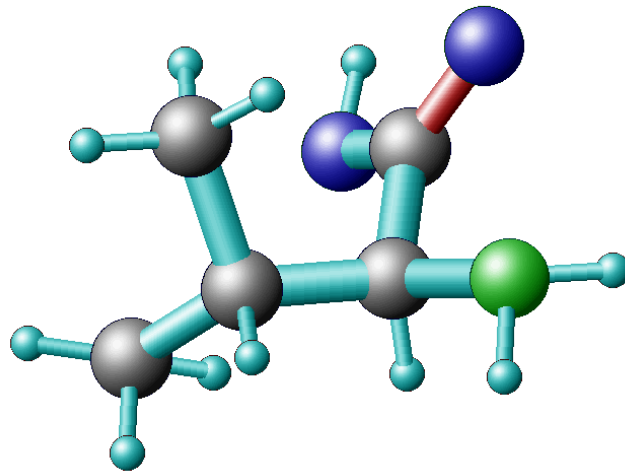
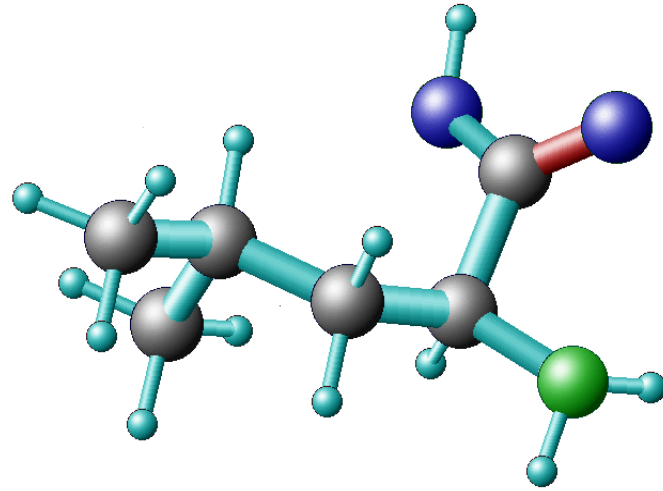
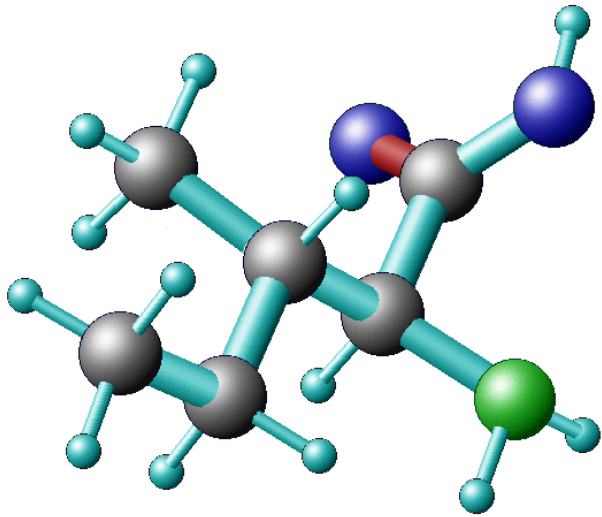


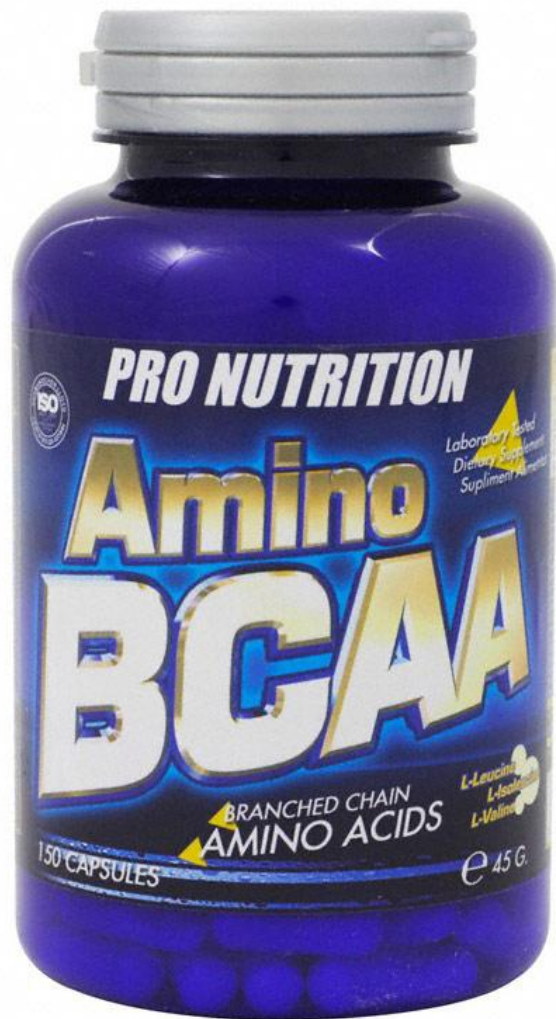
Forgrenede aminosyrer (BCAA) Er der evidens for at leverpatienter skal behandles?

Gitte Dam, Peter Ott, Mette Borre
Susanne Keiding og Michael Sørensen.





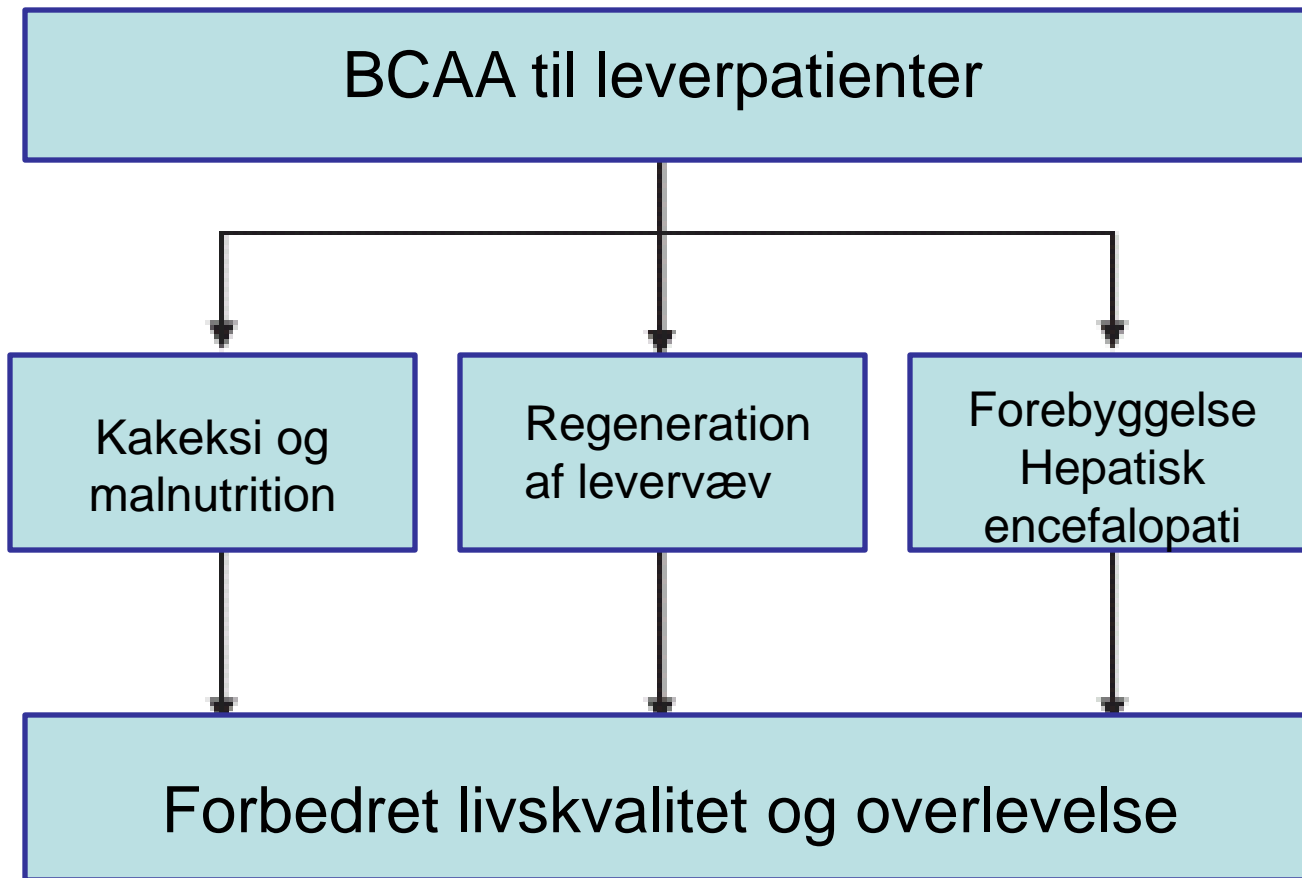
Isoleucine
Leucine
Valine



Vores opgave

- At identificere de patientgrupper hvor der er evidens for at det virker
- Dyrt
- Smager bittert

3 "Indsatsområder" hvor BCAA har teoretisk effekt

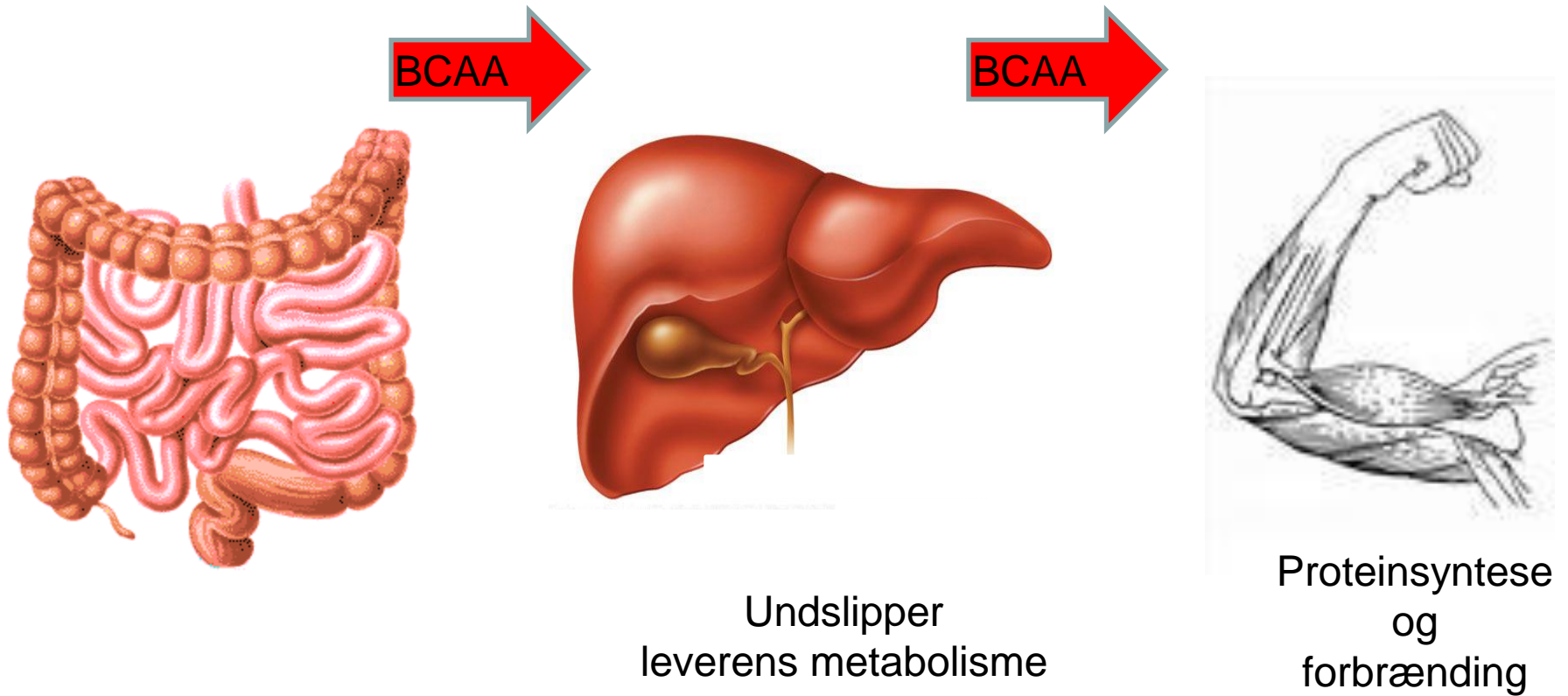


Hepatisk kakeksi

- >50 % har lav albumin og muskelmasse
 - Større proteinbehov - katabole
 - Tidlig mæthed - ascites
 - Ændret smagsopfattelse - vit. A og zink
 - Natrium restriktion
 - Malabsorption pga. reduceret galde pool

Malnutrition gir øget risiko for komplikationer
Det skal behandles

BCAA er unikke



BCAA – har effekt på proteinomsætningen

- Substrat til proteinsyntese
- Hormon - øger følsomheden for insulin i vævene
- Leucin reducerer protein nedbrydningen i muskler

Indtil 2003..... Åbent spørgsmål

Om BCAA er bedre til at forhindre død og komplikationer i forhold til konventionel ernæringsterapi ved avanceret cirrose ??

”The Italian multicenter study”

The mother of all BCAA supplementation studies

Nutritional Supplementation With Branched-Chain Amino Acids in Advanced Cirrhosis: A Double-Blind, Randomized Trial

GASTROENTEROLOGY 2003;124:1792-1801

GIULIO MARCHESINI,* GIAMPAOLO BIANCHI,* MANUELA MERLI,† PIERO AMODIO,[§]
CARMINE PANELLA,^{||} CARMELA LOGUERCIO,[¶] FILLIPO ROSSI FANELLI,[‡] and ROBERTO ABBIATI,[#]
for the ITALIAN BCAA STUDY GROUP

- 15 centre
- n=174. Avanceret cirrose (Child-P>7)
- 1 år
- Randomiseret
 - BCAA (14 g/dag)
 - Lactoalbumin (sammen mængde N og kalorier)
 - Maltodextrin (samme mængde kalorier)

Endepunkter

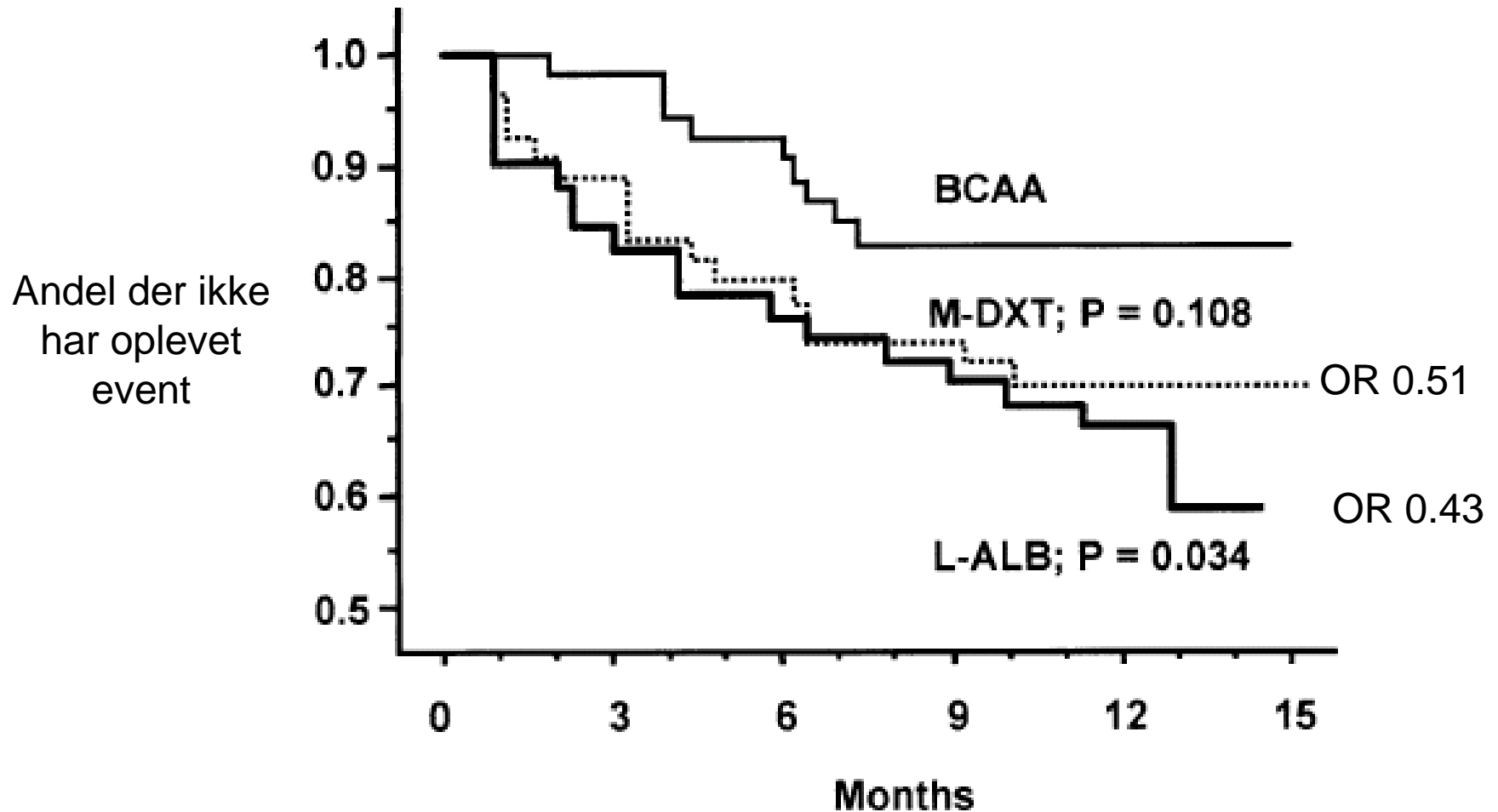
Primære endepunkt

- Kombineret
 - Død/progression til lever svigt/Indlæggelse

Sekundære

- Ernæringsparametre
- Leverfunktionsprøver
- Child Pugh
- Health related quality of life (spørgeskema)

Kombinerede endepunkter (død, indlæggelse, leversigt)



Resultater

Sekundære endepunkter

- Child-Pugh score
- Bilirubin
- Anorexi
- Health related quality of life

Problemer

- Stort frafald
- Kort observationstid

Randomiseret og kalorie-indtags kontrolleret studie

Effects of Oral Branched-Chain Amino Acid Granules on Event-Free Survival in Patients With Liver Cirrhosis

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2005;3:705-713

YASUTOSHI MUTO,* SHUNICHI SATO,[†] AKIHARU WATANABE,[§] HISATAKA MORIWAKI,^{||}
KAZUYUKI SUZUKI,[†] AKINOBU KATO,[†] MASAHIKO KATO,[#] TEIJI NAKAMURA,**
KIYOHICO HIGUCHI,^{††} SHUHEI NISHIGUCHI,^{§§} and HIROMITSU KUMADA,^{|||} FOR THE LONG-TERM
SURVIVAL STUDY (LOTUS) GROUP

- 89 centre
- n=646. Hypoalbuminæmi på trods af adækvat fødeindtag
- BCAA i granula i håb om bedre compliance
- 2 års observation

Endepunkter

Primære

- Forværring af leversvigt
 - HE
 - Ascites
 - Bilirubin
- Variceblødning
- HCC
- Død

Resultat: Primære endepunkter

Event	BCAA group	Diet group	P value ^a
Number of patients	314	308	—
Total events	66 (21%)	88 (29%)	.03
Death	6 (2%)	6 (2%)	NS
Rupture of varices	8 (3%)	9 (3%)	NS
Liver cancer	40 (13%)	49 (16%)	NS
Hepatic failure	12 (4%)	24 (8%)	.04

A Randomized Pilot Trial of Oral Branched-Chain Amino Acids in Early Cirrhosis: Validation Using Prognostic Markers for Pre-Liver Transplant Status

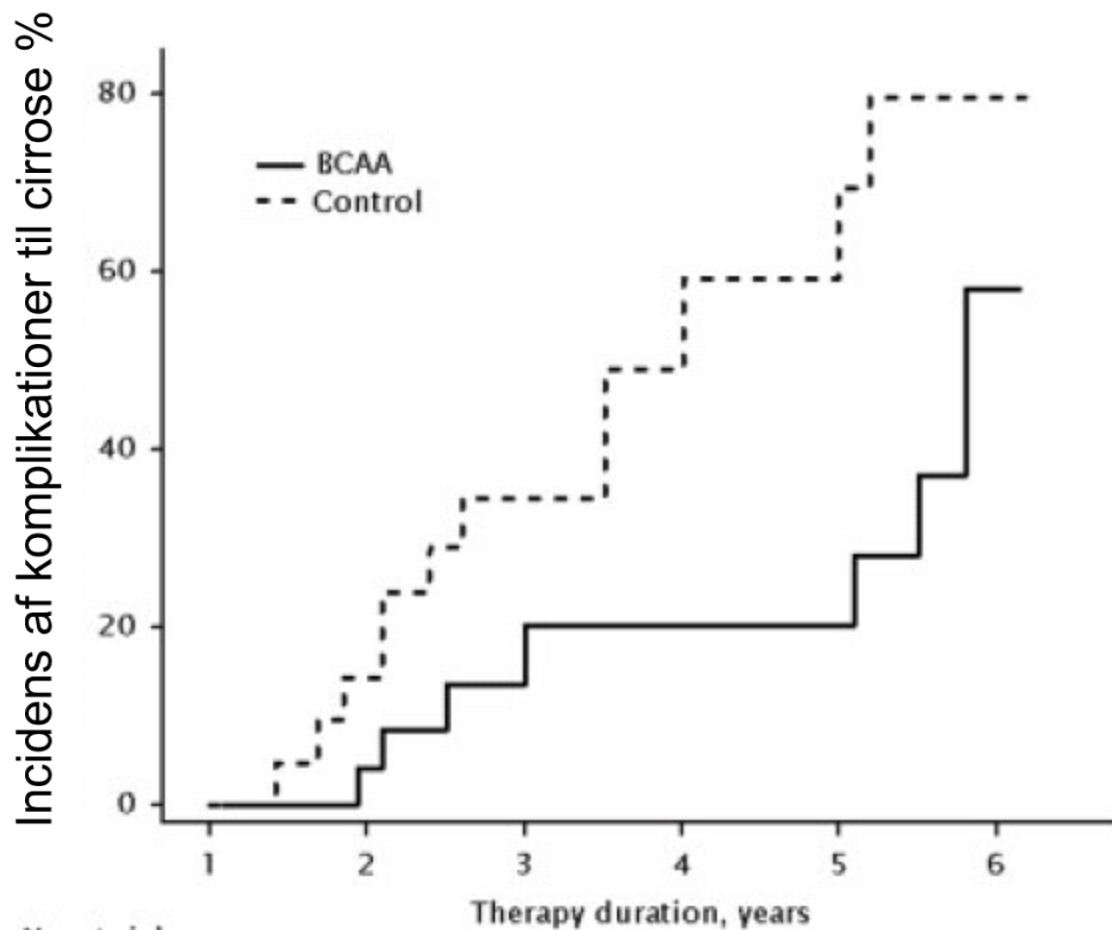
LIVER TRANSPLANTATION 15:790-797, 2009

Etsushi Kawamura,^{1,2} Daiki Habu,^{2,3} Hiroyasu Morikawa,² Masaru Enomoto,² Joji Kawabe,¹ Akihiro Tamori,² Hiroki Sakaguchi,² Shigeru Saeki,⁴ Norifumi Kawada,² and Susumu Shiomi¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Hepatology, Graduate School of Medicine, and Departments of ³Nutritional Medicine and ⁴Molecular Genetics, Graduate School of Human Life Science, Osaka City University, Osaka, Japan

- n=56, Child A
- Randomiseret
 - BCAA
 - kontrolleret kalorieindtag
- Primære endepunkt: Cirrose relaterede komplikationer
- Lang observationstid tid. Mean: 3,3 år

Resultater (Child A)



Hvornår skal det indtages ?

”Nocturnal BCAA administration improves protein malnutrition”

- n=24
- Cross over study
 - Morgen og aften
 - Til måltiderne
- Signifikant højere stigning i albumin ved aften administration

Fukushima et al 2003

Konklusion på de 4 studier

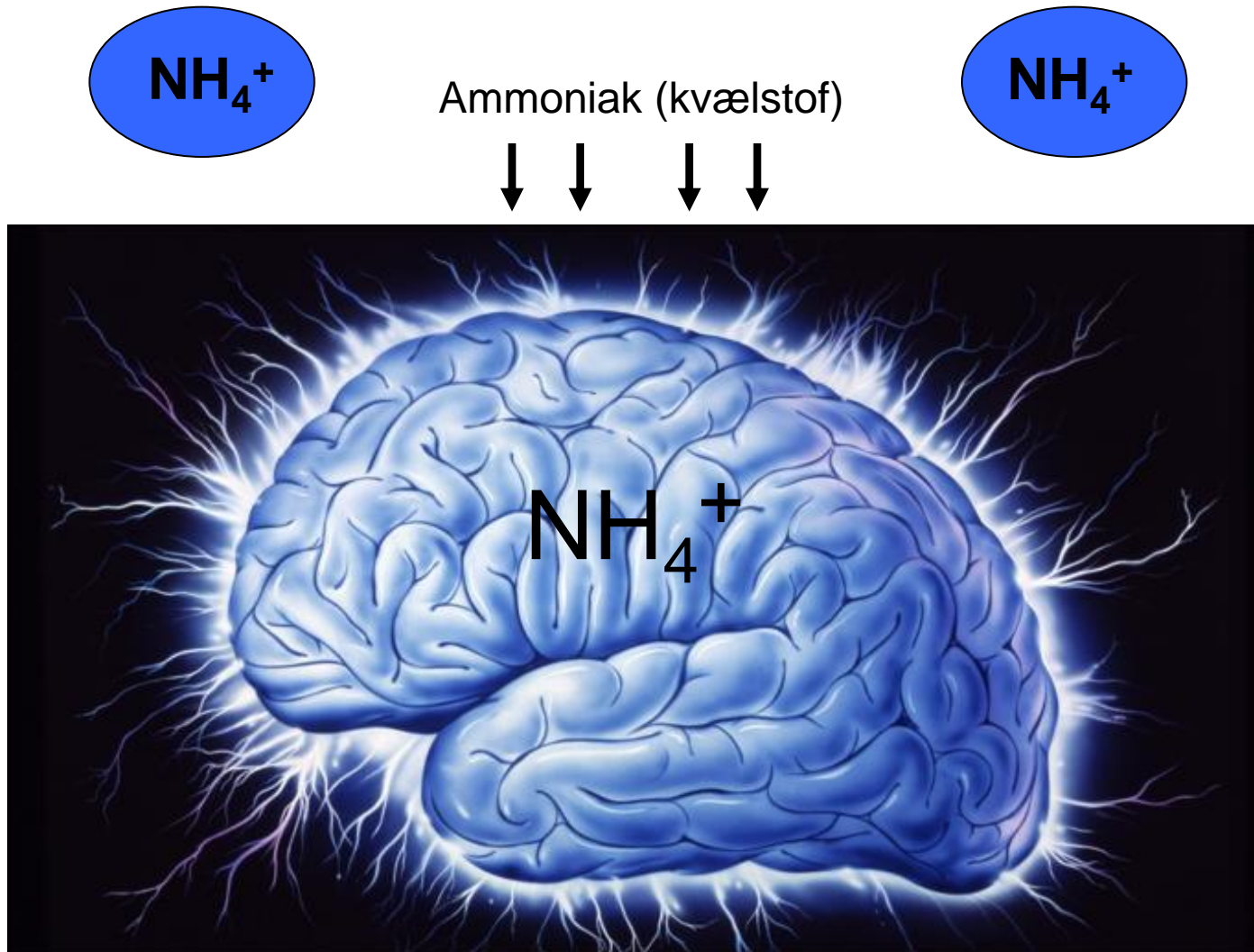
- Langtidsbehandling med BCAA er associeret med forbedret event-free overlevelse ved dekompenaseret cirrose
- Signifikant nedsat risiko for komplikationer hos patienter med Child A
- Tilskuddet har sandsynligvis bedre effekt om aftenen

Hepatisk Encefalopati

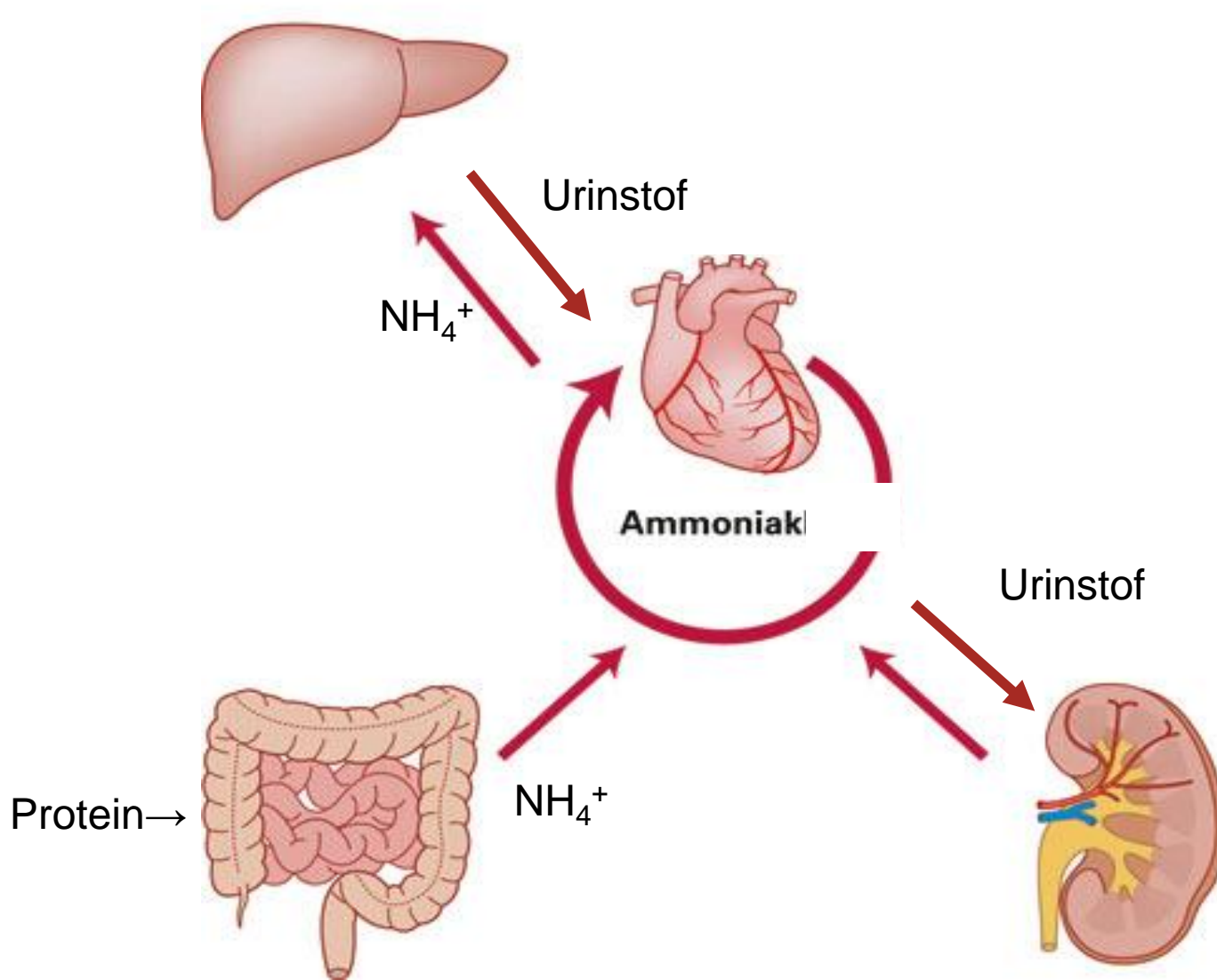
- Russisk forskergruppe. Første med systematisk tilgang.
- Portacaval shunter på hunde.
- 'Meat intoxication syndrome'.
- Tilstanden kunne afhjælpes hvis man skiftede til diæt baseret på mælk og brød.

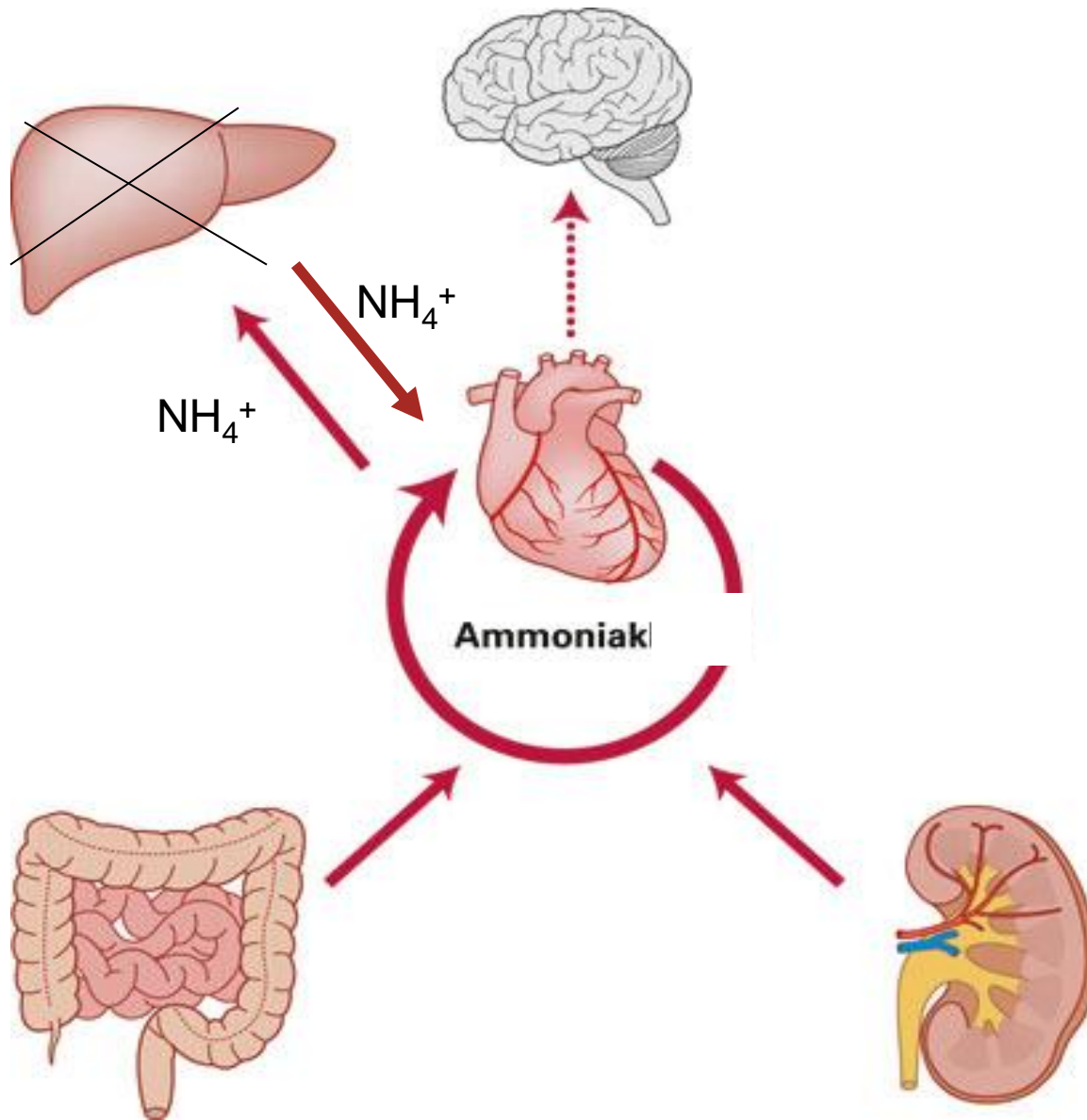
Hahn et al 1893

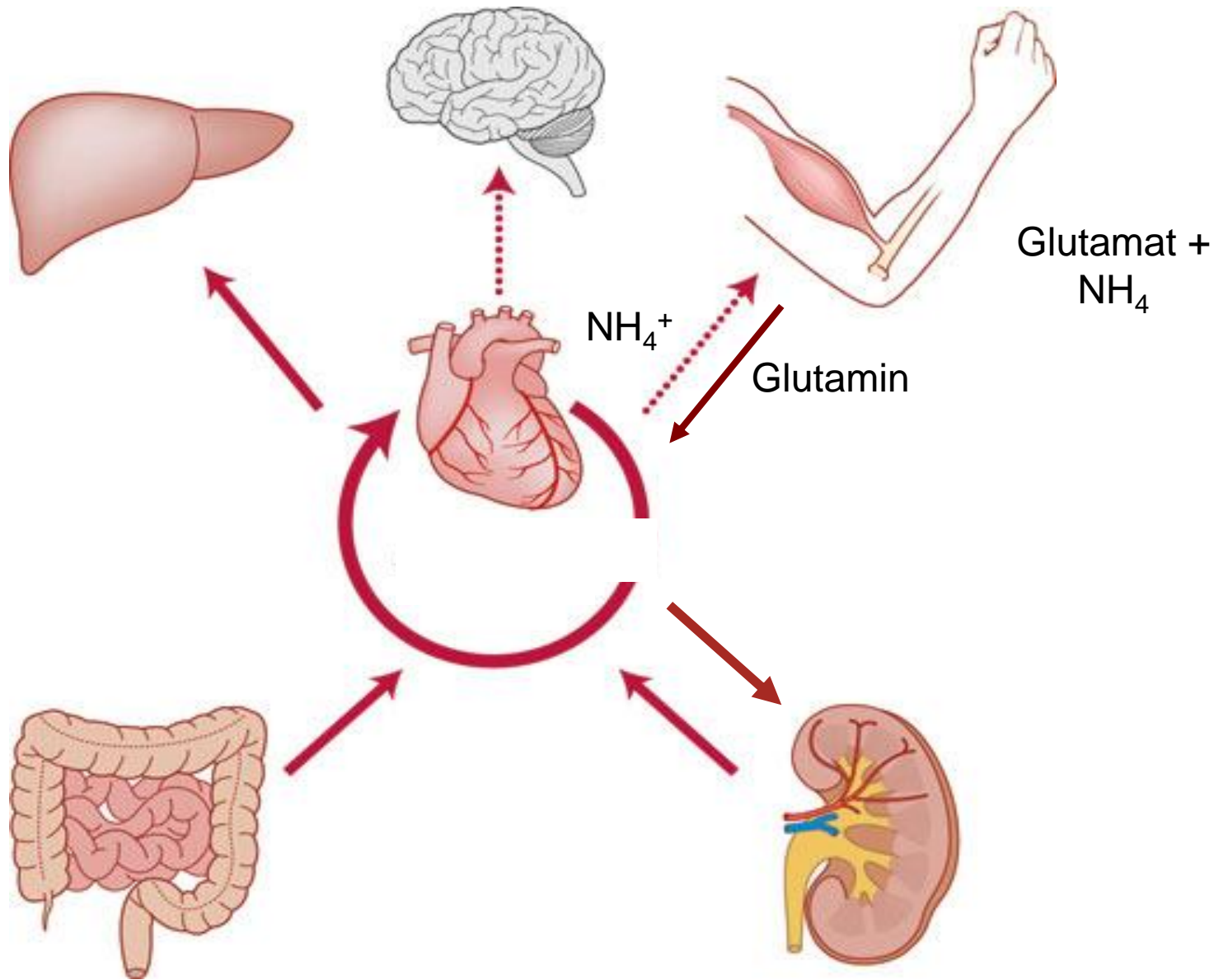
Forstyrrelse i hjernens metabolisme som kan relateres til ammoniak



Målet for terapi er at nedsætte ammoniak-niveauet i blodet

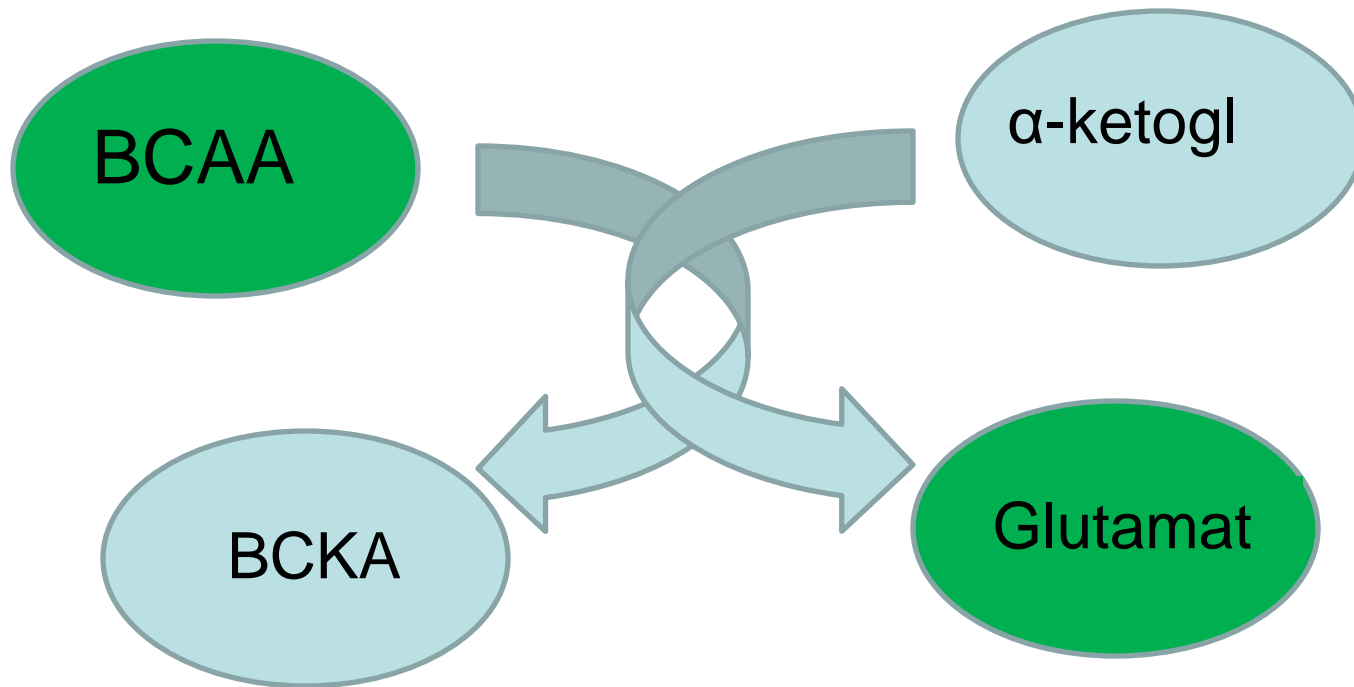


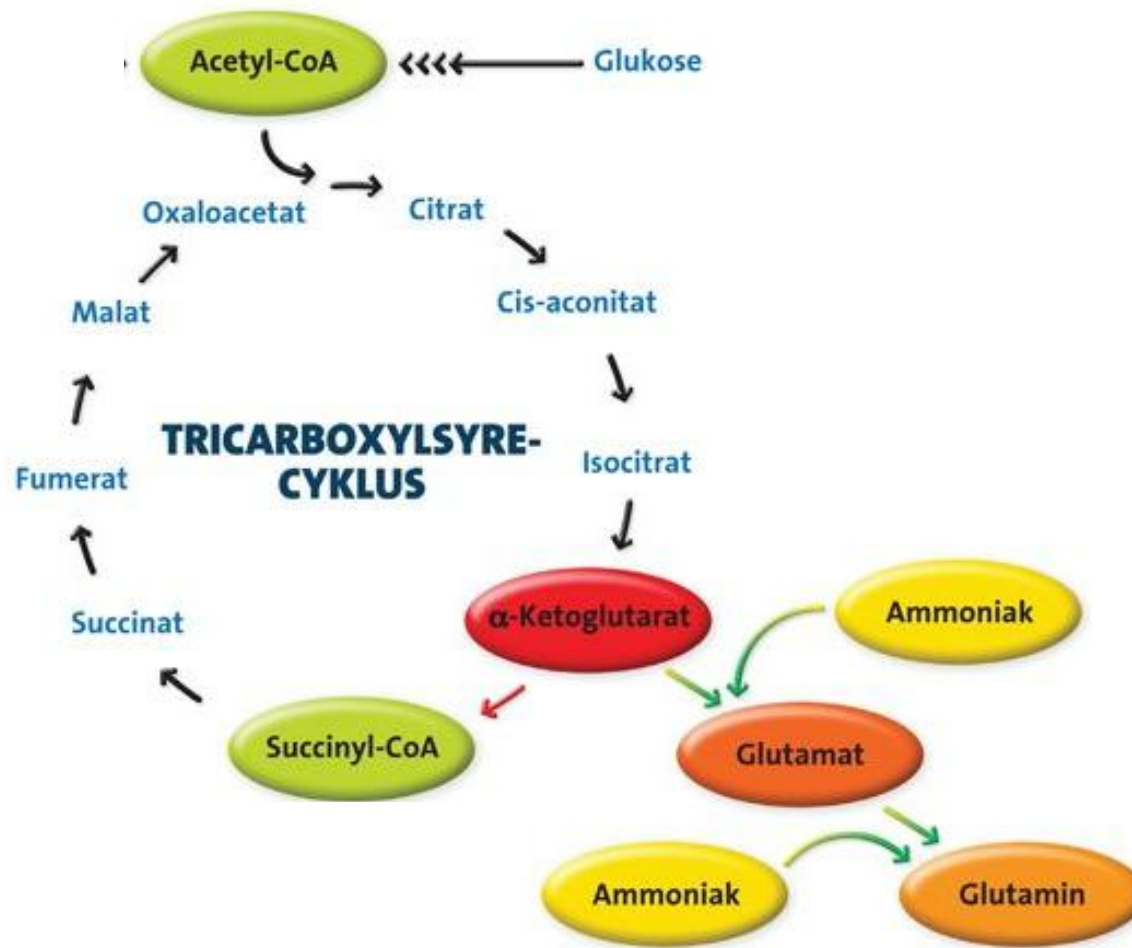




↓ Glutamat

↑ Nedbrydningen af BCAA





HE – et ernæringsdilemma

- Protein for at opretholde kvælstofbalancen
- Den mængde protein der kan forhindre negativ kvælstofbalance kan udløse HE.

Comparison of Dietary Protein with an Oral, Branched Chain-Enriched Amino Acid Supplement in Chronic Portal-Systemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial

DOUGLAS HORST, NORMAN D. GRACE, HAROLD O. CONN, EUGENE SCHIFF, STEVEN SCHENKER,† ALFREDO VITERI, DAVID LAW, AND COLIN E. ATTERBURY

- 1984: Det første solide dobbelt blindede studie
- Sammenligning af koma-potentiale - BCAA og protein.
- n=37 protein-intolerante. 1 uge: 20 g protein /uge
 - Protein 20g ekstra/uge
 - BCAA 20g ekstra/uge

TABLE 4. PROTEIN INTAKE AND NITROGEN BALANCE

	Basal week	Week 2	Week 3	Week 4
Protein intake (gm/day \pm S.D.)				
Protein group	20.4 \pm 1.1	38.8 \pm 4.0	50.1 \pm 11.0	69.1 \pm 16.0
BCAA group				
Dietary protein	19.9 \pm 2.1	20.1 \pm 2.1	19.0 \pm 4.3	18.7 \pm 3.8
Amino acids	—	20.0 \pm 0	36.8 \pm 5.1	51.1 \pm 16.0

TABLE 4. PROTEIN INTAKE AND NITROGEN BALANCE

	Basal week	Week 2	Week 3	Week 4
Protein intake (gm/day ± S.D.)				
Protein group	20.4 ± 1.1	38.8 ± 4.0	50.1 ± 11.0	69.1 ± 16.0
BCAA group				
Dietary protein	19.9 ± 2.1	20.1 ± 2.1	19.0 ± 4.3	18.7 ± 3.8
Amino acids	—	20.0 ± 0	36.8 ± 5.1	51.1 ± 16.0

Resultater

TABLE 5. FREQUENCY OF ENCEPHALOPATHY

Group	No. of patients	No. who developed PSE	Statistical significance
All patients randomized			
Protein	20	7	p < 0.05
BCAAs	17	1	

Cochrane review (Als Nielsen 2004)

- Baseret på 11 randomiserede studier. N=556
- "BCAA has a significantly favourable influence on the number of patients that recover from HE when compared with control treatment"...Further studies are needed..
- Ingen effekt på mortalitet
- Mere effektive til kronisk HE end til akut HE

Hepatisk regeneration

Studier viser at leucin stimulerer hepatocyt growth factor (mitosefremmer)

- Forebygge HCC
- Behandling efter kemoemblisering og leverresektion

Forebyggelse af HCC

- 1 studie
- Japansk multicenter
- 89/622 fik HCC
- Risikoen for levercancer blev signifikant reduceret for den gruppe der havde BMI>25 el alfa fto > 20 ng/ml

Kemoembolisering

2 randomiserede, kontrollerede studier

- 84 og 56 inkluderede patienter
- 1 år /14 dages observationstid
 - Lavere morbiditet
 - Ascites
 - Quality of life
 - Højere albumin
 - Fald i ammoniak

Takeshita et al 2009

Poon et al 2004.

Leverresektion (HCC)

4 randomiserede, kontrollerede studier

- n = 124,44, 150,43
- Resultater
 - Morbiditet
 - Ascites, sepsis og væggtab
 - Pænere biokemi
 - Kortere indlæggelse
 - Performance status

Fan et al.	1994
The San in Group	1997
Meng et al.	1999
Togo et al.	2005

Ammoniakmetabolisme i skeletmuskulatur ved behandling med forgrenede aminosyrer

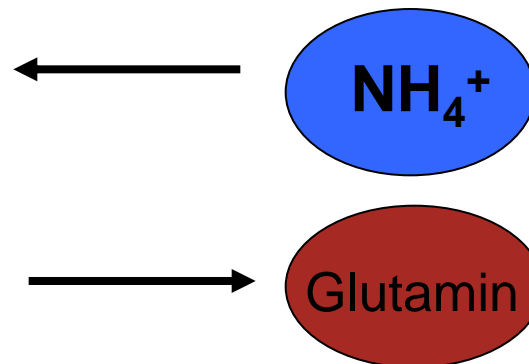
Gitte Dam, Susanne Keiding, Peter Ott og Michael Sørensen.



Hypotese



- Tilskud med forgrenede aminosyrer øger musklernes ammoniakomsætning.
- Musklerne frigiver en øget mængde glutamin

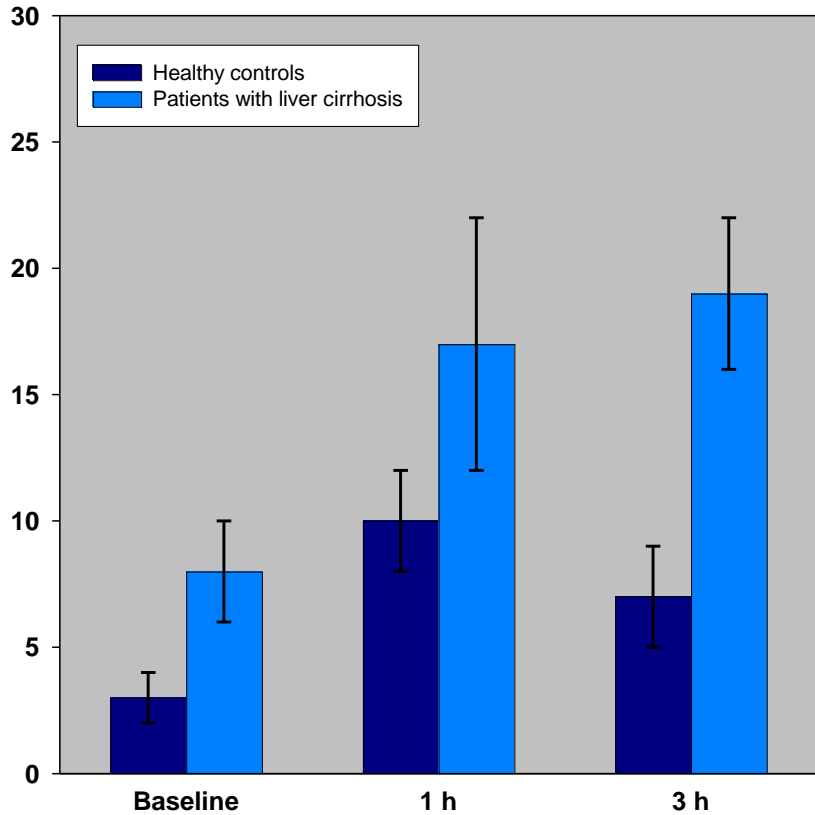


- Grupper:
 - Patienter med cirrose (n=15)
 - Raske kontroller (n=7)
- Metode:
 - Katetre i a. og v. femoralis (Flow og A-V differencer)
 - PET-skanning med ^{13}N amonniak
 - Forgrenede aminosyrer
- Evaluering:
 - Ammoniak og aminosyreomsætning: før tilskud, 60 og 180 min.

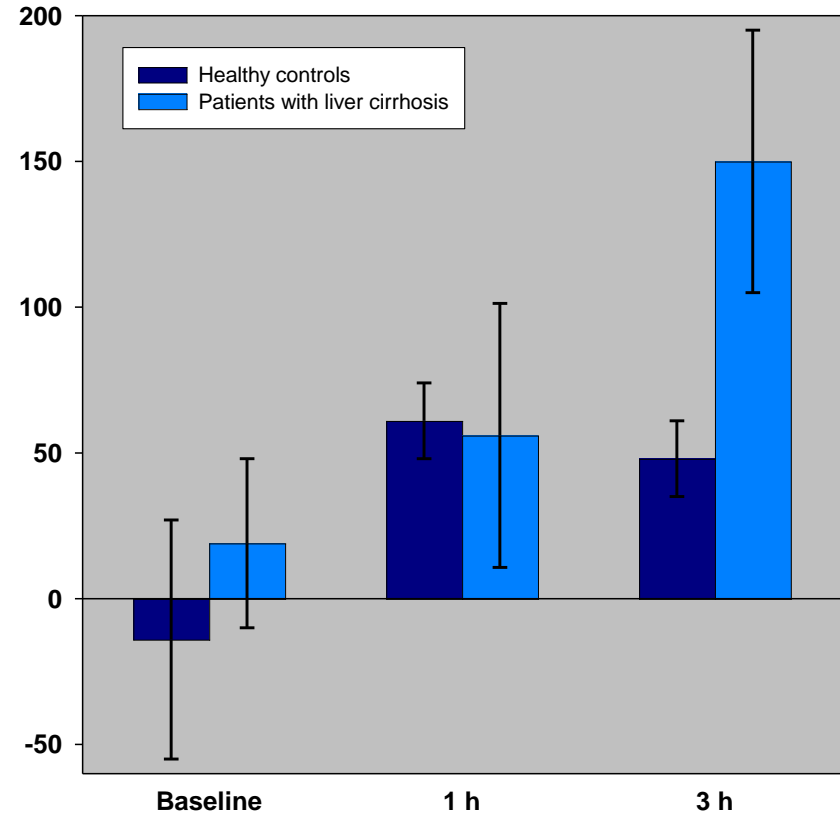


Muskelmetabolisme

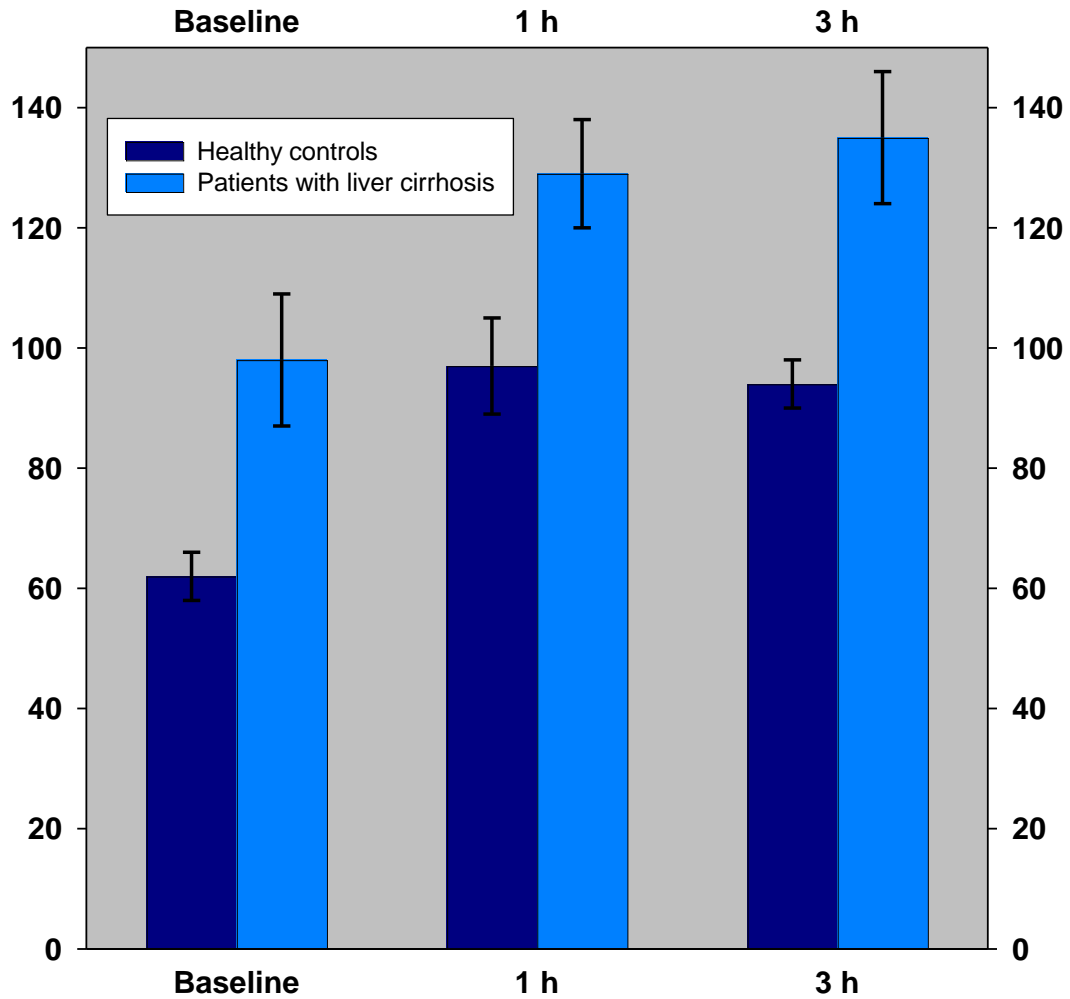
Ammonia uptake ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



Glutamine release ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



Arterial ammonia ($\mu\text{mol/L}$ whole blood)



Konklusion

- BCAA øger musklernes ammoniakomsætning signifikant
- Stigningen efterfølges af en øget frigivelse af glutamin
- Der ses en øget arteriel ammoniak koncentration

