

Modül 15.1

Akut Böbrek Hasarı

Enrico Fiaccadori
Acute and Chronic Renal Failure Unit
Medicine & Surgery Dept.
Parma University Medical School
Parma, Italy

Çeviri: Dilek Memiş

Öğrenme Amaçları;

- Akut Böbrek Hasarı (ABH)'nda nutrisyonel destek hakkında öğrenilecekler;
- Beslenme ve substrat metabolizması üzerine ABH nin etkileri
- Protein enerji malnütrisyonun akut böbrek hasarının klinik sonucuna etkisi
- Akut böbrek hasarında beslenme gereksinimi
- Akut böbrek hasarında beslenme desteğinin hedefleri
- Akut böbrek hasarında beslenme desteğinde en iyi yaklaşım

İçerik:

- 1-Giriş
- 2-ABH 'da beslenme durumu
- 3-ABH'nda beslenme ve substrat metabolizması
 - 3.1.Glikoz
 - 3.2.Lipidler
 - 3.3.Proteinler
- 4-ABH'nda beslenme gereksinimi
 - 4.1.Makronutrientler
 - 4.2.Mikronutrientler
- 5-ABH'nda beslenme desteğinin hedefleri
- 6-ABH'nda protein enerji malnütrisyonu, beslenme desteği ve sonuçları
- 7- ABH'n da beslenme destek endikasyonları ve izlenecek yol
- 8-ABH'lı hastalarda hastalığa özel formüller
- 9-Renal relasman tedavi (RRT) uygulanan ABH 'lı hastalarda beslenme desteği ile ilgili özel problemler
- 10-Özet ve ABH'da nutrisyonel destek karar şeması
- 11-Kaynaklar

Anahtar mesajlar:

- Kritik düzeyde rahatsızlığı olan ABH'lı hastalar nadiren izole organ hasarı mevcuttur, sıklıkla çoklu organ yetmezliği sendromunun bir komponentidir. Bu sendrom ciddi ve uzamış katabolik faz sürecinde meydana gelir ve böbrek fonksiyonlarının akut kaybı spesifik metabolik düzensizliklerle ilgilidir.
- ABH'lı hastalarda sıklıkla protein enerji malnütrisyonu (PEM) (önce ve/veya hastanede gelişen) gelişir, PEM in kendisi major negatif prognostik faktördür, sıklıkla beslenme desteği gerektirir. Parenteral ve/veya enteral beslenmenin randomize kontrollü çalışmalarda klinik sonuç üzerine etkisi kanıtlanmamıştır
- Beslenme desteğindeki primer amaç : normal böbrek fonksiyonu olan kritik hastalarda önerilen beslenme ile aynıdır; yeterli miktarda beslenmeyi sağlamak, protein enerji malnütrisyonu ve oluşan metabolik komplikasyonlarını önlemek, yara ve doku onarımını desteklemek, immün sistemi desteklemek ve mortaliteyi azaltmak.
- RRT uygulanan ABH'lı hastalar en az 1.5 g/kg/gün den protein almalı , enerji miktarını hesaplamada indirekt kalorimetri tercih edilmeli, böylece az veya çok beslenmeden kaçınılmalıdır. Eğer indirekt kalorimetri yoksa 20-30 kkal/kg /gün önerilir. Yağ alımı, kalorinin % 30-35 'ni sağlar. RRT süresince kaybedilen protein ve amino asitt dengelenmesi için protein alımı 0,2 g/kg/gün artırılmalıdır,
- ABH'lı hastalarda enteral yol tercih edilmeli, ancak özellikle gastrointestinal disfonksiyonu olan parenteral beslenenlerde nutrisyonel destek gerekir,
- ABH'lı hastalar, böbrek hemostatik fonksiyonlarını kaybetmesi, renal replasman tedavisine sık ihtiyaç duyması bu hastaları beslenme desteği sonucunda oluşacak hiperglisemi, hipertrigliseridemi, ödem, elektrolit ve asid baz dengesizliği gibi komplikasyonlara eğilimli hale getirmiştir,
- ABH'ı heterojenik bir gruptur ve beslenme desteği yeniden oluşturulmalı, bireyselleştirilmeli ve dikkatlice RRT alanlarla bütünleştirilmelidir.
- Beslenme ihtiyacı ABH 'lı hastalarda zor tahmin edilir ve özellikle yoğun bakımlarda direkt ölçülmelidir. Gerçekte son çalışmalarda saklı kalori kaynakları hesaba katılmamakta ki bunlar; antikogulanlardan ve renal replasman tedavisinde replase edilen solüsyondan gelen kalori bu hastalarda uygun miktarda olabilir

1-Giriş

Bugünlerde akut böbrek hasar (ABH)(1) olarak adlandırılan akut böbrek yetmezliği (ABY) yoğun bakım hastalarında kısa ve uzun dönemde sıkça görülen bir klinik problemdir (2-4). Akut böbrek hasarı iskemik ve/veya nefrotoksik ajanlar nedeniyle ani olarak gelişen (saatler içerisinde veya günler içerisinde) böbreğin yapısını veya fonksiyonunu bozan patolojik bir durumdur (5). Akut böbrek yetmezliği tanısı serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış takibi ile konulmakla birlikte, son dönemde kreatinin düzeyinde hafif yükselmelerin bile uygun prognostatik etkilerini gösteren basitleştirilmiş

tanımlar ortaya atılmıştır (2,6). Akut böbrek hasarı 48 saat içerisinde ani olarak gelişen serum kreatinin düzeyinde >0.3 mg/dl ($>0,295$ μ ol/L) artış olarak, 1 hafta içerisinde serum kreatinin düzeyinde % 50 artma olarak ya da idrar çıkışında (6 saatten uzun bir dönemde saat başı $<0,5$ ml/kg) azalma olarak tanımlanabilir (2). Akut böbrek hasarı hastanede yatan hastalarda sıkca görülen bir komplikasyondur (7,8), her yıl bir milyon populasyonun 2147-3841 kişisinde görülmekte, bir başka deyişle hastaların % 3 -10 unu (9) etkilemekte ve bu oran yoğun bakım hastalarında % 10-30 oranına çıkabilmektedir (10). Yoğun bakımda yatan akut renal hasarlı hastaların % 5 inde renal replasman tedavisi RRT) gerekmektedir ve bunun en sık endikasyonları; azotemi, diüretik tedavisine rağmen volüm yüklenmesi, hiperkatabolizma, elektrolit anormallikleri (hiperkalemi vb.), üremik komplikasyonlar (perikardit, kanama diatezi, duysal değişiklikler vb.), şiddetli asidoz, şiddetli akut intoksikasyon vb (10) şeklinde sıralanabilir. Akut böbrek yetmezliği genel olarak multiorgan yetmezliğinin bir komponenti olarak ortaya çıksa da nadiren kritik hastalarda izole olarak da görülebilmektedir (11). Akut böbrek hasarlı bazı hastalarda nutrisyonel ve RRT içeren entegre tedavi gerekmektedir. Bu tedavi özellikle sürekli veno-venoz hemofiltrasyon (SVVH), günlük aralıklı uzun hemodiyaliz (sürekli düşük akım diyaliz (SLED) alan hastalarda gerekli olmaktadır (12-13). ESPEN algoritmaları ve şimdiye kadar yapılmış araştırmalar, akut böbrek hasarında nutrisyonel tedavi akut üriner sendrom ve onun komplikasyonlarına yönelik olması üzerinde durmaktadır (14-15).

2- ABH 'da beslenme durumu

Bütün yoğun bakım hastalarında olduğu gibi, akut böbrek yetmezliği hastalarında da beslenme yetersizliği riski artmış durumdadır ve bu hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek oldukça güçtür. Sık kullanılan nutrisyonel araçlar (vücut ağırlık indeksi, vücut ağırlığı, vücut ölçümleri, serum protein seviyeleri vb.) nutrisyonel durumu saptamada vücut sıvı dağılım farklılıkları, mevcut hastalık vb. nedenlerle yetersiz kalmaktadır (11,16-17). Vücut kas kaybını ve vücut kas katabolizmasında ki artışı yatak başında saptamak oldukça güçtür. Ayrıca kritik hastalarda vücut kas kaybını ve katabolizmasını efektif bir şekilde gösterecek klinik kullanıma uygun tetkikler bulunmamaktadır (11,16-17). Total vücut ağırlığı vücut kas oranını göstermekte yetersiz kalmakta, bunun en büyük nedeni sıvı yüklenmesi, ödem gibi total vücut sıvı oranını arttıran durumların ihmal edilerek vücut kuru ağırlığının saptanamamasıdır (18). Bu bilgiler ışığında uluslararası renal beslenme ve metabolizma komitesi (ISRNM) tarafından kronik böbrek hastalarında beslenme bozukluğu tanımı standardize edilerek yayınlandı (16). Geçmişte hastalık bazlı değişken teknolojilerin tersine protein enerji manutrisyonu (PEM) kavramı ortaya atıldı. Protein enerji manutrisyonu vücudun protein ve enerji depolarındaki kayıpları ifade etmektedir (yağsız vücut ağırlığı, yağ ağırlığı vb.) metabolik stress oluşturan akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda protein enerji kaybı nın artışı söylenebilmektedir (16). Böbrek hastalığına bağlı protein enerji kaybını ortaya koyacak tek bir parametre bulunmaması

nedeniyle bunu ortaya koymada 4 parametreden faydalanılır. Bunlar; biyokimya (albumin, prealbumin), vücut ağırlık kaybı, kas kitlesinde azalma, enerji ve proteinin yetersiz alınımları (11,16). Ancak akut böbrek yetmezliğinde nutrisyonel durumu değerlendirmek için çok yönlü yeni çalışmalar gerekmektedir. Prospektif olarak 309 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada subjektif global değerlendirmeye (SGA) (çok yönlü antropometrik ölçümler ve diyet ile alınan besinler baz alınarak yapılan bir değerlendirme) % 42 oranında PEM asıl problem olarak gözükmemektedir, ancak bu konuda çok az data ve çalışma bulunmaktadır (19). İskelet kası yağsız vücut kütlelerinin (LBM) en büyük deposudur (yaklaşık % 40) ve çok sayıda vücut işlevi için son derece önemlidir. Ayrıca, hastalar YBÜ'den taburcu edildiklerinde (çoğunlukla iskelet kası hücresi havuzu tarafından temsil edilen) yağsız vücut kütlelerinin miktarı, hastaların iyileşip iyileşmeyecekleri ve ne kadar geri kazanacakları ve ne kadar fonksiyonel kapasiteler kazanacakları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (20). Klinik pratikte, DEXA, BT taraması ve MRI gibi görüntüleme teknikleri yağsız vücut kitlesini değerlendirmek için altın standartlar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin hepsinin YBÜ'de düzenli olarak uygulanması zordur, özellikle de izleme için, radyasyona maruz kalmayı içerebilir ve pahalıdır. Bununla birlikte ultrason (US) birçok farklı klinik ortamda yaygın olarak bulunur ve kritik hasta hastalarda bile, yatak başında farklı iskelet kası gruplarına kolayca uygulanabilir (21). US, bir YBÜ kalışı sırasında kas kaybının tanımlanmasının yanı sıra, kas kesit çapı ve alanının doğrudan ve seri ölçümlerine izin verir (21-24). YBÜ hastalarında US kesit alanı, kalınlık ve ekojenite ölçümleri ile kas fonksiyonu ve gücü arasındaki iyi bir korelasyon gösterilmiştir (25). Ek olarak, kuadriseps femoris kasının US ile değerlendirilmesi, son zamanlarda ABH olan kritik hastalarda, RRT hastalarında olduğu gibi sıvı dağılımındaki ani değişimlerden sonra bile mükemmel bir şekilde tekrarlanabilirliği ile gösterilmiştir (26).

Bir klinisyenin bakış açısından alınan kısa vadeli ölçümsel datalardan ziyade az besin alan, yıkımı artmış olan bir hasta aynı zamanda negatif enerji protein dengesine sahip olacak ve uygun nutrisyonel destek sağlanmaz ise sonuç olarak mental ve fiziksel problemlere yol açacaktır. Bunun ışığında uzun süren açlıklarda malnutrisyon desteğini vermemek etik açıdan uygun değildir. Akut böbrek yetmezliği hastalarında; uygunsuz nutrisyonel destek, önceden olan eksik nutrisyonel durum, mevcut hastalığa ek olarak olan katabolizmanın arttığı hastalıklar (sepsis, travma, cerrahi operasyon, kemoterapi vb.), asidoz, kan kaybı vb. (11) (tablo1) gibi bir çok faktör nedeniyle protein enerji kaybı artmaktadır.

3. ABH'nda beslenme ve substrat metabolizması

Akut böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyon bozukluğu ve kritik hastalık birlikteliği sonucunda sıklıkla hormonal ve metabolik bozukluklar görülür (11,27). Bu işlemlerin beslenme desteği üzerinde önemli bir etkisi olabilir: ABH'ı aslında su, elektrolit ve asit-baz metabolizmasındaki değişikliklerle ve ayrıca protein, karbonhidrat ve lipiddeki spesifik değişikliklerle ilişkilidir. Metabolizma, "iç ortamın" genel bir bozulması sonucu değişir. Kritik olarak

ABH hastalarında görülen metabolik değişiklikler arasında hiperglisemi ve insülin direnci, artan amino asit dönüşümü ve negatif nitrojen dengesi ile iskelet kası proteinlerinin proteolizi ve değiştirilmiş lipid metabolizması bulunur.

Glukoz

Akut böbrek yetmezliğinde glukoz metabolizma bozuklukları çok sık görülmektedir. Glukoz metabolizma bozuklukları yapay beslenmede komplikasyonlar ortaya çıkararak hastayı tehlikeye atabilir. Akut böbrek hasarında hiperglisemi görülür ve akut böbrek hasarında hipergliseminin önlenmesinin aynı zamanda böbrek hasarından koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). Sıkı glisemik kontrolün pozitif etkileri görülmesine rağmen (29-32), toplam 11425 hasta ile yapılan yedi RCT çalışması sonunda yayınlanan metaanalizlerde, sıkı glisemik kontrolün akut böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisinde rutin kullanımı onaylanmamıştır (33). Bu bilgilere rağmen 2012 KDIGO rehberlerine göre kritik hastalarda ve akut böbrek yetmezliği hastalarında 80-110 mg/dl gibi düşük değerler yerine böbreği korumak için 110-150 mg/dl gibi optimal şeker düzeyleri önerilmektedir (2). Hipergliseminin negatif etkileri su mekanizmalarla olmaktadır (27): 1) endotelyal, epitelyal, immun, santral ve periferel sinir sistemi üzerine olan insülin bağımsız yüksek glukozun direkt toksik etkisi; 2) reaktif oksijen radikallerinin (ROS) ve peroksinitritlerin vücutta artması; 3) inflamatuvar mekanizmaların aktive olması (34). Ayrıca hiperglisemi vücut savunma mekanizmalarına negatif etkiye sahiptir (35) ve doku faktörleri üzerinden hiperkoagulabiliteye neden olur (36). Kritik hastalarda oluşan stress hiperglisemi aynı zamanda kas içine insülin bağımlı glukoz alımını artırır, bununla birlikte hepatik glukoneogenezi baskılar (37). Bunun sonucunda düzenleyici glukagon, kortizol, epinefrin, büyüme hormonu gibi hormonlar insülin rezistansı ve baskılanmış glukoneogenezi düzenleme amaçlı salınmaya başlar. Hastalıklar sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ve sepsis, tedavi amaçlı glukokortikoid kullanımı ve adrenerjik ajanlarda hiperglisemiye zemin hazırlar. Son olarak kritik hastalarda verilen parenteral beslenme desteği de glukozu yükseltebilmektedir (38,39), bu nedenle RCT tarafından parenteral destek alan ve almayan hastaların glisemik kontrolü karşılaştırılmaktadır. Bunun nedeni böbreklerin glukoneogenez ve insülin katabolizması üzerine önemli etkisi olması olarak görülmektedir (40). Bunun üzerine kritik hastalığın sonucu olan oksidatif stress, inflamasyon vb. eklenince insülin rezistansı daha da belirginleşir. Deneysel akut böbrek yetmezliği modellerinde plazmada oksidasyonlanmayan ve nitratlanmayan ürünlerin plazma oranı artar (41). Akut böbrek yetmezliği hastalarında aynı zamanda sepsisten bağımsız olarak proinflamatuvar ve anti inflamatuvar sitokin seviyeleri de yükselir. Tüm bu değişiklikler hastada mortalite riskini artırır (42). Sonunda oksidatif stress sonucu gen polimorfizmleri oluşmaya başlar (43).

Protein

Akut böbrek yetmezliğinde protein metabolizmasının değiştiğini gösteren deneysel modeller mevcuttur (44). Bilateral nefrektomi yapılan sıçanlarda

oluşan akut üremi katabolizmada artışa neden olduğu bildirilmiştir (45); akut üremi üzerine yapılan diğer bir çalışmada iskelet kasında yıkılma ve protein sentezinde azalma görülmüştür (46-48); bir başka çalışmada akut böbrek yetmezliği hastalarında hücre içine aminoasit alımında patoloji gözlenmiştir (49). Bütün katabolik olaylarda olduğu gibi iskelet kası aminoasitlerin ve glukoneojenez prekürsörlerin asıl kaynağıdır; protein sentezi akut faz reaktanlarından bağımsız olarak inhibe olmasına rağmen plazmadan aminoasit alımını karaciğerde glukoneogenez ve üre üretimi artar (11,27). Deneysel çalışmalarda Akut böbrek yetmezliğinde üre sentezinin arttığı ve bunun da gen ekspresyonundaki değişikliğe bağlı olabileceği öne sürülmüştür (50); bu değişikliklerin negatif azot dengesinin ve protein katabolizmasındaki patoloji sonucu olabileceği düşünülmüştür. Akut böbrek yetmezliğinin katabolik durumla kesin ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Yoğun bakım hastalarında üremi izole olarak görülebilmektedir, akut böbrek yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında üremi multifaktöryal olduğu düşünülmektedir. Kritik hastalarda oluşan stres durumu (travma, sepsis, cerrahi vb) ve böbrek yetmezliği durumunda oluşan spesifik etkilerin bu mekanizma da etkili olduğu düşünülmektedir (tablo 1)(11).

Tablo1. Akut böbrek hasarında protein katabolizma mekanizmasındaki faktörler.

Uygunsuz beslenme
Üremik toksinler(?)
Endokrin faktörler
İnsulin direnci
Katabolik hormonların artmış sentezi (glukagon, katekolamin, glukokortikoidler vb.)
Anabolik veya büyüme faktörlerinin direnci ya da az sentezlenmesi
Kritik hastalık/akut faz reaktanları/sitokinler
Metabolik asidoz
Proteazlar (ubikuitin proteozom vb.)
Renal replasman tedavisinde besinsel öğelerin azlığı/kaybı
İlaç etkileri

Nedeni ne olursa olsun yoğun bakım kaynaklı akut böbrek yetmezliğinde negatif azot dengesi oluşur ve protein katabolizması artar. Bunun sonucunda vücut ağırlığı, vücut kas kitlesi yıkılarak azalır ve üre nitrojeni üretimi artar. Beslenme ile doku kaybı azatılıp element açığı giderilse de kas kaybı birçok olguda engellenemez (27). Kas kaybını azaltan bir diğer faktör de hastaların mobilitesidir, yoğun bakım hastaları genelde hareketsiz olduğunda kas kaybı artmaktadır. Protein katabolizmasının şiddeti nitrojen alımına karşı üre üretimine göre anlaşılabilir (27). Buna göre günde 5-10 g/gün normal kabul edilir >10 g/gün ise artmış katabolizmayı gösterir. Akut böbrek yetmezliğinde hem plazmadaki hem hücre içi aminoasit dengesi bozulmuştur, bozulmuş dokular tarafından plazmadaki ve eksojen olarak alınan aminoasitler tüketilir ve aminoasit oksidasyonu induklenir. Buna karşı kas içine aminoasit alımını bozulmuştur. Bunun sonunda esansiyel olmayan aminoasitler (tirozin vb) bile esansiyel hale gelir (27,51).

Lipidler

Akut böbrek yetmezliğinde birçok lipid metabolizma bozukluğu görülmektedir. Plazma trigliserid VLDL (very low density lipoprotein) seviyeleri yükselirken, kolesterol HDL (high density lipoprotein) LDL (low density lipoprotein) seviyeleri düşer (52). Akut böbrek yetmezliğinde lipid metabolizma bozukluğunun asıl sebebi bozulmuş lipolizdir (53), periferik lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserit lipaz % 50 oranında azalır (52-54). Bununla birlikte asidoz oluşur ise lipoprotein lipaz aktivitesi de azalır (55). Parenteral beslenme ile alınan lipid metabolizması da bozulur ve temizlenemez. Parenteral beslenme ile alınan lipid metabolizması VLDL metabolizmasına benzer yöndedir, akut böbrek yetmezliğinde VLDL metabolizması gibi bu lipidlerinde temizlenmesi azalır (52). Periferik lipidlerin temizlenmesi azalmasına rağmen, akut böbrek yetmezliğinde lipid oksidasyonu korunmuştur ve ana enerji kaynağı lipidlerdir (56).

4. ABH'nda beslenme gereksinimi

Ana besinler

Akut böbrek yetmezliğinde besin ihtiyacı altta yatan hastalığa göre değişmektedir, mevcut beslenme durumu, akut veya kronik hastalık beslenmeyi büyük miktarda etkilemektedir (14-15). Diyaliz sırasında aminoasit kaybı olduğundan RRT'de aminoasitlerin önemi büyüktür. Çoklu organ yetmezliği ve kritik hastalık gibi durumlarda dahi normal enerji miktarının % 130 undan fazla olmaması konusunda görüş birliği bulunmaktadır (57). Bu oran hastalığın çeşidinden ziyade hastalığın ağırlığından etkilenir (58). Yoğun bakım hastalarında enerji harcamasını akut böbrek yetmezliğinden ziyade altta yatan kritik hastalık ve onun komplikasyonlarına bağlıdır (59). Faisy ve ark mekanik ventilasyon uygulanan YBÜ hastalarında ABH hastalarında istirahat enerji harcamalarında herhangi bir değişiklik bulamadı (60). Bireysel oksijen tüketimi ve solunan havadaki (61) karbondioksit üretimine dayanarak istirahat enerji harcamasının (BEE) tam olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, invazif olmayan bir yöntem olan indirekt kalorimetri (IC), şu anda enerji ihtiyaçlarını ölçmek için altın standardı olarak kabul edilmektedir. Bu ölçümlerle, beklenen enerji harcamasını tanımlanır ve bireysel YB hastalarında enerji desteğinin uygulanmasına rehberlik ederek, YBÜ'de hem yetersiz beslenmeyi hem de fazla beslenmeyi önlemek için kullanılabilir (62-67). Ne yazık ki, indirekt kalorimetri klinik uygulamada sınırlı kullanılabilirlik ve maliyetler nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Enerji ihtiyaçları ölçülmediğinde, BEE'yi tahmin etmek için doğrulanmış denklemlerin kullanılması, genellikle enerji gereksinimlerinin yetersiz veya az tahmin edilmesine yol açabilir (66-70). Sakinleştirici kullanımı, mekanik ventilasyon, çoklu organ yetmezliği ve sıvı dengesi düzensizlikleri (sıvı yüklenmesi veya hacim azalması) gibi spesifik durumlar, vücut ağırlığında büyük değişikliklere yol açtığından, klinisyenler şu anda mevcut olan denklemleri kullanırken aşırı veya düşük beslenme riskini artırabilir. Bazal metabolizma hızı önceden tanımlanmış stres düzeltme faktörleri ile düzeltilir (67, 70). Genel olarak, daha az negatif veya neredeyse pozitif azot dengesini elde etmek için, ABH'li hastalar, yukarıdaki PCR değerlerine

yakından karşılık gelen, en az 0.25 g azot/ kg / gün alımını gerektirir. ABH hastalarında çok yüksek protein alımlarının azot dengesi üzerindeki etkileri hakkında çok az veri mevcuttur. Besin alımları 2,5 g / kg / gün protein ve 35 kcal / kg / gün enerji olarak ayarlandığında, hastaların sadece üçte biri pozitif azot dengesi elde etmiştir (75). ABH hastalarında eş zamanlı bir çalışmada, bir izokalorik rejim alan - çoğu durumda EN - nitrojen dengesi pozitif olarak protein alımıyla ilişkiliyken, pozitif azot dengesinin 2 g / kg / gün'den daha büyük alımlarla elde etme olasılığı daha yüksektir. (0.3 gN / kg / gün) (76). Herseye rağmen RCT lerde akut böbrek yetmezliğinde protein alımı üzerine bilgi bulunmamaktadır. Her şeyin sonunda şu noktada fikir birliğine varıldı ki akut böbrek yetmezliği hastalarında, kalori alımı optimal düzeyde dahi olsa, sadece protein veya amino asit alımını 0,25-0,3 g nitrojen/kg/gün üzerine çıkararak katabolizmayı önlemek mümkün değildir. Bu seviyelerin üzerinde olan protein alımlarında da direkt olarak üreye dönüşür ve protein sentezine katkısı bulunmaz, bununla birlikte diyaliz sırasında bir miktar protein kaybı olur. Bu datalara göre esansiyel aminoasitlerin yüksek miktarda verilmesi klinik olarak bir avantaj sağlamamakta, ancak günümüzde normal klinik uygulamalarda akut böbrek yetmezliğinde esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasitler önerilmektedir (14-15). Diğer aminoasitler (glutamin vb.) için yeterli datalar bulunmamaktadır. Akut böbrek yetmezliğinde yüksek miktarda protein yüklemesi renal replasman tedavisinde birçok kılavuzda (SRRT,SLED) önerilmesine rağmen, yüksek proteinin güvenliği tartışmalıdır. Akut böbrek yetmezliğinde besin desteğinin kan aminoasit düzeyini yükselttiği gözlenmiştir (77), ancak klinik uygulamada bu aminoasit düzeyinin koruyucu veya pozitif etkisi gösterilememiştir (78). Bu bilgiler ışığında yüksek miktarda aminoasit alımının önerilmesine rağmen, bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç duyduğumuz aşikardır. Akut böbrek yetmezliği hastalarında ideal enerji protein dengesi tartışmalıdır. SRRT hastalarında yapılan gözlemsel çalışmada daha az negatif veya pozitif nitrojen değerleri öngörülerek günlük proteinin 1,5 g/kgBW/gün ve proteinsiz enerjinin 25 kcal/kgBW/gün şeklinde kalori protein dengesini kalori yönünde artırmaya rağmen bu çalışmada da her zaman pozitif nitrojen dengesi sağlanamamıştır (79). Protein alımının 1,5g/kg/gün ve enerji alımının 40 kcal/kg/gün e kadar çıkarıldığında 30 kcal/kg/gün e göre nitrojen dengesinin daha kötüye gittiği gözlemlenmiş; ayrıca artmış kalori alımlarında hiperglisemi hipertriglisemi gibi metabolik komplikasyonlarda görülmüştür (80). Sonuç olarak renal replasman tedavisinde 1,5g/kg/gün protein (=0.25 gN/kg/gün), ve indirekt kalorimetri ile hesaplanan kalori alımı uygundur. Eğer indirekt kalorimetri yoksa 20-30 kkal/kg/gün geçmeyen enerji uygulanmalı (2,14,15,81). Bu bilgiler ışığında renal replasman tedavisinde aminoasit kaybını telafi etmek için, özellikle yüksek akım filtre kullanımında ve SRRT kullanımında günlük protein alımını 0,2 g/kg/gün arttırılmalıdır. Bu kayıplar ultrafiltratta 0,2 g/L aminoasit (günlük 10-15 g aminoasit ve ya 5-10 g/gün protein) şeklinde belirtilebilir (14-15). Kısa dönem geri dönüşlü böbrek yetmezliği hataları, katabolik periyotta olmayan, renal replasman gerektirmeyen oligurik olmayan akut böbrek yetmezliği hastaları günlük kalori miktarı ayarlandıktan sonra (30 kcal/kg/gün) düşük miktarda protein

(0,8 g/kg/gün)ile replase edilebilir (27). Proteinden yoksun enerji miktarının % 30-35 lik kısmı lipidler ile karşılanmalıdır. Parenteral nutrisyon sıvılarında bu miktar % 10-30 luk lipid solusyonları ile 0,8-1,2 g/kg/gün seklinde yarılanabilmektedir. Lipid infuzyonu 18-24 saatin üzerinde yapılmalı ve lipidler verilirken monitorizasyon yapılmalı ,trigliserid düzeyi 400 mg/dl üzerine çıktığında lipid infuzyonu kesilmelidir. Orta zincirli yağ asitleri hızla oksidasyona uğramaları nedeniyle serum trigliserid düzeyini daha az yükseltmektedir. Yapılan farmakokinetik analizler MCT/LCT karışık emulsiyonların sadece LCT içeren emulsiyonlara göre avantajını gösterememiştir. Bu bilgilere rağmen akut böbrek yetmezliğinde kısa dönem renal replasman tedavisinde MCT/LCT solusyonlarının sadece LCT içeren solusyonlara kıyasla trigliserit düzeyinin daha az yükselttiği çapraz çalışmalar ile gösterilmiştir (80). Hemodiyaliz ve hemofiltrasyonda lipid kaybı görülmemektedir.

Mikrobeseinler

Akut böbrek yetmezliğinde mikrobeseinlerde (eser elementler, vitaminler) ciddi düşüş olabilmektedir. Bu mikrobeseinlerin antioksidan, immunolojik, regülatuar fonksiyonlarında da azalma görülmektedir (11,81-83). Bu mikrobeseinlerdeki azalma direk olarak akut böbrek yetmezliğine bağlanamamakta çok etkenli olduğu düşünülmektedir (27) : bu faktörler kritik hastalıkta salınan akut faz reaktanları, değişken protein bağlantıları, doku ve plazma arasında element dağılımında bozulma, biyolojik sıvıların akut kaybı, diyaliz ve hemofiltrasyon sonrası değişen eser element miktarı, enteral ve parenteral alınan sıvılar şeklinde sıralanabilir. Ayrıca renal replasman tedavisinde sıvılar (diyaliz sıvıları, hemofiltrasyon sırasında kullanılan steril sıvılar) değişken oranlarda eser elementler içerir ve bunları ölçmesi oldukça güçtür; sonuç olarak renal replasman tedavisinde diyalizin protein bağlı eser elementlerin üzerine etkisi henüz ortaya konamamıştır. İn vitro çalışmalardan elde ettiğimiz verilere göre selenyum, krom, bakır, çinko düzeyleri renal replasman tedavisi sırasında düşebilmektedir. Klinik uygulamalarda SVVH selenyum ve çinkoda düşüşe kromda ise artışa sebep olmaktadır (84). Çinko SVVHDF sıvısı artığında bulunmuştur ancak herşeye rağmen çinko dengesi pozitifdir (81). Bunun sebebi parenteral nutrisyon, replasman sıvıları, antikoagulan solusyonlar (trisodyum sitrat) sıvıları ile vücuda giren çinko miktarının artmasıdır. Bu bütün kaynaklar birleşerek SRRT açığını kapatmaktadır (83,85). SVVH sırasında oluşan işi ve difuzyon selenyum seviyesinde düşüşe neden olmaktadır (85). Buffer solusyonlar kullanılmasına ve parenteral nutrisyon sıvıları verilmesine rağmen denge negatifte kalmaktadır ve bu negatiflik yaklaşık olarak standart solusyonlardan alınanın iki katı kadardır (83). Akut böbrek yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında suda çözünen vitaminler; C vitamini, tiamin, folik asit, vücut dışı dolaşım nedeniyle normalden düşük olmaktadır. Bu kayıplar C vitamini için günlük 600 mikromol/gün, 100 mg/gün ; folat kaybı 600 nmol/gün (84,86); tiamin kaybı günlük parenteral nutrisyonlardan alınanın 1,5 katına çıkabilmektedir (83). Deneyisel akut böbrek yetmezliği modellerinde retinol seviyeleri düşmektedir ancak akut böbrek yetmezliği olan hastalarda vitamin E ve A vitamini seviyeleri düşmektedir (14-15,27); D3 vitamin aktivasyonu akut böbrek yetmezliğinde bozulmuştur. Günlük C

vitamini replasmanı 50-100 mg/gün geçmemelidir, bunun uygunsuz replasmanlarında sekonder oksalozise oluşabilir. Uzun dönem renal replasman tedavisi alan hastalarda bunu önlemek için yüksek alımlar (150-200 mg) gerekebilir. Akut böbrek yetmezliğinde yağda çözünen vitamin replasmanı genelde gerekmemektedir. Sıvı dengesizlikleri, elektrolit asit- baz dengesi bozuklukları, hipo-hipernatremi, hipo-hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz vb. akut böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla görülmektedir (8,9). Yoğun renal replasman tedavisi sayesinde bu elektrolit dengesizlikler uygun hemodiyaliz ve hemofiltrasyon sıvılarıyla düzenlenebilmektedir.

5. ABH'nda beslenme desteğinin hedefleri

AKI'daki beslenme desteğinin temel amaçları, diğer kritik katabolik hastalardan önemli ölçüde farklı değildir: yani, protein ve enerji kaybını önleyecek, yağsız vücut kütlelerini ve beslenmeyi koruyacak miktarda enerji ve protein verilmesini sağlamak, metabolik düzensizliklerden ve komplikasyonlardan kaçınmak, yara iyileşmesini iyileştirmek, bağışıklık fonksiyonunu desteklemek ve mortaliteyi azaltmaktır. Akut böbrek yetmezliğinde ayrıca beslenme desteği hedefleri arasında antioksidan aktivite, endotelial fonksiyonlar ve inflamasyon durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (11). Son olarak pozitif nitrojen aktivitesine rağmen, immobil hastalarda vücut kas kitlesinde artışın sağlanması mümkün değildir. Besin desteği ile yapılabilen kas kaybını azaltarak mümkün olduğunca çok kas miktarını korumaktır. Pozitif nitrojen dengesiyle kas kitlesinin yeniden kazanılması ise katabolik uyarının ortadan yok olması besin alımı ve fiziksel aktivite ile mümkündür.

6. ABH'nda protein enerji tüketimi, beslenme desteği ve sonuçları

Akut böbrek yetmezliğinde besin desteği ana prognostik faktördür. SGA tarafından da tanımlanan ağır protein enerji malnutrisyonu (19); hastanede kalış süresi, mortalite oranları ve komplikasyon oranları üzerine etkilidir. Aynı çalışmada ağır malnutrisyon akut böbrek yetmezliğinin diğer komplikasyonlarından ve komorbiditelerinden bağımsız olarak mortalitede artışa sebep olmaktadır. Bunun sonucunda akut böbrek yetmezliğinde besinsel desteği erken ve agresif olarak başlanması mantıklı gelse de bu yaklaşımın morbidite ve mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu tartışmaların sebebi bu sendromun heterojenitesi ve kompleks durumudur. Besinsel destek hakkında kesin kararlar almak için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Akut böbrek yetmezliğinde besinsel destek üzerine olan çalışmaların bir çoğu parenteral destek üzerinedir. Beslenmenin mortalite üzerine etkisini gösteren 80 li yıllarda yapılmış 4 adet çalışma bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma da (87), parenteral desteğin mortalite üzerine olumlu sonuçlarından bahsedilse de diğer 3 prospektif çalışma da (88-90) bunu tam tersi bulgular vermiştir. Yapılan çalışmalarda hasta seçiminin suboptimal olması, hastalığın ağırlığının belirtilmemesi, populasyonun heterojenitesi, besinsel durumun belirtilmemesi, verilen renal

replasman tedavisinin belirtilmemesi, tarihsel hatalar, alınan protein ve kalori miktarının bilinmemesi nedeniyle metodolojik hatalar mevcuttur. Anürik kritik SRRT tedavisi alan hastaların protein ve enerji gereksinimleri üzerine yapılan prospektif randomize çalışmalarda pozitif nitrojen dengesinin 2 g/kg/gün üzerinde alınan proteinle ciddi orada ilişkili olduğu görülmüştür (76). Benzer datalar hafif form non-oligürik akut böbrek yetmezliği hasta grubundada elde edilmiştir (91). Negatif nitrojen dengesi direkt olarak daha kötü yoğun bakım ve hastane verileriyle ilişkilidir (76). Enteral ve parenteral destek alan akut böbrek yetmezliği hastalarında, enteral beslenmenin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Akut böbrek yetmezliği hastalarında enteral beslenme aynı zamanda regresyon analizleri kohorta uygulandığında akut böbrek yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında da daha iyi sonuçlar vermektedir (4). Direkt olmayan bulgulara göre aminoasitlerin böbreğin iyileşmesinde faydası olabileceği bulunmuştur. İntravenoz ya da oral olarak alınan aminoasitlerin renal kan akımını arttırdığı ve glomeruler filtrasyonu arttırdığı normal hastalarda ve hayvanlarda görülmüştür (92,93), ve GFR nin bile kronik renal hastalarda (94,95) ve sirotik hastalarda (96) aminoasit yüklenmesi ile iyileşebileceği öngörülmüştür. Bunlara rağmen akut böbrek yetmezliği hastalarında aminoasitin muhtemel faydaları üzerine çok az miktarda bilginiz mevcut, deneysel olan bir çalışmada enteral beslenmenin parenterale üstün olduğu bulunmuştur (97). Parenteral aminoasit replasmanının renal fonksiyon üzerine, diürez üzerine, sıvı dengesi üzerine görülmüştür ve son dönemde oligurik olmayan akut böbrek yetmezliği hastalarında önerilmektedir (91).

7.ABH'n da beslenme destek endikasyonlari ve izlenecek yol

Akut böbrek yetmezliğinde beslenme kriterleri diğer kritik hastalıklardaki gibidir (57). Beslenme yolunu belirlemede akut böbrek yetmezliğinden ziyade gastrointestinal durum önemlidir. Geçmiş yıllarda akut böbrek yetmezliği hastaları parenteral olarak beslenirdi ancak son dönemde birinci secenek enteral yol olmaya başlamıştır. Ancak gastrointestinal sistem bozukluğu ve enteral yolla besleme hedefine ulaşamayacak akut böbrek yetmezliği hastalarında parenteral yolla beslenme endikasyonu vardır (98). Böbrek yetmezliği intestinal bozulmaya sebep olabilir (16). Akut böbrek yetmezliği dışında kritik hastalarda bir çok faktör gastrointestinal sistemi bozabilir bunlar; sedatif ilaçlar, opiatlar, katekolaminler, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, mekanik ventilasyon vb. gibi durumlardır. Ayrıca böbrek yetmezliği üst gastrointestinal kanamalar için bir risk faktörüdür (98). Risk için enteral beslenmenin koruyucu etkisinin olup olmadığı henüz tam bilinmeyen bir konudur. Diyaliz alan böbrek yetmezliği olan 182 hasta üzerine nazogastrik tüpler yardımıyla standart solusyonların ve ya hastalığa özgü solusyonların kullanıldığı bir çalışma yapılmıştır (99). Bu çalışma sonucunda akut böbrek yetmezliğinin enteral beslenen hastalarda gastrointestinal, mekanik, metabolik komplikasyonları artırdığına dair bir bulgu bulunamamıştır. ABH lı hastalarda, normal böbrek fonksiyonlu hastalardan farklı tek bulgu daha sık gastrik rezidu görülmesidir, ancak bu da genel olarak enteral yolun güvenliğini değiştirmemektedir (99).

Gastrointestinal problemleri olan hastalarda standart formullerle akut böbrek yetmezliğinde gerekli olan protein ihtiyacını karşılamada güçlükler görülürken daha düşük oranda kalori eksiklikleri de görülmektedir. Bu durumda parenteral aminoasit solusyonlarının akut böbrek yetmezliği hastalarında kullanılabileceği belirtilmektedir (14-15). Akut böbrek yetmezliği olan yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada enteral ve parenteral beslenme ile hesaplanan gereksinimlerin % 99 u ölçülebilen enerji gereksinimlerinin ise % 89 karşılandığı görülmüştür (76). Enteral ve parenteral yolun birbirine üstünlüğü yoktur aksine birbirini tamamlayıcıdır. Kısa dönem besleme için akut böbrek yetmezliği hastalarında hedeflenen besinsel yardım için periferik yol yeterlidir. Ancak ABH 'lı hastalarda gerekli olan sıvı kısıtlaması ve yüksek osmolariteli sıvıların verilmesi nedeniyle genelde santral venler tercih edilir (14,15).

8. ABH'lı hastalarda hastalığa özel formüller

Piyasadaki standart formuller akut böbrek yetmezliği olan kritik hastaların büyük bir çoğunluğunun ihtiyacını karşılasa da, bazı böbrek yetmezliği hastalarında protein (70 -81 g/l) ve enerji (1.8-2 kcal/ml) oranı yüksek, elektrolit oranı düşük özel formüllere ihtiyaç vardır (99). ABH'da hastalığa özgü formül üretilmesindeki güçlüğün sebebi değişken metabolik durum ve gereksinimlerdir. En uygun enteral solusyonların kullanılmasına karşın pozitif nitrojen dengesinin sağlanması için parenteral aminoasit solusyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır (99). Parenteral solusyon olarak esansiyel veya esansiyel olmayan amino asitleri içeren standart formuller (amino asit solusyonlar ya da üçü bir arada solusyonlar) kullanılabilir. Bir grup hastada hastalarda elektrolitten (sodyumsuz, potasyumsuz vb) fakir üçü bir arada solusyonlar kullanılırken dikkatli olmak, sıkı monitorizasyon, ve bunun sonunda tedavinin tekrar düzenlenmesi gerekebilir. Ayrıca ABH hastalarında kesinlikle immun sistemi güçlendirecek diyetler uygulanmalıdır.

9-RRT uygulanan ABH 'lı hastalarda beslenme desteği ile ilgili özel problemler

Son dönem ABH lı hastalarda nutrisyonel destek konusunda kullanılan solusyonlarda gizli kalori olduğu ve RRT sırasında oluşan hipofosfatemi konuları üzerinde durulmaktadır. Renal replasman tedavisinde heparinin yerine sitratın kullanımının daha güvenli ve efektif olduğu ortaya konuldu (100,101). Sitrat, RRT sırasında kısmen temizlenir, sitrat miktarı dolaşımdaki toplam sitrat miktarı ile renal replasman tedavisi ile alınan volüm miktarı ile ilişkilidir. Geride kalan sitrat ise karaciğer, iskelet kası ve renal korteks tarafından temizlenir. Sitrat bir trikarboksilik asit olduğundan ve mitokondrideki Krebs siklusu elemanlarından olduğundan insulinden bağımsız olarak enerji substratı olarak kullanılabilmektedir (100). Trisodyum sitratla yapılan sürekli renal repasman tedavisinde her gün 300-500 milimol sitrat yüklenmesi ve bunun sonucunda 100-200 kcal/gün enerji yüklenmesi olur (102,103). Diğer bir protokolda aralıklı veya sürekli RRT de

antikoagulan olarak ACD-A (asit sitrat dekstroz)(sodyum sitrat sitrik asit ve % 2,5 dekstroz içeren bir solusyon), tampon olarak laktat kullanıldığında, sitratin yüklediği kaloriye ek olarak glukoz ve laktat nedeniyle 1200 kcal/gün ek kalori yüklenmektedir (102,103). Bu enerji yüklenmesi düşük doz sitrat protokolleri (101), tampon solusyonunun bikarbonat solusyonu ile değiştirilmesi, ACD dışı glukoz içermeyen sitrat solusyonları (102,103), SLED gibi uzamış intermitten protokollerin kullanılması ile önlenabilir. Total kalori hesabına kaloriye ek olarak sitrat, glukoz ve laktattan dializ/hemofiltrasyon solüsyonlarından alınan kalori de hesaba katılmalıdır.

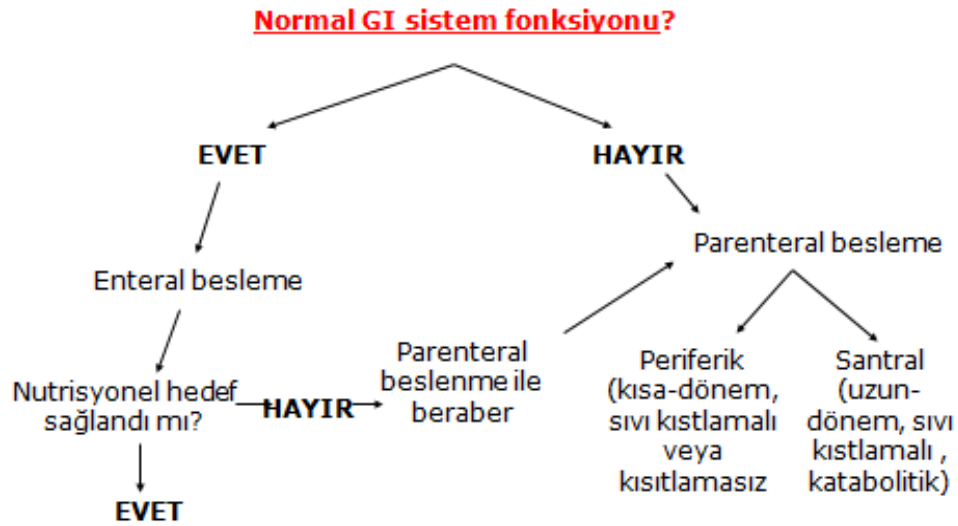
Yoğun bakım hastalarında hipofosfatemi oranı oldukça yüksektir, bu elektrolitik bozukluğu RRT sonucunda fosfatın ciddi oranda kandan temizlenmesiyle daha da derinleşmektedir (104). Kritik hastalarda oluşan ciddi hipofosfatemi respiratuar kaslarda güçsüzlükle, miyokard disfonksiyonuyla, solunum arrestiyle, ensefelopati ile ilişkilidir (105,106). Renal replasman tedavisi alan hastalarda hipofosfatemi ayrıca trakeostomi ile sonlanan solunum yetmezliği insidansında artışa yol açar (107). Hipofosfatemiyi önlemek için intravenöz tedaviye günlük 20-30 mmol fosfat içeren intravenöz solusyonlar diyaliz veya replasman sıvısına eklenebilir (108-110). Kalsiyum ve fosfatın fizyokimyasal uyumsuzluğu sitrat kullanımı, kalsiyumdan fakir replasman solusyonları ile engellenebilir. Kalsiyum ve fosfor içeren solusyonlara sitratin eklenmesine ve bikarbonatin bu solusyona eklenmesi (30 mmol/l) standart fosfat replasmanı tedavisinde efektif olmaktadır (111,112).

10. Özet ve ABH 'da nurtisyonel destek için karar verilmesi

ABH'ı gelişen hastalarda genellikle ya önceden var olan yada bu klinik durumda major prognostik faktöre neden olan hastane kaynaklı protein enerji malnutrisyonu vardır. Kontrol deneylerinde sonuca etkilerine yeterli kanıt olmamasına rağmen, enteral ve parenteral beslenme yolu birçok YBÜ (sonradan kazanılmış ABH) olayında, bütün bilenen komplikasyonlarıyla birlikte beslenme durumundaki kötüleşmeyi engellediği klinik olarak belirtilmiştir. Diğer çalışmaların datalarından tahmin edileceği üzerine; katabolik hastalardaki açlık durumunun, EN ve PN un komplikasyonlarından kaçınacak uzman ekip tarafından desteklenecek beslenme desteğinden daha yararlı olmayacağı görülmüştür. Aynı durum ele alındığında uzun süre açlık altında tutulan kontrol deneyi etik olarak imkansızdır. ABH hastalarındaki primer beslenme desteğindeki amaç normal böbrek fonksiyonlarına sahip kritik hastalığı olan hastalarla aynıdır ; bu yeterli beslenme desteğini sağlamak, protein enerji yıkımı ve onun metabolik komplikasyonlarını önlemek, yara iyileşimini ve doku tamirini desteklemek, immune sistemi desteklemek, iyileşmeyi hızlandırmak, mortaliteyi azaltmaktır. RRT uygulanan ABH hastaları günde en az 1.5 g/kg/gün protein ve ek olarak 0.2 g/kg/gün proteini, RRT sırasında kaybını destekliyecek şekilde almalıdır. Enerji alımı indirekt kalorimetri ile ölçülmeli, ancak yokluğunda 20-30 kkal/kg /gün hesaplanıp, % 30-35'i yağlardan alınacak şekilde hazırlanmalıdır. Genelde parenteral yolla desteklenme ihtiyacı olmasına rağmen enteral yol tercih edilmelidir. Son zamanlardaki rehberlere (14-15)

bakılınca, protein enerji yıkımı desteklenen ABH hastalarında yada gelişme riski olanlarda karar ağacı oluşturulmuştur (şekil 1).

Şekil 1. PEW gelişmiş veya gelişme riski olan ABH'lı hastalarda beslenme desteği kararının alınması



11- Kaynaklar

1. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute Kidney Injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. Kidney Int 2007;71:971-976.
2. KDIGO. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int 2012 (suppl. 2);1-138.
3. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury:global health alert. Kidney Int 2013; 83:372-376.
4. Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased longterm mortality. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 345-352.
5. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2011; 7:189-200.
6. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX et al. The prognostic importance of small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007;50:712-720.
7. Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1292-1298.
8. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D et al. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int 2007; 72: 208-212.
9. Nolan C, Anderson R. Hospital-acquired acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1998; 9:710-918.

10. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005; 365:417- 430.
11. Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:217-224
12. Fiaccadori E, Maggiore U, Parenti E, et al., A.Sustained low-efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin in critically ill patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:529-37.
13. Marshall MR, Creamer JM, Foster M, et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26:2169–2175.
14. Cano N, Fiaccadori E, Tesinski P et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr* 2006;25:295-310.
15. Cano N, Aparicio M, Brunori G, et al. Parenteral nutrition in adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28:401-414.
16. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-398.
17. Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Zhang L et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3233-3239.
18. Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ, et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;65:725-732.
19. 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;10:581-593.
20. Hiesmayr M. Nutrition risk assessment in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(2):174-180.
21. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013; 310: 1591-1600.
22. Reid CL, Campbell IT, Little RA. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr* 2004; 23: 273–280.
23. Gruther W, Benesch T, Zorn C et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008; 40: 185–189.
24. Segers J, Hermans G, Charususin N et al. Assessment of quadriceps muscle mass with ultrasound in critically ill patients: intra- and inter-observer agreement and sensitivity. *Intensive Care Med* 2015; 41: 562-563.
25. Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care* 2015; 30: 1151.e9-1151.e14.
26. Sabatino A, Regolisti G, Bozzoli L et al. Reliability of bedside ultrasound for measurement of quadriceps muscle thickness in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Nutr*. 2017; 36: 1710-1715.
27. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37

(suppl.1):S89-S94.

28. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, et al, Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:571-578.
29. Finney JSJ, Zekveld CZ, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.
30. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
31. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354:449-61.
32. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy and In-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Parent Ent Nutr* 2006;30:164-172.
33. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU. A systematic review and metanalysis. *Chest* 2010; 137:544-551.
34. Leverve X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Int Care Med* 2003;29:511-514.
35. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33:1624-1633.
36. Rao AK, Chouan V, Chen X et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes* 1999; 48:1156-1161.
37. Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *J Parent Ent Nutr* 2006; 30:254-258.
38. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C et al. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 2005; 28:2367-2371.
39. Lin LY, Lin HC, Lee PC, Ma WY, Lin HD. Hyperglycemia correlates with outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Med Sci* 2007; 333:261-265
40. 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:F259-264.
41. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K Jr, Hedland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney Int* 2007;72:1113-1121.
42. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al., Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004;65:1357-1365.
43. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, et al., NADPH Oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:255-263.
44. Franz M, Horl WH. Protein catabolism in acute renal failure. *Min Electr Metab* 1997; 23:189-193.
45. Salusky IB, Flugel-Link RM, Jones MR, Kopple JD. Effect of acute uremia on protein degradation and amino acid release in the rat hemicorpus. *Kidney Int Suppl*. 1983 Dec;16:S43-47.
46. Flugel-Link RM, Saluski IB, Jones MR, Kopple JD. Protein and aminoacid metabolism in posterior hemicorpus of acutely uremic rats. *Am J Physiol* 1983; 244: E615- E623.

47. Lacy WW. Effect of acute uremia on amino acid uptake and urea production by perfused rat liver. *Am J Physiol* 1969;216:1300-1305.
48. Schaefer RM, Schaefer L, Horl WH. Mechanism for protein catabolism in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; suppl 3: 44-47.
49. Price SR, Reaich D, Marinovic AC, et al., Mechanisms contributing to muscle- wasting in acute uremia: activation of amino acid catabolism. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:439-943.
50. Schouw Nielsen S, Grofte T, Gronbaek H, Tygstrup N, Vilstrup H. Opposite effects on regulation of urea synthesis by early and late uremia in rats. *Clin Nutr* 2007; 26:245-251.
51. Druml W, Fischer M, Liebisch B, Lenza K, Roth E. Elimination of aminoacids in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:418-423.
52. Druml W, Fischer M, Sertl S, Schneeweiss B, Lenz K, Widhalm K. Fat elimination in acute renal failure: long chain versus medium-chain trygliceride. *Am J Clin Nutr* 1992; 5:468-472.
53. Druml W., Zechner R, Magomestschnigg D et al., Post-heparin lypolytic activity in acute renal failure. *Clin Nephrol* 1985;23: 289-293.
54. Leverve X, Barnoud D,. Stress metabolism and nutritional support in acute renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1998; 66; S62-S66.
55. Marin A, Hardy G. Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2001; 4:219-235.
56. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990;52:596-601.
57. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al., ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25:210-212.
58. Raurich JM, Ibanez J, Marse P, Riera M, Homar X. Resting energy expenditure durino mechanical ventilation and its relationship with the type of lesion. *J Parent Ent Nutr* 2007; 31:58-62.
59. Toigo G, Aparicio M, Attman PO et al. Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency. *Clin Nutr* 2000; 19:281-291.
60. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Labrousse J, Fagon JY. Assessment of resting energy expenditure in mechanically ventilated patients. *Am J Clin Nutr* 2003;78:241-249.
61. Oshima T, Berger M, De Waele E et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr* 2017; 36: 651-662.
62. Robinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care. *Crit Care Med* 2004; 32: 350-357.
63. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*. 2005; 24: 502-509.
64. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 2006; 25: 37-44.
65. Petros S, Engelmann L. Enteral nutrition delivery and energy expenditure in medical intensive care patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 51-59.
66. Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level of

Replacement Therapy (RENAL) study trial. Crit Care 2014; 18: R45.

67. Sabatino A, Theilla M, Hellerman M et al. Energy and protein in critically ill patients with AKI: A prospective, multicentre, observational study using indirect calorimetry and protein catabolic rate. *Nutrients*. 2017; 9(8).
68. Cooney RN, Frankenfield DC. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 174-177.
69. Wichansawakun S, Meddings L, Alberda C, Robbins S, Gramlich L. Energy requirements and the use of predictive equations versus indirect calorimetry in critically ill patients. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 207-210.
70. De Góes CR, Berbel-Bufarah MN, Sanches AC, Xavier PS, Balbi AL, Ponce D. Poor agreement between predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill acute kidney injury patients. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(4):276-84.
71. 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;3:1516-1521.
72. 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;32:444-453.
73. 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;39:556-570.
74. Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:56-62.
75. Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002;25:261-268.
76. 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;19:909-916.
77. 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;19:733-740.
78. Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*. 2008; 28:600-613.
79. Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:56-62.
80. 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;20:1976-1980.

81. Brown RO, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010; 34: 366-377.
82. 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; 27:220-223.
83. 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;80:410-416.
84. Metnitz GH, Fischer M, Bartens C, Steltzer H, Lang T, Druml W. Impact of acute renal failure on antioxidant status in multiple organ failure. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44:236-240.
85. Nakamura AT, Btaiche IF, Pasko DA, Jain JC, Mueller BA. In vitro clearance of trace elements via continuous venovenous hemofiltration. J Ren Nutr 2004 ; 14 :214- 219.
86. 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.
87. 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. Int Care Med 1999;25:594-598.
88. Freund H, Atamian S, Fischer JE. Comparative study of parenteral nutrition in renal failure using essential and nonessential amino acid containing solutions. Surg Gynecol Obstet 1980;151:652-656.
89. Feinstein EI, Blumenkrantz M, Healy M, et al. Clinical and metabolic responses to parenteral nutrition in acute renal failure. Medicine 1981;60:124-137.
90. Mirtallo JM, Schneider PJ, Mavko K, Ruberg RL, Fabri PJ. A comparison of essential and general amino acid infusions in the nutritional support of patients with compromised renal function. JPEN 1982;6:109-113.
91. Feinstein EI, Kopple JD, Silberman H, Massry SG. Total parenteral nutrition with high or low nitrogen intakes in patients with acute renal failure. Kidney Int Suppl 1983;16:S319-23.
92. Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. Wien Klin Wochenschr 2007;119:218- 222.
93. Winchester JF, Chapman B. Effect of dietary constituents on renal function. Kidney Int 1989;36:S68-72.
94. Ando A, Kawata T, Hara Y, Yeagashi M, Arai Y, Sugino N. Effects of dietary protein intake on renal failure in humans. Kidney Int 1989;36:S64-67.
95. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982;308:652-59.
96. Rodriguez-Iturbe E, Herrera J, Garcia R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal post acute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. Lancet 1985; ii: 461-464.
97. Badalamenti S, Gines P, Arroyo V, et al. Effects of intravenous amino acid infusion and

- dietary proteins on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:379-386
98. Mouser JF, Hak EB, Kuhl DA, Dickerson RN, Gaber LW, Hak LJ. Recovery from ischemic acute renal failure is improved with enteral compared with parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997;25:1748-1754.
 99. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001;59:1510-1519.
 100. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65:999-1008.
 101. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate? *Crit Care*. 2011;15:202-12.
 102. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, et al, Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Crit Care*. 2012;16:R111-R120.
 103. Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, et al, Quantification of systemic delivery of substrates for intermediate metabolism during citrate anticoagulation of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2012; 33:80-87.
 104. Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al, Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration – a comparison between 2 citrate modalities and unfractionated heparin. *J Crit Care*, in press.
 105. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al, Hypophosphatemia and phosphate supplementation during continuous renal replacement therapy in children. *Kidney Int* 2009; 75:312-316.
 106. Jones JA. Hypophosphatemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998; 53:895-902.
 107. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, Rampulla C, Montagna T, Borghetti A. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*.1994; 105:1392-13.
 108. Demirjian S, Teo BW, Guzman JA, et al, Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3508-3514.
 109. Troyanov S, Geadah D, Ghannoum M, Cardinal J, Leblanc M. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1662-1665.
 110. Broman M, Carlsson O, Friberg H, et al, Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:39-45.
 111. Santiago MJ, López-Herce J, Muñoz R, et al, Stability of continuous renal replacement therapy solutions after phosphate addition: an experimental study. *Ther Apher Dial* 2011;15:75-80.
 112. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L et al., Regional citrate anticoagulation in CVVH: a new protocol combining citrate solution with a phosphate-containing replacement fluid. *Hemodial*

Int 2013; 17:313.