonte, F.; Palladino, C.; Guercio Nuzio, S.; Campiglia, P.; Vajro, P. Urinary Metabolomics in Pediatric Obesity and NAFLD Identifies Metabolic Pathways/Metabolites Related to Dietary Habits and Gut-Liver Axis Perturbations. Nutrients 2017, 9, 485. [CrossRef] [PubMed]

22. Marciano, F.; Savoia, M.; Vajro, P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. Dig. Liver Dis. 2016, 48, 112–119. [CrossRef] [PubMed]

23. Vajro, P.; Paolella, G.; Fasano, A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity-related liver disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013, 56, 461–468. [CrossRef] [PubMed]

24. Ma, J.; Zhou, Q.; Li, H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. Nutrients 2017, 9, 1124. [CrossRef] [PubMed]

25. Vavricka, S.R.; Schoepfer, A.; Scharl, M.; Lakatos, P.L.; Navarini, A.; Rogler, G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm. Bowel Dis. 2015, 21, 1982–1992. [CrossRef] [PubMed]

26. Debray, D.; Narkewicz, M.R.; Bodewes, F.A.J.A.; Colombo, C.; Housset, C.; de Jonge, H.R.; Jonker, J.W.; Kelly, D.A.; Ling, S.C.; Poynard, T.; et al. Cystic Fibrosis–related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017, 65, 443–448. [CrossRef] [PubMed]

27. Orso, G.; Mandato, C.; Veropalumbo, C.; Cecchi, N.; Garzi, A.; Vajro, P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. Dig. Liver Dis. 2016, 48, 215–222. [CrossRef] [PubMed]

28. Cahova, M.; Bratova, M.; Wohl, P. Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota. Nutrients 2017, 9, 987. [CrossRef] [PubMed]

29. Abenavoli, L.; Masarone, M.; Federico, A.; Rosato, V.; Dallio, M.; Loguercio, C.; Persico, M. Alcoholic Hepatitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Rev. Recent. Clin. Trials. 2016, 11, 159–166. [CrossRef] [PubMed]

30. Tang, X.; Wei, R.; Deng, A.; Lei, T. Protective Effects of Ethanolic Extracts from Artichoke, an Edible Herbal Medicine, against Acute Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. Nutrients 2017, 9, 1000. [CrossRef] [PubMed]

31. Colak, E.; Ustuner, M.C.; Tekin, N.; Colak, E.; Burukoglu, D.; Degirmenci, I.; Gunes, H.V. The hepatocurative effects of Cynara scolymus L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. Springerplus 2016, 5, 216. [CrossRef] [PubMed]

32. Mehmetçik, G.; Ozdemirler, G.; Koçak-Toker, N.; Cevikba ̧s, U.; Uysal, M. Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. Exp. Toxicol. Pathol. 2008, 60, 475–480. [CrossRef] [PubMed]

33. Rangboo, V.; Noroozi, M.; Zavoshy, R.; Rezadoost, S.A.; Mohammadpoorasl, A. The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. Int. J. Hepatol. 2016. [CrossRef] [PubMed]

34. Chen, W.; Wang, X.; Huang, L.; Liu, B. Hepcidin in non-alcoholic fatty liver disease regulated by the TLR4/NF-κB signaling pathway. Exp. Ther. Med. 2016, 11, 73–76. [CrossRef] [PubMed]

© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access

article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution

(CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).