

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

**Ciclo XXIX**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/14**

**Funzione renale in pazienti in nutrizione parenterale domiciliare per  
insufficienza intestinale cronica benigna: uno studio prospettico**

**Presentata da: Dr.ssa Federica Agostini**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Gaetano Domenico Gargiulo**

**Relatore**

**Prof. Gaetano La Manna**

**Co- Relatore**

**Prof. Loris Pironi**

**Esame finale anno 2017**

## INDICE DEGLI ARGOMENTI

INTRODUZIONE	pag. 4
• Insufficienza Intestinale Cronica Benigna	pag. 4
1. Definizione	pag. 4
2. Classificazione	pag. 6
2.1 Classificazione funzionale	pag. 6
2.2 Classificazione patofisiologica	pag. 10
2.3 Classificazione clinica	pag. 18
3. Terapia	pag. 19
• Insufficienza renale	pag. 22
SCOPO DELLO STUDIO	pag. 24
MATERIALI E METODI	pag. 25
• Metodi	pag. 25
- Parametri valutati	pag. 25
- Valutazione della funzione renale	pag. 26
• Analisi statistica	pag. 28
RISULTATI	pag. 29
DISCUSSIONE	pag. 34

CONCLUSIONI

pag. 36

BIBLIOGRAFIA

pag. 37

## INTRODUZIONE

Il trattamento primario dell'insufficienza intestinale cronica benigna (IICB) è la nutrizione parenterale domiciliare (NPD). La durata della terapia può essere di mesi, anni o tutta la vita del paziente. Possono svilupparsi complicanze sia metaboliche che a carico di organi, dovute alla NPD e/o alla IICB.

A livello renale, possono svilupparsi insufficienza renale cronica e formazione di calcoli renali. Questa rappresenta una sfida per il clinico visto che il peggioramento della funzione renale rende più difficoltosa la gestione della NPD e peggiora la qualità di vita del paziente.<sup>1</sup>

### **Insufficienza intestinale**

#### **1. Definizione**

L'insufficienza intestinale è definita come “la riduzione delle funzioni intestinali al di sotto del minimo necessario per l'assorbimento di macronutrienti e/o acqua ed elettroliti tale per cui si rende necessaria la supplementazione endovenosa per mantenere lo stato di salute e/o la crescita del soggetto<sup>1</sup>”.

La riduzione della capacità assorbente dell'intestino che non richiede una supplementazione endovenosa per mantenere lo stato di salute è definita come “deficit della funzione intestinale”<sup>1</sup>.

L'insufficienza intestinale può essere la conseguenza di patologie congenite o acquisite che interessano primariamente l'apparato digerente oppure di patologie sistemiche, con interessamento secondario dell'apparato digerente. La natura di tali patologie può essere benigna o maligna. Tutte le fasce di età possono essere interessate<sup>2,3</sup>; l'esordio della insufficienza intestinale può essere acuto oppure può essere il risultato della lenta evoluzione di una patologia cronica. La risoluzione, con pieno recupero dell'autonomia intestinale, può essere spontanea e avvenire in breve tempo. Altrimenti la insufficienza intestinale può persistere come condizione a lungo termine. In quest'ultimo caso si parla di “insufficienza intestinale cronica” (IIC). Qualora la IIC si dimostri essere irreversibile (a fronte di programmi terapeutici e riabilitativi mirati a ripristinare la funzionalità intestinale<sup>3</sup>) i pazienti sono destinati ad avere bisogno per tutta la durata della loro vita di un programma di nutrizione parenterale domiciliare (NPD) o devono sottoporsi a trapianto di intestino (ITx)<sup>4</sup>.

Esulano dalla definizione di insufficienza intestinale: i pazienti con ridotta assunzione di cibo e funzione intestinale normale (anoressia nervosa, ipofagia secondaria ad altre patologie); soggetti con alterata funzione intestinale ma assorbimento intestinale conservato (pazienti neurologici o

oncologici con deficit della deglutizione o disfagia); soggetti trattati con nutrizione enterale; pazienti in cui si effettua una nutrizione parenterale per il rifiuto del soggetto di sottoporsi a metodiche di nutrizione enterale altrimenti efficaci; soggetti con ridotta funzione intestinale in cui lo stato di salute può essere mantenuto tramite supplementazione orale o nutrizione enterale o pazienti che richiedono solo la supplementazione di vitamine e micronutrienti<sup>1</sup>.

## **2. Classificazione**

L'insufficienza intestinale è stata classificata dal punto di vista funzionale, patofisiologico e clinico; la classificazione clinica riguarda solo la IIC.

### *2.1. Classificazione funzionale*

Sulla base della modalità di insorgenza, dello stato metabolico del paziente e dell'evoluzione attesa, vengono distinti tre tipi di insufficienza intestinale:

- **tipo I** : condizione a insorgenza acuta, di breve durata e, spesso, a risoluzione spontanea.

É una condizione che si stima possa riguardare circa il 15% dei pazienti dopo chirurgia addominale e che compare in associazione a patologie severe come ad esempio traumi cranici, polmoniti e pancreatiti acute. Solitamente la situazione torna spontaneamente alla normalità entro pochi giorni; la durata

della condizione di insufficienza intestinale può venire ulteriormente ridotta grazie a interventi quali: la mobilitazione precoce del paziente e il precoce ripristino dell'alimentazione per via orale<sup>5</sup>. In attesa che avvenga il pieno recupero dell'autonomia intestinale può rendersi necessaria una supplementazione parenterale a breve termine di acqua e nutrienti.

- **Tipo II** : condizione acuta che si prolunga nel tempo; sono pazienti instabili dal punto di vista metabolico, richiede un complesso approccio multidisciplinare ed una supplementazione endovenosa per settimane o mesi.

Questa condizione si presenta più raramente ed è rappresentata dalla cosiddetta catastrofe intra-addominale (come la peritonite dovuta a lesioni dell'intestino). Sono spesso contemporaneamente presenti un'insufficienza renale acuta e altre gravi complicanze di tipo settico, metabolico e nutrizionale. Può comparire in soggetti precedentemente sani, in seguito a trauma addominale, volvolo o ischemia mesenterica che richiedano resezioni intestinali massive o come complicanza di interventi di chirurgia addominale (deiscenza di anastomosi, fistole). Meno frequentemente può insorgere come complicanza di un'insufficienza intestinale cronica di tipo III, rappresentando una condizione di "acuto in cronico".

L'insufficienza intestinale di tipo II richiede una assistenza nutrizionale parenterale che si prolunga per periodi di settimane o mesi. Questi pazienti vanno gestiti, almeno inizialmente, in reparti di terapia intensiva e affidati alle cure di team multidisciplinari. La mortalità intraospedaliera varia tra il 9% e il 13% ed è dovuta principalmente a episodi di sepsi, alla cui insorgenza possono contribuire anche i cateteri venosi utilizzati per la nutrizione parenterale.

Utilizzando come criterio la necessità di ricorrere alla nutrizione parenterale totale per periodi di tempo superiori ai 28 giorni, è stato stimato che l'insufficienza intestinale di tipo II ha un'incidenza annuale di 9 pazienti per milione di abitanti<sup>6</sup>; l'esito, nel 40% dei casi, è una completa riabilitazione intestinale, nel 50% dei casi determina un'insufficienza intestinale cronica di tipo III con necessità di ricorrere a una nutrizione parenterale domiciliare di lunga durata.

- **Tipo III** : è una condizione cronica, in un paziente metabolicamente stabile, che necessita di una NPD a lungo termine.

Può essere l'evoluzione di un'insufficienza intestinale acuta di tipo II; essere dovuta a gravi e progressive patologie benigne, sistemiche o limitate all'apparato gastroenterico, che finiscono per richiedere ampie resezioni intestinali (tra cui: morbo di Crohn, poliposi familiare, enterite da radiazioni,

pseudo-ostruzione cronica intestinale, linfangectasia intestinale, sclerosi sistemica...); essere secondaria a patologie congenite dell'intestino (atresia intestinale, gastroschisi, malattia da inclusioni dei microvilli, displasia epiteliale intestinale); oppure rappresentare l'ultimo stadio di neoplasie intra-addominali o pelviche<sup>4,5</sup>.

Anche questo tipo di insufficienza intestinale può essere reversibile: specie se l'insufficienza intestinale è dovuta a patologie di natura benigna, in una quota di pazienti che va dal 20% al 50%, a seconda della patologia responsabile dell'insufficienza intestinale, si può giungere allo svezzamento dalla NPD dopo 1-2 anni dall'inizio della stessa<sup>4</sup>.

Si è anche visto che i pazienti con insufficienza intestinale cronica dovuta a patologie benigne (IICB) hanno un'alta probabilità di sopravvivenza a lungo termine con la NPD (dell' 80% per gli adulti e del 90% per i bambini a 5 anni dall'inizio della terapia<sup>5</sup>) e che circa i due terzi di essi vanno incontro a una piena riabilitazione sociale e lavorativa e ad una vita familiare soddisfacente<sup>7-9</sup>.

D'altra parte però l'IICB non è scevra dall'aver complicanze potenzialmente mortali e, la condizione stessa, può risultare altamente disabilitante per il paziente e determinare una riduzione della qualità di vita<sup>4,10</sup>.

Alla luce dei dati sulla sicurezza e sull'efficacia, la NPD rimane il trattamento di prima scelta per l'IICB, mentre il trapianto di intestino risulta riservato a quei pazienti che siano in pericolo di vita, o per le complicanze della stessa NPD, o a causa della sottostante patologia gastrointestinale<sup>4</sup>.

Rimane controverso il trattamento con NPD per i casi di insufficienza intestinale dovuta a neoplasie maligne in stadio avanzato<sup>11,12</sup>: al momento non si raccomanda di iniziare la NPD se il paziente ha un'aspettativa di vita inferiore a 2-3 mesi<sup>13</sup>.

## *2.2. Classificazione patofisiologica*

Utilizzando un criterio di tipo “patofisiologico” (che valuta i meccanismi che, da soli, o in associazione, sono alla base dell'insufficienza intestinale) sono state identificate 5 condizioni (tabella 1):

- intestino corto
- fistole intestinali
- dismotilità intestinale
- ostruzione meccanica
- lesioni estese della mucosa dell'intestino tenue

L'**intestino corto** può essere il risultato di resezioni chirurgiche estese o di patologie congenite del piccolo intestino.

Negli adulti la lunghezza normale dell'intestino tenue varia tra 275 e 850 cm<sup>15,16,17</sup>; se la porzione residua di intestino tenue in continuità (la lunghezza totale del tenue può anche essere normale ma non vengono prese in considerazione le porzioni bypassate) è inferiore a 200 cm si parla di sindrome da intestino corto<sup>15,16</sup>.

La sindrome da intestino corto può venire classificata in tre sottotipi a seconda del tipo di resezione chirurgica effettuata<sup>18</sup>: (1) resezione di un tratto dell'intestino tenue con anastomosi nel contesto dello stesso intestino tenue e colon in continuità; solitamente un tratto dell'ileo è conservato.

	Adults (n. 688)	Children (n. 166)
<b>Short bowel syndrome (No. %)</b>	<b>514 (74.7%)</b>	<b>87 (52.4%)</b>
• Mesenteric ischemia	35.8%	
• Crohn's disease	29.0%	
• Radiation enteritis	9.7%	
• Surgical complications	7.8%	
• Familial polyposis	4.1%	
• Volvulus	2.3%	25.3%
• Intestinal malformation		48.3%
• Necrotizing enterocolitis		14.9%
• Others	13.6%	11.5%
<b>Motility disorder</b>	<b>124 (18.0%)</b>	<b>38 (22.9%)</b>
• CIPO primary	56.4%	71.0%
• Radiation enteritis	16.1%	
• Scleroderma	5.6%	
• Hirschprung's disease	1.6%	15.7%
• Others	20.1%	13.1%
<b>Extensive parenchymal disease</b>	<b>35 (5.1%)</b>	<b>41 (24.7%)</b>
• Coeliac	17.1%	
• Immunodeficiency	14.3%	7.3%
• Crohn's disease	14.3%	9.8%
• Lymphangectasia	11.4%	12.2%
• Radiation enteritis	9.0%	
• Tufting enteropathy	5.7%	24.4%
• Autoimmune enteropathy	5.7%	7.3%
• Intractable diarrhea	2.9%	17.2%
• Microvillus atrophy		9.8%
• Others	20.0%	12.2%
<b>Intestinal fistulas</b>	<b>15 (2.2%)</b>	<b>0</b>
• Surgical complication	60.0%	
• Crohn's disease	26.6%	
• Others	13.3%	

**Tabella 1** : patologie sistemiche o gastrointestinali che possono essere alla base dei meccanismi fisiopatologici causa di insufficienza intestinale. Tratta da: Pironi L, et al., ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults, Clinical Nutrition (2014).

(2) Resezione dell'intestino tenue associata a resezione parziale del colon e risultante in un'anastomosi enterocolica; si ha perdita della valvola ileociecale. (3) Resezione dell'intestino tenue risultante in una digiunostomia terminale. Il tipo 1 si dimostra essere quello meglio tollerato dal paziente e con il miglior potenziale adattativo; mentre il tipo 3 risulta essere il più

complesso nella gestione per via della massiccia perdita di fluidi attraverso la stomia<sup>14</sup>.

Si è visto che la sindrome da intestino corto è la prima causa di insufficienza intestinale cronica di tipo III e che è riscontrabile nel 75% degli adulti e nel 50% dei bambini sottoposti a NPD in Europa<sup>7</sup>.

Il meccanismo patogenetico alla base della sindrome da intestino corto è la riduzione della superficie assorbente del tenue. La probabilità di sviluppare una insufficienza intestinale cronica dovuta a questa sindrome dipende, oltre che dalla lunghezza dell'intestino residuo in transito (Tabella 2), anche da fattori concomitanti quali: anatomia, integrità, funzionalità e capacità di adattamento dell'intestino e dalle condizioni cliniche del paziente<sup>13,15,16</sup>.

Tipo di anastomosi	Lunghezza minima dell'intestino tenue residuo
Digiunoileale con colon in transito	<35 cm
Digiunocolica o ileocolica	<60 cm
Digiunostomia terminale	<115 cm

**Tabella 2:** pazienti ad elevato rischio di sviluppo di insufficienza intestinale a causa della ridotta lunghezza dell'intestino tenue in continuità residuo.

Adattata da: Donohoe C, Reynolds J. Short bowel syndrome, *The Surgeon* (2010) 8, 270e279.

L'adattamento post resezione è un processo spontaneo volto a far sì che l'intestino funzionante residuo aumenti la sua capacità di assorbire nutrienti per unità di lunghezza<sup>13,15</sup>; questo accade sia aumentando l'area di assorbimento (adattamento strutturale), sia rallentando il transito intestinale (adattamento funzionale). Il processo è stimolato dalla presenza di nutrienti nel lume dell'intestino, dalla presenza di secrezioni biliari e pancreatiche e dalla presenza di ormoni prodotti dall'ileo e dal colon; e, solitamente, si sviluppa entro 1-2 anni dal momento della resezione. Possono tuttavia esistere fattori che limitano il processo di adattamento<sup>13,15,16</sup>. Si è visto che, in presenza di una digiunostomia terminale, l'adattamento post resezionale è limitato o del tutto assente. Altri meccanismi che possono contribuire all'insorgenza di insufficienza intestinale nei pazienti con sindrome da intestino corto sono: l'eccessiva perdita di fluidi e elettroliti in presenza di una digiunostomia terminale, la riduzione dell'assunzione orale di nutrienti dovuta o al tentativo di ridurre le perdite intestinali o all'associazione con ipofagia, il mancato sviluppo del meccanismo di iperfagia compensatoria post resezionale<sup>14,17</sup>.

Le **fistole intestinali** sono anomale comunicazioni che si vengono a formare tra due tratti di intestino, tra intestino e altri organi o tra anse intestinali e cute<sup>18-20</sup>; particolarmente significative per quanto riguarda

l'insufficienza intestinale sono le fistole enterocutanee. In questo tipo di fistole il contenuto enterico viene perso prematuramente, finendo così per bypassare ampie aree di superficie assorbente e andando a simulare un intestino corto<sup>18-22</sup>.

Altri meccanismi che possono contribuire allo sviluppo di insufficienza intestinale dovuta alla presenza di fistole sono: la comparsa di disturbi della motilità intestinale, gli squilibri metabolici dovuti alla sepsi sistemica o allo stato di infiammazione intraddominale, l'eccessiva perdita di fluidi ed elettroliti, l'interruzione del circolo enteroepatico degli acidi biliari e la riduzione o sospensione dell'alimentazione orale o enterale, finalizzata a ridurre la fuoriuscita di materiale dalla fistola, nel tentativo di favorirne la chiusura spontanea<sup>1</sup>.

Negli adulti, le fistole enterocutanee sono le principali responsabili dei casi di insufficienza intestinale: insorgono acutamente, si associano alla formazione di ascessi intra-addominali ed alla presenza di sepsi sistemica, squilibri metabolici e notevoli perdite di acqua ed elettroliti dal tramite fistoloso. La nutrizione parenterale svolge un ruolo fondamentale nelle prime fasi di trattamento di questi pazienti, che sono spesso caratterizzate da instabilità metabolica<sup>1</sup>; una volta raggiunta una condizione di stabilità si può svezzare il soggetto dalla nutrizione parenterale totale passando alla nutrizione tramite fistuloclisi<sup>23</sup> o *refeeding enteroclisi*<sup>24</sup>: in questo caso si passa da uno stato di insufficienza intestinale ad uno stato di deficit intestinale.

Con il termine **dismotilità intestinale** si indica la presenza di un disturbo della propulsione del contenuto intestinale in assenza di lesioni occludenti, può essere una condizione loco-regionale, che interessa un singolo segmento del tubo digerente (acalasia, paresi gastrica, morbo di Hirschprung), oppure può coinvolgere contemporaneamente più tratti intestinali, specie dell'intestino tenue.

La dismotilità intestinale acuta rappresenta la prima causa di insufficienza intestinale di tipo I e si presenta in seguito a interventi chirurgici ed a severe condizioni sistemiche acute, è anche una causa frequente di insufficienza intestinale di tipo II legata alla riduzione della motilità intestinale, che consegue a stati infiammatori dell'apparato gastroenterico o a stati infiammatori sistemici<sup>1</sup>.

La dismotilità intestinale cronica è detta anche pseudo ostruzione intestinale e rende conto di circa il 20% degli adulti e dei bambini sottoposti a NPD<sup>23-27</sup>. Può presentarsi in forme congenite (che possono essere familiari o sporadiche) o acquisite (Tabella 1); alla base delle forme acquisite possono essere identificate diverse cause (infezioni, disturbi autoimmuni, disordini mitocondriali, effetti avversi di farmaci) ma, più spesso, l'eziologia rimane sconosciuta. Qualunque ne sia l'origine, le forme croniche di dismotilità possono essere divise in tre gruppi sulla base delle loro caratteristiche istologiche: neuropatie (coinvolgono il sistema nervoso enterico o il sistema nervoso autonomo simpatico o parasimpatico), miopatie (coinvolgono il

muscolo liscio), mesenchimopatie (coinvolgono le cellule interstiziale di Cajal). Alcuni pazienti possono, inoltre, presentare patologie concomitanti<sup>25-27</sup>.

Il meccanismo alla base dell'insorgenza di insufficienza intestinale nei pazienti con dismotilità, è da ricercare primariamente nella comparsa di intolleranza alla nutrizione orale o enterale, nonostante la superficie assorbente sia intatta, altri meccanismi che possono contribuire sono: il malassorbimento di nutrienti dovuto all'eccessiva crescita batterica ed anche l'eventuale perdita di liquidi qualora vengano effettuati interventi chirurgici per ridurre la sintomatologia legata alla dismotilità.

**L'ostruzione meccanica** del lume intestinale è dovuta alla presenza di anomalie strutturali dell'intestino che possono essere intraluminali, intraparietali o estrinseche e che possono essere dovute alla presenza di lesioni di natura benigna o maligna (tabella 1). Può essere una condizione acuta che causa un'insufficienza intestinale di tipo I che si risolve in pochi giorni spontaneamente o dopo intervento chirurgico, oppure può prolungarsi nel tempo e causare un'insufficienza intestinale di tipo II o III, in pazienti che presentano numerose aderenze ed in soggetti con carcinosi peritoneale.

Il meccanismo alla base dell'insorgenza dell'insufficienza intestinale è da ricercare nella riduzione dell'introduzione di nutrienti attraverso l'alimentazione orale o enterale; altri fattori che possono contribuire sono la

secrezione di acqua ed elettroliti nel segmento occluso, e la perdita di liquidi attraverso il vomito o l'aspirazione tramite SNG<sup>1</sup>.

Per **lesioni estese della mucosa dell'intestino tenue** si intendono tutta una serie di disturbi in cui la superficie assorbente del piccolo intestino, benché intatta, risulta essere inefficiente<sup>2,4,28</sup>(Tabella 1). Rappresenta la causa sottostante un'insufficienza intestinale di tipo III nel 25% dei bambini e nel 5% degli adulti sottoposti a NPD a lungo termine. Il meccanismo fisiopatologico è rappresentato dalla riduzione dell'assorbimento e/o dalla perdita di nutrienti attraverso la mucosa intestinale, occasionalmente può contribuire anche l'aumentata secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale.

### *2.3. Classificazione clinica dell'insufficienza intestinale cronica*

La classificazione clinica è stata sviluppata per ottenere una oggettiva classificazione dei pazienti colpiti da insufficienza intestinale cronica.

Sulla base del quantitativo di calorie e del volume della supplementazione venosa l'IIC è stata classificata in 16 sottotipi (Tabella 3).

Supplementazione calorica <sup>a</sup> (kcal/kg peso corporeo)	Volume della supplementazione intravenosa <sup>b</sup> (ml)			
	<1000	1001-2000	2001-3000	>3000
0 (A)	A1	A2	A3	A4
1-10 (B)	B1	B2	B3	B4
11-20 (C)	C1	C2	C3	C4
>20 (D)	D1	D2	D3	D4

a Calcolato come media giornaliera del totale delle calorie infuse in una settimana = (energia giornaliera x numero di infusioni alla settimana)/7

b Calcolato come media giornaliera del volume totale infuso in una settimana = (volume giornaliero x numero di infusioni settimanali)/7

**Tabella 3:** adattata da Pironi L, et al., ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults, Clinical Nutrition (2015)

### 3. Terapia

I pazienti affetti da insufficienza intestinale cronica irreversibile necessitano del trattamento con NPD, che è destinato a durare per tutta la vita, o si devono sottoporre a trapianto di intestino<sup>29</sup>.

Al momento, la nutrizione parenterale domiciliare, è la terapia di scelta per questi pazienti e, la necessità di ricorrere al trapianto di intestino, viene valutata in quei soggetti in cui si verifica:

(1) fallimento della NPD

- insufficienza epatica imminente (bilirubina totale > 3-6 mg/dl, trombocitopenia progressiva e splenomegalia progressiva) o conclamata (ipertensione portale, epatosplenomegalia, fibrosi epatica o cirrosi) dovuta a epatopatia correlata alla nutrizione parenterale (IFALD, dall'inglese)
- Trombosi venosa CVC-relata di due o più vene centrali (giugulare interna, succlavia o femorale) o della esteso VCS/VCI (vena cava superiore/vena cava inferiore).
- Frequenti episodi di sepsi a carico della linea centrale
- Frequenti episodi di grave disidratazione con rischio di insufficienza renale, che insorgano nonostante la supplementazione endovenosa di liquidi con la NPD sia ben condotta.

(2) rischio di decesso legato alla patologia di base (desmoidi intraddominali invasivi, disordini congeniti della mucosa intestinale, SBS da intestini ultracorti: gastrostomia, duodenostomia, intestino residuo <10 cm nei bambini e < 20 cm negli adulti);

(3) insufficienza intestinale a elevata morbilità o bassa accettazione della NPD da parte del paziente<sup>30</sup>.

A questo proposito è stato osservato come solo i pazienti con insufficienza epatica dovuta a IFALD o con desmoidi intra-addominali invasivi abbiano un aumento del rischio di decesso in corso di NPD che risulti essere statisticamente significativo (RR 3,2 e 7,1 rispettivamente).

Anche nei casi in cui ci siano multiple TVP CVC-relate, è stato osservato un aumento del rischio di decesso, che però non è risultato essere statisticamente significativo (RR, 2.08,  $p = 0.058$ ); mentre nessuna delle altre indicazioni ha mostrato un rischio di decesso in corso di NPD significativo dal punto di vista statistico.

Le linee guida della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)<sup>30</sup> raccomandano di indirizzare rapidamente verso il trapianto di intestino, solo i pazienti con insufficienza epatica conclamata o imminente secondaria a IFALD e i soggetti con desmoidi invasivi: in questi casi il trapianto di intestino rappresenta una terapia salvavita.

Nel caso di quei soggetti che sviluppino TVP CVC-relate di due o più vene centrali (giugulare interna, succlavia o femorale) o della VCS/VCI, le linee guida raccomandano di valutare caso per caso l'effettiva necessità del paziente di ricorrere al trapianto.

Negli altri casi il trapianto non ha indicazioni come salvavita ma i pazienti possono comunque venire messi in lista per un ITx che abbia scopo

riabilitativo: questo può avvenire solo dopo un'accurata valutazione individuale e in pazienti debitamente informati.

## **Insufficienza renale**

Le conoscenze riguardanti i possibili meccanismi alla base della comparsa delle complicazioni renali gravi e della loro progressione, è scarsa. Uno studio retrospettivo che ha valutato le variazioni del eGFR in 33 pazienti in NPD di lunga durata<sup>31</sup> ha evidenziato che la funzionalità renale si riduceva del  $3.5\% \pm 6.3\%$  all'anno, e gli autori hanno concluso dicendo che questo è più di quello che ci si può aspettare dal solo invecchiamento. La funzione renale è stata esaminata in un altro studio che riguardava 16 pazienti con SBS<sup>32</sup> di cui 50% ha presentato una riduzione della funzione renale, anche in questo studio è stato evidenziato come l'escrezione di elettroliti sia influenzata dalla terapia infusioneale, ma non chiarisce il meccanismo alla base dell'insufficienza renale. In un altro studio Lauverjat et al hanno trovato un legame con lo stato di idratazione<sup>33</sup>.

I dati disponibili in letteratura sull'argomento sono scarsi, a volte contrastanti e di vecchia data. Il ripetersi di frequenti episodi di disidratazione severa con conseguente insufficienza renale dapprima prerenale, poi renale cronica (IRC), nonostante una NPD ottimizzata, è stato inserito, nel 2001, tra le indicazioni al trapianto di intestino (ITx) per IICB. Tuttavia, il ITx è il trapianto

d'organo solido a maggior rischio di sviluppare una insufficienza renale post-trapianto.

L'unico studio recente sull'insufficienza renale e la IICB è retrospettivo e riguardava anche pazienti trattati con ITx<sup>34</sup>. Il declino del eGFR è stato significativamente più elevato nel gruppo trattato con ITx rispetto a quello trattato con NPD. IRC è stata definita una riduzione del eGFR al di sotto di 60 mL/min, questo studio ha riportato un declino della funzione renale del 2.8% e la probabilità di mantenere una normale funzione renale a 5 anni dell'84%. Nel gruppo dei pazienti trattati con ITx il declino della funzione renale è stato significativamente maggiore e pari al 14.5% annuale, e la probabilità di mantenere una normale funzione renale a 5 anni del 44%<sup>34</sup>.

L'opinione degli esperti pubblicata tramite reviews è che la causa alla base del peggioramento della funzione renale in pazienti con IICB sia da attribuirsi alla cronica disidratazione, talvolta causata da elevate perdite dalla stomia<sup>33</sup>,<sup>15</sup>. Un altro meccanismo alla base del peggioramento della funzione renale sembra essere il ripetersi di infezioni del catetere venoso centrale (Catheter related bloodstream infection o CRBSI), anche se non è stato dimostrato in modo chiaro. L'utilizzo di farmaci nefrotossici, che potrebbe essere alla base della frequente IRC negli ITx, potrebbe avere importanza.

E' stato anche ipotizzato che la NP potesse essere alla base del danno renale, ma questo non è mai stato supportato da evidenze.

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare con una osservazione prospettica, l'andamento della funzione renale e di analizzare i fattori di rischio per IRC in pazienti in NPD per IICB.

## MATERIALI E METODI

E' stato effettuato uno studio prospettico a 30 mesi realizzato utilizzando i dati clinici e laboratoristici ottenuti durante le visite programmate presso la Struttura Semplice Dipartimentale – Centro Regionale di Riferimento per l'Insufficienza Intestinale Cronica Benigna del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. I pazienti seguiti presso questo Centro hanno un programma annuale di visite di controllo.

Criteri di inclusione per lo studio sono stati: età  $\geq$  18aa, la presenza di IICB trattata con NPD, l'esecuzione di una visita di controllo presso la SSD - IICB tra Agosto e Dicembre 2011<sup>34</sup>.

Criteri di esclusione: presenza di neoplasie ed assunzione di farmaci sperimentali.

### **Metodi**

#### *- Parametri considerati*

Nello studio sono stati valutati: età, sesso, indice di massa corporea (BMI, Kg/m<sup>2</sup>), caratteristiche dell'insufficienza intestinale cronica (meccanismo patofisiologico e patologia primitiva), caratteristiche del programma di Nutrizione Parenterale Domiciliare (durata, frequenza settimanale, volume e

composizione della NP), albumina. Il volume infuso è stato calcolato come volume infuso per infusione (mL/infusione) e come volume infuso su base giornaliera considerando la settimana [(mL/infusione\*numero di infusioni per settimana/7); mL/infusione/settimana]. La quantità di aminoacidi è stata calcolata sia per infusione per peso del paziente (g/kg di peso/infusione) che quotidianamente su base settimanale[(g/peso (kg)\*numero di infusioni per settimana/7); g/peso(kg)/infusione/settimana].

Il numero di infezioni del catetere venoso centrale (CRBSI o Catheter related blood stream infection) è stato registrato in corso di follow up. La diagnosi è stata fatta in presenza di sintomi di una infezione sistemica (febbre in corso di infusione, brivido scuotente) con emocoltura positiva ottenuta dal catetere, dal sangue periferico o dalla punta del catetere dopo la rimozione dello stesso, in assenza di altre possibili fonti di infezione.

#### *- Valutazione della funzione renale*

Sono stati considerati i seguenti parametri:

- Il valore di creatinina sierica (sCr, mg/dL) è stato utilizzato per calcolare il valore del filtrato glomerulare( eGFR) in accordo con il Modification of Diet in Renal Disease Study equation ( $\text{mL} \cdot \text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  superficie corporea). La creatinina sierica (sCr) è stata analizzata con la reazione di Jaffe (Modular E170 analizzatore della Roche Diagnostic). Valore normale di creatinina è stato ritenuto fino a 1.2 mg/dL.

Una riduzione stabile del filtrato glomerulare al di sotto del valore di  $60 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$  è stato considerato diagnostico per insufficienza renale cronica<sup>35, 36</sup>

- la Cistatina C è una proteina a basso peso molecolare prodotta in modo costante da tutte le cellule nucleate la cui produzione non viene influenzata né dalla massa muscolare né dal sesso e nemmeno dall'età del soggetto. Viene liberamente filtrata dai glomeruli, non anche secreta dai tubuli renali come accade alla creatinina, poi riassorbita pressoché totalmente dal tubulo prossimale e catabolizzata completamente dall'epitelio tubulare. Questo fa sì che la concentrazione di cistatina sia determinata dal valore di filtrato glomerulare, il che la rende un ottimo marcatore dello stesso ed un marcatore migliore della creatinina per alcune patologie renali<sup>37</sup>.
- Rapporto Sodio/Potassio urinari (uNa/uK), ottenuto tramite raccolta delle urine delle 24 ore.
- Presenza di patologie urologiche e renali. La comparsa di patologie urologiche dopo l'inizio della NP fino al baseline è stata valutata in modo retrospettivo, mentre è stata prospettivamente registrata durante il follow up. Le patologie urologiche sono state suddivise in: calcoli renali, patologie ostruttive, infezioni del tratto urinario. Le patologie renali sono state registrate come acute o croniche (IRC).<sup>38,39</sup>

## Analisi statistica

L'analisi svolta ha utilizzato:

- Mediane, intervalli e percentuali
- Mann-Whitney  $U$  test e Kruscal Wallis test per valutare le differenze tra i gruppi
- $\chi^2$  test per confrontare le frequenze
- Spearman Rank Correlation per calcolare l'associazione tra le variabili analizzate
- Kaplan-Meier method per calcolare la probabilità di mantenere una normale funzione renale ( $eGFR > 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ) dopo l'inizio della NP. L'end point considerato è stato il tempo di comparsa dell' IRC. Nei pazienti che al baseline avevano una  $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ , la data in cui è comparsa la IRC ( $eGFR < 60$  permanente) è stata identificata analizzando retrospettivamente la documentazione clinica a partire dalla data dell'inizio della NPD.
- log-rank test è stato utilizzato per confrontare probabilità di mantenere una normale funzione renale dei gruppi analizzati.

$P$ -value  $< 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Per le analisi statistiche è stato utilizzato Statgraphics centurion XV statistical package 2008 (StatPoint, Inc, Warrenton, VA, USA).

## RISULTATI

Settantadue pazienti sono stati inclusi nello studio, di questi, 53 hanno terminato il follow-up a 30 mesi e sono stati quindi inclusi nell'analisi statistica. Dei 19 che non hanno terminato il follow-up: 11 sono deceduti nel corso del follow up, 4 non si sono presentati ai controlli successivi e 4 sono andati incontro a riabilitazione intestinale con conseguente sospensione della NPD.

In base al valore del eGFR al momento dell'inclusione nello studio (baseline) ed alla sua evoluzione durante i 30 mesi di follow-up, i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi:

- Gruppo A: pazienti con eGFR < 60 ml/min al baseline e durante tutto il follow up
- Gruppo B: pazienti con eGFR  $\geq$  60 ml/min al baseline e < 60 ml/min al termine del follow up
- Gruppo C pazienti con eGFR  $\geq$  60 ml/min al baseline e durante tutto il follow up

Le caratteristiche delle 3 coorti di pazienti al baseline sono illustrate nella Tabella 4.

<b>Baseline</b>	<b>Gruppo A</b> (eGFR<60 al Baseline)  Mediana (range)	<b>Gruppo B</b> (eGFR<60 durante FUP)  Mediana (range)	<b>Gruppo C</b> (eGFR≥60)  Mediana (range)	<b>P value</b>
Numero	12	6	35	
Sesso (M %)	42%	0%	57%	
Età (anni)	60 (44-83)	54 (37-73)	49 (19-70)	0.023
Età all'inizio della NPD (anni)	46 (34-70)	45 (36-73)	40 (23-53)	0.089
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.9 (10.9-24.0)	19.9 (18.6-24.0)	20.5 (12.7-31.6)	0.942
Albumina (mg/dL)	3.8 (2.8-4.4)	3.7 (2.8-3.9)	3.8 (2.9-4.7)	0.415
Cause di IICB (n/%):				
- SBS senza colon	5 (42%)	3 (50%)	9 (26%)	0.367
- SBS con colon	6 (50%)	3 (50%)	13 (37%)	0.073 (SBS senza colon vs altri)
- Disordine di motilità	1 (8%)	0	11 (31%)	
- Malattie della mucosa	0	0	2 (6%)	
Caratteristiche NPD				
- Durata (mesi)	108 (1.5-328)	19.5 (0.69-256)	83(0.85-339)	0.304
- Infusioni (n°/settimana)	6.5 (3-7)	4.0 (2-7)	7.0 (4-7)	0.259
- Volume (mL/infusione/settimana)	1325 (571- 3500)	1035 (427- 3000)	1950 (536- 5500)	0.205
- Proteine (g/peso/infusione)	0.86 (0-2.75)	1.24(0.58-1.40)	1.11 (0-2.09)	0.165
- Proteine (g/kg di peso/infusioni/ settimana)	0.77 (0-1.63)	0.69 0.25-1.24)	0.98 (0-1.71)	0.385
Funzione renale				
- eGFR (mL*min*1.73m <sup>2</sup> )	48 (37-59)	70 (64-171)	97 (61-151)	0.0001
- Cistatina C (mg/dL)	1.21 (0.91-2.03)	1.19 (0.91-2.03)	0.77 (0.40-1.55)	0.0001; B vs C

- uNa/uK	1.7 (1.0-3.0)	4.8 (4.3-7.1)	2.6 (1.6-3.4)	0.041; 0.076AvsB, 0.055BvsC
Patologie urologiche dal l'inizio della NPD(n° pz, %)				
- Calcoli renali	2 (17%)	1 (16%)	2 (6%)	0.1527
- Patologie ostruttive	1 (8%)	2 (33%)	1 (3%)	
- Infezioni del tratto urinario	1 (8%)	0	2 (6%)	

**Tabella 4.** Caratteristiche delle diverse coorti di pazienti registrate al Baseline

I gruppi differiscono in modo significativo per l'età (i più giovani appartengono al Gruppo C) ed ovviamente per la funzionalità renale (eGFR, cistatina sierica, rapporto sodio/potassio urinario), mentre non vi sono altre differenze al baseline.

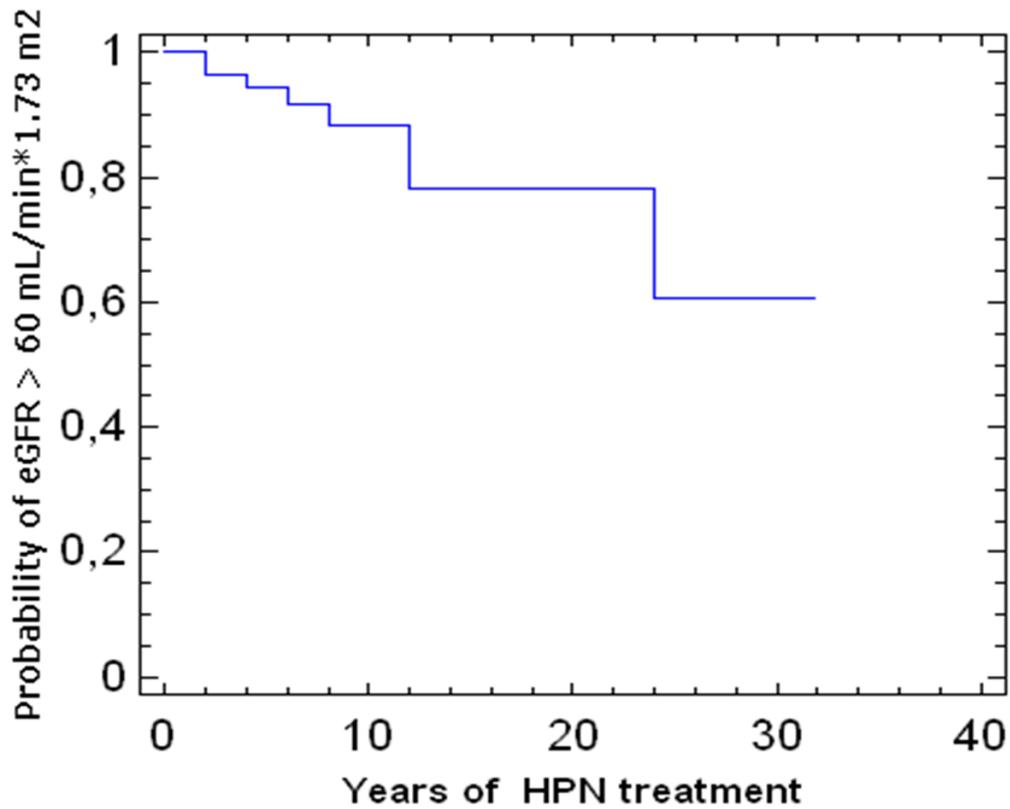
Follow up	Gruppo A (eGFR<60 al Baseline)  Mediana (range)	Gruppo B (eGFR<60 durante FUP)  Mediana (range)	Gruppo C (eGFR≥60)  Mediana (range)	P value
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.4 (10.5-25.9)	20.3 (18.4-24.6)	21.3 (14.1-29.5)	0.780
Albumina (mg/dL)	3.8 (2.8-4.4)	3.7 (2.8-3.9)	3.8 (2.9-4.7)	0.415
Caratteristiche NPD:				
- Infusioni (n°/settimana)	6.0 (2-7)	4.0 (2-7)	7.0 (3-7)	0.384
- Volume (mL/infusione/settimana)	1339 (206- 3400)	643 (429-3000)	1960 (357-5550)	0.202; 0.082 B vs C

Funzione renale				
- eGFR (mL*min*1.73m <sup>2</sup> )	41 (26-56)	52 (36-59)	94 (60-214)	< 0.0001
- variazione eGFR (%/anno)	-5.87 (-21.9; +4.9)	-12.75 (-27.41; -4.64)	1.19 (-21.9; +4.21)	< 0.0001
- Cistatina C (mg/dL)	1.83 (1.31-2.3)	1.35 (1.30; 2.33)	0.99 (0.77-1.84)	0.0001; 0.0016 B vs C
- uNa/uK	2.6 (0.30-4.6)	3.45 (2.2-6.8)	2.3 (1.3-3.2)	0.7418
Patologie urologiche dal l'inizio della NPD(n° pz, %)				
- Calcoli renali	2 (17%)	2 (33%)	1 (3%)	< 0.0001
- Patologie ostruttive	1 (8%)	2 (33%)	0	
- Infezioni del tratto urinario	1 (8%)	1 (16%)	2 (6%)	
CRBSI (n° episodi/anno)	0 (0.0-0.44)	0.41 (0.39-0.79)	0 (0.0-1.29)	< 0.005

**Tabella 5.** Caratteristiche delle diverse coorti di pazienti al termine del follow up

Al termine dei 30 mesi di follow up, come illustrato nella tabella 5, i gruppi differiscono in modo significativo per le patologie urologiche (calcoli renali, patologie ostruttive ed infezioni del tratto urinario) e per il numero di infezioni per anno del catetere venoso centrale. La maggioranza delle infezioni del catetere sono state registrate nel Gruppo B.

Una differenza ai limiti della significatività (P=0.082), si è riscontrata tra i gruppi B e C, per il volume infuso quotidianamente. Mentre non si sono evidenziate differenze significative nei 3 gruppi per quanto riguardano i restanti parametri.



**Figura 1:** probabilità di mantenere un eGFR  $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ .

Anni	0	5	10	15	20	25	30
Probabilità	100%	94%	88%	78%	78%	60%	60%

La figura 1 rappresenta la probabilità di mantenere una normale funzione renale nel tempo.

## DISCUSSIONE

I risultati di questo studio prospettico hanno evidenziato che in una coorte di 53 pazienti adulti che, al momento della prima osservazione, erano in NPD per IICB, per un periodo variabile da 0.69 a 339 mesi, la IRC era presente nell'22.6% dei casi e che un ulteriore 14.6%% ha sviluppato la IRC nei 30 mesi successivi. Durante il follow up, la frequenza di CRBSI è risultata un fattore di rischio per lo sviluppo di IRC, mentre il volume di infusione è risultato essere un fattore protettivo. L'analisi della probabilità di mantenere una normale funzione renale in corso di NPD per IICB, ha evidenziato un rischio di sviluppare una IRC del 6% e del 12% a 5 e 10 anni rispettivamente.

Al baseline, i 3 gruppi differivano per l'età, risultata essere significativamente maggiore nel gruppo con IRC. Inoltre, questo gruppo aveva un'età maggiore anche al momento dell'inizio della NPD, pur essendo la differenza non risultata statisticamente significativa. Questo dato concorda con quanto osservato da Buchman et al <sup>31</sup>, i quali avevano evidenziato come causa dell'importante riduzione della funzione renale l'età dei pazienti associata a l'utilizzo di farmaci nefrotossici ed agli episodi di batteriemia/fungemia , e più in generale con una maggiore suscettibilità del rene agli eventi dannosi con minore possibilità di recupero della funzione renale.

Nei pazienti che hanno sviluppato IRC nel follow up, gli episodi di CRBSI sono stati 0.41 per anno (Gruppo B), questo valore è risultato statisticamente

significativo come già dimostrato da Buchman et al <sup>31</sup>. In corso di CRSBI si possono sviluppare episodi di sepsi con ipotensione e successivo danno d'organo sostenuto da ipoperfusione.

Per quanto riguarda il volume di NP infusa, la differenza tra i gruppi B e C è risultata ai limiti di significatività ( $p=0.082$ ), mentre Lauverjat et al avevano trovato un legame con lo stato di idratazione<sup>33</sup>.

Il volume infuso è protettivo, infatti l'ipoperfusione renale è causa di un peggioramento del eGFR che si risolve completamente infondendo liquidi, mentre se non viene corretta porta necrosi tubulare. L'osservazione che la frequenza di SBS tipo1, con elevate perdite intestinali, è superiore nei gruppi A e B conferma l'importanza di mantenere la volemia attraverso un buon compenso infusionale di liquidi.

Non sono risultati fattori di rischio significativi: la durata, la frequenza e la composizione della NP.

In generale comunque, il rischio di IRC è relativamente limitato, avendo osservato che 88% dei pz mantiene una normale funzione renale. Questo dato conferma la maggiore sicurezza della NPD rispetto al trapianto di intestino per quel che riguarda la funzione renale. Il declino del eGFR si è dimostrato significativamente più elevato in un gruppo trattato con ITx rispetto a quello trattato con NPD in questo studio, la probabilità di mantenere una normale funzione renale a 5 anni era dell'84% nel gruppo di pazienti trattati

con NPD e del 44% nel gruppo dei pazienti trattati con ITx<sup>34</sup>.

Il disegno prospettico è il punto di forza del nostro studio, perché è il primo studio disegnato in questo modo, che ha consentito una osservazione per 30 mesi. Mentre la scarsa numerosità e durata dello studio sono i punti di debolezza.

## CONCLUSIONI

Questo studio ha dimostrato che durante un follow up di 30 mesi, il 14.6% dei pazienti in Nutrizione Parenterale Domiciliare ha sviluppato una insufficienza renale cronica.

La probabilità di sviluppare un'insufficienza renale cronica dopo 10 anni dall'inizio di una Nutrizione Parenterale Domiciliare è risultata essere del 12%.

La frequenza di CRBSI si è confermata essere un fattore di rischio per la IRC, mentre il volume sembrerebbe avere un ruolo protettivo.

Ulteriori studi potranno ulteriormente chiarire i meccanismi patogenetici della IRC in pazienti in NPD per IICB

## BIBLIOGRAFIA

1. Pironi L, et al., ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults, *Clinical Nutrition* (2015);34:171-180.
2. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J PediatrGastroenterolNutr* 2013;56:118e26.
3. Rhoda KM, Parekh NR, Lennon E, Shay-Downer C, Quintini C, Steiger E, et al. The multidisciplinary approach to the care of patients with intestinal failure at a tertiary care facility. *NutrClinPract* 2010;25:183e91.
4. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *ClinNutr* 2012;31:831e45.
5. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland. Guidelines for Implementation of Enhanced Recovery Protocols. 2009.  
[http://www.asgbi.org.uk/en/publications/issues\\_in\\_professional\\_practice.cfm](http://www.asgbi.org.uk/en/publications/issues_in_professional_practice.cfm).
6. NHS National Commissioning Group for highly specialised services. Strategic Framework for Intestinal Failure and Home Parenteral Nutrition Services for Adults in England. 2008.  
[http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/28/Strategic\\_Framework\\_for\\_Intestinal\\_Failure\\_and\\_Home\\_Parenteral\\_Nutrition\\_Services\\_for\\_Adults\\_in\\_England\\_1.pdf](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/28/Strategic_Framework_for_Intestinal_Failure_and_Home_Parenteral_Nutrition_Services_for_Adults_in_England_1.pdf).
7. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel-Malik, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, et al. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *ClinNutr* 2001;20:205e10.

8. Baxter JP, Fayers PM, McKinlay AW. A review of the quality of life of adult patients treated with long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2006;25:543e53.
9. Winkler MF. Quality of life in adult home parenteral nutrition patients. *J ParenterEnterNutr* 2005;29:162e70.
10. Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, Sudan D, Mazeriegos G, et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008;85:1378e84.
11. Dreesen M, Foulon V, Hiele M, Vanhaecht K, De Pourcq L, Pironi L, et al. Quality of care for cancer patients on home parenteral nutrition: development of key interventions and outcome indicators using a two-round Delphi approach. *Support Care Cancer* 2013;21:1373e81.
12. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multicentre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol* 2014;25:487e93.
13. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012;31:602e8.
14. Wales P, Christison-Lagay E, Short bowel syndrome: epidemiology and etiology, *Seminars in Pediatric Surgery* (2010) 19, 3-9
15. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111e34.
16. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013;32:368e74.
17. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006;55:iv1e12.
18. Irving M. Spectrum and epidemiology of intestinal failure. *Clin Nutr* 1995;14(Suppl. 1):10e1

19. Visschers RGJ, OldeDamink SWM, Winkens B, Soeters PB, van GemertWG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2008;32:445e53
20. Visschers RG, van Gemert WG, Winkens B, Soeters PB, Olde Damink SW. Guided treatment improves outcome of patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 2012;36:2341e8
21. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2006;93:1045e55.
22. Becker HP, Willms A, Schwab R. Small bowel fistulas and the open abdomen. *Scand J Surg* 2007;96:263e71.
23. Gabe SM, Shaffer JL, Forbes A, Holst M, Irtun O, Klek S, et al. The management of patients with high output enterocutaneous gastrointestinal fistulae: a European Survey. *Clin Nutr* 2012;(Suppl. 1):14e5.
24. Teubner A, Morrison K, Ravishankar HR, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg* 2004;91:625e31.
25. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr* 2010;29:235e42
26. Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:50e8.
27. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract* 2013;28:307e16.
28. Paine P, McLaughlin J, Lal S. Review article: the assessment and management of chronic severe gastrointestinal dysmotility in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1209e29.
29. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250e69.
30. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, et al. ESPEN Guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition* 35 (2016) 247–303
31. Buchman AL, Moukarzel AA, Ament ME, Gorbein J, Goodson B, Carlson

- C, et al. Serious renal impairment is associated with long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 1993;17:438e44.
32. Boncompain-Ge rard M, Robert D, Fouque D, Hadj-Aïssa A. Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 2000 Jul-Aug;24(4):234e9.
  33. Lauerjat M, Hadj Aïssa A, Vanhems P, Boulereau 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: 75e81.
  34. Pironi L, Lauro A, Soverini V, Zanfi C, Agostini F, Guidetti M, et al. Renal function in patients on long-term home parenteral nutrition and in intestinal transplant recipients. *Nutrition* 2014 Sep;30(9):1011e4.
  35. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
  36. Pironi L, Paganelli F, Labate AM, Merli C, Guidetti C, Spinucci G, et al. Safety and efficacy of home parenteral nutrition for chronic intestinal failure: a 16-year experience at a single centre. *Dig Liver Dis* 2003;35:314e24.
  37. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005: 38: 1-8.
  38. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011.
  39. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012 Jan 14;379(9811):165-80.
  40. Banerjee A, Warwicker P. Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJ Med* 2002;95: 37e40 (Literature Review).

41. Van Gossum A, Cabre E, He buterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: gastroenterology. Clin Nutr 2009;28:415e27. GL.