

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
Dottorato di ricerca in
**Malattie Osteo-Metaboliche e Disordini dell'Equilibrio
Idro-Elettrolitico e Acido-Base**
XXIV Ciclo

**STUDIO DEL PROFILO URINARIO DI RISCHIO
LITOGENO DIETETICO METABOLICO IN PAZIENTI
ALLETTATI IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Paolo Sansoni

Tutor:
Chiar.mo Prof. Loris Borghi

Dottoranda: Dott.ssa Beatrice Prati

INDICE

RIASSUNTO.....	3
PARTE COMPILATIVA.....	5
Introduzione.....	5
Malnutrizione e valutazione dello stato nutrizionale.....	6
La malnutrizione nell'anziano ospedalizzato.....	10
La Sindrome da Immobilizzazione.....	15
Nutrizione Artificiale (Nutrizione Enterale e Parenterale).....	18
Nutrizione parenterale o Nutrizione Enterale in pazienti a rischio malnutrizione?.....	21
Fattori di rischio per litiasi renale in pazienti allettati.....	24
PARTE SPERIMENTALE.....	30
Scopo della tesi.....	30
Materiali e metodi.....	31
Risultati.....	32
Discussione.....	33
Conclusioni.....	36
TABELLE.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	43

RIASSUNTO

Introduzione. Negli ultimi decenni si è osservato un progressivo aumento di pazienti anziani e polipatologici. In questi pazienti malnutrizione e sindrome ipocinetica rappresentano un'importante sfida per il medico a causa delle rilevanti ricadute cliniche e socio-economico-assistenziali. La valutazione dello stato nutrizionale è complessa e non vi è ancora consenso su quali siano gli scores e/o le indagini strumentali e di laboratorio migliori, particolarmente nel paziente anziano, fragile/polipatologico. Nel soggetto adulto i fattori urinari di rischio litogeno sono considerati un adeguato profilo dietetico-metabolico e vi sono dati che suggeriscono come sia una dieta squilibrata che l'allettamento siano fattori di rischio per la nefrolitiasi. Sono tuttora insufficienti i dati nella popolazione anziana ospedalizzata e non.

Scopo della tesi. Valutare i fattori urinari di rischio litogeno in pazienti polipatologici allettati in nutrizione parenterale (NPT) ed enterale totale (NET) e verificare il loro ruolo come markers nutrizionali.

Materiali e metodi. Presso l'U.O. Medicina Interna e Lungodegenza Critica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma sono stati consecutivamente valutati 49 pazienti in nutrizione artificiale (NA) di cui 20 in NPT (14 M, 6 F età 80 ± 8 aa) e 29 in NET (16 M, 13 F, età 81 ± 9 aa) con allettamento completo e impossibilità ad alimentarsi per os e 19 soggetti di controllo (CTR) (M 9, F 10 età 80 ± 5 aa). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a raccolta urinaria di 12 h per la valutazione del profilo completo di rischio litogeno (volume, pH creatinina,

Na, K, Cl, Ca, P, Mg, ac. urico, ammonio, ossalato, solfato, urea, citrato, saturazione per Ca-ossalato, ac. urico e struvite).

Risultati. In confronto con i controlli, i pazienti in NA, sia NPT che NET, hanno mostrato una significativa riduzione di molti fattori urinari di rischio litogeno, sia promotori che inibitori (es. Ca 43 ± 37 mg vs 95 ± 58 $p<0.001$, Solfato 3.8 ± 2.8 mM vs 8.1 ± 3.7 $p<0.001$, Urea 6.8 ± 4.3 g vs 9 ± 3.5 $p=0.05$, amm 7.6 ± 7 meq vs 13.7 ± 7 $p=0.002$, Cit 131 ± 93 mg vs 261 ± 114 $p<0.001$, K 16 ± 9 meq vs 23.3 ± 9.7 $p=0.005$). Anche la creatininuria, a parità di creatininemia, è risultata significativamente inferiore (297 ± 170 mg vs 527 ± 143 $p<0.001$). Tali differenze si sono mantenute anche nell'analisi dei CTR verso i sottogruppi NPT e NET. Sono risultati normali in tutti i gruppi i valori delle sovrasaturazioni. Il confronto dei profili urinari tra NPT e NET non ha mostrato differenze se non pH maggiore e fosforo e ammonio significativamente minori nel gruppo NET (pH 6.8 ± 0.9 vs 6.2 ± 0.8 , $p=0.01$, P 191 ± 160 vs 337 ± 306 , $p=0.035$, amm 5.4 ± 4 meq vs 11 ± 9 $p=0.006$,) e incremento del volume (731 ± 380 ml vs 521 ± 300 , $p=0.049$).

Conclusioni. Questi dati suggeriscono come pazienti anziani, fragili, polipatologici e allettati in nutrizione artificiale non mostrino elevazione del rischio litogeno, presentando, anzi, bassi valori di escrezione dei fattori urinari. Pertanto i parametri urinari dietetico-metabolici appaiono utili nella valutazione dello stato nutrizionale anche in questa tipologia di paziente severamente malnutrito.

PARTE COMPILATIVA

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni si è osservato un progressivo aumento di pazienti anziani e polipatologici. In questi pazienti malnutrizione e Sindrome da Immobilizzazione rappresentano un'importante sfida per il medico a causa delle rilevanti ricadute cliniche e socio-economico-assistenziali. La valutazione dello stato nutrizionale è complessa e non vi è ancora consenso su quali siano gli scores e/o le indagini strumentali e di laboratorio migliori, particolarmente nel paziente anziano, fragile/polipatologico. Nel soggetto adulto i fattori urinari di rischio litogeno sono considerati un adeguato profilo dietetico-metabolico e vi sono dati che suggeriscono come sia una dieta squilibrata che l'allettamento siano fattori di rischio per la nefrolitiasi. Sono tuttora insufficienti i dati nella popolazione anziana ospedalizzata e non.

Per questo motivo, la parte compilativa della tesi inizierà con una panoramica sulla malnutrizione, in particolare nei pazienti ospedalizzati poi affronterà la Sindrome da Immobilizzazione, le modalità di supporto nutrizionale artificiale e i fattori di rischio litogeno in pazienti allettati.

MALNUTRIZIONE E VALUTAZIONE DELLO STATO DI NUTRIZIONE

Viene definita come malnutrizione, lo **“Stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell’organismo conseguente alla discrepanza tra fabbisogni nutrizionali specifici ed introito o utilizzazione dei nutrienti essenziali, che si accompagna ad un aumento della morbilità e della mortalità” (definizione OMS,1979).**

In questa sede ci occuperemo solamente della malnutrizione da difetto nutrizionale nei pazienti allettati ospedalizzati.

La Malnutrizione da difetto nutrizionale (1)

La malnutrizione si dice *primaria* quando è presente un deficit o una mancanza di uno o più nutrienti dalla dieta.

La malnutrizione è *secondaria* quando l’apporto dei nutrienti è adeguato, ma risultano alterati l’assorbimento o la distribuzione o il metabolismo dei nutrienti stessi introdotti.

Inoltre la malnutrizione può essere suddivisa in *globale* (quando i nutrienti in difetto sono molteplici) oppure *selettiva* (ovvero le sindromi carenziali) quando il nutriente mancante è uno solo (Es.: sindrome da deficit di vit.A).

Nei pazienti malnutriti ospedalizzati si riscontrano, nelle malattie acute e croniche, le caratteristiche combinate di una malattia proteico energetica (MPE), cioè della malnutrizione secondaria.

E’ stata calcolata una prevalenza della malnutrizione in pazienti ospedalizzati del circa 40%; quota che sale all’85% dei pazienti in lungodegenza e case di riposo (2).

Uno dei più recenti studi (3) indica una prevalenza della malnutrizione al ricovero del 27%, con differenze in base all'età: 43% tra i soggetti sopra i 70 anni, solo 8% nei soggetti con meno di 30 anni. La prevalenza più alta è registrata nei reparti di geriatria (56%), oncologia (38%) e gastroenterologia (33%).

La malnutrizione ospedaliera si configura quindi come una patologia che interessa prevalentemente l'anziano (3). Non è comunque trascurabile la prevalenza anche nelle altre fasce di età, dove molta importanza riveste la patologia di base per cui la persona è ricoverata (in particolare malattie cerebrovascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco, malattie gastrointestinali ed epatiche, neoplasie maligne).

Eziologia. Le cause di MPE possono essere così classificate (4):

- **Digiuno** (ipometabolismo con deplezione di depositi adiposi)
 - Ridotto introito dietetico: per cause socioeconomiche (miseria, abbandono, alcolismo cronico, allettamento); per cause psichiatriche (anoressia nervosa, depressione grave, psicosi, demenze neurodegenerative); per anoressia associata ad AIDS, cancro, insufficienza renale; per dolore addominale associato a malattie: pancreatite, ischemia intestinale cronica, cancro, epatopatie, malattie gastro-intestinali acido-correlate, per cause meccaniche parafisiologiche (cattiva dentizione).
 - Ridotta assimilazione con la dieta: per alterato transito (sindromi occlusive, ostruzioni esofagee, gastriche o intestinali,

benigne o maligne); per alterata digestione, (insufficienza pancreatica, sindrome dell'intestino corto); per malassorbimento intestinale (morbo celiaco, giardiasi).

- **Stress** (ipermetabolismo con utilizzazione di riserve proteiche per la neogluconeogenesi)

- Trauma acuto, interventi chirurgici maggiori, incidenti, ustioni
- Sepsi
- Infiammazioni acute e croniche: pancreatiti, collagenopatie, malattie autoimmuni croniche, TBC, infezioni croniche, infezioni opportunistiche in pazienti con AIDS, Malattie infiammatorie croniche intestinali.

- **Meccanismi misti**

- Effetti indesiderati di terapie farmacologiche: Nausea/vomito (antibiotici, oppiacei, digossina, teofillina, FANS); ipo-anoressia (antibiotici, digossina, fluoxetina, chinidina, idralazina, vitamina A, farmaci psicoattivi); ipogeusia/disgeusia (metronidazolo, Ca-antagonisti, ACE-inibitori, metformina); sazietà precoce (farmaci anticolinergici, agenti simpatico-mimetici); ridotta capacità di nutrirsi (sedativi, oppiacei, agenti psicotropi); disfagia/epigastralgia (supplementi di K, FANS, bifosfonati, steroidi per os); stipsi (oppiacei, terapia marziale, diuretici); diarrea (lassativi, antibiotici); malassorbimento (sorbitolo, colestiramina); ipermetabolismo (tiroxina, efedrina, teofillina); astinenza da farmaci (alcol, ansiolitici, psicoattivi).

Valutazione clinica del paziente malnutrito e stadiazione della gravità (4),

(5), (6)

Molteplici parametri sono descritti in letteratura, per valutare il rischio e la presenza di malnutrizione.

Un paziente è a rischio malnutrizione quando soddisfa i seguenti criteri:

- Perdita involontaria del 10% o più del suo peso abituale negli ultimi 3 mesi;
- Peso corporeo inferiore al 90% di quello ideale per l'altezza;
- BMI (Body Mass Index) inferiore a 18,5. (Ricordiamo che il BMI è il peso in Kg diviso l'altezza espressa in metri al quadrato)

Esistono molteplici test di screening per la valutazione del rischio malnutrizionale e del grado di malnutrizione: MNA (*Mini Nutritional Assessment*) (9), (10), (11), MUST (*Malnutritional Universal Screening Tool*), NRS (*Nutritional Risk Screening*), SGA (*Subjective Global Assessment*), esami specifici di laboratorio come per esempio il dosaggio di proteine viscerali del siero (*Prealbumina, Albumina, Transferrina, Proteina legante il Retinolo, Fibronectina*) e procedure strumentali specialistiche (analisi bioimpedenziometrica, Dual Energy X-Ray Absorbtiometry (*DEXA*) etc) (7), (8).

Tuttavia, la sensibilità e la specificità di tali test è relativamente modesta nell'anziano fragile, polipatologico ospedalizzato.

LA MALNUTRIZIONE NELL'ANZIANO OSPEDALIZZATO

Le conseguenze della malnutrizione sono più marcate in questa categoria di pazienti, viste le loro capacità fisiologiche ridotte di rispondere agli stress fisici e mentali (12), (13).

- Cause fisiologiche di diminuzione del peso nell'anziano:
 - ANORESSIA DELL'INVECCHIAMENTO (14). Descrive il fisiologico calo dell'appetito e dell'introduzione di cibo che accompagna il normale invecchiamento e che può risultare in un'involontaria perdita di peso. Essa è dovuta essenzialmente a:
 - a. calo dei mediatori cerebrali dell'appetito (oppioidi-dinorfina).
 - b. sistema cerebrale della sazietà: si ipotizza un calo dei livelli di Grelina con l'invecchiamento.
 - c. fattori edonistici: olfatto e gusto diminuiscono con il crescere dell'età, cala anche la *sensory specific satiety* (normale calo del piacere del gusto del cibo dopo che è stato consumato), con conseguente consumo di cibi meno vari.
 - d. alterazioni dei recettori del fondo gastrico per cui si manifesta senso di sazietà per ogni dato riempimento. Rallentato svuotamento gastrico.
 - e. aumento dell'effetto saziante della CCK.
 - f. aumento della leptina (negli anziani di sesso maschile) nonostante la riduzione del grasso corporeo; quest' aumento è legato alla diminuzione del testosterone.

- g. un numero considerevole di citochine (TNF, IL-2, IL-6) è in grado di ridurre l'assunzione di cibo. Alcuni anziani hanno livelli elevati di queste citochine, che possono contribuire all'anoressia. Gli eventi stressanti (interventi chirurgici, infezioni, ustioni) provocano rilascio di citochine con inibizione della produzione di albumina e spostamento di volume dal sangue circolante allo spazio extravascolare. Questa evenienza fornisce una spiegazione del calo, spesso drammatico, dei livelli di albumina osservati nei pazienti appena ricoverati.
- h. studi recenti suggeriscono che la sazietà precoce dell'anziano possa essere causata da un deficit di ossido nitrico che riduce il rilasciamento adattativo del fondo gastrico in risposta all'introduzione del cibo.
- i. l'activina, un ormone prodotto dai testicoli e dall'ovaio, è stata messa in relazione con la sindrome da deperimento dei topi transgenici. Con l'avanzare degli anni i livelli di activina aumentano negli uomini ma non nelle donne: questo spiega la maggior riduzione dell'assunzione di cibo che si osserva nei primi.
- o SARCOPENIA . Si riferisce ad un calo della massa muscolare e della forza. Atrofia delle fibre di tipo IIa a livello muscolare (responsabili delle contrazioni muscolari rapide di potenza), calo degli ormoni anabolizzanti, calo dell'attività fisica, alterata introduzione di cibo ed alterazione delle citochine sono tutti fattori

che possono contribuire allo sviluppo della sarcopenia. La sarcopenia ha come conseguenze: la diminuita resistenza muscolare, la difficoltà a mantenere la postura eretta e la coordinazione motoria, la difficoltà all'equilibrio posturale, la diminuzione della capacità di generare calore, la diminuzione della massa magra corporea e del contenuto d'acqua corporea.

- Cause mediche di malnutrizione nell'anziano (4), (15):
 - BPCO
 - Gastrectomia
 - Cattiva dentizione
 - Difficoltà di salivazione
 - Fumo
 - Alcolismo
 - Patologie del tratto G.E. (GERD; NERD)
 - Demenze, ictus, malattie degenerative neurologiche
 - Cancro e chemioterapia
 - Cattivo controllo metabolico del diabete
 - Insufficienza Renale Cronica
 - Scompenso cardiaco
 - Uso ed abuso di farmaci
 - Disfagie
- Cause sociali di malnutrizione nell'anziano:
 - Vivere soli
 - Incapacità di uscire
 - Pasti irregolari

- Povertà
- Bassa classe sociale
- Basso livello mentale
- Depressione

Partendo dalle cause sopracitate di malnutrizione nell'anziano, è necessario ricordare che in ospedale sono presenti ulteriori fattori di rischio che possono contribuire all'istaurarsi di un quadro di deficit nutrizionale (4) (15). Essi sono:

1. mancata registrazione di peso e altezza in grafica al momento del ricovero o durante la degenza;
2. dispersione di responsabilità nell'accudire il paziente;
3. prolungato trattamento con soluzione glucosata e fisiologica;
4. mancata osservazione e registrazione dell'introito alimentare;
5. "salto" dei pasti per indagini diagnostiche;
6. uso inadeguato della nutrizione artificiale;
7. ignoranza sulla composizione dei prodotti dietetici;
8. mancato riconoscimento delle aumentate necessità nutrizionali per trauma o malattia;
9. mancanza di collaborazione e interazione tra medico, dietista ed infermiere;
10. ritardo nel supporto nutrizionale al paziente in grave stato carenziale;
11. limitata disponibilità di esami di laboratorio per valutare lo stato nutrizionale o mancata utilizzazione di questi ultimi;
12. scarso rilievo all'educazione nutrizionale nelle scuole mediche;
13. uso/abuso di farmaci che alterano l'appetito o lo stato nutrizionale;

La malnutrizione determina quindi, nel paziente anziano ospedalizzato, conseguenze *primarie* e *secondarie*.

<p><i>Primarie:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Guarigione ferite• Funzionalità intestinale• Funzionalità muscolare• Risposta ventilatoria• Risposta immunitaria• Rischio di infezioni	<p><i>Secondarie:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Morbilità• Durata della degenza• Impiego di farmaci• Durata della riabilitazione• Qualità di vita• Mortalità• Costi di gestione sanitaria
---	---

LA SINDROME DA IMMOBILIZZAZIONE

Il prolungato allettamento produce una serie di alterazioni a carico di apparati e organi. Possiamo definire la “Sindrome da Immobilizzazione” come una condizione clinica caratterizzata da un complesso di alterazioni multisistemiche indotte dall’immobilità più o meno prolungata indipendentemente dalla causa che l’ha determinata.

La Sindrome da Immobilizzazione (S.I.) può essere “appropriata” quando interessa direttamente organi e apparati di moto.

Viene definita “inappropriata” quando la compromissione della mobilità è determinata da una causa che altera il precario equilibrio di un paziente fragile ed affetto da polipatologie. In entrambe le forme i fattori che principalmente intervengono sugli organi ed apparati di moto sono: immobilità, clinostatismo, deafferentazione sensoriale.

Queste tre condizioni permettono di distinguere tre fasi principali nella S.I.:

1. *Prima Fase*: perdita della normale sequenza motoria “dell’alzarsi”. E’ reversibile.
2. *Seconda Fase*. Perdita del coordinamento e dell’iniziativa motoria. E’ reversibile.
3. *Terza fase*. Grave decondizionamento dei meccanismi di controllo posturale e motorio. Questa fase è irreversibile.

E’ da notare come, dalla seconda fase, inizino a presentarsi le lesioni da decubito, in quanto vengono meno i meccanismi propriocettivi e sensoriali di difesa che riducono il rapporto Pressione/Tempo.

Le alterazioni più frequenti, a carico dei singoli apparati, indotte dalla S.I sono.:

- Manifestazioni cardio-circolatorie:
 - Riduzione della gittata cardiaca.
 - Ridotto adattamento cardiaco alle aumentate richieste metaboliche.
 - Aumento del rischio di scompenso cardiaco.
 - Aumento del rischio di edema polmonare acuto.
 - Ridotta risposta cardiocircolatoria nel passaggio clinoro-ortostatismo.
 - Aumento del rischio trombotico e trombo-embolico.
 - Stasi venosa periferica.
- Manifestazioni respiratorie:
 - Tendenza all'ipossia ed ipercapnia per modificazione del rapporto ventilazione/perfusione.
- Manifestazioni muscolo-scheletriche:
 - Ipotrofia, ipostenia, contratture muscolari.
 - Fibrosi tendinea diffusa.
 - Osteoporosi da riduzione di stimoli trofici da parte dell'attività muscolare.
- Manifestazioni gastrointestinali:
 - Anoressia.
 - Dispepsia.
 - Stipsi e sindromi occlusive (fecalomi, pseudodiarrea).
 - Malnutrizione.
- Manifestazioni neuropsichiatriche:
 - Deterioramento cognitivo.

- Stato confusionale.
- Labilità emotiva.
- Depressione.
- Apatia e aggressività.

NUTRIZIONE ARTIFICIALE (NUTRIZIONE ENTERALE E PARENTERALE)

La nutrizione artificiale consente di fornire calorie e nutrienti al di là di quanto provveduto attraverso la normale via orale (16). La supplementazione può essere fatta tramite tubo enterale o tramite via endovenosa. L'obiettivo è quello di garantire l'energia e i nutrienti necessari al paziente malnutrito o che è incapace di nutrirsi da solo. Tra la nutrizione enterale totale (NET) e la nutrizione parenterale totale (NPT), la prima è da preferire perchè consente l'alimentazione tramite la via naturale, perchè meno costosa e perchè determina uno stimolo trofico continuo alla mucosa intestinale che altrimenti è soggetta a fenomeni atrofici-patologici.

Le indicazioni per il supporto nutrizionale enterale, in persone malnutrite, sono le seguenti (16):

- un BMI < 18.5
- perdita di peso non intenzionale >10% in <6 mesi
- Un BMI <20 e una perdita di peso non intenzionale negli ultimi 3-6 mesi
- digiuno negli ultimi 5 giorni
- capacità assorbitiva diminuita o perdite enterali importanti o necessità nutrizionali elevate (es. catabolismo, ecc.).

E' necessario inoltre prendere in considerazione le patologie che determinano disfagia e quindi rischio di fenomeni di ab ingestis.

La NET preserva le funzioni digestive, di assorbimento intestinale attraverso la stimolazione del flusso ematico e dell'attività nervosa, la produzione degli anticorpi IgA e la secrezione di ormoni gastrointestinali (17).

La NET, in pazienti critici, riduce l'incidenza di complicanze infettive rispetto alla NPT.

La NPT è indicata in corso di (4), (17):

- Pancreatite acuta grave necrotico-emorragica;
- Enterocoliti necrotizzanti;
- Ileo prolungato;
- Occlusioni intestinali distali.

Il supporto nutrizionale specifico va valutato in base all'efficacia e al rapporto costi/benefici in relazione soprattutto ai differenti stati patologici del paziente. Ad oggi, sono state dimostrate le seguenti correlazioni d'efficacia (4) (16):

- Periodo pre-operatorio:
 - La NPT è utile se la MPE è grave. In tal caso riduce le complicanze post-operatorie del 10%.
 - La NET riduce le complicanze post-operatorie del 25%.
- Periodo post-operatorio:
 - La NPT diminuisce le complicanze se l'introito orale non riprende entro 9 giorni.
 - La NET, in particolare con aggiunta di arginina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi, diminuisce le complicanze post-operatorie e la degenza in ospedale.
- Condizioni critiche:
 - La NET si è dimostrata migliore nella diminuzione delle complicanze rispetto alla NPT. Quest'ultima viene riservata solo nei casi di MPE grave.
- Cancro:
 - NPT utile con MPE grave, soprattutto in chirurgia oncologica.
 - Non chiari benefici dalla NET in corso di cachessia.

- Sia la NPT che la NET migliorano la sopravvivenza a lungo termine in pazienti neoplastici sottoposti a trapianto di midollo osseo.
- Insufficienza epatica:
 - Sia la NPT che la NET danno benefici qualora vengano aggiunti aminoacidi (AA) a catena ramificata e vengano diminuiti gli AA aromatici.
- Insufficienza renale:
 - Acuta: la NPT con aggiunta di AA diminuisce le complicanze settiche.
 - Cronica: non sono stati dimostrati benefici dalla NPT intradialitica.
- Pancreatite acuta:
 - La NPT è utile solo nella pancreatite acuta necrotico-emorragica.
 - La NET riduce le complicanze settiche.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali:
 - Non c'è alcun beneficio dal riposo funzionale intestinale.
 - Non ci sono differenze tra una NET elementare e una NET polimerica.
- Malattia polmonare:
 - Acuta con assistenza respiratoria: la NPT e la NET con aggiunta di lipidi e diminuzione dei carboidrati facilitano i processi di svezzamento.
 - Cronica: la NET digiunale diminuisce il rischio d'aspirazione.
- Infezione da HIV:

- NPT e NET aumentano la massa cellulare corporea contrastando la tendenza alla cachessia.

Pochi studi hanno indagato gli effetti della nutrizione artificiale sui fattori urinari di rischio litogeno: è stato osservato che la NPT induce ipercalciuria e può quindi determinare osteopenia e che, tuttavia, a breve termine non sono state evidenziate sostanziali differenze nell'escrezione di ossalato tra gruppo di controllo e pazienti in NPT a breve termine (18).

NUTRIZIONE PARENTERALE O NUTRIZIONE ENTERALE IN PAZIENTI A RISCHIO MALNUTRIZIONE?

Arrivati a questo punto della trattazione, è necessario prendere in considerazione se, in pazienti complessi come quelli reclutati, cioè pluripatologici e a rischio di malnutrizione, sia più indicata la NPT o la NET.

In uno studio cinese (18), 60 pazienti che hanno subito una duodenocefalopancreasectomia vengono suddivisi in due gruppi: il primo ricevente NPT e il secondo NET. I parametri biochimici e clinici sono poi stati presi al primo giorno post-operatorio, al terzo, al settimo e al quattordicesimo. Alle prime due rilevazioni, non si sono mostrate significative differenze tra i due gruppi relative allo stato nutrizionale, alla funzionalità renale ed epatica. Dal settimo giorno in poi, invece, si assiste nel gruppo in NET ad un netto miglioramento dei parametri di funzionalità renale (diminuzione della creatinina plasmatica), dell'azoto urinario, dei livelli di proteine totali, di transferrina, degli indici di funzionalità epatica, di bilirubina totale ed infine anche un

miglioramento del controllo glicemico. L'incidenza di rallentato svuotamento gastrico è 0% nei pazienti in NET e del 20% per i pazienti con NPT.

Si evince come è necessario attendere svariati giorni prima che si possano rendere presenti i benefici metabolici e nutrizionali della NET.

Del resto la NET si è negli ultimi anni affermata rispetto alla NPT nel trattamento della pancreatite acuta. Anche il recente studio di revisione della letteratura in proposito (19) ribadisce tale concetto: la NET riduce lo stress ossidativo, il recupero funzionale del pancreas e riduce la mortalità (RR = 0.26; 95% CI, 0.06 - 1.09; p = 0.06). Si ipotizza inoltre, ma dovrebbe essere ulteriormente indagato, che tali effetti positivi possano essere ancora di più implementati con la supplementazione di arginina, glutamina, acidi grassi insaturi omega-3 e probiotici (19).

Altri studi hanno cercato di valutare invece gli effetti a lungo termine della NET e/o della NPT sulla mortalità ospedaliera con i seguenti risultati (20):

- La nutrizione artificiale ha effetti positivi nel breve termine (18 giorni o meno) anche in questo studio: diminuzione della mortalità e della comorbidità ospedaliera.
- La nutrizione artificiale impiegata per più di 18 giorni, determina un aumentato rischio di mortalità, proporzionale al tempo di impiego. Tale aumento di mortalità è principalmente dovuto ad un progressivo decadimento della funzionalità renale (aumento medio della creatinina plasmatica di 0.6 mg/dL), ad un diminuito controllo glicemico (iperglicemia in più del 50% dei pazienti), alla leucocitosi (leucociti in media n.14106/mL e linfociti in media n.1894/mL) ed alla necessità di ventilazione assistita.

Infine, recentemente, una review (21) ha riguardato tutta la letteratura a proposito della relazione tra infezioni e nutrizione artificiale in pazienti ospedalizzati. Viene confermato il beneficio, in termini di riduzione del rischio infettivo, dell'applicazione di una NET precoce (entro 36 ore) in pazienti post-traumatici o post-chirurgici. I pazienti che sembrano avere solo un piccolo beneficio, sono quelli affetti da patologie internistiche. Viene confermato il rischio di infezioni più elevato nei pazienti con NPT, ma anche in coloro che iniziano una NET tardivamente (dopo 72 ore).

FATTORI DI RISCHIO PER LITIASI RENALE IN PAZIENTI ALLETTATI

I fattori di rischio urinari per lo sviluppo di litiasi renale sono i seguenti (4), (22), (23), (24), (25), (26):

- *Sodiuria* > 100 meq/die. Un aumento dell'apporto di sodio determina ipercalciuria attraverso la diminuzione del riassorbimento tubulare di calcio. Tale meccanismo causa secondariamente un'incremento del Paratormone (PTH) ed un aumento della Vit.D3; ciò determina un aumento dei livelli circolanti di calcio (24).

Inoltre il sodio nel fluido tubulare può contribuire a formare urato sodico a pH sopra i 5.5.

- *Ipercalciuria* (>250 mg/die nelle femmine; >300 mg/die nei maschi) può contribuire con due meccanismi alla nefrolitiasi:
 - promuovendo la cristallizzazione di sali di calcio nelle urine (24);
 - inattivando gli inibitori della nucleazione dei sali di calcio. Infatti molti inibitori (citrato, glicosaminoglicani, ecc.) sono carichi negativamente, quindi il calcio può legarsi a queste molecole, inattivandole.
- *Iperossaluria* (>35 mg/die) (26). Gli ossalati derivano dal metabolismo del glicosilato, dell'acido ascorbico e dei carboidrati. La loro aumentata concentrazione urinaria facilita la cristallizzazione di calcoli di ossalato di calcio o di fosforo. Un loro aumentato assorbimento, dovuto a patologie intestinali, a dieta iperossalurica o a by-pass biliodigestivi o digiuno-ileali, è correlato ad aumentato rischio di calcolosi renale (27). Tale aumentato rischio è anche da mettere in relazione al diminuito assorbimento intestinale di calcio che si verifica in questi pazienti. Tale deficit di assorbimento determina un aumento del PTH (28) che, a sua volta,

aumenta il riassorbimento osseo, la calcemia e quindi la calciuria (27), (28). In pazienti con calcolosi idiopatica renale da calcoli di ossalato di calcio, si è dimostrato come una dieta normocalcica, a basso contenuto di proteine animali ed iposodica, possa determinare una diminuzione dell'iperossaluria e quindi del rischio litogeno (26).

- *Iperuricosuria (>600 mg/die)* (24), (27). Deriva dal metabolismo endogeno delle purine. Una dieta ad alto contenuto di proteine animali, aumenta la formazione di acido urico. C'è una forte correlazione tra escrezione di acido urico e formazione di calcoli di ossalato di calcio. Non sono ancora del tutto chiari i meccanismi di questa correlazione. In pazienti con iperuricosuria si è dimostrata una maggiore incidenza di calcoli misti: calcoli di ossalato di calcio e acido urico.
- *Ipcitraturia (<350 mg/die)*. Il citrato urinario inibisce la formazione di calcoli d'ossalato di calcio poiché si lega al calcio urinario determinando una diminuzione della concentrazione del calcio libero urinario (29). Inoltre interagisce con la superficie dei cristalli di ossalato di calcio e fosfato inibendone l'agglomerazione, nucleazione e crescita. La presenza di citrati nell'urina dipende anche dal pH urinario e plasmatico. Una dieta ricca di frutta e verdura aumenta l'apporto di citrati e quindi riduce il rischio litogeno renale. Un'acidosi sistemica determina un aumentato riassorbimento di citrato.
- *Apporto proteico aumentato (Fosfaturia >1000 mg/die e solfaturia >25 mmol/die e urea urinaria >30 mg/die)* (23), (24), (30). Un eccesso di proteine nella dieta causa un aumento dei livelli di AA contenenti gruppi sulfidrici (metionina) che vengono metabolizzati in acidi sulfidrici. Per

tamponare l'aumento di valenze acide, più osso è riassorbito per liberare fosfati e carbonati. In questo modo, viene anche liberato dall'osso il calcio, con conseguente ipercalcemia e ipercalciuria.

Inoltre un carico acido agisce direttamente sul tubulo distale diminuendo il riassorbimento di calcio. Infine, una concentrazione urinaria aumentata di solfati agisce direttamente sull'escrezione di calcio, aumentandola (24).

- Un *pH urinario* >7 o <5.5. Aumenta il rischio litogeno.
- *Volume urinario* <2L/die. Determina un aumento della concentrazione delle sostanze favorevoli alla nucleazione e la cristallizzazione.
- *Creatininuria* <800 mg/die. Indicativo di una diminuita funzione renale.
- *Potassiuria* <40 mEq/die. Indicativo di scarso introito di frutta e verdura.
- *Ammoniuria* >70 mEq/die. Indicativo di eccesso di valenze acide nell'alimentazione.
- *Magnesiuria* <50 mg/die. Indicativo di scarso uso di frutta e verdura.

Vista l'importanza della calcemia e della calciuria, nonché dell' equilibrio acido-base nello sviluppo di calcoli, è interessante indagare come nei pazienti allettati, la variazione della dieta possa portare ad un alterato metabolismo osseo e, di conseguenza, ad una modifica dei fattori di rischio litogeno.

Di converso, si può ipotizzare che la valutazione dei fattori di rischio litogeno in pazienti allettati possa essere un indice anche di stato nutrizionale del paziente stesso.

Per quanto riguarda la correlazione tra dieta e metabolismo osseo in pazienti allettati, la ricerca ha dato importanti risultati. Infatti è stato dimostrato come il "ratio: introito di proteine animali/ introito di potassio", in pazienti allettati, correla con gli indici di riassorbimento osseo (30). Nello specifico è stato visto che più il

ratio è alto, più è elevato il riassorbimento osseo (30). Tali dati sono validi nei pazienti allettati, quando la dieta non prevede aggiunte di calcio. Infatti con dieta ipercalcica e funzionalità renale nella norma, un aumentato apporto proteico determina un aumento dell'osteogenesi; mentre una dieta ipocalcica, in presenza di aumentato apporto proteico animale, determina un aumento del riassorbimento osseo. Lo stato di allettamento, dal punto di vista metabolico, è comparabile con la condizione di diminuito introito di calcio (31), (32).

Tali studi suggeriscono che il riassorbimento osseo che si osserva nei pazienti allettati potrebbe essere rallentato attraverso una dieta che preveda la diminuzione dell'introito di proteine d'origine animale e contemporaneamente l'aumento dell'apporto di potassio (31). Si noti, infine, come negli studi sopracitati, si faccia riferimento all'apporto proteico di origine animale e non vegetale. Come spiegato sopra, le proteine che più influiscono sull'equilibrio acido-base e quindi sul riassorbimento osseo, sono quelle che contengono il maggior numero di gruppi sulfidrici. I vegetali contengono una quantità molto variabile di questi gruppi (31), (32); per questo motivo gli studi che si sono concentrati sulla relazione tra il ratio: "apporto proteico vegetale/introito di potassio" e il riassorbimento osseo, hanno dato risultati contrastanti e meno significativi rispetto agli studi condotti prendendo in considerazione l'apporto di proteine d'origine animale (33), (34).

L'aumentato riassorbimento osseo (che determina ipercalcemia e quindi ipercalciuria) è stato dimostrato in svariati studi su astronauti e in studi clinici con pazienti allettati (31), (35). La situazione di microgravità è associabile, sulla Terra, dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, allo stato di allettamento.

Alcuni studi (31) hanno confrontato: l'azione dell'allettamento, della mobilizzazione a letto e della somministrazione di Pamidronato (60mg) in pazienti allettati, volontari adulti maschi. Nel gruppo di pazienti allettati di controllo (senza mobilizzazione a letto né somministrazione di bifosfonati), si è riscontrato:

- diminuzione significativa della densità ossea in particolare a livello del femore prossimale;
- aumento dei marcatori di riassorbimento osseo;
- ipercalciuria;
- sviluppo di calcolosi renale nel 23% dei pazienti.

Nel gruppo di pazienti allettati, ma mobilizzati per 30' ogni 3 giorni, si è potuto apprezzare:

- aumentata formazione ossea;
- diminuzione della densità ossea femorale;
- aumento dei marcatori di riassorbimento;
- ipercalciuria;
- aumento del rischio di calcolosi renale.

Nel gruppo di pazienti allettati e trattati con Pamidronato 60mg/die, si è rilevato:

- assenza di riduzione della densità ossea;
- diminuzione dell'aumento dei markers di riassorbimento osseo;
- prevenzione della calcolosi renale;

L'allettamento determina un aumentato rischio di formazione di calcoli renali, in particolare di ossalato di calcio e di acido urico.

L'importanza della sovrassaturazione dell'urina nella formazione di questi calcoli è stata dimostrata in vari studi, tra cui (30). Infatti la somministrazione di

potassio-magnesio citrato per 5 settimane a pazienti allettati ha indicato una diminuzione del rischio litogeno. Il potassio-magnesio citrato riduce il rischio litogeno chelando il calcio e l'acido urico nell'urina, i quali, nonostante la loro aumentata concentrazione dovuta all'allettamento, non sono più disponibili in forma ionica e quindi diminuiscono la saturazione relativa di ossalato di calcio e di acido urico (30).

La tendenza al rischio litogeno nei pazienti allettati è maggiore inoltre per quelle persone la cui storia clinica individua fattori di rischio litogeno o storia clinica di calcolosi renale già prima del periodo di allettamento (36).

PARTE SPERIMENTALE

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo della tesi è stato di valutare i fattori urinari di rischio litogeno in pazienti polipatologici allettati in nutrizione artificiale (nutrizione parenterale (NPT) ed enterale totale (NET)) e verificare il loro ruolo come markers nutrizionali.

MATERIALI E METODI

Presso l'U.O. Medicina Interna e Lungodegenza Critica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma sono stati consecutivamente valutati 49 pazienti in nutrizione artificiale (NA) di cui 20 in NPT (14 M, 6 F età 80 ± 8 aa) e 29 in NET (16 M, 13 F, età 81 ± 9 aa) con allettamento completo e impossibilità ad alimentarsi per os e 19 soggetti di controllo (CTR) (M 9, F 10 età 80 ± 5 aa).

La composizione delle sacche per nutrizione parenterale totale e per nutrizione sono riportate nelle tabelle n.1 e 2. Le caratteristiche dei gruppi sono riportate nelle tabelle n.3 e 4. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a raccolta urinaria di 12 ore per la valutazione del profilo completo di rischio litogeno (volume, pH creatinina, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, ac. urico, ammonio, ossalato, solfato, urea, citrato, saturazione per Ca-ossalato, ac. urico e struvite).

A ciascuna minzione o ad intervalli prestabiliti di circa 4 ore l'urina veniva, tramite cilindro graduato, divisa in due parti uguali di cui una versata in un contenitore contenente 1 mL di clorexidina 20% e una in un contenitore contenente 15 mL di HCl 6N. Dalle urine contenenti HCl si prelevavano campioni per il dosaggio di ossalato, solfato, fosfato, calcio e magnesio mentre tutti gli altri analiti venivano dosati dalle urine con clorexidina: brevemente il dosaggio di ossalato, solfato, fosfato, cloro veniva eseguito mediante cromatografia a scambio ionico; calcio, sodio, potassio e magnesio tramite spettrofotometria ad assorbimento atomico con atomizzazione in fiamma; ammonio mediante determinazione colorimetria; urea e creatinina tramite determinazione enzimatico-colorimetrica; citrato con metodo enzimatico; acido urico mediante determinazione in UV e il pH per via potenziometrica.

RISULTATI

La percentuale di donne nel gruppo in nutrizione artificiale è inferiore rispetto al gruppo di controllo (41% vs 50%). I pazienti in nutrizione artificiale, sia NPT che NET, hanno mostrato (tabella n. 5), rispetto ai controlli, una significativa riduzione di molti fattori urinari di rischio litogeno, sia promotori che inibitori (Ca 43 ± 37 mg vs 95 ± 58 $p<0.001$, Solfato 3.8 ± 2.8 mM vs 8.1 ± 3.7 $p<0.001$, Urea 6.8 ± 4.3 g vs 9 ± 3.5 $p=0.05$, amm 7.6 ± 7 meq vs 13.7 ± 7 $p=0.002$, Cit 131 ± 93 mg vs 261 ± 114 $p<0.001$, K 16 ± 9 meq vs 23.3 ± 9.7 $p=0.005$). Anche la creatininuria, a parità di creatinemia, è risultata significativamente inferiore (297 ± 170 mg vs 527 ± 143 $p<0.001$). Tali differenze si sono mantenute anche nell'analisi dei controlli verso i sottogruppi NPT e NET. La percentuale di pazienti con insufficienza renale cronica di grado IV è risultata maggiore nel gruppo NET sia rispetto al gruppo NPT che ai controlli (37% vs 35% vs 10%). Sono risultati normali in tutti i gruppi i valori delle sovrasaturazioni. Il confronto dei profili urinari tra NPT e NET (tabella n. 6) non ha mostrato differenze se non pH maggiore e fosforo e ammonio significativamente minori nel gruppo NET (pH 6.8 ± 0.9 vs 6.2 ± 0.8 , $p=0.01$, P 191 ± 160 vs 337 ± 306 , $p=0.035$, amm 5.4 ± 4 meq vs 11 ± 9 $p=0.006$,) e incremento del volume (731 ± 380 ml vs 521 ± 300 , $p=0.049$). A parità di volume somministrato le calorie assunte dai pazienti in NET sono state significativamente superiori rispetto ai pazienti in NPT (641 ± 141 Kcal vs 407 ± 136 , $p<0.001$).

DISCUSSIONE

L'avanzamento delle tecnologie biomediche, delle conoscenze e le modificazioni epidemiologiche delle società occidentali hanno fatto sì che negli ultimi decenni si sia osservato un progressivo incremento di pazienti anziani, o molto anziani, spesso polipatologici e fragili sia sul piano medico che sul piano socio-economico. Nell'ampio concetto di "fragilità" dell'anziano, la malnutrizione e la sindrome da immobilizzazione giocano il duplice ruolo di causa e conseguenza di una quota rilevante dello stato morboso del soggetto polipatologico. I risultati di questa tesi confermano un concetto ben noto nella pratica clinica e cioè che le risposte adattative dell'organismo del paziente anziano sono sostanzialmente diverse da quelle del paziente giovane/adulto. Una riprova è il rischio di nefrolitiasi conseguente all'allettamento; in letteratura, infatti, sono presenti numerosi studi che hanno dimostrato un netto incremento dell'escrezione urinaria di molti fattori urinari litogeni, in particolare calcio e fosforo, in seguito a "bed rest". Tali studi sono tuttavia stati eseguiti prevalentemente su volontari sani giovani (33) o in particolari condizioni sperimentali come durante i voli spaziali (29). A nostra conoscenza, questo è il primo studio che ha valutato specificatamente i fattori urinari di rischio litogeno e il loro ruolo come marcatori nutrizionali in una popolazione di grandi anziani. Pertanto non abbiamo dalla letteratura dati direttamente confrontabili con i nostri. I pazienti in nutrizione artificiale sia parenterale che enterale hanno mostrato valori di escrezione dei soluti, nelle 12 ore di raccolta, estremamente bassi. La calciuria è risultata in media circa la metà rispetto ai controlli (43 mg vs 95 mg). E' possibile ipotizzare che la mancata risposta ipercalciurica (e

iperfosfaturica) all'allettamento dei nostri pazienti sia dovuta ad un depauperamento della quota di calcio mobilizzabile dall'osso. Concordemente i bassi valori di creatinina, urea, solfato e fosfato sono ragionevolmente espressione di sarcopenia e malnutrizione presenti in questi pazienti polipatologici e con lunga ospedalizzazione (in media 20 giorni). Ad ulteriore conferma è suggestivo il fatto che la creatininuria media dei pazienti in NA è significativamente inferiore rispetto ai controlli anche se il numero di donne, che dovrebbero avere creatininuria minore, è superiore nel gruppo di controllo (41% vs 53%).

Non sorprende che tra i pochi parametri non diversi tra controlli e pazienti in nutrizione artificiale vi sia l'ossalato urinario: infatti è già stato più volte dimostrato, ma su popolazioni pediatriche (37), che la nutrizione artificiale, sia parenterale che enterale, si accompagna ad un incremento dell'ossalato. Questo sembra essere dovuto ad una maggiore concentrazione di aminoacidi e precursori dell'ossalato nelle sacche da nutrizione. Il differente carico acido della nutrizione artificiale potrebbe anche in parte spiegare i bassi valori di citrato e ammonio ed il pH più alcalino delle urine dei soggetti in NPT e NET.

Infine, la ridotta escrezione di fattori urinari nei pazienti in NA rispetto ai controlli può anche in parte essere dovuta a una funzione renale più deteriorata. Un recente studio ha infatti dimostrato una correlazione diretta tra diminuzione della GFR ed escrezione di calcio (41).

Sorprendentemente, il confronto tra nutrizione parenterale totale e nutrizione enterale non ha dimostrato sostanziali differenze ad eccezione di minore fosfaturia (191 mg vs 337) e un pH urinario significativamente più alcalino nei pazienti in NET (6,8 vs 6,2) con un incremento del volume (731 ml vs 521). Una

parziale spiegazione viene dai limiti di questo studio, in primis la bassa numerosità, secondariamente il relativo breve tempo trascorso nei pazienti dall'inizio della nutrizione enterale: la durata media della nutrizione al momento della raccolta urinaria era infatti di 8 giorni e vi sono dati in letteratura che dimostrano come gli effetti positivi della NET iniziano proprio in ottava giornata raggiungendo un picco alla ventesima. Questi studi hanno comunque sempre valutato *outcome* primari come tasso di mortalità o riospedalizzazione e non marcatori dietetico-metabolici urinari. E' possibile speculare che le differenze riscontrate in fosfaturia e pH siano dovute ad un diverso carico aminoacidico renale; è infatti stato dimostrato in maialetti nutriti con la stessa miscela nutrizionale o per via enterale o per via endovenosa che le concentrazioni plasmatiche di alcuni aminoacidi come idrossiprolina (precursore dell'ossalato), glicina, arginina, gamma-aminobutirrato, citrullina, glutamina, ornitina sono significativamente superiori quando la nutrizione viene somministrata per via enterale rispetto alla via endovenosa (38). Gli autori di questo studio suggerivano che un potenziale meccanismo fosse l'atrofia dell'intestino conseguente a nutrizione endovena che impedirebbe un'adeguata sintesi degli aminoacidi pirrolina-5-carbossilati (arginina, prolina, aspartato, citrullina, glutamato, glutamina, ornitina).

E' interessante nel confronto NPT-NET anche la differenza della diuresi, maggiore nei pazienti in enterale, con valori non diversi nè di volume di fluidi infusi nelle 12 h (NET 983 ml vs NPT 907) nè di sodiuria. E' possibile che i pazienti in NPT abbiano fluido-ritenzione; questo fenomeno può però essere ascritto alla NPT di per sé. Infatti in soggetti in nutrizione parenterale totale prolungata sono stati dimostrati alti valori plasmatici di aldosterone e renina (39)

e nel ratto l'infusione endovena di acido ascorbico provoca un incremento di ADH e ossitocina con aumento della sodiuria e riduzione del volume urinario (40).

CONCLUSIONI

Questi dati suggeriscono che i pazienti anziani, fragili, polipatologici e allettati in nutrizione artificiale non mostrano elevazione del rischio litogeno ma, anzi, presentano bassi valori di escrezione dei soluti come probabile espressione di sarcopenia. Nella nostra casistica non sembrano esserci, a breve termine, differenze sostanziali tra NET e NPT. In ultima analisi i fattori urinari dietetico-metabolici appaiono utili nella valutazione dello stato nutrizionale anche in questa tipologia di paziente severamente malnutrito.

Tabella n. 1 Composizione della miscela per NPT utilizzata per i pazienti reclutati nello studio. I valori indicati si riferiscono a 2000 mL di miscela.

OLICLINOMEL N4550E	
Azoto g	7.3
AA g	44
Glucosio g	160
Lipidi g	40
Cal tot kcal	1215
Cal non prot	1040
Cal glucosio	640
Cal lipidi	400
Sodio mmol	42
K mmol	32
Mg mmol	4.4
Ca mmol	4
P mmol	17
Acetato	61
Cloruro	66
pH	6
Osm mosm/L	750
Kcal/ml	0,61

Tabella n. 2 Composizione della miscela per NET utilizzata per i pazienti reclutati nello studio. I valori si riferiscono a 100 mL di miscela.

NUTRISON STANDARD	
Prot g	4
Carboidrati g	12.3
Lipidi g	3.9
KJoule tot	420
Na mg	100
k mg	150
Cl mg (cloruro)	125
Ca mg	80
P mg	72
Mg mg	23
Fe mg	1.6
Zn mg	1.2
Cu ug	180
Mn mg	0.33
F mg (Fluoruro)	0.1
Mo ug	10
Se ug	5.7
Cr ug	6.7
I ug (Ioduro)	13
Kcal/ml	1,0

Tabella n. 3. Caratteristiche dei soggetti in studio.

	CONTROLLI	NUTRIZIONE ARTIFICIALE
Numero	19	49
Maschi/Femmine	9/10	29/20
Età, anni	80±5	81±9
Peso, Kg	68±12	64±15
Giorni di ospedalizzazione	-	21±11
Giorni di NA	-	8±4
Creatininemia, mg/dL	1±0,3	0,9±0,4
Clearance Creatinina mL/min	75±29*	54±37
Pazienti con IRC stadio IV (GFR 29-15 mL/min)	10%	33%

I valori sono presentati come media ± DS o con % quando applicabile.

*p= 0,025

Tabella n. 4. Caratteristiche dei pazienti in NPT e NET.

	NET	NPT
Numero	29	20
Maschi/Femmine	16/13	14/6
Età	81±9	80±8
Peso, Kg	65±15	64±15
Creatininemia mg/dL	0,9±0,4	0,8±0,3
Clearence Creatinina mL/min	50±34	60±42
Pazienti con IRC Stadio IV (GFR 29-15 mL/min)	37%	35%
Volume somministrato in 12 ore, mL	983±181	907±131
Calorie nelle 12 ore	641±141*	407±136

I valori sono presentati come media ± DS o con % quando applicabile.

*p< 0,001

Tabella n. 5. Fattori urinari di rischio litogeno dietetico metabolico e valori delle sovra saturazioni nei controlli e nei pazienti in NA (Nutrizione Artificiale).

	CONTROLLI N. 19	NUTRIZIONE ARTIFICIALE N. 49	p*
pH 12h	6,0±0,6	6,5±0,9	0,018
Volume, mL	696,5±200,7	659,6±394,8	0,700
Creatinina, mg	527,1±143,2	297,4±170,0	0,000
Sodio, meq	67,6±33,2	56,3±47,9	0,350
Potassio, meq	23,3±9,7	16,0±9,0	0,005
Cloro, meq	68,8±33,7	50,0±45,7	0,109
Calcio, mg	95,0±58,2	43,5±36,9	0,000
Fosforo, mg	284,6±137,3	248,6±237,6	0,539
Magnesio, mg	37,0±16,6	32,9±19,4	0,418
Acido urico, mg	194,2±73,2	187,6±112,2	0,812
Ammonio, meq	13,7±7,0	7,6±7,0	0,002
Ossalato, mg	11,3±5,4	10,5±6,3	0,634
Solfato, mM	8,1±3,7	3,8±2,8	0,000
Urea, g	9,0±3,5	6,8±4,3	0,050
Citrato, mg	261,3±113,8	131,0±93,2	0,000
CaOx RS	5,9±4,7	4,5±5,5	0,361
CaP RS	0,8±0,9	0,9±1,1	0,654
Acido urico RS	1,8±1,8	1,4±2,0	0,464
Struvite RS	0,1±0,1	0,3±0,4	0,045

I valori sono presentati come media ± DS.

*Test T-Student

Tabella n. 6. Fattori urinari di rischio litogeno dietetico metabolico nei pazienti in nutrizione enterale totale (NET) e nutrizione parenterale totale (NPT).

	NET N.29	PAZIENTI IN NPT N.20	p*
pH 12h	6,8±0,9	6,2±0,8	0,010
Volume, mL	731,0±380,0	521,0±300,0	0,049
Creatinina, mg	278,7±134,7	324,3±212,1	0,362
Sodio, meq	53,7±41,1	60,0±57,2	0,656
Potassio, meq	15,6±8,2	16,6±10,2	0,723
Cloro, meq	45,6±35,8	56,2±57,6	0,430
Calcio, mg	38,8±30,1	50,4±45,0	0,285
Fosforo, mg	190,7±160,1	337,0±306,3	0,035
Magnesio, mg	30,9±13,3	35,7±26,1	0,408
Acido urico, mg	178,2±86,1	201,1±143,4	0,489
Ammonio, meq	5,4±4,2	10,8±8,8	0,006
Ossalato, mg	11,0±6,0	9,8±6,8	0,508
Solfato, mM	3,4±2,1	4,3±3,6	0,283
Urea, g	6,4±3,6	7,4±5,3	0,411
Citrato, mg	132,2±84,0	129,1±107,4	0,909

I valori sono presentati come media ± DS.

*Test T-Student

BIBLIOGRAFIA

1. Detsky AL, Tisale MJ. Patologie ambientali e nutrizionali, in "Robbins and Cotran - Le basi patologiche delle malattie" di Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Settima Edizione, ed.Elsevier, cap.9 pag. 447-449.
2. McWhirter JP, Incidence and recognition of malnutrition in hospital. Pennington CR. BMJ. 1994 9;308:945-8.
3. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Güldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zürcher G, Bauer P, Lochs H. The German hospital malnutrition study. Clin Nutr. 2006; 25(4):563-72.
4. AAVV Nutrizione clinica in "Harrison, Principi di Medicina Interna" di Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson; 16ª Edizione, ed. McGraw Hill, cap.63, pag. 476-484.
5. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. Br J Nutr. 2000;83:575-91
6. Baxter JP. Problems of nutritional assessment in the acute setting. Proc Nutr Soc. 1999;58:39-46
7. Bissoli L, Zamboni M, Sergi G, Ferrari E, Bosello O. Linee guida per la valutazione della malnutrizione nell'anziano. Giorn Gerontol 2001; 49: 4-12
8. Daghetta A, Porrini M, Testolin G. Misure biochimiche per la valutazione dello stato nutrizionale di proteine, vitamine e minerali. In Lanzola E (a cura di); Diagnostica nutrizionale: accertamento e valutazione dello stato nutrizionale. Milano, It: Istituto Danone, 1995: 75-103.

9. Soini H, Suominen MH, Muurinen S, Strandberg TE, Pitkälä KH. Malnutrition according to the Mini Nutritional Assessment in older adults in different settings. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:765-766.
10. Anthony PS. Nutrition screening Tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Prac* 2008; 23: 373-382.
11. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature – What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10(6): 466-486.
12. Neelemaat F, Meijers J, Kruizenga H, van Ballegooijen H, van Bokhorst-de van der Schueren M. Comparison of five malnutrition screening tools in one hospital inpatient sample *Clin Nurs.* 2011 20:2144-52
13. Visvanathan R. Undernutrition in older people: a serious and growing global problem. *J Postgrad Med* 2003; 49: 352-360.
14. MacIntosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition* 2000; 16: 983-995.
15. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic Impact of Disease related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27:5-15.
16. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2006 Feb, da www.rcseng.ac.uk .
17. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition.*2004;20:843-8.
18. Liu C, Du Z, Lou C, Wu C, Yuan Q, Wang J, Shu G, Wang Y. Enteral nutrition is superior to total parenteral nutrition for pancreatic cancer

- patients who underwent pancreaticoduodenectomy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20:154-60.
19. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:143-56.
20. Morais AA, Faintuch J, Caser EB, Costa DS, Pazolini BA, Oliveira AC. Nutritional support for critically ill patients: Does duration correlate with mortality? *J Crit Care.* 2011 doi:10.1016/j.jcrc.2010.12.006.
21. Donabedian H. Nutritional therapy and infectious diseases: a two-edged sword. *Nutr J.* 2006 4;5:21.
22. Nordenvall B, Backman L, Larsson L. Oxalate metabolism in man studied during total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16:389-93.
23. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol.* 2000 ;13 Suppl 3:S45-50.
24. Preminger GM. Renal calculi: pathogenesis, diagnosis, and medical therapy. *Semin Nephrol.* 1992;12:200-16.
25. Zerwekh JE. Nutrition and renal stone disease in space. *Nutrition.* 2002;18:857-63.
26. Borghi L, Meschi T, Maggiore U, Prati B. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev.* 2006;64(7 Pt 1):301-12.

27. Horn G, Weiss KB, Kaszubowski U. Value of dietetics and general nutritional guidelines in the metaphylaxis of urinary calculi. *Z Urol Nephrol.* 1980;73:539-47.
28. Lindsjö M. Oxalate metabolism in renal stone disease with special reference to calcium metabolism and intestinal absorption. *M Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1989;119:1-53.
29. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:585-92.
30. Zwart SR, Hargens AR, Smith SM. The ratio of animal protein intake to potassium intake is a predictor of bone resorption in space flight analogues and in ambulatory subjects.. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1058-65.
31. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Rittweger J, Felsenberg D, Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res.* 2004;19: 1771-8.
32. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermsler LA, Pak CY. Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. *J Urol.* 2007;177:2179-84.
33. Massey LK. Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *J Nutr.* 2003;133:862S-865S.

34. Meyer HE, Pedersen JI, Løken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997 15;145:117-23.
35. Pietrzyk RA, Jones JA, Sams CF, Whitson PA. Renal stone formation among astronauts. *Aviat Space Environ Med.* 2007 ;78:A9-13.
36. Nordenvall B, Backman L, Larsson L, Tiselius HG. Urine composition following jejunioileal bypass. *Eur Urol.* 1983;9:35-9.
37. Illsinger S, Lücke T, Vaske B, Schmidt KH, Bohnhorst B, Das AM. Developmental changes of oxalate excretion in enterally fed preterm infants. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:102-8.
38. Bertolo RF, Pencharz PB, Ball RO. Organ and plasma amino acid concentrations are profoundly different in piglets fed identical diets via gastric, central venous or portal venous routes. *J Nutr.* 2000;130:1261-6.
39. Laverjat M, Hadj Aissa A, Vanhems P, Boulétreau P, Fouque D, Chambrier C. Chronic dehydration may impair renal function in patients with chronic intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2006 ;25:75-81.
40. Giusti-Paiva A, Domingues VG. Centrally administered ascorbic acid induces antidiuresis, natriuresis and neurohypophyseal hormone release in rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31:87-91.

41. Kadlec AO, Greco KA, Fridirici ZC, Gerber D, Turk TM. Effect of renal function on urinary mineral excretion and stone composition. *Urology*. 2011 ;78:744-7