



# PROTOCOLLO DI NUTRIZIONE DEL PAZIENTE USTIONATO

# PROTOCOLLO DI NUTRIZIONE DEL PAZIENTE USTIONATO

## Panel di Esperti

Azzena Bruno	Centro Ustioni Padova
Baruffaldi Preis Walter	Centro Ustioni Milano
Caleffi Edoardo	Centro Ustioni Parma
D'Alessio Roberto	Centro Ustioni Napoli
Di Lonardo Antonio	Centro Ustioni Pisa
Guzzetta Vincenzo	Centro Ustioni Palermo
Giudice Giuseppe	Centro Ustioni Bari
Governa Maurizio	Centro Ustioni Verona
Melandri Davide	Centro Ustioni Cesena
Palombo Paolo	Centro Ustioni Asl RM2
Perniciaro Giuseppe	Centro Ustioni Genova
Pinzauti Enrico	Centro Ustioni Firenze
Posadinu Alma	Centro Ustioni Sassari
Ranno Rosario	Centro Ustioni Catania
Stella Maurizio	Centro Ustioni Torino
Verrienti Pasquale	Centro Ustioni Brindisi

## Gruppo di Coordinamento

Di Lonardo Antonio	Centro Ustioni Pisa
Ranno Rosario	Centro Ustioni Catania
Giorgetti Gianmarco	U.O. Nutrizione Clinica e Artificiale – Asl RM2

## Indice

<b>Panel di Esperti</b>	3
<b>Gruppo di Coordinamento</b>	3
<b>Razionale</b>	9
<b>Introduzione</b>	11
<b>Nutrizione clinica del paziente grande ustionato</b>	14
<i>Valutazione anamnestica</i>	14
<i>Valutazione strumentale</i>	14
Esami di laboratorio	14
<i>Indici nutrizionali</i>	16
Nutrizione Enterale	22
Controindicazioni	23

<i>Fabbisogni nutrizionali</i>	30
Calorie	30
Proteine	31
Lipidi	33
Carboidrati	35
Fibra Alimentare Idrosolubile	36
Gli Immunonutrienti	37
Arginina	38
Nucleotidi (RNA)	40
Acidi Grassi OMEGA-3	40
Evidenze scientifiche e razionale dell'immunonutrizione nel paziente grande ustionato	42
Glutammina	44
Probiotici	46
<i>Velocità di somministrazione e volumi della NE</i>	50
<i>Ristagno gastrico (RG)</i>	51
<i>Gestione delle complicanze</i>	52

<b>Supplementazione orale con prodotti liquidi pronti all'uso</b>	59
---	----

---

<b>Prodotti in polvere da ricostituire</b>	62
--	----

---

<b>Bibliografia</b>	64
---------------------	----

## Razionale

La nutrizione clinica è riconosciuta come parte fondamentale del trattamento del paziente grande ustionato.

I dati della letteratura mostrano una carenza di linee guida specifiche ed una certa disomogeneità nei protocolli di gestione della nutrizione del paziente grande ustionato, dovuta anche alla diversa organizzazione dei reparti che lo prendono in carico (chirurgia plastica, terapia intensiva, rianimazione ecc.) e alla disponibilità di nutrizionisti dedicati.

Il documento di consenso, nasce dal confronto attivo tra i diversi Centri Ustioni Italiani per identificare un protocollo nutrizionale condiviso che miri ad implementare una nutrizione efficace in ottica di continuo miglioramento.

## Introduzione

Il supporto nutrizionale è un aspetto critico del trattamento dei pazienti ustionati che presentano una superficie corporea interessata dalle ustioni > 20%.

Lo stress metabolico e di conseguenza il dispendio energetico di questi pazienti può essere superiore al doppio del normale, e questa risposta può durare oltre un anno dopo l'infortunio [1, 2]. Un paziente è solitamente considerato iper-metabolico quando il dispendio energetico (REE) supera di oltre il 10% il dispendio normale [3]. I pazienti con un'ustione, che copre oltre il 40% della superficie corporea totale (TBSA), hanno un REE superiore del 40-100% rispetto alla norma.[4]

In risposta allo stress acuto si riscontra un forte incremento del catabolismo proteico, una riduzione della competenza immunitaria e un incremento del metabolismo dei carboidrati, con conseguente iperglicemia da stress.[5]

**Il supporto nutrizionale ha come obiettivo primario** supportare le esigenze metaboliche, idriche, i deficit cumulativi calorici, **prevenire la perdita di massa magra e il deterioramento della forza dei muscoli respiratori e favorire la cicatrizzazione delle ferite.**

Nei pazienti grandi ustionati frequentemente si osservano disfunzioni del tratto gastrointestinale, contraddistinte da alterazioni dell'assorbimento, del trasporto e dell'utilizzo dei

nutrienti che contribuiscono allo stato di malnutrizione.  
In questo scenario risulta pertanto fondamentale ottimizzare il supporto nutrizionale in funzione del fabbisogno proteico-calorico del singolo paziente, in un'ottica di "tailored nutrition" nella quale può giocare un ruolo significativo anche l'immunonutrizione.

Infatti **i risultati dell'immunonutrizione osservati nei pazienti chirurgici, oncologici ed immunodepressi pongono il razionale all'utilizzo nel paziente grande ustionato candidato a chirurgia precoce.** (39)





## Nutrizione clinica del paziente grande ustionato

### Valutazione anamnestica

Prima dell'inizio della nutrizione artificiale, occorre valutare:

- **stato nutrizionale**, stima dei fabbisogni calorici e proteici;
- grado di severità della malattia e % della superficie corporea interessata;
- **patologie** concomitanti;
- funzionalità **gastro-intestinale ed epatica**;
- possibile **abuso di sostanze** o alcolismo.

### Valutazione strumentale

#### ESAMI DI LABORATORIO

Le concentrazioni intravascolari delle varie sostanze riflettono un equilibrio tra sintesi epatica, distribuzione e degradazione; questi tre elementi appaiono spesso alterati contemporaneamente in ICU, e per questo motivo sono di difficile interpretazione.

L'**ipoalbuminemia** spesso correla con una prognosi sfavorevole nei pazienti ospedalizzati, ma è un marker debole nella fase acuta, avendo una lunga emivita (20 giorni).

**Transferrina**, **transtiretina** e **fibronectina** sono molto sensibili e cambiano rapidamente (7 giorni, 2 giorni e 4 ore rispettivamente), tuttavia i valori sierici variano anche in base alla fase acuta, alla permeabilità capillare e alla risposta infiammatoria.

Il bilancio azotato negativo (da 5 a-30 g/die) riflette l'importante catabolismo proteico.

#### BILANCIO AZOTATO

$$= [\text{proteine introdotte (g/die)} / 6.25] - [\text{N ureico urinario (g/die)} + \text{N ureico non urinario (g/die)}]$$

In cui:

- N ureico urinario (g/die) = urea urinaria (g/L) / 2.14 x diuresi (L) / die;
- N ureico non urinario (g/die) = da 2 a 4 considerando che la perdita non urinaria di azoto aumenta in alcune condizioni quali ustioni severe, trattamento renale sostitutivo (RRT), drenaggi addominali, etc.

L'aumento del consumo di ossigeno porta a un maggiore consumo di adenosina trifosfato (ATP), e termogenesi. Le reazioni che consumano ATP rappresentano il 57% della risposta iper metabolica compreso il turnover dello stesso ATP per la sintesi proteica, per la gluconeogenesi epatica, il metabolismo glucidico e degli acidi grassi.[6]

Durante le fasi acute di malattia si hanno modifiche nell'omeostasi degli elettroliti, che possono determinare ipernatriemia, grave deficit di fosfati, magnesio e potassio, anche se inizialmente questi elementi appaiono normali.

## Indici nutrizionali

Si suggerisce di determinare il rischio nutrizionale di tutti i pazienti all'ingresso in ICU.

Tra gli scores validati, si segnalano il **Nutritional Risk Screening** (NRS 2002) e il **NUTRIC Score**.

Rispetto al NRS 2002, il NUTRIC Score appare più affidabile in ICU.

Un elevato rischio nutrizionale (NRS 2002  $\geq 5$ , NUTRIC Score  $\geq 5$  se IL-6 non disponibile o  $>5$  se IL-6 disponibile) seleziona i pazienti che maggiormente beneficeranno di un intervento nutrizionale adeguato e della nutrizione enterale (NE) precoce in quanto è stato dimostrato come una corretta nutrizione possa migliorarne l'outcome.

I pazienti con elevato rischio nutrizionale (NRS 2002  $\geq 5$ , NUTRIC Score  $\geq 5$  se IL-6 non disponibile o  $>5$  se IL-6 disponibile) devono essere sottoposti a intervento nutrizionale con NE precoce (FIGURA 1).

L'obiettivo della NE è quello di preservare la massa magra, attenuare la risposta metabolica allo stress e prevenire il danno ossidativo cellulare, favorire l'immunocompetenza e la cicatrizzazione delle ferite.

È dimostrato come la NE favorisca l'integrità e la funzionalità dei villi intestinali, mantenendo intatta la morfologia e l'attività di GALT e MALT, promuovendo la motilità intestinale e riducendo la traslocazione batterica con minor rischio di complicanze infettive (9-11).

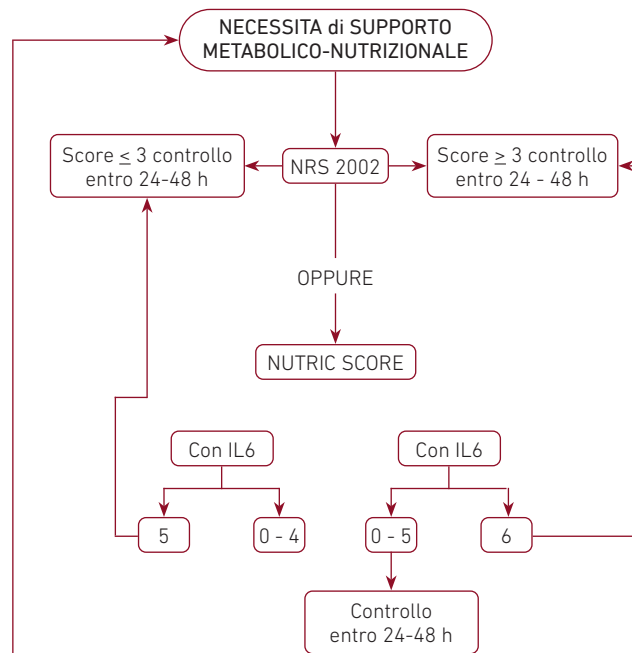
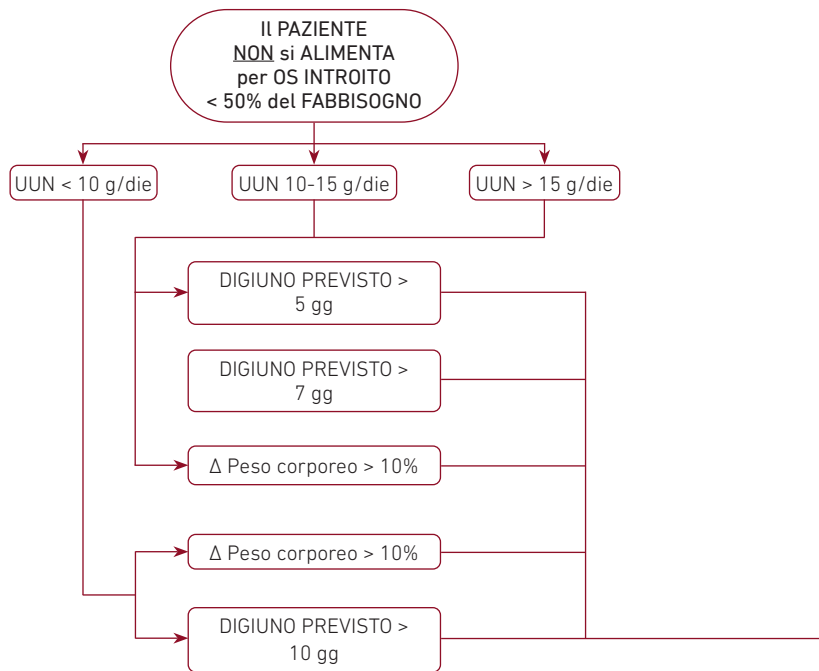


Figura 1. Algoritmo decisionale per la scelta del supporto nutrizionale [7]

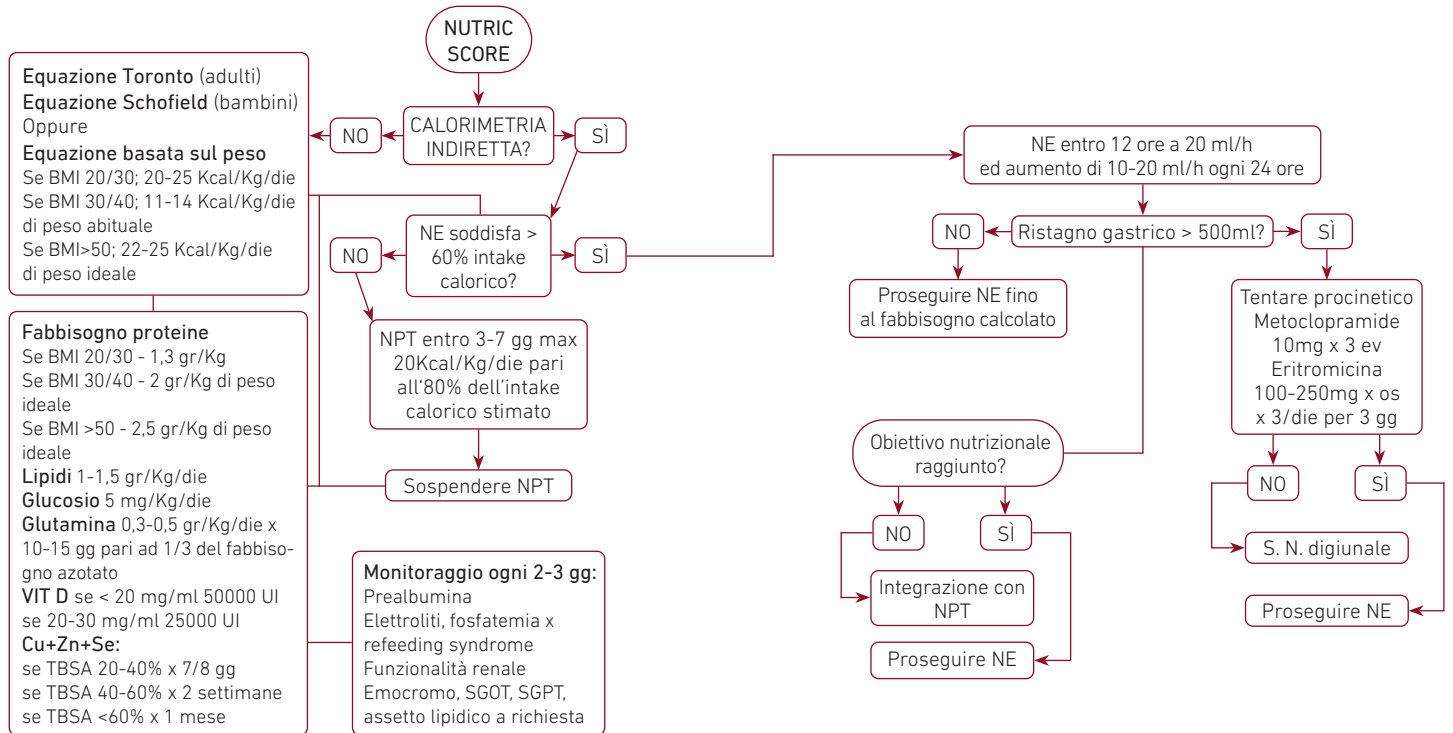


Figura 2. Algoritmo decisionale per la gestione della nutrizione enterale nel paziente grande ustionato [8]

In un paziente stabile, la NE deve essere iniziata precocemente entro le prime 24-48 ore dal ricovero in ICU, specialmente nei pazienti ad elevato rischio nutrizionale (NRS 2002 =5, NUTRIC Score =5 se IL-6 non disponibile o >5 se IL-6 disponibile) [FIGURA 2].

## NUTRIZIONE ENTERALE

Per iniziare la NE, nei pazienti critici, non è necessario attendere e rilevare la presenza di borborigmi, né l'evidenza di segni di canalizzazione intestinale (emissione di gas e feci) a meno che non ci sia il sospetto di ostruzione o di ischemia intestinale.

La nutrizione enterale dovrebbe essere attuata tramite pompa peristaltica in continuo, con incrementi graduali avendo come obiettivo il raggiungimento dell'80% della quota calorica programmata entro la 3-4a giornata, ma soprattutto la copertura della quota proteica entro le prime 72 ore, come raccomandato dalle linee guida Espen. Particolare attenzione va posta nell'evitare l'overfeeding o l'underfeeding. Sarà quindi fondamentale stabilire con accuratezza i fabbisogni proteico-calorici e il monitoraggio vitaminico ed idroelettrolitico. [12]

**Attraverso una precoce somministrazione enterale si supporta la funzionalità intestinale, l'attività immunocompetente e si riduce pertanto il rischio di insufficienza multiorgano.**

La presenza di cibo/nutrizione enterale nell'intestino, infatti supporta l'attività fisiologica dell'organismo, non solo stimolando le funzioni secretorie, digestive e di assorbimento dell'apparato gastrointestinale, ma anche quelle maggiormente importanti dal punto di vista immunitario (funzioni GALT e MALT e di sintesi di IgA).

## Controindicazioni

Si raccomanda di procrastinare l'inizio della NE in pazienti:

- emodinamicamente instabili, con amine ad alto dosaggio (i.e. noradrenalina >1 mcg/kg/min),
- iperlattacidemia persistente o altri segni di ipoperfusione d'organo (< 60 mm Hg), incontrollabili e che pongono il paziente a rischio di vita
- con ipossiemia, ipercapnia o acidosi di grado severo Incontrollabili e che pongono il paziente a rischio di vita
- con mancata funzionalità gastro-intestinale (diffusa ischemia o necrosi, ostruzione intestinale, ileo o deiscenza dell'anastomosi)
- con peritonite generalizzata con fistola intestinale ad alta portata, se non vi è un possibile accesso per nutrizione enterale distale alla fistola stessa
- con sindrome addominale compartimentale
- con sanguinamento gastrointestinale alto
- con diarrea e vomito incoercibili
- sintomatici, con ristagno gastrico >500 ml/6h

Rivalutare giornalmente la possibilità di inizio della NE.

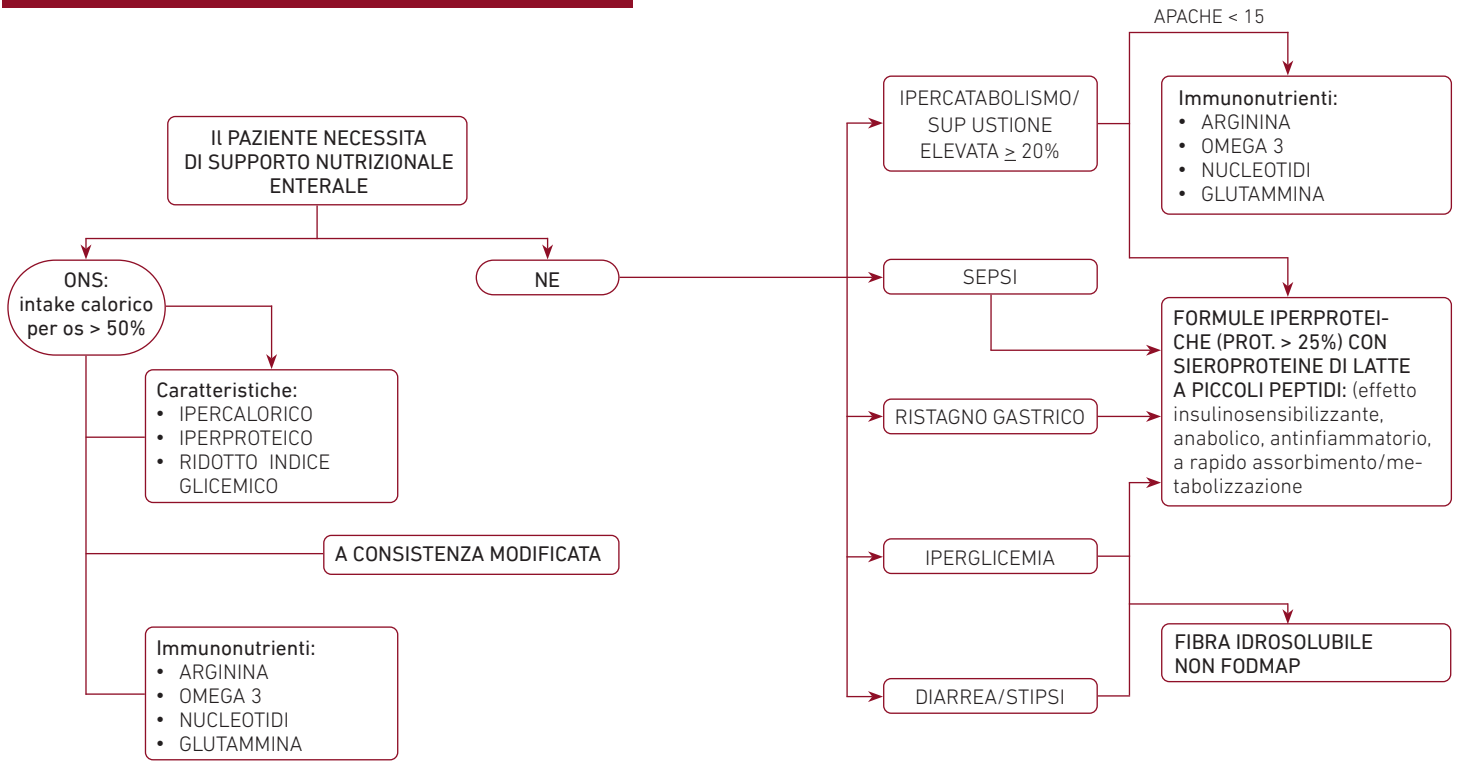


Figura 3. Algoritmo decisionale per la scelta della miscela nutrizionale per il paziente grande ustionato[2,6]

Per la nutrizione enterale si suggerisce inizialmente una formulazione iperproteica, normocalorica, per evitare l'overfeeding.

Nella fase successiva è raccomandata una miscela ad elevata concentrazione calorica (1,5 kcal/ml) e proteica.

In particolare, in **FASE ACUTA** (early period da 1 a 2 giorni e late period da 3 a 7 giorni dall'ingresso in ICU) :

- **elevato contenuto proteico (>22% delle Kcal) ad elevato valore biologico; nella fase acuta e/o in presenza di sepsi preferire fonte proteica costituita da 100% whey protein**, per migliorare la tollerabilità e lo svuotamento gastrico.
- **elevato contenuto di acidi grassi OMEGA 3** (elevata azione antinfiammatoria vs omega 6) e MCT in elevata % (> 50% dei lipidi) per promuovere la digeribilità e l'assorbimento
- **ridotto apporto in carboidrati (5 mg/kg) in fase acuta** per contenere l'iperglicemia da stress e ridurre l'insulinoresistenza
- In fase acuta o in caso di intolleranza gastrointestinale o diarrea ricorrere a sostanze a base dei peptidi che hanno effetto insulinosensibilizzante, anabolico e antinfiammatorio e sono inoltre facilmente assorbibili anche in condizioni critiche.

Nel paziente settico aggiungere PHGG e probiotici (Figura 4)

**FASE RECOVERY** (Rehabilitation or chronic phase va dal 7° giorno in poi) [LG ESPEN]

Terminata la fase acuta, si instaura una fase di recupero che è caratterizzata da fenomeni anabolici che superano quelli catabolici.

In questa fase il supporto nutrizionale deve fornire il substrato per riparare la perdita muscolare, stimolare la cicatrizzazione, ridurre

il catabolismo e potenziare la risposta immunitaria:

- immunonutrienti come **arginina, omega 3, nucleotidi e glutammina**
- elevato contenuto proteico: ad elevato valore biologico
- elevato contenuto di acidi grassi OMEGA 3 (vs omega 6)
- In caso di stipsi/diarrea preferire miscele con presenza di fibre SOLUBILI 100% come la gomma di guar parzialmente idrolizzata che grazie alla sua lenta fermentazione consente un elevato grado di tolleranza e di ripristinare/mantenere l'eubiosi.

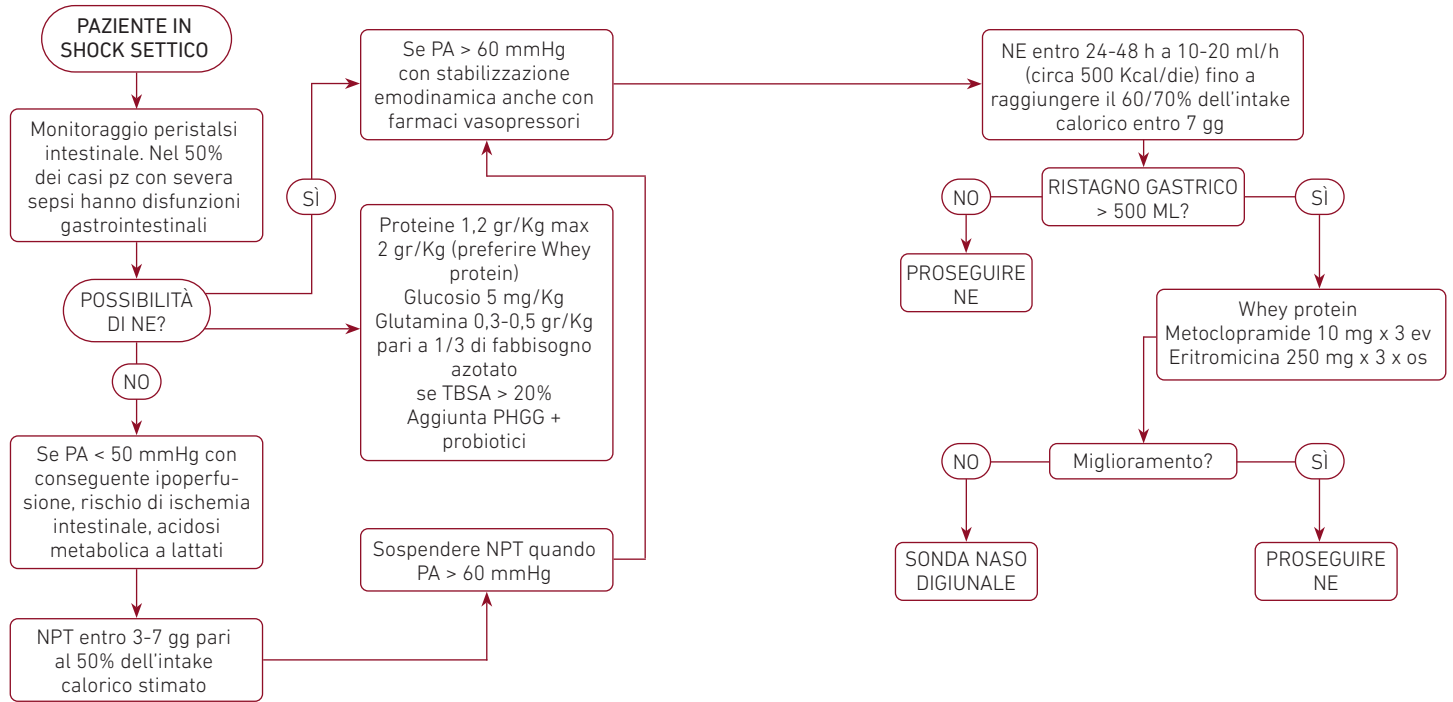


Figura 4. Algoritmo decisionale per la gestione del paziente grande ustionato in shock settico[6]



# Fabbisogni nutrizionali

## CALORIE

Il gold standard per stabilire il fabbisogno calorico è la calorimetria indiretta. In mancanza di tale apparecchiatura possono essere utilizzate varie formule per stabilire le necessità energetiche.

La più accreditata per i pazienti grandi ustionati è l'**equazione di Toronto**:<sup>[13]</sup>

**Toronto equation (results come close to indirect calorimetry):**

$$EER = (-4343 + [10.5 \times \% \text{BSA}] + [0.23 \times \text{caloric intake}] + [0.84 \times \text{Harris Benedict}] + [114 \times \text{rectal temperature in } ^\circ\text{C}] - [4.5 \times \text{day post-burn}])$$

**Fabbisogno tramite Harris-Benedict:**

Uomo:  $EE \text{ (kcal/die)} = 66.45 + [13.75 \times \text{peso(kg)}] + [5.00 \times \text{altezza(cm)}] - [6.76 \times \text{età(anni)}]$

Donna:  $EE \text{ (kcal/die)} = 655.10 + [6.56 \times \text{peso(kg)}] + [1.85 \times \text{altezza(cm)}] - [4.65 \times \text{età(anni)}]$   
 [EE = Energy Expenditure]

Tuttavia, nella pratica clinica, si suggerisce di utilizzare le seguenti semplici equazioni che si sono dimostrate sufficientemente affidabili:

se BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> → 20-25 kcal/kg ABW/die

se BMI tra 30 e 50 kg/m<sup>2</sup> → 11 - 14 kcal/kg ABW/die

se BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> → 22 - 25 kcal/kg IBW/die

ABW: Actual Body Weight

IBW: Ideal Body Weight

## PROTEINE

Nel paziente critico è estremamente importante fornire il corretto apporto proteico per mantenere la massa magra.

In ICU, le linee guida suggeriscono i seguenti apporti di proteine ad elevato valore nutrizionale:

se BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> → 1.3- 2 g/kg ABW/die

se BMI tra 30 e 39 kg/m<sup>2</sup> → fino a 2 g/kg IBW/die

se BMI > 39 kg/m<sup>2</sup> → fino a 2.5 g/kg IBW/die

La fonte proteica deve essere scelta con particolare attenzione nei pazienti critici, poiché non sono rari i fenomeni di intolleranza gastrointestinale. È pertanto necessario optare per una tipologia di proteine ad elevato valore biologico e che consenta di migliorare il grado di tollerabilità della miscela enterale riducendo gli episodi di ristagno gastrico e di reflusso gastro-esofageo, diminuendo il rischio di polmonite ab ingestis.

In **FASE ACUTA** o nella **SEPSI** la scelta della tipologia di proteine in fase acuta dovrà prediligere le **whey protein** [13bis] rispetto ai caseinati o a proteine a minor valore biologico come quelle della soia o di altri legumi.

Le sieroproteine infatti, non precipitano al pH acido dello stomaco e pertanto:

- promuovono un più rapido svuotamento gastrico,
- favoriscono l'anabolismo grazie alla presenza della leucina
- sono insulinotrope ed insulinosensibilizzanti
- migliorano la clearance dei radicali liberi grazie alla ricchezza in cisteina.

Definite proteine "fast" grazie alla loro velocità di assorbimento, le sieroproteine sono più efficaci nel promuovere l'accrescimento muscolare rispetto alle caseine o alle proteine della soia o di altri legumi [14, 15]

Le sieroproteine esprimono un notevole effetto anabolico, sono molto ricche in leucina con effetti positivi sul trofismo del tessuto muscolare modulando le vie di signaling dell'insulina (mTOR) e stimolando la sintesi di IGF-1. [16]

Le sieroproteine, rispetto ad altre fonti di proteine come caseina o soia, sono più efficaci nel ridurre la risposta glicemica, aumentare la risposta insulinica, la produzione di glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) e del glucagon-like peptide 1 (GLP1).[17]

Inoltre, sono ricche di cisteina (sette volte superiore rispetto a quello della caseina), un aminoacido limitante per la sintesi

del glutatione. Per questo motivo le sieroproteine si caratterizzano per le loro elevate proprietà antiossidanti, promuovendo la clearance dei radicali liberi, la riduzione dello stato infiammatorio e la modulazione della risposta immunitaria.[18]

In caso di **intolleranza gastrointestinale** e ristagno gastrico è preferibile preferire **piccoli peptidi** che vengono rapidamente assorbiti.

Infine, le proteine del siero di latte posseggono un valore biologico (che indica la qualità del profilo aminoacidico in termini di maggiore presenza di aminoacidi essenziali), pari a 100 ed un punteggio NPU (Utilizzazione Proteica Netta) pari al 92%, rispetto al 76% per la caseina e 61% per la soia.

In **fase di RECOVERY** è invece preferibile scegliere miscele iperproteiche arricchite con immunonutrienti al fine di favorire la cicatrizzazione e l'immunocompetenza.

## LIPIDI

È ormai ampiamente dimostrato e riconosciuto che gli acidi grassi essenziali svolgono un ruolo chiave ai fini della risposta infiammatoria, della funzione immunitaria e della coagulazione del sangue. Modificando la quantità di n-6 e di n-3, si può modulare l'infiammazione e la risposta immunitaria dell'organismo.

In particolare le linee guida Aspen[6] raccomandano di ottenere un rapporto omega-6/omega-3 > 0,70.

Tra gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), l'acido  $\alpha$ -linolenico (n-3), che si

trova nell'olio del pesce di origine marina, nell'olio di canola, di noci, nei semi di lino e soia, tende ad avere attività immunostimolante e meno pro-infiammatoria, mentre l'acido linoleico (n-6), che si trova nell'olio di mais, di cartamo e di semi di soia, tende ad essere pro-infiammatorio ed immunodeprimente.

Gli effetti metabolici degli acidi grassi n-3 possono essere benefici in pazienti con traumi o lesioni gravi, specialmente durante la fase iper-infiammatoria "iniziale". I PUFA n-3 a lunga catena, che si trovano nell'olio di pesce, riducono la produzione delle citochine infiammatorie e degli eicosanoidi della serie 2 e 4.

Essi agiscono in maniera diretta, in competizione con l'acido arachidonico come substrato per gli eicosanoidi e anche in maniera indiretta, alterando l'espressione dei geni infiammatori mediante gli effetti dell'attivazione del fattore di trascrizione.

Quindi, i PUFA n-3 sono agenti antinfiammatori potenzialmente utili e possono produrre effetti benefici nei pazienti in condizioni critiche.

In uno studio prospettico randomizzato condotto su 92 pazienti ustionati, la supplementazione degli omega 3 ha mostrato una minore incidenza di sepsi severa e shock settico rispetto al gruppo di controllo.[19]

Infine, anche gli acidi grassi a catena media (MCT) contribuiscono a ridurre gli effetti infiammatori o immunosoppressivi dei PUFA n-6. Sostituendo le calorie provenienti dagli acidi grassi a catena lunga (LCT) con quelle degli MCT, si possono infatti minimizzare gli effetti immunosoppressivi e pro-infiammatori degli n-6.

Inoltre, per le loro dimensioni più ridotte, gli MCT vengono digeriti più facilmente, sono assorbiti e utilizzati dal fegato più rapidamente rispetto agli LCT, non richiedono digestione pancreatico e sono assorbiti rapidamente nel fegato attraverso la vena porta. Di conseguenza, gli MCT sono una buona fonte di grassi. La sostituzione degli LCT con gli MCT può contribuire a ridurre il rischio di malassorbimento lipidico

## CARBOIDRATI

Le attuali evidenze scientifiche raccomandano un target glicemico di 80-140 mg/dL per i pazienti critici ricoverato in ICU. Per i pazienti diabetici il target glicemico di riferimento è 110-180 mg/dl.

Nei pazienti particolarmente edematosi, lo stick può sottostimare il valore glicemico reale, pertanto, in questi casi si consiglia un prelievo ematico.

Si deve porre attenzione a somministrare gradualmente il glucosio a pazienti severamente malnutriti e/o con alcolismo cronico.

La dose di carboidrati (CH) deve essere di 4-5mg/kg/giorno e non deve superare i 1400-1500 kcal/die. Diete ricche di CH a basso indice glicemico e proteine promuovono la ricomposizione della massa magra aumentando la sintesi di proteine e rilasciando insulina endogena.[20]

## FIBRA ALIMENTARE IDROSOLUBILE

Nel paziente acuto con diarrea e nel paziente emodinamicamente stabile in fase recovery in ICU può essere considerata la somministrazione di 10-20 g di fibre fermentabili solubili non FODMAP, in dosi suddivise nell'arco di 24 ore, con lo scopo di contribuire al mantenimento del microbiota intestinale.[6]

Le fibre insolubili dovrebbero essere evitate in tutti i pazienti critici, così come miscele con fibre solubili ed insolubili devono essere evitate in tutti i pazienti critici con alto rischio di ischemia intestinale o subocclusione.

La fibra solubile PHGG (gomma di guar parzialmente idrolizzata), è una fibra solubile in acqua, ampiamente studiata in dietoterapia e nutrizione clinica. Grazie alla lunga catena non amidacea, viene metabolizzata lentamente consentendo una elevata tolleranza poiché non è una fibra FODMAP. L'utilizzo di PHGG nella supplementazione per via orale/enterale offre nuove prospettive per il recupero delle funzionalità della barriera epiteliale e l'equilibrio del microbiota, ai fini di ottimizzare il benessere intestinale. Molti dei benefici fisiologici della PHGG sono dovuti alla sua completa fermentazione da parte dei batteri del colon che porta alla produzione degli Acidi Grassi a Catena Corta (SCFA). La fermentazione della PHGG produce più SCFA, in particolare butirrato, rispetto ad altre fonti di fibre quali inulina, FOS e psyllium. [21]. Il butirrato è considerato il SCFA più importante per la salute del colon ed è il carburante preferito dai colonociti, che metabolizzano il 70-90% del butirrato prodotto dalla fermentazione.

La fibra PHGG è un principio attivo polivalente, che ha dimostrato offrire molteplici vantaggi in nutrizione clinica e nella supplementazione dietetica:

- significativa riduzione dell'incidenza di diarrea in pazienti medici e chirurgici,[22] pazienti critici, anche settici[23,24] in terapia intensiva.
- controllo e modulazione della risposta glicemica [25]
- aumento significativo dei livelli di CCK e del tempo di transito colico[26]
- modulazione positiva della microflora intestinale[27-28]
- correzione della costipazione e riduzione nel consumo di lassativi in pazienti adulti ed anziani.[29]

## GLI IMMUNONUTRIENTI

L'immunonutrizione base di arginina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi è una dietoterapia che vanta un'evidenza scientifica comprovata da almeno 30 anni di studi su pazienti chirurgici, oncologici ed immunodepressi. In queste popolazioni, l'immunonutrizione si è dimostrata in grado di ridurre in maniera significativa la durata della degenza ospedaliera, il rischio di infezioni e complicanze post-operatorie, e i costi di gestione sanitaria.

Di seguito viene proposta la descrizione degli immunonutrienti.

## Arginina

La L-arginina è un aminoacido condizionatamente indispensabile; fa parte del ciclo dell'urea che viene convertito in citrullina, ornitina e agmatina. E' sintetizzata a livello endogeno, ma la sua assunzione supplementare è fondamentale durante le fasi di crescita e dopo un infortunio, compresa l'ustione.

Ogni grammo di proteine assunte con la dieta fornisce circa 54 mg di arginina, ma la quantità può variare in funzione del tipo di alimentazione e della cottura.

Approssimativamente vengono ingeriti 4-5 g di arginina dalla dieta, mentre 2 g vengono sintetizzati a livello epatico a partire da citrullina. L'ossido nitrico (NO) è generato da arginina attraverso la NO-sintasi, che rilascia citrullina che può essere riconvertita ad arginina.

La somministrazione di arginina:

- migliora il flusso ematico,
- stimola il rilascio di growth hormone (GH) e di insuline-like growth factor I (IGF-1); entrambi possono migliorare la cicatrizzazione
- agmatina, derivata da arginina, può promuovere la vasodilatazione e abbassare la pressione arteriosa
- precursore di prolina, glutammato e poliammine
- promuove proliferazione di linfociti T in vitro
- ripristina la risposta immunitaria dell'ospite favorendo la crescita e la replicazione dei linfociti T e la ritenzione dell'azoto, ed è un aminoacido fondamentale per la funzionalità del recettore transmembrana dei linfociti T

- aumenta i livelli dell'idrossiprolina, principale precursore del collagene, svolgendo pertanto un ruolo importante nella gestione e cicatrizzazione delle ferite
- aumenta l'ossigenazione dell'intestino e la microperfusion del colon
- stimola la sintesi di ossido nitrico, fondamentale per il suo potere battericida e vasodilatatore.

Se somministrata per os, l'arginina viene assorbita rapidamente (21-68%) con un'emivita di 1,5-2 ore. Viene escreta a livello renale, ma totalmente riassorbita. [30,31]

L'uso dell'arginina nella sepsi è controversa, perché l'arginina funge da substrato intracellulare per l'ossido nitrico, che causa vasodilatazione. Tuttavia, l'upregulation dell'arginasi-1 negli MDSCs (Myeloid derived suppressor cells), è stata osservata in seguito a traumi e sepsi, che possono comportare la perdita di arginina.

Dopo un evento traumatico, l'attivazione dell'enzima arginasi 1 causa una riduzione della disponibilità dell'arginina, a cui consegue una inibizione della produzione dei linfociti T e quindi un aumento del rischio di infezioni.[32]

L'arginina è necessaria per la funzionalità del recettore dei linfociti T, così come l'ornitina, che viene convertita in poliammine e proline, necessarie per la guarigione delle ferite e la riparazione dei tessuti.[33]

L'integrazione dell'arginina nei pazienti ustionati ha portato a un miglioramento della guarigione delle ferite e dell'immunocompetenza.[34]

## Nucleotidi (RNA)

- Supportano la replicazione delle cellule a rapida divisione del sistema immunitario, come i linfociti T, fornendo una fonte di basi di purina e pirimidina per la produzione di DNA/RNA.
- Favoriscono la rigenerazione dei villi intestinali
- Spesso somministrati insieme ad altri substrati come arginina e acidi grassi omega-3 per sostenere le cellule a rapido turnover.

Alcuni studi clinici, che hanno valutato formulazioni nutrizionali contenenti nucleotidi, hanno dimostrato un miglioramento delle condizioni di pazienti critici, post-trauma, immunodepressi o affetti da condizioni gastrointestinali croniche.[35]

In uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco, hanno dimostrato in 296 pazienti ricoverati in ICU per trauma (chirurgia o sepsi), che l'immunonutrizione precoce enterale con arginina, RNA e acidi grassi omega-3 consente di ridurre la degenza ospedaliera e l'incidenza di complicanze infettive rispetto alla formula enterale standard. L'evidenza è particolarmente significativa nei pazienti ricoverati per sepsi.[36]

## Acidi Grassi OMEGA-3

Il metabolismo degli acidi grassi mediato dalla ciclossigenasi risulta significativamente aumentato nei pazienti ustionati. Questo determina un aumento della produzione di prostaglandine attive, in particolare PGE e tromboxani.

Questi metaboliti possono determinare immunosoppressione e vasocostrizione e poiché i pazienti ustionati sono immunodepressi e hanno una ridotta perfusione a livello delle ferite, è importante ostacolare la sintesi di questi metaboliti (attraverso la nutrizione o principi farmaceutici) per evitare ulteriori danni a questi pazienti.

La somministrazione di acidi grassi omega-3 può essere d'aiuto dal momento che essi:[37]

- modulano la sintesi di citochine riducendo la produzione di mediatori pro- infiammatori e immunosoppressivi.
- riducono la sintesi di prostaglandine infiammatorie (PGE3), associate a una minore induzione dell'arginasi I. Questo può portare a una maggiore disponibilità dell'arginina che aiuta ad alleviarne il deficit.[38]

In 92 pazienti con un TBSA>15% e lesioni da inalazione, Tihista et al.[19] hanno confrontato gli effetti di una formula enterale a basso contenuto di grassi di cui il 50% costituiti da PUFA omega-3 (da grassi da olio di pesce) rispetto ad una formula convenzionale a basso contenuto di grassi (18% del contenuto calorico- grassi da olio di girasole). I pazienti che hanno ricevuto una dieta ricca di PUFA omega-3 hanno mostrato una minore incidenza di sepsi severa e shock settico (11% vs 22%,  $p = 0,03$ ) e disfunzione pilorica (8,5% vs 33%,  $p = 0,03$ ) rispetto al gruppo di controllo.

## EVIDENZE SCIENTIFICHE E RAZIONALE DELL'IMMUNONUTRIZIONE NEL PAZIENTE GRANDE USTIONATO

I risultati dell'immunonutrizione osservati nei pazienti chirurgici, oncologici ed immunodepressi pongono il razionale all'utilizzo nel paziente grande ustionato ricoverato in ICU.

La letteratura scientifica, infatti, si sta arricchendo di evidenze riguardo al vantaggio di sottoporre precocemente (entro 4-7 giorni) o molto precocemente (entro 2-4 giorni), i pazienti grandi ustionati (TBSA > 20%) a interventi chirurgici demolitivi, ricostruttivi con trapianti di tessuto, invece di attendere 1-4 settimane. [39-41]

La metanalisi condotta da Waitzberg et al.[42] su oltre 1700 pazienti chirurgici, in chirurgia gastrica elettiva, ha mostrato che l'immunonutrizione consente di ridurre in misura significativa le deiscenze anastomotiche (-44%,  $p = 0,004$ ), l'incidenza di infezioni alla ferita (-37%), gli ascessi addominali (-54%), le infezioni del tratto urinario (-47%), la durata dell'antibioticoterapia (-19-2,7 giorni) e il rischio di riammissione in ospedale (-50%).

Una metanalisi condotta su 35 trial clinici per un totale di 3438 pazienti chirurgici (25 trial in chirurgia gastrointestinale) ha mostrato come la supplementazione di arginina consente di ridurre le complicanze infettive (-41%,  $p < 0,00001$ ) e la degenza ospedaliera (- 2,38 giorni,  $p < 0,00001$ ). L'immunonutrizione a base di arginina, nucleotidi e acidi grassi omega-3 consente di ridurre del 50% il rischio di infezioni rispetto alla nutrizione enterale standard.[43]

Lo studio di Prieto et al.[44] ha dimostrato come l'immunonutrizione consente di migliorare gli outcomes di pazienti chirurgici oncologici, grazie alla modulazione delle risposte infiammatorie

e l'aumento dei meccanismi di immunosorveglianza nel periodo peri-operatorio.

Kali Yu[45] in uno studio di confronto tra immunonutrizione e nutrizione standard in pazienti oncologici trattati con chirurgia ha dimostrato come l'immunonutrizione consenta di ridurre significativamente il rischio di complicanze infettive post-operatorie (RR 0,71, IC 95% 0,64-0,79) compreso il rischio di infezione da ferita (RR 0,70, IC 95% 0,60-0,87), le infezioni del tratto urinario (RR 0,70 IC 95% 0,59-0,84), il rischio di deiscenze anastomotiche (RR 0,70 IC 95% 0,53-0,91) e la degenza ospedaliera (-2,12 giorni IC 95% da -2,71 a -1,52). Non sono emerse differenze tra i due gruppi in termini di sepsi e mortalità per tutte le cause.

Sulla base di queste evidenze, l'immunonutrizione è stata inserita nel protocollo di intervento ERAS[44](ESPEN ACOI POIS con un grado di livello A) per gli interventi di chirurgia maggiore, da somministrare, nel perioperatorio con un dosaggio 700 ml/die nei 7 giorni precedenti e fino a 5 giorni dopo l'intervento.

L'immunonutrizione risulta efficace anche nella gestione del paziente settico, riducendo in misura significativa la degenza ospedaliera (-11,5 giorni) rispetto alla nutrizione standard.[36]

È interessante specificare che arginina, omega-3 e RNA mostrano un effetto sinergico.[47] Nei pazienti critici, la supplementazione di nucleotidi è necessaria affinché l'organismo esprima una risposta immunitaria efficace, promuova una rapida guarigione tissutale e mantenga una adeguata produzione energetica cellulare.

Gli acidi grassi omega-3, ad esempio, agiscono in sinergia con l'arginina, aumentandone la disponibilità attraverso un'inibizione dell'attività dell'enzima arginasi 1.

## Glutamina

La glutamina è un amminoacido essenziale che gioca un ruolo chiave:

- è un elemento importante per la biosintesi dell'ATP
- come elemento del glutatione, dopo la conversione in acido glutammico, agisce come antiossidante
- favorisce l'integrità della mucosa intestinale
- contrasta la produzione di citochine pro-infiammatorie
- ha effetto immunomodulatorio
- favorisce la proliferazione cellulare

Secondo le Linee guida ESPEN 2019[48] la supplementazione enterale di glutamina (0,3-0,5 g/kg/die) è raccomandata in pazienti ustionati con >20% della superficie corporea interessata. La supplementazione deve essere iniziata il prima possibile e deve essere mantenuta per 10-15 gg.

Gli studi che hanno sperimentato la supplementazione di glutamina nei pazienti grandi ustionati sono limitati; tuttavia, i risultati ottenuti suggeriscono che la glutamina può favorire una riduzione delle complicanze infettive (soprattutto infezioni da batteri gram-negativi) e la mortalità.

Una metanalisi di 4 trial clinici (155 pazienti) con analisi intention to treat ha concluso che la supplementazione di glutamina consente di ridurre le complicanze infettive e la mortalità da infezioni batteriche.[49]

Kibor et al.[50] hanno dimostrato in uno studio randomizzato su 60 pazienti la riduzione significativa delle complicanze infettive (sepsi e infezioni alle ferite) in pazienti grandi ustionati.

Mamhoud et al.[51] in uno studio prospettico, doppio cieco e controllato con placebo su pazienti adulti grandi ustionati (30-50% TBSA) ha dimostrato che la supplementazione enterale con glutamina e acidi grassi omega-3 consente di ridurre l'incidenza di infezioni e la degenza ospedaliera in misura significativa (16,3±0,92 giorni versus 17,95±2,96 giorni). Non è stata osservata differenza significativa tra i due gruppi di pazienti in termini di sopravvivenza.

Zanten et al.[52] hanno dimostrato un effetto positivo della supplementazione enterale di glutamina in termini di sopravvivenza complessiva (risk ratio [RR]: 0,22, 95% CI: 0,07–0,62, p=0,005) e riduzione della degenza ospedaliera (differenza pesata espressa in giorni: 6,06, 95% CI: 9,91–2,20, p=0,002); non è stato invece osservato un beneficio in termini di infezioni nosocomiali.



## PROBIOTICI

Il microbiota intestinale è un sistema metastabile, in rapporto mutualistico con l'ospite e questo equilibrio tende a persistere nonostante possibili variazioni brusche della sua composizione, legate a malattie, uso di antibiotici, infezioni, modificazioni improvvise della dieta e di altri "stressori" esterni (resilienza).

Quando questo equilibrio (transitoriamente o permanentemente) si altera, si parla di disbiosi. In questa situazione di rottura dell'equilibrio omeostatico, si verifica una crescita di germi patobionti, normalmente repressi dallo sviluppo dei simbionti (batteri utili alla salute).

Questo determina il possibile sviluppo di infezioni opportunistiche e si associa a un'inflammatione a livello muscolare, che a sua volta comporta la persistenza della disbiosi.

Esiste una varietà di possibili situazioni disbiotiche, che però presentano alcune importanti caratteristiche comuni:

- riduzione dei batteri che producono acidi grassi a catena corta (SCFA) in particolare butirrato come ad esempio *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium*
- aumentato potenziale di degradazione del muco, che spiazza le *Akermanzia Municipiphila*
- riduzione della produzione di idrogeno e metano a livello intestinale, con aumento dell'idrogeno solforato H<sub>2</sub>S che è tossico per l'epitelio
- aumento dei batteri (proteobatteri) che esprimono Lipopolisaccaride LPS, componente dei GRAM -, altrimenti nota come endotossina, che determina e stimola l'inflammatione

Le infezioni antibiotico-resistenti rappresentano un altro problema importante, soprattutto nei reparti ad alta intensità come ICU e centro ustioni. L'intestino rappresenta la sede più importante in cui si realizzano i fenomeni che possono favorire lo sviluppo e la diffusione dell'antibiotico-resistenza. Studi di microbiomica hanno dimostrato come sia sufficiente un breve ciclo con macrolidi per provocare cambiamenti nella composizione del microbioma intestinale per ben quattro anni.

Nel contesto di questo sistema si verificano numerosi trasferimenti orizzontali di materiale genetico tra le diverse specie di *Enterobacteriaceae*, e tra il microbioma stesso e gli altri agenti patogeni. Tale fenomeno, inoltre, risulta essere amplificato quando si verificano delle modifiche della barriera intestinale[53] in condizioni d'inflammatione intestinale. La plasticità del genoma microbico è legata al trasferimento genico orizzontale (TGO) mediato dalla coniugazione di plasmidi:[54] questo fenomeno è alla base della trasmissione orizzontale dei geni, che codificano per fattori di resistenza agli antibiotici.[55] Una ricerca condotta su modello animale di topo ha dimostrato che le risposte infiammatorie intestinali sono in grado di favorire il TGO tra *Enterobacteriaceae*, che viene invece bloccato in condizioni normali dalla flora batterica commensale. La flora batterica commensale è in grado di inibire i fenomeni di coniugazione plasmidica, dipendenti dal contatto tra le specie di *Enterobacteriaceae*.

La simbiosi tra la flora microbica e l'ospite, che migliora la risposta immunitaria, può essere ottimizzata con un intervento farmacologico o nutrizionale sull'ecosistema dell'intestino mediante l'uso di probiotici.

Effetti immunologici positivi dei probiotici:

- attivare i macrofagi locali per aumentare gli antigeni presentati ai linfociti B ed aumentare la produzione di immunoglobuline secretorie di tipo A (IgA) sia a livello locale che sistemico
- modulare i profili delle citochine, in particolare IL10/IL12
- regolare il bilancio TH1/TH2
- indurre una "ipo-risposta" agli antigeni alimentari (percorso Treg)
- azione stabilizzatrice dei mastociti

Alcuni ceppi probiotici, quindi, sembrerebbero immunomodulanti e potrebbero, se aggiunti alla nutrizione enterale, ridurre l'incidenza di farmaco-resistenza batterica, soprattutto nei casi che necessitano di terapia antibiotica continua, come accade nei pazienti ricoverati in ICU e nei grandi ustionati.

Alcuni ceppi probiotici avrebbero azione immunomodulante:

#### BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS LACTIS BS01

Questo ceppo esprime proprietà immunomodulanti, promuovendo lo sviluppo di cellule coinvolte nell'immunità innata ed acquisita e stimolando la sintesi di citochine proinfiammatorie in condizioni aggressive.

#### LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG

Riduce la virulenza e la colonizzazione intestinale di batteri

patogeni come E. Coli, Salmonella, Shigella, Clostridium difficile, grazie alle notevoli proprietà di adesione alla mucosa intestinale e al colon, e alla secrezione di sostanze antimicrobiche dirette contro gli agenti patogeni.

#### LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS LA-3

Produce una batteriocina (latticina B) che conferisce un'attività inibitoria contro agenti patogeni come Staphylococcus Aureus, Salmonella Typhimurium, Escherichia coli e Clostridium Perfringens.

Questa inibizione deriva dalla produzione di acidi organici, perossido di idrogeno e latticina B.

La sua capacità di aderire alla mucosa intestinale aiuta a mantenere l'attività a lungo termine.

In conclusione, gli interventi mirati sul microbiota rappresentano potenzialmente delle nuove opzioni terapeutiche. Sebbene il meccanismo preciso delle terapie dirette sul microbiota come prebiotici, probiotici e trapianto di microbiota fecale rimanga ancora da chiarire, tali terapie possono già essere applicate nel contesto di una unità di terapia intensiva.

## Velocità di somministrazione e volumi della NE

Prima di iniziare la NE, si consiglia di chiudere il sondino nasogastrico (SNG) per circa 2-4 ore e quindi iniziare con 500 mL/24 h (~20 mL/h).

Se la dieta è ben tollerata, si consiglia di incrementare progressivamente la NE in modo tale da raggiungere il target programmato entro le successive 48-72 ore, come mostrato in figura 5.

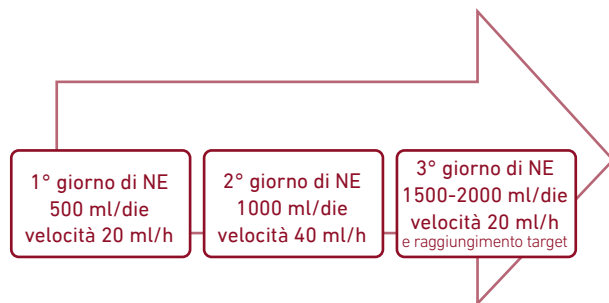


Figura 5. Velocità di somministrazione e volume della NE

## Ristagno gastrico (RG)

Il RG non dovrebbe essere utilizzato come indicatore di tolleranza alla NE nei pazienti in ICU. Non è più valida l'indicazione a sospendere l'alimentazione in caso di RG > 500 ml, in assenza di altri segni di intolleranza.

Nella pratica clinica, può essere utile monitorare il RG ogni 6-8 ore nelle prime 24-72 ore dall'inizio della NE. In caso di RG > 500 ml associato a segni di intolleranza, si suggerisce di utilizzare miscele ad elevata tollerabilità a base di sieroproteine di latte in piccoli peptidi non incrementare la velocità di infusione della NE e valutare, successivamente, la sospensione per 6-8 ore. Considerare inoltre, la somministrazione di procinetici.[6]

## Gestione delle complicanze [6,13,48]

Complicanze NE	Fattori di Rischio
ABBONDANTE RISTAGNO GASTRICO, RIGURGITO E VOMITO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventilazione meccanica;</li><li>• Età &gt; 70 anni;</li><li>• Basso livello di coscienza sedazione;</li><li>• Scarsa igiene orale;</li><li>• Inadeguato rapporto infermieri-pazienti;</li><li>• Posizione supina;</li><li>• Deficit neurologici</li><li>• Traumi toracici;</li><li>• Diabete o iperglicemia acuta da stress;</li><li>• Reflusso gastroesofageo;</li><li>• Chirurgia addominale o pancreatite;</li><li>• Scarsa igiene orale;</li><li>• Somministrazione intermittente di NE</li></ul>

Prevenzione e Trattamento
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aspirazione a tratti;</li><li>• Diminuzione del volume infuso;</li><li>• Dieta in infusione continua;</li><li>• Riduzione/sospensione oppioidi;</li><li>• Farmaci procinetici (Metoclopramide, Eritromicina);</li><li>• Sondino post-pilorico;</li><li>• Formule con piccoli peptidi e ad elevato contenuto in MCT (acidi grassi a catena media) e ridotto in LCT</li><li>• Posizione del paziente con il tronco sollevato di 30°-45° o in anti-trendelemburg;</li><li>• Verifica corretto posizionamento del SNG;</li><li>• Igiene orale</li></ul>

Complicanze NE	Fattori di Rischio
DIARREA	<p><b>PRECOCE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadeguata strategia di inizio della NE;</li> <li>• eccessivo volume infuso/ somministrazione a boli e non su 24 ore;</li> <li>• Osmolarità &gt; 350 mOsm/l;</li> <li>• Inadeguati tipo e quantità di fibre nella formula; mancata sterilità del prodotto; intolleranza ai grassi;</li> </ul> <p><b>TARDIVA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contaminazione della NE, farmaci, infezioni;</li> <li>• Carboidrati a catena corta fermentabili oligosaccaridi, disaccaridi e monosaccaridi e polioli. (FODMAP)</li> </ul>

Prevenzione e Trattamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non sospendere la NE finché non siano state indagate le possibili eziologie: Infettive, intolleranze alimentari, malassorbimento, antibioticotераpia;</li> <li>• Nei pazienti critici, ma stabili: apporto di fibre fermentabili solubili NON FODMAP (10-20 g/die) o formule con proteine in forma di peptidi a catena breve o adsorbenti come la diosmectite;</li> <li>• Evitare fibre insolubili o miste;</li> <li>• Estratti pancreatici, in caso di diete iperlipidiche con intolleranza a carico dei lipidi o preferire miscele ricche in MCT</li> </ul>

Complicanze NE	Fattori di Rischio
METEORISMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deglutizione dell'aria in ventilazione meccanica;</li> <li>• Disbiosi intestinale</li> </ul>
STIPSI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oppiacei</li> <li>• Rallentata motilità gastro-intestinale;</li> <li>• Politraumi/chirurgia addominale</li> </ul>
SINDROME DA RIALIMENTAZIONE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ripresa della nutrizione in maniera non progressiva in pazienti a lungo digiuni/malnutriti</li> </ul>

Prevenzione e Trattamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misurare la circonferenza addominale e la pressione intra-addominale;</li> <li>• Controllare la deglutizione dell'aria in ventilazione meccanica;</li> <li>• Simeticone via SNG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibre solubili (Non Fodmap);</li> <li>• Clistere ogni 2-3 giorni;</li> <li>• Lassativi giornalieri per SNG (macrogol, vasellina, linaglotide), se atonia colica PRUCALOPRIDE, se stipsi da oppiacei METHYLNA-TREXONE, ALMIVOPAN, LUBIPROSTONE;</li> <li>• Ottimizzazione dell'apporto idrico tramite NE;</li> <li>• Riduzione o sospensione di oppiacei, se possibile</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rialimentazione lenta, senza sovraccarico (monitoraggio fosfati)</li> <li>• Adeguato apporto di vitamine, in particolare di tiamina</li> </ul>

## Supplementazione orale con prodotti liquidi pronti all'uso

Quando la normale nutrizione per OS è inferiore al 60% delle calorie, è opportuno avvalersi dei supplementi nutrizionali orali (ONS).

Sono in forma liquida, pronti all'uso, e confezionati in confezione monodose, flaconcino o brik da circa 200 ml; non richiedono pertanto alcuna preparazione prima del loro consumo.

- **Preferire gli ONS a base di immunonutrienti** (Arginina, RNA, Omega 3), per potenziare la cicatrizzazione e la competenza immunitaria. Per ottimizzarne il gusto, si suggerisce di consumare i prodotti freschi (evitando temperature sotto i 16° che potrebbero contribuire a creare addominalgie o diarrea)
- Le versioni gusto vaniglia o gusto neutro si prestano per essere aromatizzate a piacere, aggiungendo ad es. cacao, caffè solubile istantaneo o sciroppi alla frutta o alla menta.
- Consumare gli integratori pronti all'uso negli intervalli tra un pasto e l'altro, ad esempio come spuntino a metà mattina o come merenda pomeridiana, sorseggiandoli lentamente, a piccole dosi, per evitare un'immediata sensazione di sazietà o nausea.

- I prodotti nella loro confezione originale ed integra (non aperta) possono essere conservati a temperatura ambiente, lontano da fonti di calore e non esposti direttamente alla luce solare.
- Dopo l'apertura della confezione, conservare l'eventuale residuo di prodotto in frigorifero e consumarlo entro le 24 ore.





## Prodotti in polvere da ricostituire

- Sono integratori in polvere, inodori ed insapori, che possono essere mescolati in alimenti o bevande fredde o tiepide (<64°C) senza alterarne la consistenza ed il sapore.
- Per la ricostituzione, procedere come segue:
  - Sciogliere la polvere in 200 ml di liquido o 150 g di alimento cremoso, aggiungendo inizialmente poco liquido o alimento e mescolando fino ad ottenere una miscela omogenea, priva di grumi.
  - Aggiungere il liquido rimanente, fino alla dose indicata.



## Bibliografia

1. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, Murrell JE, Hickerson WL, Kudsk KA, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(1):17–29.
2. Rousseau A-F, Losser M-R, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr.* 2013; 32(4):497–502.
3. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery.* 2000; 128(2):312–9.
4. Porter C, Herndon DN, Børsheim E, Bhattarai N, Chao T, Reidy PT, et al. Long-term skeletal muscle mitochondrial dysfunction is associated with hypermetabolism in severely burned children. *J Burn Care Res.* 2016; 37(1):53–63.
5. Suri MP, Dhingra VJS, Raibagkar SC, Mehta DR. Nutrition in burns: need for an aggressive dynamic approach. *Burns.* 2006;32(7):880–4
6. McClave SA et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenteral and Enteral Nutrition* (2016) 40:159-211.
7. Clark, et al. Nutrition and metabolism in burn patients. *Burns & Trauma* (2017) 5:11
8. Boldeanu L. et al. Immunological approaches and therapy in burns (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20: 2361-2367
9. Arabi YM et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* (2015) 372:2398-2408
10. Arabi YM et al. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism. *Intensive Care Med.* (2017) 43(9):1239-1256
11. Elke G, van Zanten ARH. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* (2016) 20:117 doi: 10.1186/s13054-016-1298-1
12. E. Moreira, G. Burghi, W. Manzanares: Update on metabolism and nutrition therapy in critically ill burned patients. *Med Intensiva* 2018; 42: 306-316
13. ASPEN: Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome - Nutrition in Clinical Practice 2020; 35(2): 178–195
- 13bis. Peptide-Based Enteral Nutrition for Critically Ill Patients  
Ke Wang, Zhidan Zhang *J Transl Crit Care Med* 2021;3:2

14. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 14930-5
15. Dangin M, Boirie Y, Guillet C, Beaufrere B. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *J Nutr* 2002;132: 3228S-33S
16. Teixeira FJ, et al. The whey protein in cancer therapy: a narrative review. *Farmacological Reserch* 2019; 144: 245-56
17. Zhou LM, Xu JY, Rao CP, HanV S, Wan Z, Qin LQ. Effect of whey supplementation on circulating C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2015; 7: 1131-1143
18. Bumrungpert A, et al. Whey protein supplementation improves nutritional status glutatione levels immune function in cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Food* 2018; 21(6): 612-16
19. Tihista S, Echavarria E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2018; 37(1):107-112
20. Masters B, Aarabi S, Sidhwa F, et al. Wood High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD006122 doi: 10.1002/14651858.CD006122.pub3
21. Velázquez, M., Davies, C., Maret, R., Slavin, J. L., & Feirtag, J. M. (2000). Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe*, 6(2), 87-92. <https://doi.org/10.1006>
22. Homann HH, et al. Reduction in diarrhea incidence by soluble fiber in patients receiving supplemental enteral nutrition. *JPEN* 1994; 18(6): 486-90
23. Spapen H, et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition. A prospective, double-blind, randomized and controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20(4): 301-5
24. Rushdi TA, et al. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23(6): 1344-52
25. Mesejo et al Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients; *Clinical Nutrition* 2003
26. Meier A, et al. *Mycobacterium intermedium* sp. nov. *Int. J Syst Bacteriol* 1993; 43(2): 204-9
27. Ohashi W, et al. Control of Macrophage Dynamics as a Potential Therapeutic Approach for Clinical Disorders Involving Chronic Inflammation *J Pharmacol Exp Ther* 2015;354(3):240-50

28. Yasukawa Z et al. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial *Nutrients* 2019, 11, 2170; doi:10.3390/nu11092170
29. Klosterbuer A. Benefits of Dietary Fiber in Clinical Nutrition; *Nutrition in Clinical Practise* 2011- <https://doi.org/10.1177/0884533611416126>
30. Alexander JW, et al. Role of arginine and omega-3 fatty acids in twound healing and infection. *Wound Healing Society Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014. PMID: 25371851
31. Kurmis R, et al. The use of immunonutrition in burn injury care: where are we?. *J Burn Care Res* 2010; 31: 677-91
32. Xinmei Zhu, MD, et al. The Central Role of Arginine Catabolism in T-Cell Dysfunction and Increased Susceptibility to Infection After Physical Injury. *Annals of Surgery* Volume 00, Number 00, 2013
33. Horiguchi H, et al: innate immunity in the Persistent inflammation, immunosuppression, and Catabolism Syndrome and its implications for Therapy – *Frontiers in Immunology* doi: 10.3389/fimmu.2018.00595
34. Wibbenmeyer LA, et al. Effect of a fish oil and arginine-fortified diet in thermally injured patients. *J Burn Care Res*. 2006;27(5):694–702
35. Jennifer R. Hess MS Norman A. Greenberg PhD. The Role of Nucleotides in the Immune and Gastrointestinal Systems. Potential Clinical Applications. First published: NPC 05 March 2012 <https://doi.org/10.1177/0884533611434933>
36. Bower et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Clinical Trial* 1995; 23(3): 436-49
37. Waymack et al. Nutritional Support of the burned patient. *World J Surg* 1992; 80-86
38. Bansal V et al. Interactions Between Fatty Acids and Arginine Metabolism: Implications for the Design of Immune-Enhancing Diets. *JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION* vol 29, n.1. S75
39. Hamblin M. Early excision and skin grafting has led to major improvements in therapeutic outcomes. Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. *Expert Opinion Pharmacother* 2019; 20(3): 305-321
40. Saaqi M, et al. Early excision and grafting versus delayed excision and grafting of deep thermal burns up to 40% total body surface area: a comparison of outcome. *Ann Burns Fire Disasters* 2012;25:143–147

41. Keshavarzi A, et al. Ultra-early versus early excision and grafting for thermal burns up to 60% total body surface area; a historical cohort study. *Bull Emerg Trauma* 2016;4:197–201
42. Waitzberg et al. *World J Surg* 2006; 30: 1-13
43. Drover et al. (*J Am College Surgeons* Mar 2011; 212(3): 385-399)
44. Prieto I, et al. The role of immunonutritional support in cancer treatment: current evidence. *Clinica Nutrition* 2016: 1-8
45. Kali Yu et al. *JPEN J Parentner Enteral Nutr* 2020 Jul;44(5):742-767
46. Fearron KCH, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005; 24(3): 466-77
47. Santora R, et al. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 15;161(2):288-94. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.024
48. ESPEN Guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38(1): 48-79
49. Lin JJ et al. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burn* 2013;39(4):565-70
50. Kibor et al. Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection in adult patients with severe burns. *East Afr Med J* 2014; 91(1): 33-6
51. Mamhoud WH et al. Effect of immune-enhancing diets on the outcomes of patients after major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2014 Dec 31;27(4):192-6
52. Van Zanten AR, et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 294 doi: 10.1186/s13054-015-1002-x
53. Stecher B, et al. Gut inflammation can boost horizontal gene transfer between pathogenic and commensal Enterobacteriaceae. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109, 1269-1274
54. Trangen TJ. Horizontal transfer, not duplication, drives the expansion of protein families in prokaryotes. *PLOS Genet*.2011; 7:2 1001284
55. Paulsen IT, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*. *Science* 2003; 299, 2071-2074





**Si ringrazia per la collaborazione:**

**Dottor Antonio Di Lonardo**  
Direttore Centro Ustioni dell'A.O.U.P  
Pisa

**Dottor Gianmarco Giorgetti**  
Direttore U.O. Nutrizione Clinica e Artificiale  
Asl RM2

**Dottor Rosario Ranno**  
Direttore Unita' Op. Complessa "Grandi Ustioni  
e Chirurgia Plastica" A.O Cannizzaro  
Catania

Con il contributo non condizionante di



**Nestlé Italiana S.p.A. - Nestlé Health Science**

Via del Mulino, 6 - 20057 Assago (MI)  
Tel. ufficio ordini 02-81817207 - Fax 02-81817145  
Numero verde: 800-434434

**[www.nestlehealthscience.it](http://www.nestlehealthscience.it)**  
**[www.nutritionalacademy.it](http://www.nutritionalacademy.it)**

