

Malnutrición en el alcohólico: importancia de factores socioeconómicos y de la reacción inflamatoria

M. Candelaria Martín-González¹, Emilio González-Reimers¹, Julio C. Alvisa-Negrín¹, Iván Hernández-Betancor¹, Oswaldo C. Elvira-Cabrera¹, Francisco Santolaria-Fernández¹.

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias. Ofra s/n 38320 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias. España.

E-mail: candemartin1983@gmail.com

Recibido 19-marzo-2013; revisado 26-marzo-2012; aceptado 1-abril-2013

Resumen

Malnutrición en el alcohólico: importancia de factores socioeconómicos y de la reacción inflamatoria.

Introducción: La importancia de un estado nutricional adecuado es bien conocida, ya que es indispensable para mantener una salud óptima. Además, juega un papel fundamental en la supervivencia. La alteración del estado nutricional es habitual en el paciente alcohólico. La reciente observación de que citocinas proinflamatorias pueden persistir largo tiempo elevadas en estos enfermos añade un nuevo componente a la compleja patogenia de la malnutrición en ellos.

Objetivo: Revisar el estado actual del conocimiento relativo a la malnutrición en el paciente alcohólico, su patogenia y su importancia pronóstica. **Conclusiones:** la determinación del estado nutricional del paciente alcohólico es fundamental pues constituye un factor determinante del pronóstico de estos pacientes y del desarrollo de complicaciones. Es posible que el alcoholismo, sobre todo si hay afectación importante del hígado, se comporte como una enfermedad inflamatoria, en la que citocinas de acción contrainsular contribuyan a alterar el estado nutricional.

Palabras clave

Alcohol, estado nutricional, hepatopatía alcohólica, TNF- α , valoración nutricional.

Summary

Malnutrition in alcoholics: relevance of socioeconomic factors and inflammatory response.

Background: The importance of adequate nutritional status is essential to maintain an optimal health status. It also plays a key role in survival. An impaired nutritional status is common in the alcoholic patient. The recent observations that proinflammatory cytokines may persist elevated in these patients for a long time adds a new component to the complex pathogenesis of malnutrition among them. **Objective:** To review the current knowledge related to malnutrition in

alcoholic patients, its pathogenesis and its prognostic significance. **Conclusions:** The evaluation of the nutritional status of alcoholic patients is essential because it is a determinant of prognosis and in the development of complications. It is possible that alcoholism especially if there is major liver involvement, behaves as an inflammatory disease. The inflammatory effect of “contrainsular” cytokines may contribute to alter the nutritional status.

Key words

Alcohol, nutritional status, alcoholic liver disease, TNF- α , nutritional assessment.

Introducción

Malnutrición

La importancia de un estado nutricional adecuado es bien conocida, ya que es indispensable para mantener una salud óptima. Además, juega un papel fundamental en la supervivencia.

La malnutrición proteínico-calórica, sobre todo en pacientes ingresados, es un fenómeno que ha sido ampliamente estudiado. Observaciones realizadas hace más de 30 años ya encuentran malnutrición hasta en el 50% de los pacientes quirúrgicos [18] y en un 44% de los pacientes que ingresan por un motivo médico [5,2]. Estudios más recientes confirman que la prevalencia de malnutrición sigue siendo elevada en el paciente que ingresa [4,29] llegando a encontrarse hasta un 30-60% de pacientes malnutridos, según las series. Como el estado nutricional alterado influye en el pronóstico, es relevante detectar y tratar la malnutrición. No obstante, se ha constatado que la prevalencia de la malnutrición incluso aumenta en el momento del alta hospitalaria [31], ya que el estrés metabólico secundario por ejemplo a una infección o a una intervención quirúrgica agrava en días una malnutrición calórico-proteica subyacente.

Concepto y causas

Un estado nutricional normal refleja un balance entre ingesta de nutrientes y su utilización como fuente energética o para el recambio tisular.

El adecuado equilibrio entre aporte y gasto de nutrientes se refleja en una normalidad de parámetros antropométricos y de la cantidad absoluta y relativa de tejido magro y tejido graso. Aunque semánticamente el término malnutrición pueda englobar a los trastornos por exceso (es decir, obesidad) y por defecto del estado nutricional, utilizaremos aquí la acepción restringida del término, y hablaremos únicamente del déficit nutricional.

Existen dos tipos principales de malnutrición:

Malnutrición tipo marasmo: es un estado en el que por el ayuno prolongado se produce deficiencia tanto de energía como de proteínas y se han agotado casi todas las reservas corporales de grasa. Las causas, aparte de la pobreza, y de la incapacidad en el anciano o el niño maltratado de acceder al alimento, son la anorexia, la depresión, alteraciones deglutorias, síndromes de malabsorción o la demencia senil, entre otras. Clínicamente se objetiva un adelgazamiento muy extremo y ausencia de edemas, al menos durante largo tiempo, debido a la prioridad del organismo para mantener la síntesis de albúmina y de otras proteínas primordiales (reactantes de fase aguda, proteínas de coagulación,...), que el hígado puede fabricar porque dispone de los aminoácidos provenientes del músculo: la proteólisis y la neoglucogénesis están activadas porque al no haber aporte exógeno, la insulina está inhibida.

Malnutrición tipo Kwashiorkor. Este término hace referencia primariamente a la situación del niño en países pobres, que queda excluido de la ingesta proteica cuando nace un segundo hermano y basa su dieta exclusivamente en hidratos de carbono. El hiperinsulinismo que acompaña a esta ingesta frena el catabolismo proteico y hace que el hígado no disponga de aminoácidos para fabricar albúmina y otros reactantes o estructuras proteicas. Esta situación metabólica remeda lo que puede ocurrir en pacientes sometidos a un estrés físico intenso, con pérdida marcada de albúmina, sobre todo por escape transcápicular, y activación del mecanismo de adaptación de la reacción de fase aguda, con aumento de insulina, pero un aumento aún mayor de hormonas contrainsulares y de citocinas inductoras de insulina-resistencia. Por eso, la malnutrición de tipo Kwashiorkor es secundaria a una situación de estrés como ocurre en procesos agudos como un traumatismo o una sepsis, o en enfermedades crónicas. En fases iniciales la malnutrición de tipo kwashiorkor tiene escaso reflejo en el aspecto físico del individuo, por lo que es difícil de ser apreciada por simple inspección, con parámetros antropométricos o mediante el índice de masa corporal (IMC), ya que queda enmascarado el déficit proteico por un exceso de

agua en los tejidos. El paciente puede tener edemas, desprendimiento fácil del pelo y retraso en la cicatrización de heridas, pero lo llamativo es la alteración analítica, con descenso de los niveles de albúmina y secuestro del hierro. Además, hay una depleción de la función inmune celular que se expresa por disminución del número de linfocitos (<1500 linfocitos/ μ L). Este tipo de malnutrición tiene una alta mortalidad aún después de identificarla y tratarla de forma intensiva con soporte nutricional; lo que realmente la puede curar es la corrección de la causa subyacente.

Contenido

La malnutrición en el alcohólico

Una vez definidos los tipos de malnutrición, centraremos esta revisión en el estudio de la patogenia, fisiopatología y algunas de las consecuencias de la malnutrición en el paciente alcohólico.

La malnutrición es muy frecuente en el paciente alcohólico. La mayor parte de los estudios encuentran una prevalencia cercana al 30%, aunque las cifras varían algo según el criterio empleado para definir malnutrición [10,33,36,47,49,56]. La intensidad de la malnutrición guarda relación con la severidad de la disfunción hepática [52]. Así, Mendenhall et al. [32] encuentran que en 666 pacientes, la malnutrición era frecuente: el 100% de los que tenían algún dato de insuficiencia hepática tenían algún signo de malnutrición. Merli et al. [34], en 1053 cirróticos, observan que el 49.3% había fallecido a los 5 años, estando relacionada la mortalidad con el estado nutricional definido por un percentil <5 del área muscular del brazo y/o del pliegue tricípital; Lautz et al. [26] aprecian que en el 65% de 123 pacientes hay datos de malnutrición; que en 34% de ellos puede haber un componente "kwashiorkor-like", y que la malnutrición de tipo obeso, es decir, con descenso de la masa muscular pero aumento de la masa grasa, está presente en un 49%. Es, pues, un problema frecuente y grave.

Patogenia

En el alcohólico inveterado estable existe un defectuoso aporte de nutrientes que conduce a la larga a una situación marasmática. Sin embargo esta malnutrición de tipo marasmático tiene algunas características especiales. En su patogenia la defectuosa ingesta influye poderosamente, pero además, cada vez hay mayor evidencia de que en el alcohólico hay un aumento persistente, aunque discreto, de TNF circulante dependiente del aumento de permeabilidad intestinal y de la continua activación de la célula de Kupffer [21,25]. Esta elevación se exagera con el consumo excesivo de alcohol y añade un componente de resistencia insulínica -por el TNF [20]-, a la fisiopatología del marasmo que antes comentamos.

Globalmente, en la patogenia influyen los siguientes factores:

1.- **Disminución de la cantidad y de la calidad de la ingesta:** el alcohólico que consume grandes cantidades de alcohol progresivamente ingiere menos comida y de peor valor nutritivo. Este hecho se comprueba en varios estudios que muestran que la ingesta de nutrientes es menor en bebedores que en no bebedores. Por ejemplo, Hillers y Massey [19] encuentran que la ingesta de proteínas, calcio, y otras vitaminas hidro y liposolubles era de aproximadamente 50-70% o menor en bebedores intensos (tercil superior) que en los no intensos; además, a mayor intensidad de consumo, mayor reducción del número de comidas a la semana. Este resultado ha sido corroborado en un estudio reciente (datos no publicados), en el que aquéllos que presentan un hábito dietético errático – sólo una o dos comidas al día- bebían más que los que no ($t=2.04$; $p=0.04$). Por otro lado, es frecuente que muchos pacientes alcohólicos ingresen tras un período más o menos largo de consumo excesivo continuado sin ingerir prácticamente alimentos. Varias razones pueden influir en esta ingesta defectuosa:

a) Estilo de vida y factores socio-económicos:

La malnutrición se ha descrito más frecuentemente en el alcohólico de clase baja que en el de clase media, como demostraron Goldsmith et al [14] en 100 pacientes alcohólicos (50 en cada grupo). En un estudio que incluyó 230 pacientes se observó que de los que llevaban un hábito de comidas errático, un 36.7% pertenecía a clases sociales desfavorecidas, frente a sólo un 2% de los pertenecientes a clases sociales solventes ($\chi^2 = 53$; $p<0.001$). Igualmente, la condición de parado se asoció fuertemente a un peor hábito dietético ($\chi^2 = 13$; $p<0.001$). Es frecuente que el alcohólico inveterado tenga problemas familiares y sociales, con rupturas de vínculos afectivos que le llevan a adoptar un estilo de vida irregular y muchas veces precario, perdiendo familia y empleo. En este sentido puede haber diferencias entre hombres y mujeres (posiblemente por distintos estilos de vida). Duvigneaud et al [12] encuentra que la obesidad troncular en la mujer se asocia a un mayor consumo de alcohol, y de alimentos ricos en colesterol lo que permite que enlacemos este resultado con la malnutrición de tipo obeso referida por Lautz et al. [26], y con la mayor producción de citocinas proinflamatorias por parte del tejido graso del tronco [3,11,37]. El hombre alcohólico que vive solo (muchas veces porque se ha separado), no come o come de forma irregular alimentos escasos con pocas calorías y de bajo contenido proteico. Si la ingesta de etanol aumenta, el alcohólico cambia sus hábitos alimenticios, con pérdida de comidas y con un deterioro cualitativo de su dieta. Este hábito

irregular se manifiesta en un deterioro nutricional, y en repercusiones orgánicas variadas, como por ejemplo, descenso de la masa ósea [47]. Sin embargo, si un alcohólico consume gran cantidad de alimentos ricos en grasa, incrementa su obesidad troncular [58], como la mujer. Por lo tanto, lo que influye es sobre todo el estilo de vida, no el sexo.

b) Efectos orgánicos directos:

El alcohol provoca anorexia y gastritis por efecto lesivo directo del alcohol sobre las mucosas. La disgeusia es habitual por déficit de zinc asociado [17], fenómeno frecuente en el alcohólico [16,61]. El alcohol también retrasa el vaciamiento gástrico, contribuyendo a una sensación de saciedad.

Además, existe evidencia clara de que la ingesta crónica de alcohol altera factores relacionados con la regulación del apetito, como leptina y TNF, entre otros [6,45,48,55]. También se ha descrito en el paciente alcohólico la presencia de cambios morfológicos y funcionales en la mucosa intestinal que podrían ser secundarias al efecto directo del etanol o del acetaldehído y que condicionan malabsorción y maldigestión de nutrientes, fomentando así el empeoramiento del estado nutricional [13]. El alcohol induce *per se* inhibición de la absorción porque causa lesión directa en la mucosa intestinal, produciendo alteración de las vellosidades y aumento de la permeabilidad intestinal. También, como se ha señalado, el consumo crónico de alcohol incrementa marcadamente la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal y, provoca por tanto, malabsorción por esta otra vía [7].

c) Enfermedades asociadas:

También es importante el deterioro del estado nutricional que se produce debido a enfermedades secundarias o relacionadas con el alcoholismo como la cirrosis hepática, neoplasias, pancreatitis o infecciones [30,50,51]. Un ejemplo a destacar son los cuadros de pancreatitis aguda, que suele ser recidivante en el alcohólico. Pelli et al. [38], en una muestra de 68 pacientes con pancreatitis alcohólica seguidos durante una mediana de 38 meses, encuentra que recidiva un 25%, y que la abstinencia evita la recidiva. No solamente influye el cuadro de pancreatitis recidivante, con dolor abdominal recurrente que se exacerba con la ingesta, y la anorexia, sino que los episodios repetidos pueden desembocar en insuficiencia pancreática en estos pacientes. Sin duda los procesos más importantes relacionados etiológicamente con la malnutrición en el alcohólico avanzado son:

Pancreatitis crónica: el riesgo de desarrollar pancreatitis se incrementa con el consumo de alcohol y éste ejerce un efecto dosis-dependiente sobre el páncreas. La pancreatitis crónica es

consecuencia de daño tisular repetido agudo y muerte celular. El alcohol es tóxico para las células de los acinos, activando a las células estrelladas pancreáticas quienes metabolizan el alcohol vía alcohol deshidrogenasa [59]. El curso clínico de esta patología se caracteriza por episodios de pancreatitis aguda recurrente cada vez más frecuentes y menos intensos. Cursa inicialmente con dolor agudo, que va disminuyendo de intensidad y con el paso de los años, causa aparición de diabetes y de síndrome de malabsorción por insuficiencia pancreática.

Hipertensión portal por cirrosis: es bien conocido que en la hipertensión portal existe un enlentecimiento del retorno venoso del intestino y una redistribución del mismo hacia otros territorios. Esta situación ocasiona un enlentecimiento del transporte de nutrientes, haciendo que éstos se acumulen en el enterocito dando lugar a un síndrome de malabsorción [42]. Si el paciente ya es cirrótico y tiene ascitis es frecuente además que se sacie precozmente.

2. Incremento del gasto energético

Son clásicas las observaciones de Pirola y Lieber, ya hace casi cuatro décadas: el consumo de una dieta en la que el alcohol suponía un 50% de las calorías ingeridas se asociaba a una pérdida de peso de 1 kg en 14 días. En el mismo estudio, voluntarios sometidos a la ingesta de unas 2000 kcal añadidas a la dieta en forma de etanol no experimentaban incremento de peso, mientras que si esta ingesta era en forma de chocolate, la ganancia de peso era de 3kg [41]. Se han barajado varias hipótesis para explicar estos hechos: en primer lugar, se sabe que en el alcohólico inveterado se activa el sistema MEOS, y para ser metabolizado a acetaldehído por esa vía, se consume oxígeno y ATP y se genera calor [40]; también, la activación de ciclos fútiles, o el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial, o el incremento de la secreción de catecolaminas inducida, sobre todo, por el acetaldehído [50].

Efecto de las citocinas:

Es posible que en este incremento del metabolismo basal jueguen un papel las citocinas proinflamatorias [62]. Cada vez se da mayor importancia a su elevación en el alcohólico crónico. Se ha descrito en estos pacientes un incremento de la permeabilidad intestinal que facilita que la endotoxina de los gram negativos estimule de forma continuada al sistema de Kupffer y genere una producción local de TNF por parte de estas células [35,39,60]. Algunos datos recientes sugieren que la respuesta puede no quedar restringida al hígado; por ejemplo, tras una inyección intraperitoneal de lipopolisacárido aumenta también la producción glial de TNF- α [43]. Lo

cierto es que, probablemente, en el alcohólico haya un incremento sostenido de citocinas proinflamatorias, que confieran un carácter "proinflamatorio" a la malnutrición del paciente alcohólico.

Así, en un estudio realizado en 77 alcohólicos encontramos que los niveles de TNF- α , del receptor tipo 2 del TNF- α y de IL-8 persistían elevados en el momento del alta hospitalaria [15]. Por otro lado, comparando los niveles de interleucinas proinflamatorias en pacientes estables, evaluados de forma ambulatoria tras un primer ingreso, se observa que todas las citocinas continúan elevadas al compararlos con controles, siendo las diferencias significativas en el caso de la IL-8 e IFN γ , y muy cercanas a la significación estadística en el caso del TNF α e IL-6 (datos no publicados). A esta elevación de citocinas podría contribuir también el déficit inmunitario, celular sobre todo, presente en el alcohólico favorece infecciones de repetición [22,53,54] que agravan más la situación Kwashiorkor-like asociada a la resistencia insulínica.

Conclusiones

Son muchos los factores condicionantes de malnutrición en el alcohólico. Se comprende fácilmente que el estado nutricional pueda empeorar de forma crítica tras un ingreso hospitalario, como ya han señalado [9,27,28,33]. Se entiende también así que ante una situación de estrés orgánico importante la mortalidad del paciente alcohólico sea muy elevada [8,24,44,57]. De hecho, aunque la malnutrición puede tener consecuencias sobre la mayoría de órganos y sistemas, lo más importante es que constituye un factor pronóstico de primera magnitud [1,23], predisponiendo al alcohólico a la sepsis y precipitando la muerte. En una serie de 240 pacientes, seguidos durante una mediana de 38 meses, la masa magra al ingreso se asoció fuertemente a una mayor mortalidad, y un 36% de los fallecidos por insuficiencia hepática presentaron infección como evento final. Estos datos subrayan la importancia del tema.

Bibliografía

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17:445-50.
2. Arrowsmith H. Malnutrition in hospital: detection and consequences. *Br J Nurs*. 1997; 6:1131-5.
3. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Fève B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17:4-12.

4. Bauer JD, Isenring E, Torma J, Horsley P, Martineau J. Nutritional status of patients who have fallen in an acute care setting. *J Hum Nutr Diet.* 2007; 20:558-64.
5. Bistrain BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA.* 1976; 235:1567-70.
6. Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29:166S-71S.
7. Bode JC, Bode C. Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. *Ther Umsch.* 2000;57:212-9.
8. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G, Marengo G, Pistarà R, Salvagnini M, Sangiovanni A. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001; 33:41-8.
9. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition.* 2003; 19:515-21.
10. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:602-9.
11. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60:349-56.
12. Duvigneaud N, Wijndaele K, Matton L, Philippaerts R, Lefevre J, Thomis M, Delecluse C, Duquet W. Dietary factors associated with obesity indicators and level of sports participation in Flemish adults: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2007; 6:26.
13. Geokas MC, Lieber CS, French S, Halsted CH. Ethanol, the liver, and the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med.* 1981; 95:198-211.
14. Goldsmith RH, Iber FL, Miller PA. Nutritional status of alcoholics of different socioeconomic class. *J Am Coll Nutr.* 1983; 2:215-20.
15. González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Ros-Vilamajó R, Martínez-Riera A, Castellano-Higuera A, Rodríguez-Gaspar M. Pro-inflammatory cytokines in stable chronic alcoholics: relationship with fat and lean mass. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45:904-9.
16. González-Reimers E, Martín-González MC, Alemán-Valls MR, de la Vega-Prieto MJ, Galindo-Martín L, Abreu-González P, Santolaria-Fernández F. Relative and combined effects of chronic alcohol consumption and HCV infection on serum zinc, copper, and selenium. *Biol Trace Elem Res.* 2009;132:75-84.
17. Heyneman CA. Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother.* 1996; 30:186-7.
18. Hill GL. Surgical malnutrition. *Nurs Mirror* 1977 145:17-9.
19. Hillers VN, Massey LK. Interrelationships of moderate and high alcohol consumption with diet and health status. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41:356-62.
20. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107:119-25.
21. Jeong WI, Gao B. Innate immunity and alcoholic liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Suppl 1:S112-8.
22. Jerrells TR, Slukvin I, Sibley D, Fuseler J. Increased susceptibility of experimental animals to infectious organisms as a consequence of ethanol consumption. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1994; 2:425-30.
23. Kalman DR, Saltzman JR. Nutrition status predicts survival in cirrhosis. *Nutr Rev.* 1996; 54:217-9.
24. Kremer A, Rios B, Moreno N, Allevato J, Calanni L, Chioconci E, Formaro A, Schmidt G, Kremer C. Infections during the hospitalization of patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1993; 23:135-42.
25. Laso FJ, Pastor I, Orfao A. Immune system and alcoholic liver disease. *Med Clin (Barc).* 2005;125:263-9.
26. Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig.* 1992; 70:478-86.
27. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Nutritional consequences of metabolic impairment of macronutrients in chronic liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2000; 37: 52-7.
28. Marsano L, McClain CJ. Nutrition and alcoholic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991; 15:337-44.
29. Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Martínez-Puga López E, del Campo Pérez V; Collaborative Group for the Study of Hospital Malnutrition in Galicia (Spain). Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:938-46.
30. McClain CJ, Barve SS, Barve A, Marsano L. Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:815-20.
31. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994; 308: 945-8.
32. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995; 19:635-41.
33. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *PINC (Policentrica*

- Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996; 23:1041-6.
34. Merli M. Nutritional status in cirrhosis. Italian multicentre cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1994; 21:317-325.
 35. Neuman MG, Schmilovitz-Weiss H, Hilzenrat N, Bourliere M, Marcellin P, Trepo C, Mazulli T, Moussa G, Patel A, Baig AA, Cohen L. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *Int J Hepatol*. 2012; 2012:231210.
 36. Nicolás JM, Estruch R, Antunez E, Sacanella E, Urbano-Márquez A. Nutritional status in chronically alcoholic men from the middle socioeconomic class and its relation to ethanol intake. *Alcohol Alcohol*. 1993; 28:551-8.
 37. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 69:29-35.
 38. Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A, Sand J, Nordback I. Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43:614-21.
 39. Pennington HL, Hall PM, Wilce PA, Worrall S. Ethanol feeding enhances inflammatory cytokine expression in lipopolysaccharide-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12:305-13.
 40. Pirola RC, Lieber CS. Hypothesis: energy wastage in alcoholism, and drug abuse: possible role of hepatic microsomal enzymes. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:90-93.
 41. Pirola RC, Lieber CS. The energy cost of the metabolism of drugs, including alcohol. *Pharmacology* 1972; 7: 185-196.
 42. Plauth M, Schütz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol*. 2002; 85:83-7.
 43. Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation*. 2008; 5:10.
 44. Saieva C, Bardazzi G, Masala G, Quartini A, Ceroti M, Iozzi A, Gelain E, Querci A, Allamani A, Palli D. General and cancer mortality in a large cohort of Italian alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012; 36:342-50.
 45. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokin*. 2011; 26:30-46.
 46. Santolaria F, González-González G, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Milena A, Rodríguez-Moreno F, González-García C. Effects of alcohol and liver cirrhosis on the GH-IGF-I axis. *Alcohol Alcohol*. 1995; 30:703-8.
 47. Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*. 2000; 22:147-57.
 48. Santolaria F, Pérez-Cejas A, Alemán MR, González-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A, Gómez-Rodríguez MA. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol*. 2003; 38:60-6.
 49. Santolaria F, Pérez-Manzano JL, Milena A, González-Reimers E, Gómez-Rodríguez MA, Martínez-Riera A, Alemán-Valls MR, de la Vega-Prieto MJ. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend*. 2000; 59:295-304.
 50. Santolaria F., González Reimers E. Alcohol and nutrition: An integrated perspective. In: Watson R. R., Preedy V. R., editors. *Nutrition and Alcohol*. Boca Raton: CRC Press; 2004. p. 3-17.
 51. Simko V, Connell AM, Banks B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1982; 35:197-203.
 52. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:357-73.
 53. Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009; 33:220-32.
 54. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol*. 1999; 34:830-41.
 55. Tan X, Sun X, Li Q, Zhao Y, Zhong W, Sun X, Jia W, McClain CJ, Zhou Z. Leptin deficiency contributes to the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease in mice. *Am J Pathol*. 2012; 181:1279-86.
 56. Thuluvath PJ, Triger DR. Evaluation of nutritional status by using anthropometry in adults with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 269-73.
 57. Tomkins S, Collier T, Oralov A, Saburova L, McKee M, Shkolnikov V, Kiryanov N, Leon DA. Hazardous alcohol consumption is a major factor in male premature mortality in a typical Russian city: prospective cohort study 2003-2009. *PLoS One*. 2012; 7:e30274.
 58. Tremblay A, Buemann B, Thériault G, Bouchard C. Body fatness in active individuals reporting low lipid and alcohol intake. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49:824-31.
 59. Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic

- pancreatitis. *Alcohol Res Health*. 2007; 30:48-54.
60. Worrall S, Wilce PA. The effect of chronic ethanol feeding on cytokines in a rat model of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994; 2:447-51.
61. Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 May; 298:G625-33.
62. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev*. 2002; 60:39-51.