

Nutrizione Artificiale nel paziente con insufficienza renale

1) Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una sindrome caratterizzata da rapida riduzione della funzione renale, con incapacità da parte del rene ad eliminare i prodotti del catabolismo azotato e a mantenere l'omeostasi idroelettrolitica ed acido-basica (1).

In tale condizione clinica l'intervento nutrizionale è reso più complesso dal concorso di fattori peculiari della sindrome, quali la notevole disomogeneità patogenetica e clinica, la perdita della funzione omeostatica del rene, i possibili effetti negativi dell'uremia sull'apparato gastroenterico, la necessità di stretta integrazione tra supporto nutrizionale e trattamento sostitutivo, ecc. (2-3).

Razionale

I pazienti con IRA costituiscono una popolazione ad elevato rischio di compromissione dello stato nutrizionale, in quanto la sindrome può essere associata a spiccato aumento del catabolismo (4-5): incremento giornaliero dei valori di azotemia superiore a 50 mg/dL, rapporto azotemia/creatininemia > 10, urea appearance (UNA) > 15 g/die, oppure UNA > 5-10 g/die (catabolismo moderato) o > 10 g/die (catabolismo elevato) (2-3).

A determinare un profilo di tipo ipercatabolico nella IRA contribuiscono fattori differenti: presenza di "tossine uremiche", acidosi metabolica, alterazioni endocrine (iperincretazione di glucagone, catecolamine, cortisolo, paratormone, resistenza all'insulina), squilibrio tra proteasi ed antiproteasi, immobilizzazione, perdite ematiche, perdite di nutrienti con il trattamento sostitutivo, eventi associati (trauma, sepsi, ustioni, insufficienza multiorgano ecc.), apporti di nutrienti inadeguati ecc. (3-4).

Mentre alcuni studi sperimentali hanno documentato come la IRA già di per sé stessa possa essere associata a bilancio azotato negativo, resistenza all'azione dell'insulina, aumento della gluconeogenesi ed alterazione dei profili aminoacidico plasmatico e muscolare (5, 7, 8), non esiste allo stato attuale una dimostrazione definitiva in favore di un effetto catabolico diretto della sindrome nell'uomo. Di maggior impatto clinico sarebbero invece gli effetti catabolici di alcune comorbilità acute associa-

te alla IRA, come ad esempio sepsi, ustioni ecc. (3, 6), che spesso contribuiscono in maniera significativa anche alla patogenesi della sindrome stessa.

Alterazioni dello stato nutrizionale sono di frequente riscontro nei pazienti con IRA, nei quali la percentuale di soggetti con malnutrizione grave può raggiungere valori anche del 40% (9), con incremento significativo della morbilità legata a complicanze di tipo infettivo (infezioni in genere, infezioni da catetere venoso centrale, shock settico), oltre ad aumento dei tempi di degenza (9).

Benchè non vi siano evidenze conclusive sui benefici della NA sulla prognosi del paziente con IRA, il rilievo di una più rilevante negativizzazione del bilancio azotato in assenza di supporto nutrizionale (10), con conseguente perdita di massa magra, così come l'effetto negativo sulla prognosi legato alla presenza della malnutrizione (9), fanno ritenere appropriata l'integrazione del supporto nutrizionale nella strategia terapeutica complessiva della sindrome (5).

Poiché nella maggior parte dei pazienti non risultano alterazioni strutturali e/o funzionali a carico del tratto gastroenterico tali da impedirne l'utilizzazione, anche nella IRA la nutrizione enterale dovrebbe rappresentare di norma la tecnica nutrizionale di prima scelta.

Evidenze

Un aspetto peculiare della IRA deriva dalla necessità di attuare una stretta integrazione tra NA e terapia sostitutiva della funzione renale (emodialisi, emofiltrazione in continuo ecc.) nei casi in cui questa sia indicata.

Da un punto di vista generale, è opportuno evitare la riduzione dell'apporto proteico allo scopo di procrastinare l'inizio della terapia sostitutiva, o di ridurne la frequenza, in particolare nelle forme di IRA associate ad aumento del catabolismo. Ciò a maggior ragione in quanto l'unico fattore finora dimostrato essere in grado di ridurre la mortalità nella IRA è costituito dalla dose di terapia sostitutiva della funzione renale, indipendentemente dalla modalità scelta (11, 12).

In assenza di comorbilità che aumentino il fabbisogno energetico (ad esempio sepsi, trauma, ustioni ecc.), il dispendio energetico misurato mediante calorimetria

indiretta nei pazienti con IRA non catabolica non appare significativamente differente rispetto a quanto osservato in pazienti critici con funzione renale normale (13-14).

Il fabbisogno energetico può essere misurato mediante calorimetria indiretta, oppure calcolato mediante la formula di Harris-Benedict e successivamente corretto in base al grado di stress metabolico determinato dalle comorbilità presenti (3, 6). Nella maggior parte dei pazienti il fabbisogno di calorie non-proteiche non supera quantità equivalenti al BEE aumentato del 20-30%, oppure a 25-30 Kcal/kg; in ogni caso non dovrebbero essere superati apporti calorici di 35 Kcal/kg/die a regime (10). Poiché spesso i pazienti con insufficienza renale acuta presentano replezione di volume, i nutrienti dovrebbero essere calcolati sul peso secco, allo scopo di evitare l'overfeeding e le sue complicanze.

In pazienti sottoposti a trattamenti in continuo (CVVH, CVVHD ecc.) con sistemi che non prevedano il riscaldamento del liquido di dialisi, è stata documentata una riduzione della temperatura centrale, con riduzione del consumo di ossigeno fino al 20% (15-16). Un altro fattore da tenere in considerazione è la perdita di calorie glucidiche che si verifica con metodiche puramente convettive che prevedano liquido di reinfusione senza glucosio: per i valori di ultrafiltrazione oraria comunemente utilizzati (1-2 L/h), e per glicemie nel range di normalità, tali perdite sono quantificabili in 25-100 g/die (circa 100-400 Kcal/die) (17). Infine, durante trattamenti in continuo che prevedano l'utilizzazione di liquido di dialisi contenente glucosio, quest'ultimo può diffondere al compartimento ematico in quantità significative; l'apporto complessivo di glucosio sotto questa forma è quantificabile in circa il 40-45% contenuto di glucosio del liquido di dialisi (fino a 500-1000 Kcal/die) (17).

Il glucosio rappresenta il principale substrato energetico nei pazienti con IRA (18), anche se l'ossidazione degli acidi grassi viene a rappresentare in proporzione una quota maggiore del consumo di ossigeno rispetto ai soggetti normali (13). Le calorie glucidiche da infondere dovrebbero costituire circa il 65-70% delle calorie non-proteiche totali, per quantità di glucosio complessive non superiori a 5 g/kg/die. Per il controllo dell'omeostasi glicemica può rendersi necessaria la somministrazione di insulina, da utilizzare preferibilmente in infusione continua. La restante quota calorica può essere somministrata sotto forma di emulsioni lipidiche, che nel paziente con insufficienza renale acuta presentano alcuni vantaggi legati alla isoosmolarità delle emulsioni, all'elevata densità calorica, all'apporto di acidi grassi essenziali. In corso di IRA è stata documentata una ridotta clearance lipidica dopo carico di lipidi esogeni in quantità non fisiologiche (19-20), senza differenze sostanziali fra trigliceridi di

acidi grassi a catena lunga o media (20).

Il fabbisogno proteico è influenzato da numerosi fattori, quali le condizioni cliniche e la presenza di comorbilità acute (entità del catabolismo), il grado di riduzione della funzione renale, la previsione di recupero della funzione renale, l'utilizzazione di terapie sostitutive della funzione renale, ecc. (3, 6).

Nel paziente con IRA in trattamento emodialitico il "protein catabolic rate" è nell'ordine di 1.4-1.8 g/kg/die (10, 21-24), e non risulta essere modificato in misura significativa dalla somministrazione di proteine in un range di apporti pari a 1-2 g/kg/die (10). Al contrario, il bilancio azotato appare risentire in maniera rilevante dell'apporto proteico, oltre che dell'interazione calorie/proteine (10). Gli apporti ottimali sono di 1.5 g/kg/die, più le eventuali perdite legate alla terapia sostitutiva (0.2 g/kg/die di aminoacidi) (25-30), e con rapporto calorie non proteiche/azoto di 100 (10). La quota proteica non dovrebbe mai essere inferiore a 1 g/kg/die. Solamente nelle forme di IRA senza necessità di terapia sostitutiva della funzione renale, a diuresi conservata, non cataboliche, e con prospettive di recupero in tempi brevi della funzione renale (ad es.: IRA nonoligurica da mezzo di contrasto o da farmaci), è possibile attuare una terapia conservativa, somministrando 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 (2, 3, 6); in questo caso, il rapporto calorie nonproteiche azoto è pari a 300-400. Tale schema nutrizionale non dovrebbe essere comunque utilizzato per più di 7-10 giorni, in assenza di malnutrizione o stress metabolico preesistenti (sepsi, postoperatorio complicato di chirurgia maggiore, shock ecc.), e comunque non allo scopo di rimandare l'inizio del trattamento sostitutivo, qualora questo si renda necessario.

Per quanto riguarda gli aspetti qualitativi dell'apporto proteico, in letteratura non vi sono dati che comprovino la superiorità dell'utilizzazione di miscele di aminoacidi contenenti esclusivamente aminoacidi essenziali (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 (31-33). In uno solo di essi viene osservato un più favorevole recupero della funzione renale ed una migliore sopravvivenza con AAE + glucosio (31), mentre negli altri due (32, 33), non si sono evidenziate differenze per quanto riguarda il bilancio azotato, l'entità della riduzione degli indici di ritenzione azotata o la sopravvivenza. L'utilizzazione di miscele contenenti sia AAE che AANE nella IRA è supportata da considerazioni di ordine metabolico, clinico ed economico, quali gli effetti negativi del deficit di AANE sulla sintesi proteica, il

più elevato costo metabolico della sintesi degli AANE a partire dagli AAE, la possibile degradazione degli AAE in eccesso, la marginale riutilizzazione dell'azoto ureico per la sintesi proteica, gli effetti collaterali neurologici secondari ad eccesso di AAE, il costo più elevato degli AAE (2, 3, 6). Il rapporto AAE/AANE raccomandato dovrebbe essere di almeno 2-3:1 (3, 18), anche se i prodotti attualmente in commercio hanno circa 1:1.

Non sono attualmente disponibili indicazioni precise sul fabbisogno di oligoelementi del paziente con IRA. Gli elementi traccia sono escreti prevalentemente per via renale, e quindi la somministrazione di essi in caso di riduzione della funzione renale richiede cautela; alcuni oligoelementi, come zinco, manganese, rame, selenio e cromo possono essere eliminati anche per via gastroenterica (3, 6). I livelli plasmatici di alcuni oligoelementi, come ad esempio zinco e selenio, possono essere ridotti nei pazienti con IRA (34), tuttavia, anche durante trattamenti in continuo non sono state documentate perdite rilevanti di elementi traccia nell'ultrafiltrato (34). In linea generale, nei pazienti con IRA, se la nutrizione parenterale è di durata relativamente breve (< due settimane), e al di là di situazioni specifiche caratterizzate da aumento delle perdite, non vi sarebbe necessità di iniziare la supplementazione di elementi traccia (6, 18).

Mentre non si osserva perdita di vitamine liposolubili durante terapia sostitutiva, la presenza di vitamine idrosolubili è stata documentata nell'ultrafiltrato in corso di CVVH, in particolare B₁, B₆, vitamina C e folati (35). L'apporto di vitamina C non dovrebbe essere comunque superiore a 100 mg/die, mentre B₆ e acido folico dovrebbero essere somministrati in dosi superiori ai fabbisogni normali. Per quanto riguarda le vitamine liposolubili, i livelli di vitamina A sarebbero ridotti in corso di IRA (36); tuttavia la supplementazione deve essere attuata con cautela per rischio di accumulo, con possibili effetti tossici (18). Per parenterali di breve durata la vitamina D non è necessaria.

2) Insufficienza renale cronica

Una condizione di malnutrizione è di frequente riscontro nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC), sia esso sottoposto a terapia conservativa, o a trattamento sostitutivo della funzione renale (37), per il concorrere di svariati fattori: complicanze intercorrenti, come l'acidosi e le infezioni (37), la frequente presenza di una non spiegata flogosi sistemica cronica (denotata da aumento di citochine e di proteina-C reattiva, ipoalbuminemia, ecc.) (38); l'anoressia, l'inadeguatezza degli apporti, le alterazioni del milieu ormonale, la tossicità uremica, la perdita di nutrienti attraverso il tratto ga-

stroenterico o con il trattamento sostitutivo (37, 39).

Nei pazienti con IRC l'approccio nutrizionale sarà differente in relazione al grado di riduzione della funzione renale (ad esempio necessità di restrizione dell'apporto proteico in fase predialitica), e al tipo di trattamento sostitutivo (ad esempio ricorso a supplementi di aminoacidici e calorie durante l'emodialisi).

Nei casi in cui si renda necessario valutare il paziente al fine di iniziare la nutrizione artificiale è necessario tenere presente: 1) l'elevata prevalenza della malnutrizione proteico-calorica; 2) la possibilità di mantenere il bilancio azotato con apporti proteici ridotti, in assenza di comorbilità acute che aumentino il catabolismo, purché l'apporto calorico totale sia adeguato (40-42); 3) il fatto che il trattamento dialitico, particolarmente la dialisi peritoneale, può potenzialmente aggravare il catabolismo proteico; 4) la necessità di monitorare con particolare attenzione bilancio elettrolitico.

Evidenze

Il trattamento nutrizionale dei pazienti con IRC in fase predialitica prevede apporti calorici (calorie totali) di almeno 35 Kcal/kg/die fino all'età di 61 anni, e successivamente di 30-35 Kcal/kg/die (43). La quota lipidica totale non dovrebbe essere superiore al 30% delle calorie totali, con un contenuto di grassi saturi inferiore al 10%, ed un apporto di colesterolo inferiore a 300 mg/die (3, 44). Per quanto riguarda l'apporto proteico, numerosi dati suggeriscono che una dieta ipoproteica potrebbe ridurre i livelli di tossine uremiche, l'iperparatiroidismo, l'insulino-resistenza (45), e la velocità di progressione dell'insufficienza renale (43, 46); tuttavia, un'eccessiva riduzione dell'apporto proteico può comportare anche il rischio di malnutrizione (42). Pazienti con filtrato glomerulare (GFR) > 60 mL/min non richiedono di solito restrizione dell'apporto proteico al di sotto della quota raccomandata per i soggetti normali (0.8-1.0 g/kg/die) (3, 4, 43, 44). Nei pazienti con IRC moderata (GFR 25-60 mL/min) l'apporto massimo proteico consigliato è di 0.80 g/kg/die (3, 4, 43, 44).

Nei pazienti in terapia conservativa con filtrato glomerulare < 25 mL/min può essere presa in considerazione un'ulteriore riduzione dell'apporto proteico fino a 0.55-0.60 g/kg/die (di cui almeno i 2/3 deve comprendere proteine ad alto valore biologico), o una dieta a bassissimo contenuto proteico (0.3 g/kg/die) arricchita con aminoacidi essenziali e chetoanaloghi (100 mg/kg/die) (3, 4, 43, 44). In questi casi l'apporto di energia deve essere scrupolosamente salvaguardato. Nella diete ipoproteiche l'apporto giornaliero di fosfati si riduce proporzionalmente alla riduzione dell'introito di proteine di origine animale (3, 4, 43, 44).

Nei pazienti con IRC in trattamento sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale) è opportuno aumentare la quota proteica (almeno 1.2 g/kg/die), allo scopo di ridurre il rischio di malnutrizione, e di compensare l'eventuale perdita di aminoacidi durante trattamento dialitico (3, 4, 43, 44). Nella dialisi peritoneale l'apporto energetico deve tener conto anche del glucosio contenuto nel liquido di dialisi. L'uso routinario della nutrizione parenterale intradialitica come supplemento all'alimentazione orale non ha mostrato particolari vantaggi in rapporto agli alti costi di gestione (3, 4, 43, 44).

Nei pazienti con IRC in trattamento conservativo o sostitutivo che debbano essere trattati con NA, ci si dovrà attenere all'apporto di nutrienti sopra indicato, adeguando i fabbisogni alla gravità dell'evento intercorrente (3, 4, 43, 44). Il supporto nutrizionale dovrà essere instaurato quanto prima possibile nei pazienti malnutriti, riducendo il periodo di inadeguata assunzione spontanea a non più di 5 giorni. Inizialmente l'alimentazione orale potrà essere integrata con supplementi, e successivamente dovrà essere considerato il trattamento con nutrizione enterale totale. In casi di indisponibilità del tratto gastroenterico e di intolleranza alla NE potrà essere utilizzata la NP. I pazienti in trattamento sostitutivo dovranno ricevere supplementi di vitamine idrosolubili (tiamina, riboflavina, piridossina, cianocobalamina, acido folico, biotina, niacina, acido ascorbico, acido pantotenico) per compensare perdite intradialitiche. Si dovranno osservare speciali precauzioni nella supplementazione con vitamina A poiché l'ipervitaminosi A è frequente nei pazienti con IRC. I pazienti con IRC in trattamento dialitico presentano inevitabilmente gradi diversi di deplezione di carnitina (43). Risultati preliminari suggeriscono che la supplementazione con carnitina può essere efficace nel ridurre il fabbisogno di eritropoietina nel trattamento dell'anemia secondaria alla IRC (48).

Nei pazienti con IRC e malnutrizione candidati al trapianto renale potrebbe essere indicato un periodo di nutrizione artificiale (4, 43, 44). Il periodo successivo al trapianto soprattutto in caso di complicanze può essere caratterizzato da ipercatabolismo proteico indotto anche dalla terapia steroidea. In questa fase è pertanto indicato un apporto proteico elevato (solitamente 1.3-1.5 g/kg/die, fino a 2 g/kg/die nei pazienti più catabolici), con introito calorico adeguato (30-35 Kcal/kg/die) (4, 43, 44). Nelle fasi successive l'apporto calorico dovrà essere mirato al mantenimento del peso corporeo, mentre un apporto proteico moderato (0.8-1 g/kg/die) potrebbe contribuire alla conservazione della funzione del rene trapiantato (4, 43, 44).

Raccomandazioni pratiche

1) La nutrizione artificiale è indicata nei pazienti con IRA o IRC (compreso il trapianto renale), se l'apporto spontaneo di nutrienti non è adeguato (B). La durata massima del periodo di digiuno o di ipoalimentazione che può essere tollerato in questi pazienti dipende dal grado di catabolismo e dalle comorbilità acute, dal tipo di trattamento (terapia conservativa o terapia sostitutiva), dalla severità della prognosi, e può variare da 2-3 giorni a una settimana (B).

2) La nutrizione artificiale quando possibile dovrebbe essere attuata per via enterale.

3) La quantità di azoto da somministrare nella IRA è condizionata dal grado di catabolismo e dal tipo di trattamento intrapreso (conservativo o sostitutivo) (B). Pazienti con IRA in terapia sostitutiva della funzione renale dovrebbero ricevere almeno 1 g/kg/die di proteine (B). Pazienti gravemente malnutriti e/o catabolici dovrebbero ricevere almeno 1.5 g/kg/die di proteine con un rapporto calorie/N pari a circa 100 (B). Gli aminoacidi persi durante il trattamento sostitutivo (circa il 10% delle quantità somministrate, indipendentemente dalla modalità scelta) dovrebbero essere reintegrati (0.2 g/kg/die) (B). Le soluzioni di aminoacidi da infondere per via parenterale dovrebbero contenere sia gli aminoacidi essenziali che quelli non essenziali (A).

4) Nel caso dei pazienti con IRC nei quali si renda necessaria la nutrizione artificiale, i fabbisogni nutrizionali possono essere notevolmente differenti, a secondo del grado di funzione renale residua e del tipo di trattamento (conservativo o dialitico). Nel paziente che non richieda dialisi l'apporto proteico sarà variabile a seconda del grado di riduzione del filtrato glomerulare e del grado di catabolismo, e sarà compreso tra valori di 0.8-1 g/kg/die (filtrato > 60 mL/min) e 0.60 g/kg se il filtrato è più ridotto: in quest'ultimo caso, sia che si utilizzi la nutrizione enterale, sia che si utilizzi la via parenterale, è opportuno l'impiego di soluzioni o preparati specifici per l'uremia, a contenuto più elevato di aminoacidi essenziali, compresa l'istidina.

5) Il fabbisogno calorico nella IRA risulta essere condizionato più dalla presenza di comorbilità acute e/o complicanze nel decorso clinico che non dalla brusca riduzione della funzione renale, che di per sé non aumenterebbe il dispendio energeti-

co (B). Nella maggior parte dei casi il fabbisogno calorico è soddisfatto da quantità pari a 1.3 volte il BEE, oppure da un apporto pari a 25-30 Kcal non proteiche/kg di peso secco (B). La quota lipidica non dovrebbe superare il 30-35% delle calorie non proteiche (1-1.5 g/kg/die), da somministrare nell'arco delle 24 ore. Tra le vitamine vanno

somministrate con cautela le vitamine A e C.

6) Nei pazienti con IRC sottoposti a nutrizione artificiale, soprattutto se in presenza di ipercatabolismo e/o terapia sostitutiva della funzione renale, il fabbisogno calorico è assimilabile a quello dei pazienti con IRA, sia in termini quantitativi che qualitativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Thadani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1448-60.
2. Kopple JD. The nutritional management of the patient with acute renal failure. *JPEN* 1996; 20: 3-12.
3. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, Cano N, Cianciaruso B, Engel B, Fouque D, Heidland A, Teplan V, Wanner C. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (Part 2 of 2). *Clin Nutr* 2000; 19 (4): 281-91.
4. ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parent Ent Nutr* 2002; 26 (suppl 1): 78SA : 80SA.
5. Druml W. Protein metabolism in acute renal failure. *Min Elect Metab* 1998; 24: 47-54.
6. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S89-S94.
7. May RC, Clark AS, Goheer MA, Mitch WE. Specific defects in insulin-mediated muscle metabolism in acute uremia. *Kidney Int* 1985; 28: 490-7.
8. 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.
9. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with pre-existing malnutrition in acute renal failure: a prospective, cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581-93.
10. 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. *J Parent Ent Nutr* 1996; 20: 56-62.
11. 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 randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
12. Schiffel H, Lamg SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *New Engl J Med* 2002; 346: 305-10.
13. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 596-601.
14. Bouffard Y, Viale JP, Annat G, Delafosse B, Guillame G, Motin J. Energy expenditure in acute renal failure patients mechanically ventilated. *Int Care Med* 1987; 13: 401-4.
15. Bellomo R, Parkin G, Love J, Boyce N. Use of continuous haemofiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 1992; 12: 240-5.
16. Mamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al. Influence of continuous haemofiltration hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Int Care Med* 1994; 20: 431-6.
17. Monson P, Mehta RL. Nutritional considerations in continuous renal replacement therapies. *Sem Dial* 1996; 9: 152-60.
18. Druml W. Nutritional support in acute renal failure. *Clin Nutr* 1993; 12: 196-207.
19. Lindh A, Hylander B, Rossner S. Intralipid removal from plasma of uraemic and intensive care patients. *Clin Nutr* 1989; 8: 145-9.
20. Druml W, Fischer M, Sertl S, Schneeweiss B, Lenz K, Widhalm K. Fat elimination in acute renal failure. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 242-4.
21. Chima CS, Meyer L, Hummell AC, et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1516-21.
22. Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 444-53.
23. Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R, et al. Measurement of delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1501-8.
24. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 556-70.
25. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int*

- 1994; 46: 830-7.
26. Hynote ED, McCamish MA, Depner TA, Davis PA. Amino acid losses during hemodialysis: effects of high-solute flux and parenteral nutrition in acute renal failure. *J Parent Ent Nutr* 1995; 19: 15-21.
 27. Davenport A, Roberts NB. Amino acid losses during continuous high-flux hemofiltration in the critically ill patient. *Crit Care Med* 1989; 17: 1010-3.
 28. Davies SP, Reaveley DA, Brown EA, Knox WJ. Amino acid clearances and daily losses in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodialysis. *Crit Care Med* 1991; 19: 1510-5.
 29. Frankenfield DC, Badellino MM, Reynolds HN, et al. Amino acid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration. *J Parent Ent Nutr* 1993; 17: 551-61.
 30. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Protein losses in continuous renal replacement therapies. *J. Am. Soc. Nephrol* 1996; 7: 2259-63.
 31. Freund H, Atamian S, Fisher J. Comparative study of parenteral nutrition in renal failure using essential and non-essential amino acid containing solutions. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 652-6.
 32. Feinstein EI, Blumenbrantz M, Healey M, et al. Clinical and metabolic responses to parenteral nutrition in acute renal failure. *Medicine* 1981; 60: 124-37.
 33. 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. *J Parent Ent Nutr* 1982; 6: 109-13.
 34. Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentration and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220-3.
 35. Fortin MC, Amyot SL, Geadah D, Leblanc M. Serum concentrations and clearances of folic acid and pyridoxal-5-phosphate during venovenous continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1999; 25: 594-8.
 36. Druml W, Schwarzenhofer M, Apsner R, Horls W. Fat-soluble vitamins in patients with acute renal failure. *Miner Electr Metab* 1998; 220: 226.
 37. Guarnieri G, Toigo G, Fiotti N, et al. Mechanisms of malnutrition in uremia. *Kidney Int Suppl.* 1997; 62: S41-4.
 38. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 (7): 1549-57.
 39. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999; 55 (5): 1945-51.
 40. Tom K, Young VR, Chapman T, Masud T, Akpele L, Maroni BJ. Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268 (4 Pt 1): E668-77.
 41. Masud T, Young VR, Chapman T, Maroni BJ. Adaptive responses to very low protein diets: the first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney Int* 1994; 45 (4): 1182-92.
 42. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 778-91.
 43. K/DOQI, National Kidney Foundation: clinical practice guidelines for chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (suppl 2): S1-S140.
 44. Toigo G, Aparicio M, Attman PO, et al. Expert Working Group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (part 1 of 2). *Clin Nutr.* 2000; 19 (3): 197-207.
 45. Rigalleau V, Combe C, Blanchetier V, Aubertin J, Aparicio M, Gin H. Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 1997; 51 (4): 1222-7.
 46. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (11): 2426-39.
 47. Chazot C, Shahmir E, Matias B, Laidlaw S, Kopple JD. Dialytic nutrition: provision of amino acids in dialysate during hemodialysis. *Kidney Int* 1997; 52 (6): 1663-70.
 48. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 708-14.