

# Nutrizione artificiale nell'insufficienza renale acuta

E. Fiaccadori<sup>1</sup>, U. Maggiore<sup>1</sup>, C. Rotelli<sup>1</sup>, E. Parenti<sup>1</sup>, R. Giacosa<sup>1</sup>, A. Cabassi<sup>1</sup>, T. Meschi<sup>2</sup>, L. Borghi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Terapia Intensiva, Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Parma

## Artificial nutrition in acute renal failure

*Artificial nutrition in course of acute renal failure (ARF) is reviewed, on the basis of recent concepts on epidemiology and prognosis of the syndrome in critically ill patients. The relationships between nutritional status and ARF are evaluated, analyzing the possible role of nutritional status alterations as comorbidities and complications; pathogenetic mechanisms and consequences of hypercatabolism are described, with special regard to the peculiar metabolic derangements which are the hallmark of ARF. The effects of artificial nutrition on mortality and morbidity in ARF are illustrated, along with quantitative and qualitative aspects of nutritional support (energy and protein needs, trace elements, vitamins etc). A rational approach to nutritional management of ARF patients is proposed, stressing the potential role of enteral nutrition, as well as the need for a full integration between nutritional support and renal replacement therapies. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S112-9)*

**KEY WORDS:** Acute renal failure, Critically illness, Enteral nutrition, Malnutrition, Parenteral nutrition, Renal replacement therapies

**PAROLE CHIAVE:** Insufficienza renale acuta, Malnutrizione, Nutrizione enterale, Nutrizione parenterale, Terapia intensiva, Terapie sostitutive renali

## Introduzione

Il supporto nutrizionale rappresenta un elemento di primo piano nella strategia terapeutica del paziente con insufficienza renale acuta (IRA), soprattutto in ambito di terapia intensiva, e nel caso specifico è reso particolarmente complesso dalle numerose e peculiari caratteristiche della sindrome: disomogeneità patogenetica e clinica, centralità del problema nutrizionale in condizioni di ridotta funzione renale, possibili effetti dell'uremia sull'apparato gastroenterico, perdita della funzione omeostatica del rene, necessità di stretta integrazione tra nutrizione e trattamento sostitutivo della funzione renale ecc (1). Ulteriori problemi possono derivare dal duplice ruolo che le alterazioni dello stato nutrizionale possono assumere in corso di IRA, in quanto la malnutrizione può essere sia comorbidità (ad es. in pazienti con patologie croniche, o provenienti da prolungati periodi di ospedalizzazione), che complicanza, per l'ipermetabolismo

associato. L'integrazione costante di tali aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici costituisce di conseguenza presupposto irrinunciabile al corretto approccio alla nutrizione artificiale nell'IRA.

## Malnutrizione e prognosi dell'IRA

### a) La malnutrizione come comorbidità nell'IRA

La prognosi del paziente con IRA rimane a tutt'oggi estremamente sfavorevole, ed è ormai sufficientemente dimostrato come anche riduzioni apparentemente modeste della funzione renale si possano associare a significativi aumenti della mortalità e delle complicanze (2). L'impatto prognostico negativo dell'IRA sarebbe legato alle conseguenze sistemiche e metaboliche della sindrome, attraverso meccanismi di disfunzione endoteliale, stress ossidativo e

induzione di uno stato proinfiammatorio (2). Inoltre, è da sottolineare come le casistiche attuali di pazienti con IRA siano caratterizzate da più elevata complessità e maggiore gravità clinica rispetto al passato, per la presenza di numerose comorbilità acute e croniche, che di per se stesse si configurano come importanti variabili prognostiche negative (3). Su queste basi studi recenti hanno tentato di costruire modelli predittivi di mortalità nell'IRA, anche allo scopo di ottenere criteri di valutazione della gravità della sindrome stessa: tra le variabili classicamente associate a prognosi negativa nell'IRA sono da annoverare lo shock e la necessità di elevati dosaggi di inotropi, l'insufficienza respiratoria in ventilazione meccanica, l'insufficienza cardiaca, il coma, l'insufficienza epatica ecc. (4, 5). Anche le alterazioni dello stato nutrizionale possono essere annoverate tra i fattori prognostici negativi della sindrome (5).

Mentre l'elevata frequenza della malnutrizione nei pazienti ospedalizzati è da tempo ampiamente documentata, così come gli effetti negativi di essa sulla mortalità e sull'utilizzo delle risorse sanitarie (6, 7), i dati riguardanti l'IRA sono più scarsi. Un limite importante a tale analisi deriva sicuramente dalle difficoltà di valutazione dello stato nutrizionale in tale condizione clinica, essendo noti i limiti dei parametri nutrizionali classici nel soggetto nefropatico, sia per quanto riguarda la diagnosi di malnutrizione che per il monitoraggio del supporto nutrizionale. Utilizzando uno strumento di valutazione di tipo globale, come l'SGA (*Subjective Global Assessment*) (8), la percentuale di pazienti che presentano malnutrizione grave in corso di IRA può raggiungere valori pari a circa il 40% (5), un dato sovrapponibile a quanto osservato anche in casistiche di pazienti critici senza IRA (6). Nei pazienti con IRA la presenza di malnutrizione grave si associa ad aumento della mortalità ospedaliera indipendentemente dal numero e gravità delle comorbilità acute o croniche, con incremento significativo delle complicanze di tipo infettivo, oltre ad aumento dei tempi di degenza ospedaliera (5).

### *b) La malnutrizione come complicanza: il ruolo del catabolismo*

I pazienti ospedalizzati, ed in particolare i soggetti malnutriti, sono ad elevato rischio di peggioramento dello stato nutrizionale; l'apporto di nutrienti è, infatti, spesso inadeguato, anche per il frequente aumento del fabbisogno energetico e del catabolismo (9). Il catabolismo è definito come uno stato di alterazione metabolica, funzionale e strutturale conseguente all'influenza di fattori endogeni o esogeni sull'utilizzazione dei substrati metabolici, ed è caratterizzato da aumento della spesa energetica a riposo, alterato metabolismo dei substrati, aumento della produzione azotata a digiuno con perdita della massa magra, espansione del compartimento extracellulare (9). I pazienti con IRA rappresentano una popolazione ad elevato rischio di malnutrizione, in quanto la sindrome può essere associata a

rilevante aumento del catabolismo (10), che può dipendere da numerosi fattori, quali la presenza di "tossine uremiche", peraltro non ancora identificate, acidosi metabolica, alterazioni endocrine (aumentata secrezione di glucagone, catecolamine, cortisolo, paratormone, resistenza all'insulina ecc.), squilibri tra sistemi proteasici ed antiproteasici, immobilizzazione, perdite ematiche, perdite di nutrienti con il trattamento sostitutivo, eventi associati (trauma, sepsi, ustioni, insufficienza multiorgano), apporto inadeguato di nutrienti ecc. (10). In base all'entità del catabolismo, l'IRA può essere classificata in forme normocataboliche ed ipercataboliche. Classicamente, le prime sono quelle a prognosi più favorevole e con ridotte conseguenze sullo stato nutrizionale (ad es. IRA da mezzo di contrasto o da farmaci), mentre le seconde sono tipiche dei pazienti di ambiente chirurgico o di terapia intensiva, e comportano elevato rischio di malnutrizione. Il catabolismo nell'IRA è strettamente connesso alla presenza di complesse alterazioni del metabolismo intermedio (1).

## **Alterazioni metaboliche nell'IRA**

### *a) Metabolismo proteico*

Varie condizioni cliniche associate all'IRA, o che di essa rappresentano l'evento scatenante (trauma, ustioni, sepsi, shock ecc.), si associano ad una peculiare risposta metabolica ("stress response" o "acute phase response"), con attivazione di complessi meccanismi (sistema adrenergico, asse ipotalamo-ipofisario-surrene, citochine ecc.) che comportano aumento del consumo energetico basale e aumento del *breakdown* proteico (9). L'IRA stessa, almeno in condizioni sperimentali, può rappresentare una condizione catabolica (11, 12): in tale condizione il metabolismo proteico è infatti caratterizzato da aumentata degradazione proteica muscolare, con parallela riduzione dell'utilizzo degli aminoacidi per la sintesi proteica a livello locale (*uptake* cellulare di aminoacidi compromesso per alterazioni dei meccanismi di trasporto di membrana). Ne deriverebbe un aumentato flusso di aminoacidi liberi dal muscolo scheletrico verso il fegato, dove si verifica incremento della gluconeogenesi e dell'ureagenesi (13). L'estrazione di aminoacidi dallo spazio intravascolare sarebbe alterata, con aumentata velocità di eliminazione di aminoacidi di tipo gluconeogenetico, mentre per altri si verificherebbe accumulo (fenilalanina, metionina ecc.). In definitiva, la deplezione proteica e la conseguente perdita di massa magra, con le importanti funzioni ad essa deputate (difesa immunitaria, riparazione delle ferite, *performance* dei muscoli respiratori ecc.), sono il risultato della coesistenza di una moderata riduzione della sintesi proteica e di un aumento rilevante della degradazione proteica (14). Nell'IRA, oltre a non essere escluso un possibile effetto di sostanze ad azione tossica non ancora chiaramente individuate (tossicità uremi-

ca), è stato dimostrato un rilevante aumento dell'attività proteolitica (15); sotto questo punto di vista un ruolo centrale sarebbe rivestito dalla condizione di insulino-resistenza, alla quale contribuirebbero anche la condizione uremica e l'acidosi, con attivazione delle caspasi e del sistema ubiquitin-proteasoma (15-18).

### b) *Metabolismo glucidico*

L'IRA è frequentemente associata ad iperglicemia ed insulino-resistenza; la resistenza periferica all'azione dell'insulina e l'intolleranza glucidica dipenderebbero da una compromissione dell'*uptake* muscolare di glucosio (13, 15, 19). La dimostrazione che l'insulino-resistenza a livello del muscolo scheletrico si manifesta preferenzialmente per alcune vie metaboliche (*uptake* di glucosio, glicogenosintesi, trasporto degli aminoacidi, *turnover* delle proteine), è compatibile con un difetto di tipo post-recettoriale (13). L'iperglicemia associata ad insulino-resistenza è un'alterazione metabolica frequente nel paziente critico ed è stato dimostrato come un migliore controllo dei livelli glicemici possa associarsi a più elevata sopravvivenza in terapia intensiva (20). In particolare, studi controllati recenti suggeriscono che un regime terapeutico insulinico intensivo, con l'obiettivo di mantenere valori glicemici tra 80 e 110 mg/dL, sarebbe in grado di ridurre la mortalità e le complicanze nei pazienti ricoverati in terapia intensiva chirurgica (21) e in sottogruppi di pazienti in ambiente di terapia intensiva medica (22). Infine, uno studio osservazionale su pazienti con IRA ha documentato come la mortalità sia significativamente più elevata per ciascun quintile di aumento dei valori glicemici e di insulina; nella stessa casistica l'iperglicemia rimaneva un fattore prognostico negativo anche dopo aggiustamento per gravità di malattia e altre comorbidità di rilievo (23).

### c) *Metabolismo lipidico*

La presenza di IRA comporta importanti alterazioni del metabolismo lipidico: in generale l'utilizzazione dei substrati lipidici è rallentata, e in tale condizione clinica è stata documentata una ridotta *clearance* lipidica dopo carico di lipidi esogeni sotto forma di particelle VLDL-simili (24). La trigliceridemia e la frazione di trigliceridi delle lipoproteine plasmatiche, sia VLDL che LDL, sono aumentate ed il colesterolo, soprattutto HDL, è ridotto (10). La causa principale di tali alterazioni è rappresentata da una alterata lipolisi. Infatti, l'attività della lipoproteinlipasi periferica e di quella epatica sarebbero ridotte di circa il 50% (10). Non sono tuttavia disponibili dati sulla incidenza e gravità dell'ipertrigliceridemia in corso di IRA, né sugli effetti della somministrazione di emulsioni lipidiche sui livelli di trigliceridi in tale condizione clinica. Le particelle lipidiche contenute nelle emulsioni del commercio utilizzate in parente-

rale sono metabolizzate in maniera del tutto simile alle VLDL endogene; di conseguenza, la compromissione della lipolisi osservata nell'IRA può ritardare anche l'eliminazione dei lipidi esogeni, somministrati in corso di nutrizione parenterale sotto forma di trigliceridi di acidi grassi a catena lunga o media (24).

## Nutrizione artificiale e prognosi dell'IRA

Gli studi clinici riguardanti gli effetti del supporto nutrizionale sulla prognosi dell'IRA non sono numerosi. Dopo un periodo iniziale, che risale ormai a circa 20 anni fa, durante il quale sono stati eseguiti prevalentemente studi di confronto tra miscele per parenterale contenenti differenti proporzioni di aminoacidi essenziali e non essenziali, solo in tempi recenti sono comparsi studi rivolti alla valutazione degli effetti della nutrizione artificiale sullo stato nutrizionale e la prognosi nei pazienti con IRA. Non esiste nel caso dell'IRA, in quanto non etico, uno studio nel quale siano stati confrontati pazienti in nutrizione artificiale con soggetti non alimentati.

Nel caso della parenterale, negli studi di confronto tra aminoacidi essenziali (AAE) e aminoacidi non essenziali (AANE) sono stati in genere utilizzati tre tipi di soluzione nutrizionale: glucosio, glucosio + AAE, glucosio + AAE + AANE, valutandone gli effetti su uno o più *end-points* (bilancio azotato, andamento degli indici di ritenzione azotata, mortalità). In quattro studi (25-28), sono stati confrontati AAE + glucosio rispetto alla somministrazione isolata di glucosio, con risultati contrastanti sulla sopravvivenza: risultati favorevoli con gli AAE sono stati, infatti, ottenuti solamente in due studi (25, 27), uno solo dei quali prospettico e randomizzato (25). Pur in presenza di una riduzione dei valori di azotemia nei gruppi trattati con AAE (25, 27), non sono stati documentati effetti positivi sul bilancio azotato, valutato del resto in un solo studio (28). Complessivamente, cinque studi (27-31) hanno confrontato la somministrazione di AAE+AANE+glucosio rispetto a glucosio: in due studi (29, 30), uno solo dei quali randomizzato, la prognosi dei pazienti trattati anche con AAE sarebbe più favorevole rispetto a quella dei pazienti trattati solamente con glucosio; non si sono osservate variazioni degli indici di ritenzione azotata e, se si eccettua un solo studio su di un numero limitato di pazienti (31), manca la dimostrazione di effetti positivi sul bilancio azotato.

Più recentemente sono stati documentati effetti positivi della nutrizione artificiale sulla mortalità, soprattutto se attuata per via enterale (32, 33), anche se tali studi soffrono di alcune limitazioni metodologiche ed i risultati disponibili non consentono ancora di differenziare i possibili effetti della nutrizione artificiale da quelli attribuibili all'utilizzazione di differenti modalità e dosi di trattamento sostitutivo.

In conclusione, effetti positivi della nutrizione artificiale sulla prognosi nei pazienti con IRA non sono stati ancora dimostrati in maniera conclusiva. Ciò dipende essenzialmente dal fatto che gli studi finora condotti soffrono di importanti limitazioni metodologiche e statistiche. Tuttavia, la necessità di evitare la perdita di massa magra conseguente al catabolismo, così come la dimostrazione dell'effetto prognostico negativo associato alla malnutrizione, fanno comunque ritenere appropriata l'integrazione del supporto nutrizionale nella strategia terapeutica complessiva della sindrome.

## Razionale e indicazioni della nutrizione artificiale nell'IRA, scelta della metodica nutrizionale

Il rationale della nutrizione artificiale nell'IRA può essere individuato in obiettivi generali (correzione di uno stato di malnutrizione esistente, prevenzione della malnutrizione, controllo del catabolismo) ed in obiettivi specifici della sindrome stessa, di più complessa realizzazione e difficile dimostrazione clinica o sperimentale: tra questi ultimi la correzione delle alterazioni metaboliche, il controllo della tossicità uremica, il recupero della funzione renale, il miglioramento della sopravvivenza (1, 10, 14).

Le indicazioni al supporto nutrizionale nell'IRA sono rappresentate, come del resto in altre condizioni cliniche, dalla presenza di malnutrizione severa o moderata, con previsione di apporti insufficienti; l'ipercatabolismo può essere considerato una indicazione alla nutrizione artificiale indipendentemente dalle condizioni nutrizionali di partenza (1, 10). Poiché nella maggior parte dei pazienti con IRA non risultano alterazioni strutturali e/o funzionali a carico del tratto gastroenterico tali da impedirne l'utilizzazione, la nutrizione enterale dovrebbe rappresentare la tecnica nutrizionale di prima scelta (1, 10). Anche nel caso dei pazienti con IRA, le controindicazioni assolute all'utilizzazione del tratto gastroenterico sono, infatti, estremamente limitate: occlusione intestinale cronica di tipo meccanico, fistole digiunali ad alta portata (> 500 mL/die), gravi alterazioni della funzione intestinale secondarie ad enteropatie o ad insufficiente estensione della superficie assorbente (ad es. sindrome da intestino corto).

## Fabbisogno di macro- e micronutrienti nell'IRA

Mentre i principi basilari della valutazione del fabbisogno nutrizionale non sono differenti nell'IRA rispetto alla popolazione generale dei pazienti in nutrizione artificiale, un importante aspetto specifico deriva dalla necessità di stretta integrazione tra nutrizione artificiale e terapia sostitutiva. Anche in anni recenti, il supporto nutrizionale in

corso di IRA è spesso passato in secondo piano rispetto al trattamento sostitutivo, per cui di frequente si è giunti al controsenso di alimentare in maniera inadeguata il paziente, in modo da procrastinare o limitare il ricorso al trattamento sostitutivo. In realtà, il problema dovrebbe essere affrontato diversamente, adattando il trattamento sostitutivo (in termini di *timing*, dose dialitica, modalità di trattamento, ecc.) alle necessità depurative del paziente, che derivano anche da un supporto nutrizionale adeguato: a sua volta, quest'ultimo obiettivo verrà tanto più facilmente raggiunto quanto più precoce ed intensivo sarà il trattamento sostitutivo. Ne deriva che in corso di IRA risulteranno sempre più limitate le indicazioni alla terapia cosiddetta "conservativa" (forme di IRA non associate ad ipercatabolismo, non oliguriche, e nelle quali si preveda un recupero rapido della funzione renale); infine, è opportuno evitare la riduzione dell'apporto proteico allo scopo di procrastinare l'inizio della terapia sostitutiva della funzione renale. Ciò a maggior ragione, in quanto l'unico fattore dimostratosi finora in grado di influenzare positivamente la prognosi dell'IRA, è rappresentato dalla dose di terapia sostitutiva, indipendentemente dalla modalità scelta (34, 35).

### a) Proteine

#### - aspetti quantitativi

Nei pazienti con IRA l'apporto azotato dipende da numerosi fattori, quali le condizioni cliniche, l'entità del catabolismo, il grado di riduzione della funzione renale, la previsione di recupero della funzione renale, ecc. Nelle forme di IRA non cataboliche, con diuresi conservata, e con prospettive di recupero in tempi brevi della funzione renale (ad es. IRA da mezzo di contrasto o da farmaci), può essere indicato somministrare 0.6 g/kg/die di proteine ad elevato valore biologico, oppure 0.3 g/kg/die di proteine associando 0.3 g/kg/die di aminoacidi essenziali con istidina (1). Tale schema nutrizionale dovrebbe essere utilizzato per non più di 7-10 giorni, esclusivamente in pazienti non malnutriti e che non presentino condizioni di *stress* prolungato (sepsi, postoperatorio complicato di chirurgia maggiore, shock ecc.), e comunque non allo scopo di ridurre la dose di trattamento sostitutivo se questo si renda necessario. In tutti gli altri casi, la quota proteica non dovrebbe mai essere inferiore a 1 g/kg/die, con supplementazioni che tengano conto di eventuali perdite (ad esempio durante il trattamento sostitutivo). Nei pazienti con IRA gravemente catabolici, nei quali si osservano valori di catabolismo proteico nell'ordine di 1.4-1.8 g/kg/die, l'apporto proteico dovrebbe essere sovrapponibile a quello comunemente utilizzato nei pazienti critici indipendentemente dalla presenza di IRA (almeno 1.5 g/kg/die), integrando eventualmente le perdite legate al trattamento sostitutivo, che corrisponderebbero a circa 0.2 g/kg/die, o a circa il 15-20% degli apporti somministrati nei pazienti sottoposti a trattamenti in continuo (32, 36-40). Tali livelli di apporto azotato sarebbero asso-

ciati a significativo miglioramento del bilancio azotato, in presenza di un rapporto calorie/azoto adeguato (e cioè compreso tra 100 e 120) (32, 37, 41, 42).

#### - aspetti qualitativi

In letteratura non vi sono dati che comprovino la superiorità dell'utilizzazione di miscele di aminoacidi contenenti esclusivamente AAE rispetto a soluzioni a base di AAE+AANE nei pazienti con IRA in trattamento sostitutivo. Gli effetti di regimi nutrizionali contenenti AAE + glucosio rispetto a AAE + AANE + glucosio sono stati confrontati in tre studi (27, 28, 43). In uno solo di essi viene osservato un più favorevole recupero della funzione renale ed una migliore sopravvivenza con AAE + glucosio (27), mentre negli altri due (28, 43), non si evidenziano differenze per quanto riguarda il bilancio azotato, l'entità della riduzione degli indici di ritenzione azotata o della sopravvivenza. Numerose considerazioni di ordine metabolico e clinico supportano l'indicazione all'utilizzazione di miscele di AAE e AANE nell'IRA:

- Anche un *deficit* di AANE può condizionare negativamente la sintesi proteica. Un aminoacido è definito non essenziale se può essere sintetizzato nell'organismo; tuttavia, in particolari situazioni, la sintesi può essere inadeguata ai fabbisogni, soprattutto se vengono somministrate elevate quantità di alcuni aminoacidi (AAE) ad esclusione di altri (AANE). In tali condizioni cliniche, anche un aumento della sintesi proteica può determinare una deplezione selettiva di alcuni AANE non contenuti nell'infusione
- Il costo metabolico della sintesi degli AANE a partire dagli AAE non è noto, e può essere svantaggioso, soprattutto per pazienti ipercatabolici;
- Un eccesso di AAE (> 0.6 g/kg/die) potrebbe comportare mancata utilizzazione di una parte di essi nella sintesi proteica. Tali AAE in eccesso possono essere degradati, con produzione di cataboliti azotati
- Nel paziente con insufficienza renale la riutilizzo dell'azoto ureico per la sintesi proteica è marginale;
- In letteratura sono stati segnalati gravi squilibri del *pattern* aminoacidico, associati a sintomatologia neurologica, dopo infusione di miscele di aminoacidi contenenti quantità eccessive di AAE
- Le perdite di aminoacidi che si verificano durante i trattamenti sostitutivi sono costituite sia da AAE che da AANE.

In conclusione, l'indicazione attuale è di somministrare quantità adeguate di aminoacidi, con rapporto AAE/AANE 2-3:1; nella pratica clinica vengono comunemente utilizzate soluzioni *standard* di aminoacidi, che contengono AAE ed AANE in rapporto 1-2:1 (1, 10).

## b) Calorie

#### - aspetti quantitativi

In condizioni cliniche, il consumo energetico misurato mediante calorimetria indiretta in corso di IRA non appare significativamente differente da quello osservato nei pazienti critici con normale funzione renale, tranne che in presenza di comorbidità acute tali da determinare un aumento del consumo energetico a riposo (ad es. sepsi, ustioni, ecc.) (44, 45). Da un punto di vista pratico, poiché la misurazione del consumo energetico non è di facile applicazione nella routine clinica, e presenta limiti metodologici ed interpretativi, il fabbisogno energetico basale (BEE) nel paziente con IRA può essere calcolato in circa 25 Kcal/kg/die (riferito al peso secco). Nella maggior parte dei pazienti il fabbisogno complessivo giornaliero di calorie non-proteiche non supera quantità equivalenti al BEE aumentato del 20-30%, oppure 30 Kcal/kg (1, 10). La somministrazione di quantità maggiori di calorie non proteiche (fino a 40 Kcal/kg/die) non solo non comporta un bilancio azotato più positivo, ma soprattutto si associa a peggior controllo glicemico, ipertrigliceridemia, ed aumentata positività del bilancio dei fluidi (42).

#### - aspetti qualitativi

Il glucosio resta il principale substrato energetico nei pazienti con IRA, anche se l'ossidazione degli acidi grassi viene a rappresentare in proporzione una quota maggiore del consumo di ossigeno rispetto ai soggetti normali (1, 10). Le calorie glucidiche da infondere dovrebbero costituire circa il 65-70% delle calorie non proteiche totali, per quantità di glucosio non superiori a 5 g/kg/die, al di sopra delle quali sull'ossidazione del carboidrato prevale la lipogenesi (1); per il controllo dell'omeostasi glicemica può rendersi necessaria la somministrazione di insulina. La restante quota calorica può essere somministrata sotto forma di emulsioni lipidiche, utilizzando le emulsioni lipidiche al 20% o le sacche ternarie del commercio; i vantaggi delle calorie lipidiche sono legati alla bassa osmolarità delle emulsioni (280 mOsm/L), all'elevata densità calorica (2 Kcal/mL), alla presenza degli acidi grassi essenziali. Poiché l'insufficienza renale, sia acuta che cronica, si caratterizza, come si è detto, per la presenza di una ridotta *clearance* dei lipidi esogeni, senza differenze sostanziali fra trigliceridi di acidi grassi a catena lunga o media, non dovrebbero essere superate quantità pari a 1 g/kg/die, da somministrare in 24 ore (in pratica quantità non superiori a 500 mL di emulsione al 20%) monitorando la trigliceridemia. Da tenere presente che le emulsioni lipidiche contengono 8-16 mmol di fosforo per litro, sotto forma di fosfolipidi di uovo o di soia, utilizzati come emulsionanti.

### c) *Oligoelementi*

Sono noti complessivamente quindici oligoelementi o elementi traccia (sostanze presenti nell'organismo in quantità inferiori a 100 mg), nove dei quali sono considerati essenziali (ferro, zinco, rame, manganese, cromo, cobalto, selenio, iodio, fluoro) (46). Gli oligoelementi sono fondamentali per l'attività enzimatica, la conduzione elettrica a livello delle cellule muscolari e nervose, la sintesi proteica ed il metabolismo intermedio. Carenze di oligoelementi si manifestano più frequentemente in condizioni di *stress* ed i meccanismi patogenetici sono rappresentati da inadeguato apporto, malassorbimento, aumentate perdite, o da patologie di base specifiche. Le manifestazioni cliniche sono multiformi e comprendono alterazioni metaboliche, depressione immunitaria, ritardata riparazione delle ferite, compromissione della crasi ematica, alterata *performance* muscolare, alterazioni neurologiche. Gli oligoelementi sono comunemente presenti negli alimenti e nelle formule per nutrizione enterale, mentre sono assenti nei prodotti per alimentazione parenterale; quest'ultima, se prolungata, viene supplementata, utilizzando i preparati in commercio. Non esistono indicazioni sul fabbisogno di oligoelementi del paziente con IRA. Anche se nei pazienti in trattamento sostitutivo è stata dimostrata una elevata prevalenza di alterazioni dei livelli plasmatici di oligoelementi (ad es. bassi livelli di selenio e zinco) (47), soprattutto nel caso dei trattamenti in continuo (47-51), il significato clinico di esse appare di difficile definizione, per problemi di metodologie di dosaggio e di quantificazione delle riserve tissutali e corporee. Nei pazienti con IRA in alimentazione parenterale, poiché quest'ultima è di solito di durata relativamente breve e gli oligoelementi sono eliminati in gran parte attraverso il rene, non vi sarebbe necessità di iniziare la supplementazione fin dall'inizio della nutrizione artificiale; dopo due-tre settimane di nutrizione parenterale potrebbe essere indicata la somministrazione di preparati multipli, a frequenza bisettimanale. Solo in condizioni caratterizzate da aumento delle perdite vi sarebbe indicazione alla supplementazione giornaliera o a giorni alterni.

### d) *Vitamine*

In nutrizione artificiale sono necessarie quantità adeguate di vitamine per una efficace utilizzazione dei macronutrienti. Il fabbisogno vitaminico nel paziente con IRA non è noto, così come non esistono Linee Guida sulla supplementazione vitaminica in tale condizione clinica (1, 10). I pazienti con IRA in trattamento sostitutivo sarebbero a rischio di *deficit* di vitamine idrosolubili; è prudente una supplementazione in questo senso, con quantità equivalenti a quelle indicate dalle Linee Guida esistenti per i pazienti con funzione renale normale; eccezioni sono rappresentate dalla vitamina C, il cui apporto andrebbe ridotto, e dalla B<sub>6</sub> e dall'acido folico, i fabbisogni dei quali sarebbe-

ro aumentati (1, 10). Per quanto riguarda le vitamine liposolubili, vi può essere accumulo di vitamina A, con possibili effetti tossici, per cui l'uso routinario non appare raccomandabile (1, 52). Anche la vitamina D non dovrebbe essere supplementata se la parenterale è di breve durata, mentre la vitamina K può essere somministrata a ritmo bisettimanale. In corso di nutrizione enterale la supplementazione vitaminica non è di solito necessaria in quanto le formule polimeriche standard o nefrologiche attualmente utilizzate prevedono il soddisfacimento del fabbisogno vitaminico in caso di somministrazione di quantitativi giornalieri pari a 1000-1500 mL di prodotto.

## **Gestione pratica e complicanze della nutrizione artificiale nell'IRA**

### a) *Nutrizione enterale*

Nel paziente con IRA possono essere utilizzate formule per enterale standard (formule "polimeriche") oppure formule nefrologiche; queste ultime sono preparati ad elevata densità calorica (2 Kcal/mL), con rapporto 1:1 tra calorie glucidiche e lipidiche, e contenuto proteico compreso fra 30 e 75 g/L sotto forma di caseinati (40% circa di AAE). Per quanto riguarda la gestione pratica della nutrizione enterale, nei pazienti con IRA non vi sono differenze di rilievo rispetto ad una enterale standard in pazienti con funzione renale normale. Anche se la nutrizione enterale è considerata la metodica nutrizionale più fisiologica, non è del tutto scevra da complicanze, che sono classificabili in tre categorie: meccaniche, gastroenteriche e metaboliche. Gli aspetti epidemiologici, la prevenzione ed il trattamento di tali complicanze sono stati approfonditi principalmente in casistiche mediche o chirurgiche di pazienti con funzione renale normale, per cui il confronto con i pazienti affetti da IRA non è agevole (53). Dati recenti suggeriscono che le complicanze meccaniche e gastroenteriche nei pazienti con IRA sono sovrapponibili a quelle osservate in casistiche di soggetti con funzione renale normale, se si eccettua una aumentata incidenza di elevato ristagno gastrico e di ostruzione del sondino (53), quest'ultima legata alla maggiore viscosità delle formule nefrologiche. La frequenza delle complicanze metaboliche osservate in corso di nutrizione enterale nei pazienti con insufficienza renale risulta in genere più elevato rispetto a quanto riportato in letteratura per i pazienti con funzione renale normale, senza tuttavia che tali complicanze rendano necessaria l'interruzione della somministrazione dei nutrienti o riducano sensibilmente le quantità realmente somministrate rispetto a quelle prescritte (53).

### b) *Nutrizione parenterale*

La nutrizione parenterale nell'IRA prevede più frequentemente l'utilizzazione di accessi venosi di tipo centrale, in

quanto la via periferica difficilmente consente la somministrazione di quantità adeguate di nutrienti in presenza di restrizione dell'apporto di fluidi. Possono essere utilizzati gli stessi cateteri venosi centrali (CVC) posizionati per il trattamento sostitutivo in vena succlavia o in vena giugulare interna. I nutrienti dovrebbero essere somministrati nell'arco delle 24 ore sotto forma di miscele ternarie di nutrienti del commercio (sacche contenenti aminoacidi, glucosio e lipidi) alle quali possono essere aggiunti vitamine, oligoelementi ed elettroliti; sono anche disponibili sacche del commercio senza elettroliti. Tale sistema di somministrazione riduce significativamente le complicanze metaboliche, diminuisce il fabbisogno insulinico, e favorisce una migliore utilizzazione metabolica dei nutrienti, oltre a migliorare i tempi di gestione infermieristica della nutrizione artificiale. La composizione della miscela infusa viene stabilita giornalmente in base ai fabbisogni di nutrienti e deve essere personalizzata rispetto alle necessità di restrizione di fluidi, all'equilibrio idro-elettrolitico ed acido-base, alla necessità di vitamine ed oligoelementi del paziente. L'infusione delle miscele deve avvenire in continuo nelle 24 ore, mediante nutripompe; sacche e apparati deflussori devono essere sostituiti ogni 24 ore. In caso di somministrazione separata di emulsioni lipidiche, l'infusione dovrebbe avvenire lentamente (non meno di 12 ore per 500 mL di emulsione al 20%), per evitare possibili effetti collaterali di tipo emodinamico o respiratorio, soprattutto in caso di insufficienza cardiaca o respiratoria concomitanti. L'insulina, se necessaria, non deve essere aggiunta alla miscela nutrizionale, ma deve essere somministrata sotto forma di insulina pronta in infusione continua in pompa, in modo da consentire di variare la velocità di infusione indipendentemente da quella dei nutrienti; da evitare l'aggiunta a flaconi o sacche, che per problemi di adsorbimento alle superfici può rendere imprevedibile la quantità di ormone realmente somministrata al paziente.

## Conclusioni

La malnutrizione è frequente in corso di IRA e si associa ad aumento della mortalità, morbilità ed utilizzo delle risorse sanitarie. Per tale motivo, la nutrizione artificiale

dovrebbe costituire parte integrante del complesso approccio terapeutico alla sindrome. La via di somministrazione preferenziale dei nutrienti dovrebbe essere quella enterale, con apporti quantitativi e qualitativi che non si dovrebbero discostare sensibilmente da quelli attualmente suggeriti per il paziente critico in terapia intensiva.

## Riassunto

In questa rassegna si è inteso approfondire i principali aspetti della nutrizione artificiale in corso di insufficienza renale acuta (IRA), alla luce dei recenti concetti sull'epidemiologia e la prognosi della sindrome nel paziente critico in terapia intensiva. Sulla base dei dati della letteratura che documentano gli stretti rapporti tra IRA e stato nutrizionale è stato analizzato il duplice ruolo rivestito dalla malnutrizione in tale sindrome (comorbilità e/o complicanze). Successivamente sono stati presi in esame gli effetti della nutrizione artificiale (parenterale ed enterale) sullo stato nutrizionale, oltre che sulla morbilità e mortalità in corso di IRA, individuando il razionale del supporto nutrizionale in tale condizione clinica. Gli aspetti quantitativi e qualitativi della nutrizione artificiale sono stati discussi alla luce delle peculiari alterazioni metaboliche dell'IRA, sottolineando la necessità di una stretta integrazione tra supporto nutrizionale e terapia sostitutiva della funzione renale. Sono descritti, infine, i criteri di scelta delle metodiche nutrizionali nei pazienti con IRA, illustrando i principali aspetti gestionali della nutrizione parenterale ed enterale in tale sindrome, e le possibili complicanze della nutrizione artificiale.

Indirizzo degli Autori:  
Prof. Enrico Fiaccadori  
Dipartimento di Clinica Medica  
Nefrologia e Scienze della Prevenzione  
Università degli Studi di Parma  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma  
e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

---

## Bibliografia

1. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 – Parte Speciale. Nutrizione artificiale nel paziente con insufficienza renale. RINPE 2002; 20 (S5): S111-6.
2. Druml W: Acute renal failure is not a "cute" renal failure. Intensive Care Med 2004; 30: 1886-90.
3. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. Am J Med 2005; 118: 827-32.
4. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1350-7.
5. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G,

- Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581-93.
6. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12: 23-9.
  7. Gallagher-Allred CR, Coble-Voss A, Fin SC, McCamish M. Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. *J Am Diet Ass* 1996; 96: 361-6.
  8. Detski AS, Mc Laughlin JR, Baker J, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parent Ent Nutr* 1987; 11: 8-13.
  9. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *New Engl J Med* 1991; 325: 695-702.
  10. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *J Ren Nutr* 2005; 15: 63-70.
  11. Druml W. Protein metabolism in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 47-54.
  12. Mitch WE, Wilmore DW. Nutritional considerations in the treatment of acute renal failure. In: *Acute renal failure*. BM Brenner, Lazarus JM Ed. Churchill Livingstone, New York 1988, pp. 743-65.
  13. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Suppl 2): S89-94.
  14. Kopple JD. The nutrition management of the patient with acute renal failure. *JPEN J Parent Ent Nutr* 1996; 20: 3-12.
  15. Reaich D, Grewal M, Price SR, et al. Catabolism in acute renal failure: evidence for stimulation of the ubiquitin-proteasome system and activation of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: A953.
  16. Du J, Mitch W. Identification of pathways controlling muscle protein metabolism in uremia and other catabolic conditions. *Curr Op Nephrol Hypertension* 2005; 14: 378-82.
  17. Lee SW, Dai G, Wang X, Du J, Mitch WE. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1537-45.
  18. Du J, Wang J, Miereles C, et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004; 113: 115-23.
  19. Cianciaruso B, Bellizzi V, Napoli R, Saccà L, Kopple J. Hepatic uptake and release of lactate and aminoacids in acutely uremic dogs. *Metabolism* 1991; 40: 261-9.
  20. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
  21. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
  22. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *New Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
  23. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F259-64.
  24. Druml W, Fischer M, Sertl S, Schneeweiss B, Lenz K, Widhalm K. Fat elimination in acute renal failure : long-chain vs medium-chain triglycerides. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 468-72.
  25. Abel R, Beck C, Abbott W, Ryan J, Barnett G, Fisher J. Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential  $\alpha$ -amino acids and glucose. *N Engl J Med* 1973; 288: 695-9.
  26. Leonard C, Luke R, Seigel R. Parenteral essential amino acids in acute renal failure. *Urology* 1975; 4: 154-7.
  27. Freund H, Atamian S, Fisher J. Comparative study of parenteral nutrition in renal failure using essential and nonessential amino acid containing solutions. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 652-6.
  28. Feinstein EI, Blumenkrantz M, Healey M, et al. Clinical and metabolic responses to parenteral nutrition in acute renal failure. *Medicine* 1981; 60: 124-37.
  29. Baek S, Makaboli G, Bryan-Brown C, Kusek J, Shoemaker W. The influence of parenteral nutrition on the course of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 405-8.
  30. McMurray SD, Luft FC, Maxwell DL. Prevailing factors and predictor variables in patients with acute tubular necrosis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 950-5.
  31. Spreiter S, Myers B, Swenson R. Protein energy requirements in subjects with acute renal failure receiving intermittent hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1433-7.
  32. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909-16.
  33. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-8.
  34. Schiffel H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
  35. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9223): 26-30.
  36. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 733-40.
  37. Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on aminoacids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 261-8.
  38. Frankenfield DC, Badellino MM, Reynolds HN, et al. Amino acid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration. *JPEN J Parent Ent Nutr* 1993; 17: 551-61.
  39. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Protein losses in continuous renal replacement therapies. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2259-63.
  40. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, et al. Renal replacement with high cut-off hemofilters: impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 444-53.
  41. Macias J, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with renal failure. *JPEN J Parent Ent Nutr* 1996; 20: 56-62.
  42. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1976-80.
  43. Mirtallo JM, Schneider PJ, Manko K, et al. A comparison of essential and general amino acid infusions in the nutritional support of patients with compromised renal function. *JPEN J Parent Ent Nutr* 1982; 6: 109-13.
  44. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 596-601.
  45. Bouffard Y, Viale JP, Annat G, Delafosse B, Guillame G, Motin J. Energy expenditure in acute renal failure patients mechanically ventilated. *Intensive Care Med* 1987; 13: 401-4.
  46. Fleming CR. Trace elements metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 573-9.
  47. Gallieni M, Brancaccio D, Cozzolino M, Sabbioni E. Trace elements in renal failure: are they clinically important? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1232-5.
  48. Van Renterghem D, Cornelis R, Vanholder R. Behaviour of 12 trace elements in serum of uremic patients on hemodiafiltration. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992; 6: 169-74.
  49. Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220-3.
  50. Klein CJ, Moser-Veillon PB, Schweitzer A, et al. Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 77-92.
  51. Berger MM, Shenkin A, Revely JP, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 410-6.
  52. Druml W, Schwarzenhofer M, Apsner R, Horl WH. Fat-soluble vitamins in patients with acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 220-6.
  53. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 999-1008.