

Linea guida pratica ESPEN parzialmente revisionata: Nutrizione clinica nell'Unità di Terapia Intensiva

Pierre Singer^{a*}, Annika Reintam Blaser^{b,c}, Mette M Berger^d, Philip C. Calder^e, Michael Casaer^f, Michael Hiesmayr^g, Konstantin Mayer^h, Juan Carlos Montejo-Gonzalezⁱ, Claude Pichard^j, Jean-Charles Preiser^k, Wojciech Szczeklik^l, Arthur R.H. van Zanten^m, Stephan C. Bischoffⁿ, M. Scarcella^o, M. Zanetti^p

Basata su:

ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.

Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. Clin Nutr. 2019;38:48-79

^a Intensive Care Unit, Herzlia Medical Center and Department of General Intensive Care and Institute for Nutrition Research, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, and Intensive Care Unit, Herzlia Medical Center Israel

^b Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia

^c Department of Intensive Care Medicine, Lucerne Cantonal Hospital, Lucerne, Switzerland

^d Faculty of Biology and Medicine, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

^e School of Human Development and Health, Faculty of Medicine, University of Southampton and NIHR Southampton Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust and University of Southampton, Southampton, United Kingdom

^f Clinical Department and Laboratory of Intensive Care Medicine, Catholic University Hospitals (UZLeuven) and Catholic University Leuven, Leuven, Belgium

^g Division Cardiac-, Thoracic-, Vascular Anaesthesia and Intensive Care, Medical University Vienna, Vienna, Austria

^h Department of Pneumonology, Infectious Diseases and Sleep Medicine, St. Vincentius Kliniken gAG, Karlsruhe, Germany

ⁱ Instituto de Investigación Sanitaria “imas12” Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^j Department of Clinical Nutrition, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

^k Medical Direction, Hopital Universitaire de Bruxelles, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

^l Centre for Intensive Care and Perioperative Medicine, Jagiellonian University Medical College & Anesthesia and Intensive Care Department, 5th Military Hospital, Krakow, Poland

^m Department of Intensive Care, Gelderse Vallei Hospital, Ede, The Netherlands & Wageningen University & Research, Wageningen, The Netherlands

ⁿ Department of Nutritional Medicine/Prevention, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany

^o UOC Anestesia e Rianimazione, Scienza dell’Alimentazione, AO Santa Maria di Terni e-mail m.scarcella@aosp terni.it;

^p UCO Geriatria Ospedale Maggiore ASUGI Trieste e-mail: michela.zanetti@asugi.sanita.fvg.it.

Traduzione a cura di:

^o Dott.ssa Marialaura Scarcella, UOC Anestesia e Rianimazione, Scienza dell’Alimentazione, AO Santa Maria di Terni e-mail m.scarcella@aosp terni.it;

^p Prof. Michela Zanetti, UCO Geriatria Ospedale Maggiore ASUGI Trieste e-mail: michela.zanetti@asugi.sanita.fvg.it.

Abstract

A seguito delle nuove procedure operative standard ESPEN, la precedente linea guida del 2019, redatta per fornire la migliore terapia nutrizionale ai pazienti critici è stata abbreviata e parzialmente rivista. A seguito di questo aggiornamento, proponiamo questo documento come linea guida pratica basata sulle linee guida scientifiche, ma abbreviata e illustrata da diagrammi di flusso. L'obiettivo principale di questa linea guida pratica è quello di migliorare la conoscenza in ambito della nutrizione artificiale e di consentire al professionista di implementare la Nutrizione artificiale con le linee guida in ICU. Sono inclusi tutti gli elementi discussi nelle linee guida precedenti, nonché le condizioni speciali.

Parole chiave

Terapia intensiva, Nutrizione, Enterale, Parenterale, Linee Guida, Raccomandazioni, ESPEN

Abbreviazioni

ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; BIA, analisi bioimpedenziometrica; BMI, indice di massa corporea; DHA, acido docosaesaenoico; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; EE, dispendio energetico; EFI, intolleranza all'alimentazione enterale; EPA, acido eicosapentaenoico; ESICM, European Society of Intensive Care Medicine; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; FA, acidi grassi; GIDS, score di disfunzione gastrointestinale; GLIM, Global Leadership Initiative on Malnutrition; GLN, glutammina; HDL, lipoproteine ad alta densità; ICU, unità di terapia intensiva; LCT, trigliceridi a catena lunga; MCT, trigliceridi a catena media; MNA, mini-nutrition assessment; MUST, malnutrition universal screening tool; NE, nutrizione enterale; NP, nutrizione parenterale; NRS, nutritional risk screening; NUTRIC, nutritional risk in critically ill; RCT, studio randomizzato controllato; REE, dispendio energetico a riposo; SCCM, Society for Critical Care Medicine; SGA, valutazione globale soggettiva; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SOP, procedura operativa standard, VGR, volume gastrico residuo.

1. Introduzione

La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) ha pubblicato delle linee guida sulla nutrizione artificiale nelle unità di terapia intensiva (ICU) nel 2006 (nutrizione enterale (NE) e nel 2009 (nutrizione parenterale (NP)) [1, 2]. Da quel momento, la metodologia ESPEN è stata aggiornata al “livello S3 per le linee guida” descritto altrove [3] e ha consentito la pubblicazione nel 2019 di rigorose raccomandazioni basate sull’evidenza e sul consenso [4]. La presente linea guida è una abbreviazione e una revisione parziale della linea guida pubblicata in precedenza. La determinazione degli effetti che la sola nutrizione artificiale può avere su qualsiasi possibile esito è resa più difficile dal fatto che la severità della malattia e il numero di comorbidità riscontrate tra i pazienti adulti in ICU sono in aumento [5]. Inoltre, la grande eterogeneità della popolazione ICU riduce potenzialmente la validità delle raccomandazioni esterne alla terapia intensiva, che dovrebbero essere considerate una base per supportare le decisioni prese individualmente per ciascun paziente [6]. Al momento esiste un divario tra la pratica in ambito nutrizionale, le precedenti linee guida [7] e molti singoli studi disponibili che fanno riferimento soltanto a uno o a pochi aspetti specifici della terapia nutrizionale. Nella presente linea guida, verranno discussi i tempi, le modalità di somministrazione, il dosaggio e la composizione della nutrizione e saranno formulate delle raccomandazioni tenendo conto che i cambiamenti metabolici acuti e i deficit energetici e proteici prolungati svolgono un ruolo importante sull'esito del paziente. L'obiettivo è quello di raggiungere un supporto nutrizionale ottimale per i pazienti in ICU e di colmare le lacune presenti nelle conoscenze al fine di dare priorità alla futura ricerca clinica.

2. Metodologia

La presente linea guida pratica è composta da 56 raccomandazioni e si basa sulla linea guida per la nutrizione clinica in ICU dell’ESPEN nella versione scientifica [4], e pratica [8]. La linea guida originale è stata abbreviata focalizzando i commenti sulle evidenze e sulla letteratura a cui le raccomandazioni fanno riferimento. Alcune raccomandazioni sono state modificate, e la presentazione dei contenuti è stata trasformata in una presentazione grafica. La linea guida originale è stata sviluppata secondo la procedura operativa standard (SOP) per le linee guida ESPEN e i consensus paper [3].

La SOP è orientata secondo la metodologia utilizzata dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). La letteratura è stata ricercata e classificata in 4 gruppi (1-4) in base al livello di evidenza e le raccomandazioni sono state create e classificate in quattro classi (A/B/O/GPP). Tutte le raccomandazioni sono state anche sottoposte a un processo di consenso in più fasi, che ha determinato una percentuale di accordo (%). Durante la preparazione della presente linea guida e sulla base delle recenti evidenze, sei raccomandazioni (precedentemente R21, R22, R33, R35, R36, R37), sono state revisionate e aggiornate (R21 e R35) o raggruppate (R36 e R37) in una singola raccomandazione. Queste raccomandazioni sono state sottoposte alla votazione del gruppo di lavoro, che ha determinato la percentuale di accordo ottenuta dalle rispettive raccomandazioni. Anche un'altra raccomandazione (precedentemente R26, ora 30) necessitava di essere rivista, ma sarà revisionata in futuro nel prossimo processo di revisione. L'abbreviazione e la diffusione delle linee guida sono state finanziate esclusivamente da ESPEN. Per ulteriori dettagli sulla metodologia, vedere la versione completa della linea guida ESPEN [4] e la SOP ESPEN [3].

3. Raccomandazioni (FIG. 1)

3.1. Raccomandazioni generali (Fig. 2)

1) Ogni paziente critico ricoverato in ICU per più di 48 ore dovrebbe essere considerato a rischio di malnutrizione.

(S1, forte consenso, 96%)

Sino ad oggi, non è stato validato nessuna scala di valutazione nutrizionale specifica per i pazienti ricoverati in ICU. Gli strumenti di screening nutrizionale esistenti (score NRS 2002 [9] e MUST [10]) non sono stati progettati specificamente per questa tipologia di pazienti. È stato proposto il NUTRIC, un nuovo strumento di valutazione nutrizionale basato unicamente sulla severità della malattia [11].

I test di funzionalità a lungo termine, descrivono meglio una condotta nutrizionale adeguata piuttosto che l'indice di mortalità. [12]. Sembra che tra tutti gli strumenti di screening, l'NRS 2002 e il MUST abbiano il più forte valore predittivo per valutare l'indice di mortalità, e siano più semplici e veloci da calcolare [13]. Poiché la loro utilità per la pratica clinica quotidiana e la gestione nutrizionale non è stata validata, è possibile esprimere solo un parere come esperti.

È necessario considerare un approccio pragmatico per i pazienti a rischio, come quelli ricoverati in ICU da più di due giorni, che necessitano di ventilazione meccanica, che siano affetti da infezione, che ricevono una alimentazione insufficiente da più di cinque giorni e/o che presentino una grave malattia cronica.

2) La terapia nutrizionale medica deve essere presa in considerazione per tutti i pazienti ricoverati in TI, principalmente per quelli ricoverati da più di 48 ore (R1, grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Non è disponibile sviluppare alcuno studio che evidenzi quale sia l'effetto diretto della durata del digiuno sull'esito nei pazienti critici. Tali studi potrebbero essere considerati non etici in quanto l'apporto energetico rappresenta un pilastro della sopravvivenza. Rispetto alle raccomandazioni precedenti [1, 2], si forniscono maggiori indicazioni sul limite di 48 ore per l'avvio della nutrizione precoce e sulle controindicazioni della NE precoce [14]. Inoltre, uno studio ha dimostrato il possibile beneficio derivante da un avvio ritardato della NP nei casi in cui la NE non sia possibile o non sia ben tollerata [15]. Un'attenta e progressiva reintroduzione

della nutrizione può ridurre il rischio di sindrome da rialimentazione, specialmente nei pazienti gravemente malnutriti o in quelli che presentavano uno stato di fame prima del ricovero.

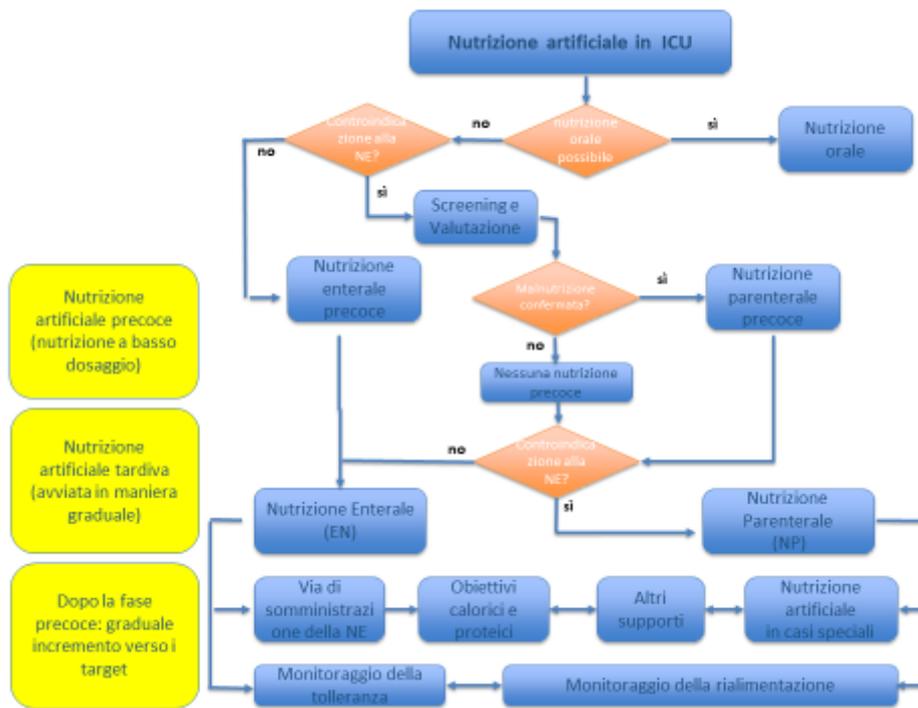


Fig 1. Linea guida pratica ESPEN Nutrizione artificiale in terapia Intensiva. Panoramica della struttura della linea guida . NE, Nutrizione enterale; NP Nutrizione Parenterale; TI Terapia Intensiva;

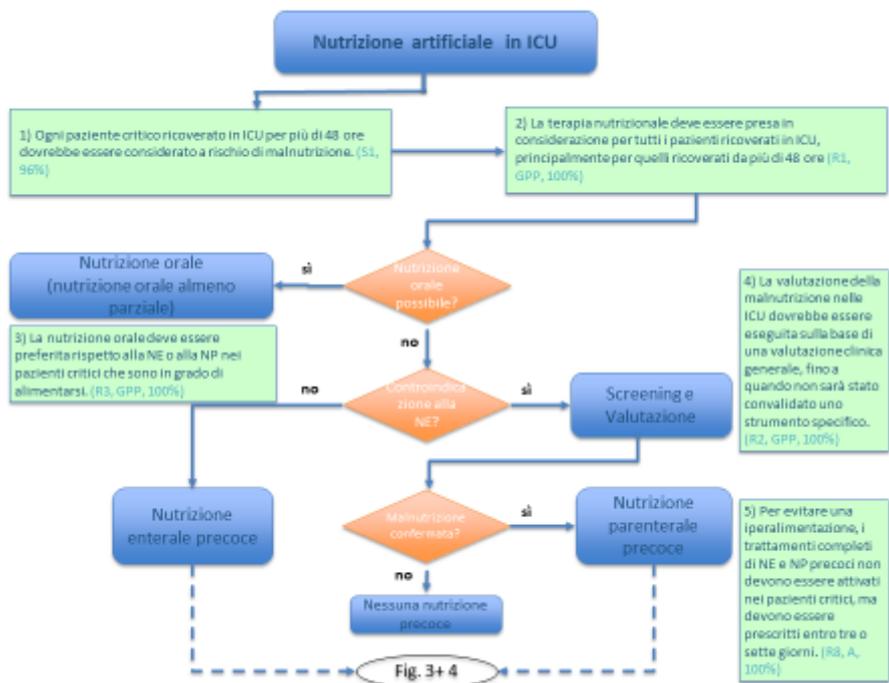


Fig 2 Raccomandazioni generali. Le raccomandazioni sono rappresentate nei box verdi. I riferimenti ad altri pannelli nelle ellissi. Le abbreviazioni nella Figura 1

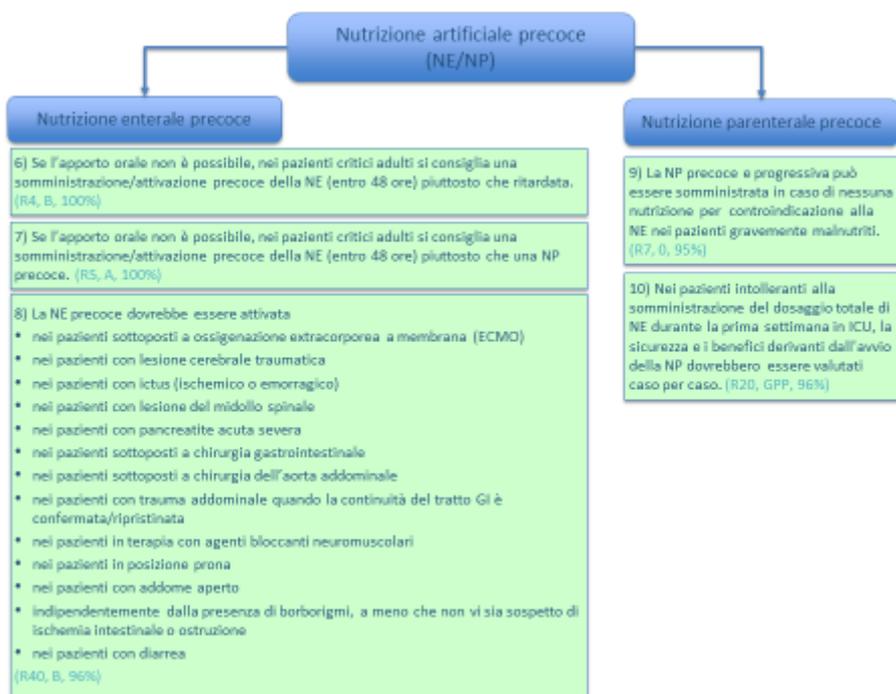


Figura 3 La Nutrizione artificiale precoce (Enterale/Parenterale) nel paziente in terapia Intensiva . Abbreviazioni : vedere Fig 1

3) L'alimentazione orale deve essere preferita rispetto alla NE o alla NP nei pazienti critici che sono in grado di alimentarsi. (R3, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

Per i pazienti in grado di alimentarsi, si dovrebbe preferire questa modalità di nutrizione, se il paziente è in grado di coprire il 70% del suo fabbisogno calorico/proteico dal giorno 3 al giorno 7 e non presenta episodi di vomito o inalazione. Questo apporto calorico/proteico (ovvero il 70% o più del fabbisogno) è considerato adeguato.

4) La valutazione dello stato nutrizionale in Terapia Intensiva dovrebbe essere eseguita sulla base di una valutazione clinica generale, fino a quando non sarà stato convalidato uno strumento specifico.

Nota:

La valutazione clinica generale può includere anamnesi, resoconto della perdita di peso involontaria o della diminuzione delle prestazioni fisiche prima del ricovero in Terapia Intensiva, esame obiettivo, valutazione generale della composizione corporea, della massa muscolare e della forza muscolare, se possibile. (R2, Grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

Il peso e il BMI non rispecchiano con precisione la malnutrizione. La perdita muscolare e la sarcopenia devono essere rilevate nelle ICU, anche nei pazienti obesi. La fragilità è stata indicata come ulteriore elemento di aggravio tra le comorbidità [16] e può essere diagnosticata mediante osservazioni cliniche o esami complementari [17]. Nella pratica quotidiana si raccomanda l'uso di strumenti di screening (NRS 2002) e di valutazione (SGA, MNA). Allo stato attuale, non è ancora stata elaborata una definizione specifica di malnutrizione acuta associata alla malattia critica [9]. Allo stesso tempo, dopo aver eseguito il processo di screening, la valutazione di malnutrizione richiede l'associazione di un fenotipo (% di perdita di peso, BMI, diminuzione dell'appetito e/o scarsa massa muscolare) e di un'eziologia, ad esempio malattia critica [18] (criteri GLIM).

La massa muscolare può essere valutata mediante ultrasuoni [19], tomografia computerizzata [20], o BIA [21]. La sarcopenia, considerata come una riduzione della massa e/o della funzionalità muscolare, è frequente nei pazienti malnutriti ricoverati in Terapia Intensiva [22]. Questa perdita muscolare può essere considerata un elemento di fragilità ed è associata a una degenza ospedaliera prolungata e a una diminuzione della qualità della vita e della capacità funzionale [23]. La dinamometria della mano consente di valutare la funzione muscolare [24]. L'utilizzo della BIA consente la determinazione della composizione corporea in un paziente stabile che non soffra di variazioni di liquidi nei differenti compartimenti corporei e dell'angolo di fase [25], inoltre risulta essere utile nella valutazione della prognosi nei pazienti critici. I pazienti con scarsa massa muscolare riscontrata al momento del ricovero mediante tomografia computerizzata sono caratterizzati da una maggiore durata del ricovero e da una mortalità più elevata [26].

5) Per evitare una sovralimentazione, i trattamenti completi di NE e NP precoci non devono essere attivati nei pazienti critici, ma devono essere prescritti entro tre o sette giorni(Fig.2)

(R8, Grado A, forte consenso, 100%)

Commento

In una meta-analisi di studi che confrontano i trattamenti enterali e parenterali indipendentemente dal tempo di somministrazione, Elke et al. [27] hanno riscontrato una riduzione delle infezioni ICU con la NE rispetto alla NP (RR 0,64, 95 % CI 0,48 - 0,87, $p = 0,004$, $I^2 = 47\%$). Questa differenza non è emersa quando l'apporto energetico somministrato con la NP e con la NE era simile (studi più recenti), suggerendo che l'eccesso calorico può avere un ruolo nelle complicanze infettive associate alla NP e che quindi nel processo decisionale relativo alla modalità di somministrazione è necessario tener conto dei tempi di somministrazione e dell'obiettivo calorico. L'obiettivo energetico/proteico dovrebbe essere raggiunto progressivamente non prima delle 48-72 ore dal ricovero per evitare una condizione di sovranutrizione. Questa progressione deve essere stabilita in base a un protocollo locale per prevenire aumenti bruschi e troppo rapidi. Si ritiene che la terapia nutrizionale medica mirata raggiunga più del 70% del REE, ma non superi il 100% della EE misurata. La somministrazione di quantità eccessive di nutrienti con qualsiasi modalità dovrebbe essere evitata nella fase iniziale della malattia critica, in quanto associata a una produzione rilevante di energia endogena.

3.2. Terapia nutrizionale

3.2.1. Nutrizione artificiale precoce (Fig. 3)

6) Se l'apporto orale non è possibile, nei pazienti critici adulti si consiglia una somministrazione/attivazione precoce della NE (entro 48 ore) piuttosto che ritardata. (R4, , Grado B, forte consenso , 100%)

Commento

Nel confronto tra NE precoce e NE ritardata (sei studi su pazienti ICU e quattro studi su pazienti non ICU), e in una meta-analisi precedente [14], è stata osservata una riduzione delle complicanze infettive nel gruppo di pazienti trattati con NE precoce (RR 0,76, CI 0,59, 0,97, $p < 0,03$) [4]. Tuttavia, questo è riscontrabile solo quando si includono studi che hanno arruolato anche pazienti non ricoverati in ICU. Non sono emerse ulteriori differenze negli altri esiti confrontando NE precoce e NE ritardata. Escludendo studi precedenti all'anno 2000 si affievolisce il segnale che la NE precoce possa ridurre le complicanze infettive rispetto alla NE ritardata oltre le 48 ore. È importante notare che il dosaggio della NE non è stato preso in considerazione in questa meta-analisi.

7) Se l'apporto orale non è possibile, nei pazienti critici adulti si consiglia una somministrazione/attivazione precoce della NE (entro 48 ore) piuttosto che una NP precoce.

(R5, Grado A, forte consenso 100%)

Commento

Nel confronto tra NE precoce e NP precoce (sei studi su pazienti critici e sette studi su pazienti non ICU), nei pazienti trattati con NE sono state osservate una riduzione delle complicanze infettive (RR 0,50, 95% CI 0,37 - 0,67, $p = 0,005$), una minore degenza in Terapia Intensiva (RR -0,73, 95% CI -1,30 - -0,16, $p = 0,01$) e una minore degenza ospedaliera (RR -1,23, 95% CI -2,02 - -0,45, $p = 0,002$), mentre non sono state riscontrate differenze nella mortalità [4]. Tuttavia, i recenti RCT non dimostrano un chiaro vantaggio della NE rispetto alla NP e il beneficio della NE osservato negli studi precedenti può essere correlato al maggiore apporto di energia e aminoacidi/proteine fornito dalla NP rispetto alla NE.

8) La NE precoce dovrebbe essere attivata

- **nei pazienti sottoposti a ECMO**
- **nei pazienti con lesione cerebrale traumatica**
- **nei pazienti con ictus (ischemico o emorragico)**
- **nei pazienti con lesione del midollo spinale**
- **nei pazienti con pancreatite acuta severa**
- **nei pazienti sottoposti a chirurgia gastrointestinale**
- **nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'aorta addominale**
- **nei pazienti con trauma addominale quando la continuità del tratto gastrointestinale è confermata/ripristinata**
- **nei pazienti che ricevono agenti bloccanti neuromuscolari**
- **nei pazienti in posizione prona**
- **nei pazienti con addome aperto**
- **indipendentemente dalla presenza di borborigmi, a meno che non vi sia sospetto di ischemia intestinale o ostruzione**
- **nei pazienti con diarrea**

(R40, Grado B, forte consenso, 96%)

Commento

Le linee guida della European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) hanno formulato 17 raccomandazioni che prediligono l'avvio precoce della NE (entro 48 ore dal ricovero in ICU) e sette raccomandazioni che prediligono l'avvio ritardato della NE [14], come sintetizzato nelle nostre raccomandazioni n. 8, 11, 12. Le meta-analisi condotte per le linee guida ESICM hanno dimostrato che la NE precoce ha consentito una riduzione delle complicanze infettive nei pazienti critici non selezionati, nei pazienti con pancreatite acuta severa e nei pazienti sottoposti a chirurgia gastrointestinale, mentre nessuna delle sottoquestioni ha rilevato evidenze di superiorità della NP precoce o della NE ritardata rispetto alla NE precoce. Tuttavia, tutte le

raccomandazioni formulate erano deboli a causa della scarsa qualità delle evidenze, e la maggior parte di esse si basava sul parere di esperti [14].

9) La NP precoce e progressiva può essere somministrata in caso di nessuna nutrizione per controindicazione alla NE nei pazienti gravemente malnutriti. (R7, Grado 0, forte consenso , 95%)

Commento

L'attivazione della NE non è possibile quando un paziente viene definito ad alto rischio nutrizionale (ad esempio NRS 2002 \geq 5) o gravemente malnutrito, mentre l'attivazione della NP a basso dosaggio dovrebbe essere attentamente considerata e bilanciata valutando i rischi di una sovralimentazione e di una rialimentazione, che possono avere un maggior peso rispetto ai benefici attesi.

10) Nei pazienti intolleranti alla somministrazione del dosaggio totale di NE durante la prima settimana in ICU, la sicurezza e i benefici derivanti dall'avvio della NP dovrebbero essere valutati caso per caso. (R20, Grado GPP, forte consenso , 96%)

Commento

Non vi è alcuna controversia sulla necessità di integrare la NP alla NE in caso di deficit nutrizionale prolungato. Tuttavia, vi sono ancora opinioni contrastanti sulla tempistica migliore per prescrivere un trattamento di NP supplementare. Casaer et al. [15] hanno osservato che la NP precoce (supplementare o esclusiva) è associata a un aumento della morbilità, tra cui una degenza in ICU e ventilazione meccanica prolungate, un aumento del tasso di infezione e la necessità di una terapia sostitutiva renale. Questi risultati possono essere correlati al protocollo specifico dello studio, alle caratteristiche dei pazienti e all'elevato apporto energetico somministrato sotto la guida di equazioni predittive anziché della calorimetria indiretta. Tuttavia, i risultati di questo studio hanno rivelato il potenziale danno causato dall'intervento nutrizionale che mira al raggiungimento di obiettivi calorici massimi, probabilmente sovrastimati durante la fase acuta della malattia critica. Inoltre, non è noto se l'uso della calorimetria avrebbe consentito di raggiungere obiettivi ed esiti diversi nello studio EPaNIC. Il time point ottimale per la somministrazione della NP supplementare con l'obiettivo di

raggiungere il fabbisogno calorico massimo non è chiaro, ma si suggerisce che sia compreso tra la quarta e la settima giornata.

3.2.2. Nutrizione artificiale tardiva (Fig. 4)

11) La NE dovrebbe essere ritardata in diverse condizioni Fig. 4:

- in presenza di shock incontrollati e di mancato raggiungimento dei target emodinamici e di perfusione tissutale, mentre può essere avviata una nutrizione enterale a basso dosaggio, non appena lo shock viene controllato grazie alla somministrazione di fluidi e vasopressori/ inotropi, monitorando i segni di ischemia intestinale;

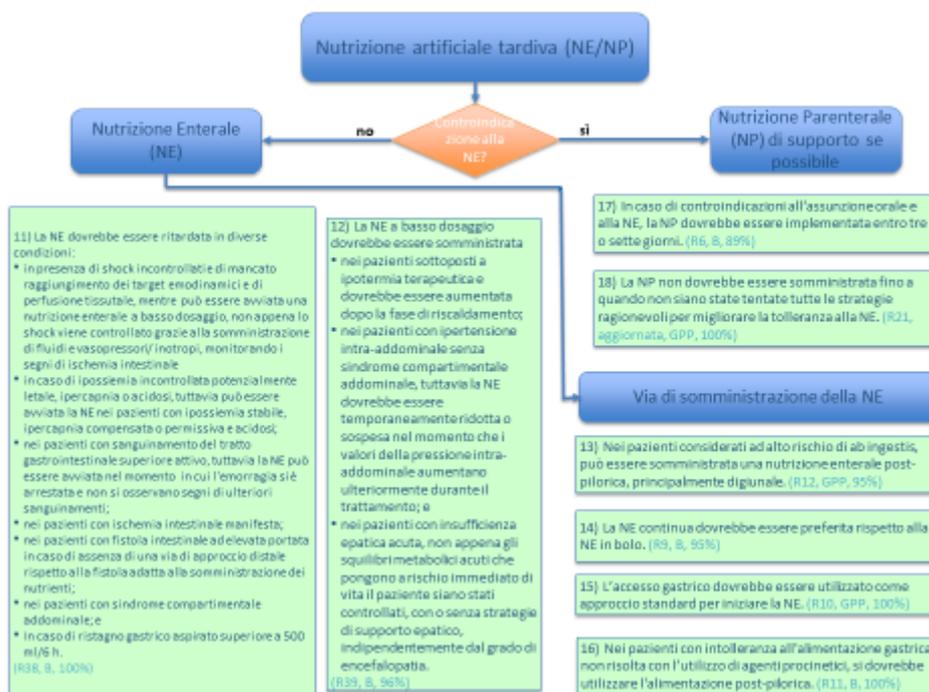


Fig 4: Nutrizione artificiale tardiva (Enterale/Parenterale) nei pazienti in Terapia Intensiva . Abbreviazioni: vedi Fig. 1

- in caso di ipossiemia incontrollata potenzialmente letale, ipercapnia o acidosi, tuttavia può essere avviata la NE nei pazienti con ipossiemia stabile, ipercapnia compensata o permissiva e acidosi;

- **nei pazienti con sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore attivo, tuttavia la NE può essere avviata nel momento in cui l'emorragia si è arrestata e non si osservano segni di ulteriori sanguinamenti;**
- **nei pazienti con ischemia intestinale manifesta;**
- **nei pazienti con fistola intestinale ad elevata portata in caso di assenza di una via di approccio distale rispetto alla fistola affidabile per la somministrazione dei nutrienti;**
- **nei pazienti con sindrome compartimentale addominale;**
- **In caso di ristagno gastrico aspirato superiore a 500 ml/6 h.**

(R38, Grado B, forte consenso, 100%)

Commento

Questa raccomandazione si basa su una precedente raccomandazione pubblicata dall'ESICM [14]. Vedere commento alla raccomandazione n. 8.

12) La NE a basso dosaggio dovrebbe essere somministrata

- **nei pazienti sottoposti a ipotermia terapeutica e dovrebbe essere aumentata dopo la fase di riscaldamento;**
- **nei pazienti con ipertensione intra-addominale senza sindrome compartimentale addominale, tuttavia la NE dovrebbe essere temporaneamente ridotta o sospesa nel momento che i valori della pressione intra-addominale aumentano ulteriormente durante il trattamento; e**
- **nei pazienti con insufficienza epatica acuta, non appena gli squilibri metabolici acuti che pongono a rischio immediato di vita il paziente siano stati controllati, con o senza strategie di supporto epatico, indipendentemente dal grado di encefalopatia.**

(R39, Grado B, forte consenso, 96%)

Commento

Questa raccomandazione si basa su una precedente raccomandazione pubblicata dall'ESICM [14]. Vedere commento alla raccomandazione n. 8.

3.2.3. Nutrizione Enterale – vie di somministrazione (Fig. 4)

13) nei pazienti considerati ad alto rischio di ab ingestis, può essere somministrata una nutrizione enterale post-pilorica, principalmente digiunale. (R12, Grado GPP, forte consenso , 95%)

Commento

I pazienti a rischio di ab ingestis molto elevato possono trarre beneficio dalla NE post-pilorica precoce. Si consiglia l'alimentazione post-pilorica nei pazienti ad alto rischio di aspirazione. Secondo le raccomandazioni dell'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), [28], i pazienti ad alto rischio di ab ingestis possono essere identificati da una serie di fattori, tra cui incapacità di proteggere le vie aeree, ventilazione meccanica, età > 70 anni, basso livello di coscienza, scarsa igiene orale, rapporto infermiere/paziente inadeguato, posizione supina, deficit neurologici, reflusso gastroesofageo, trasferimento fuori dalla Terapia Intensiva e uso della NE a bolo/intermittente [29]. Le linee guida del Canadian Critical Care Practice Guideline Group [30] confermano questo approccio: "Strategie per Ottimizzare la Somministrazione e Ridurre al Minimo i Rischi della NE: Alimentazione digiunale vs. gastrica. Sulla base di undici studi di livello 2, l'alimentazione digiunale rispetto a quella gastrica può essere associata a una riduzione di polmonite nei pazienti critici".

14) La NE continua dovrebbe essere preferita rispetto alla NE in bolo. (Fig. 4) (R9, Grado B, forte consenso, 95%)

Commento xx

Sono stati identificati cinque studi e la meta-analisi condotta, ha rilevato una significativa riduzione degli episodi di diarrea prescrivendo la somministrazione continua della miscela enterale rispetto alla somministrazione in bolo (RR 0,42, 95% CI 0,19 - 0,91, p = 0,03), mentre nessuna differenza è emersa negli altri outcomes [4]. Nonostante il fatto che la somministrazione in bolo sia significativamente differente rispetto alla somministrazione in continuo negli individui sani, nei pazienti critici essa provoca un aumento significativo del volume gastrico e del flusso ematico nell'arteria mesenterica superiore [31], tuttavia queste differenze non sempre si traducono in vantaggi clinici. La quantità limitata di dati suggerisce che la nutrizione enterale somministrata in bolo ed in continuo può raggiungere lo stesso target, senza determinare un incremento degli effetti collaterali in entrambe le modalità di

somministrazione. Infine, l'alimentazione in bolo potrebbe fornire uno stimolo maggiore per la sintesi proteica [32].

15) L'accesso gastrico dovrebbe essere utilizzato come approccio standard per avviare la NE

(R10, Grado GPP, forte consenso, 100%) (Fig.4)

Commento

La nostra meta-analisi [4] ha evidenziato che l'intolleranza alla nutrizione, risultava essere prevalente in caso di nutrizione artificiale gastrica in cinque studi (RR 0,16, 95% CI 0,06 - 0,45, $p = 0,0005$). Abbiamo osservato un trend in riduzione rispetto alla prevalenza di polmonite (undici studi) (RR 0,75, 95% CI 0,55 - 1,03, $p = 0,07$) nei pazienti in terapia nutrizionale post-pilorica ma nessuna differenza in relazione a mortalità (dodici studi), diarrea (sette studi) o durata del ricovero in ICU. L'utilizzo di routine della via post-pilorica non è attualmente giustificata, in quanto il posizionamento della sonda post-pilorica richiede competenza, è comunemente associata a un ritardo nella tempistica ed è considerata meno fisiologica rispetto alla somministrazione gastrica della NE.

Peraltro, la nutrizione enterale post-pilorica potrebbe essere dannosa in caso di problemi di motilità gastrointestinale distalmente rispetto allo stomaco. Nel complesso, suggeriamo di utilizzare l'accesso gastrico come approccio terapeutico standard e di implementare l'accesso post-pilorico in caso di intolleranza all'alimentazione gastrica a causa di gastroparesi.

16) Nei pazienti con intolleranza all'alimentazione gastrica non risolta con l'utilizzo di agenti procinetici, si dovrebbe utilizzare l'alimentazione post-pilorica.

(R11, Grado B, forte consenso, 100%) (Fig. 4)

Commento

La NE post-pilorica è stata associata a una diminuzione della polmonite associata a ventilatore in diverse meta-analisi precedenti, tuttavia questo beneficio non ha determinato una riduzione della durata della ventilazione, della degenza in ICU o ospedaliera, o della mortalità [4]. Si deve tenere in considerazione che il posizionamento della sonda post-pilorica richiede competenza, è probabilmente meno fisiologica rispetto alla somministrazione gastrica della NE, e potrebbe essere dannosa in caso di problemi di motilità GI distalmente rispetto allo stomaco.

3.2.4. Nutrizione parenterale (Fig. 4)

17) In caso di controindicazioni all'assunzione orale e alla NE, la NP dovrebbe essere implementata entro tre o sette giorni.
(R6, Grado B, consenso 89%)

Commento

Le decisioni su quando iniziare il trattamento nutrizionale, quale via di somministrazione prediligere e come procedere alla NP sono state oggetto di dibattito per anni. Recenti linee guida redatte da ESPEN [1, 2], ASPEN/SCCM [33], Canadian Critical Care Practice Guideline Group [30] e le più recenti linee guida per la pratica clinica sulla NE precoce nei pazienti critici del gruppo di lavoro sulla funzione gastrointestinale dell'ESICM [14] sono state prese in considerazione per la formulazione delle raccomandazioni ESPEN aggiornate [4]. Quest'ultima ha condotto un'ampia revisione della letteratura, diverse meta-analisi, sei seminari web e ha utilizzato la metodologia del GRADE evidence to decision framework e la metodologia Delphi. Poiché molti degli autori delle attuali linee guida sono anche coautori delle linee guida ESICM, si è deciso di approvare le rispettive raccomandazioni relative all'alimentazione enterale precoce. Dopo aver effettuato una ricerca nella letteratura potremmo concordare con altre linee guida, come le linee guida ASPEN/SCCM [28] che suggeriscono l'uso della NE rispetto alla NP nei pazienti critici che richiedono una terapia di supporto nutrizionale (Evidenze da basse a molto basse). Le linee guida del Canadian Critical Care Practice Guideline Group [30] esprimono in modo simile la raccomandazione che "quando si prende in considerazione l'avvio di un supporto nutrizionale nei pazienti critici, si consiglia l'uso della NE piuttosto che della NP nei pazienti con l'apparato gastrointestinale intatto".

18) La NP non dovrebbe essere somministrata fino a quando non siano state tentate tutte le strategie ragionevoli per migliorare la tolleranza alla NE.

(R 21, aggiornata, Grado GPP, consenso, 100%)

Commento

1. Indicazioni/controindicazioni della NP revisionate considerando il dosaggio: La nutrizione artificiale a dosaggio completo e precoce, indipendentemente dalla via di

somministrazione può essere associata ad effetti collaterali [34]. In alcune condizioni, anche la NE completa precoce può essere più dannosa rispetto alla NP completa precoce [35].

2. Complicanze della NE ed evidenze sulla EFI: L'EFI è definita come il peggioramento della funzionalità gastrointestinale in risposta alla terapia nutrizionale. La NE completa può essere associata a gravi complicanze nei pazienti con shock [34, 36]. Non è disponibile una strategia definitiva per migliorare la tolleranza alla NE e ridurre le complicanze. Gli interventi proposti includono:

- a) Uso delle indicazioni e controindicazioni adeguate per la NE (in accordo alla raccomandazione 38)
- b) Somministrazione della nutrizione artificiale post-pilorica nei pazienti che presentino intolleranza gastrica alla nutrizione artificiale ed alto rischio di ab ingestis (in accordo con le raccomandazioni 11 e 12), pur essendo consapevoli del rischio di distensione intestinale e di ischemia mesenterica (evidenza molto bassa) [37]. Per una maggior sicurezza, potrebbe essere di supporto il monitoraggio di vomito/ristagno gastrico (GRV).
- c) Utilizzo di farmaci procinetici secondo le indicazioni per prevenire le complicanze, piuttosto che massimizzare la somministrazione di NE. La somministrazione di miscele nutrizionali ad elevata densità energetica è associata un maggior uso di procinetici, ma non influisce su altri outcomes [38]. Una migliore sopravvivenza è stata osservata nei pazienti in cui l'EFI sia stata risolta entro 72 ore, soprattutto nei pazienti in terapia con procinetici [39].
- d) Utilizzo di una terminologia adeguata, relativa alle complicanze associate a NE al fine di definire correttamente EFI: distensione addominale, eccessivo riempimento gastrico, vomito, rigurgito alimentare, dilatazione intestinale relata alla sindrome di Ogilvie e/o ischemia intestinale, diarrea. La definizione di EFI non dovrebbe essere limitata esclusivamente alla funzione gastrica [40].
- e) Valutazione della pressione intra-addominale prima di avviare e proseguire, o meno la NE [41].
- f) Monitoraggio della funzione gastrointestinale grazie all'utilizzo di score come il Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) (non ancora convalidati) [42].

3.2.5. Obiettivi calorici e proteici (Fig. 5)

19) Nei pazienti critici in ventilazione meccanica, la EE dovrebbe essere determinata utilizzando la calorimetria indiretta.

(R15, Grado B, forte consenso, 95%)

Commento

Il punto debole delle equazioni predittive e l'utilizzo della calorimetria indiretta sono state oggetto di molteplici valutazioni e raccomandazioni da parte di ESPEN [2] e ASPEN [28], che hanno entrambe indicato l'utilizzo della Calorimetria Indiretta al fine di valutare l'effettivo dispendio energetico dei pazienti in ICU. Le equazioni predittive si associano ad una significativa inaccuratezza (fino al 60%), inducendo ad una sovrastima o sottostima dei reali fabbisogni energetici determinando una condizione di sovralimentazione o alimentazione insufficiente [43]. Numerose meta-analisi hanno dimostrato lo scarso valore delle equazioni predittive [44, 45], l'incremento della variabilità risulta essere aumentato in quanto rimane difficile da valutare con accuratezza, il valore del il peso corporeo [46].

20) In caso di utilizzo della calorimetria indiretta, è possibile incrementare progressivamente la nutrizione isocalorica piuttosto che quella ipocalorica dopo la fase precoce della malattia acuta,
(R16, grado 0, forte consenso, 95%)

Commento

La nostra meta-analisi, focalizzata solo su studi in cui è stata utilizzata la calorimetria indiretta, ha rilevato una trend (RR 1,28, 95% CI 0,98 - 1,67, p = 0,07) migliorativo rispetto alla mortalità a breve termine nei casi in cui si utilizzi la calorimetria indiretta per identificare il target energetico, rispetto agli studi in cui si adottano dei regimi ipocalorici, tuttavia non sono state rilevate differenze significative per quel che riguarda la mortalità a lungo termine, le complicanze infettive o i tempi di degenza [4]. Quattro RCT hanno utilizzato la Calorimetria Indiretta per definire il target energetico. Lo studio pilota TICACOS [47] ha dimostrato che tale strategia terapeutica si associa a un miglioramento della sopravvivenza a 60 giorni, ma anche a un aumento dei tempi di ventilazione, delle infezioni e dei tempi di degenza, dovuti alla condizione di sovraccarico calorico e ad un bilancio energetico positivo legato all'apporto

energetico delle calorie non nutrizionali. Petros et al. [48] hanno dimostrato una riduzione del tasso di infezione nel gruppo di studio. Heidegger et al. [49] hanno misurato la EE al giorno 3 e hanno adattato di conseguenza l'apporto energetico, confrontando il gruppo trattato con la NP supplementare dal giorno 4 con il gruppo trattato solo con NE. Il gruppo di intervento presentava un minore tasso di infezione nosocomiale tardiva dopo il giorno 9. Il recente studio EAT-ICU ha confrontato il gruppo pilota, che riceveva la terapia nutrizionale basata su EE misurata con calorimetria indiretta come target calorico da raggiungere entro 24 ore, rispetto al gruppo di pazienti che venivano sottoposti a terapia nutrizionale standard. Ai pazienti appartenenti al gruppo di studio, inoltre, venivano somministrate proteine in base alla perdita urinaria di azoto. In questo RCT non sono stati osservati vantaggi o danni in termini di outcome funzionale, di morbilità o di mortalità [50].

21) Nel caso in cui la Calorimetria Indiretta non fosse disponibile, l'utilizzo di VO_2 (consumo di ossigeno) derivato da catetere arterioso polmonare o di VCO_2 (produzione di anidride carbonica) derivato dal ventilatore, consentono una migliore determinazione del EE rispetto all'utilizzo delle equazioni predittive. (S2, consenso, 82%)

Commento

Nel caso in cui la calorimetria indiretta non sia disponibile, è stato dimostrato che il valore di REE derivato da VCO_2 dato dal ventilatore ($REE = VCO_2 \times 8,19$) risulta essere più accurato rispetto alle equazioni predittive [51], ma meno accurato rispetto alla Calorimetria Indiretta [52]. È possibile utilizzare anche il VO_2 derivato da catetere arterioso polmonare. In assenza della calorimetria indiretta e delle misurazioni del VO_2 o VCO_2 , può essere preferibile l'uso di semplici equazioni basate sul peso (ad esempio 20 - 25 kcal/kg/die) [1, 2, 28].

22) Se si utilizzano equazioni predittive per stimare il fabbisogno energetico, si dovrebbe preferire la nutrizione ipocalorica (inferiore al 70% del fabbisogno stimato) rispetto alla nutrizione isocalorica per la prima settimana di ricovero in Terapia Intensiva. (R19, Grado B, forte consenso, 95%)

Commento

Sono stati analizzati studi basati su equazioni predittive e studi osservazionali [4]. Nel caso in cui si dovessero utilizzare equazioni predittive, si consiglia l'uso di una nutrizione ipocalorica (fino al 70% del fabbisogno stimato), piuttosto che una nutrizione isocalorica (oltre il 70% del fabbisogno calcolato), nella fase precoce della malattia acuta (RR 0,92, 95% CI 0,86 - 0,99, p = 0,02). Vari studi hanno confrontato l'apporto energetico basato su equazioni predittive rispetto ad apporti calorici ridotti, somministrando anche nutrizione enterale trofica e concludendo che non c'era differenza tra diete normocaloriche rispetto a diete ipocaloriche nei pazienti critici [4].

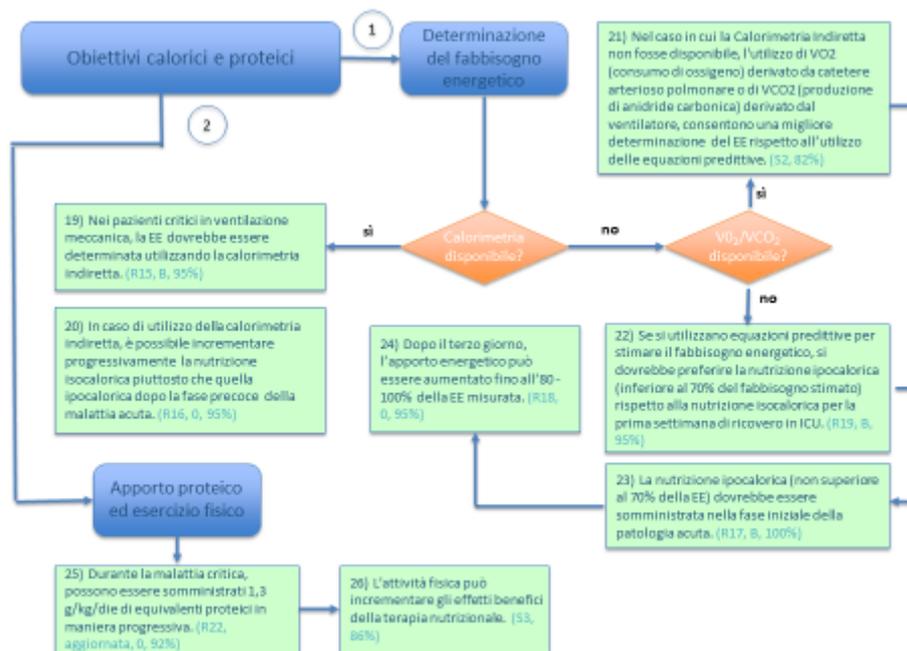


Fig. 5 Target calorici e proteici per i pazienti in Terapia Intensiva EE Spesa energetica

Berger & Pichard hanno osservato un aumento della mortalità nel gruppo in cui i pazienti hanno ricevuto un apporto energetico corrispondente all'apporto consigliato prescritto [53]. Al contrario, Reignier et al hanno osservato un esito migliore nei pazienti che hanno ricevuto un basso apporto energetico e proteico nell'arco di 7 giorni (Nutrimea 3 = rif 33). Studi osservazionali più ampi che includevano da centinaia a migliaia di pazienti hanno messo in evidenza che la quota calorica ottimale da somministrare, associato al miglior tasso di sopravvivenza risulta essere pari a circa l'80% del fabbisogno energetico predetto [54], mentre altri studi non hanno messo in evidenza alcuna relazione tra apporto energetico ed outcome o tra outcome migliore e apporto energetico ridotto [55]. Tuttavia, in tutti questi studi, la

somministrazione calorica risultava essere inferiore a quella raccomandata/predetta o gli studi non erano incentrati su tale obiettivo.

23) La nutrizione ipocalorica (non superiore al 70% della EE) dovrebbe essere somministrata nella fase precoce della patologia acuta. (R17, Grado B, forte consenso, 100%)

Commento

Un'analisi più ampia del database ha consentito di evidenziare che l'apporto energetico risulta essere associato a un significativo miglioramento della sopravvivenza, nel caso in cui sia prossimo ad EE [56] o tra il 70 e il 100% della resting EE a riposo misurata più volte [57]. In base a questi studi osservazionali, una condizione di iponutrizione o di ipernutrizione, risulta essere deleteria rispetto agli outcome. Tuttavia, seppur esista un consenso in relazione alla necessità di evitare una condizione di ipernutrizione, resta difficile definire quali debbano essere i target calorici che dovrebbero essere raggiunti nelle diverse fasi della malattia critica. La EE effettiva non deve rappresentare l'obiettivo nelle prime 72 ore di malattia critica acuta. Un supporto nutrizionale completo e precoce determina una condizione di iperalimentazione, in quanto andrebbe a sommarsi alla produzione di energia endogena, pari a 500 - 1400 kcal/die e capace di causare effetti deleteri come l'aumento dei tempi di degenza, della durata della ventilazione e dei tassi di infezione [58]. La nutrizione totale precoce, aumenta anche il rischio di refeeding (vedere raccomandazione n. 60). Di contro, un'assunzione eccessivamente ridotta, inferiore al 50%, si associa negli studi retrospettivi, ad un outcome peggiore. può evolvere in un grave debito calorico, nel consumo totale delle riserve energetiche, la riduzione della massa magra e l'aumento delle complicanze infettive [59, 60]. Tuttavia, studi prospettici (Nutrimea-3 Permit EPANIC), confrontando i due livelli di intake energetico, hanno riscontrato un beneficio associato alla somministrazione precoce di apporti energetico/calorici ridotti.

24) Dopo il terzo giorno, l'apporto energetico può essere aumentato fino all'80 - 100% della EE misurata. (R18, Grado 0, forte consenso, 95%)

Commento

Di recente, l'analisi di un ampio database che includeva 1.171 pazienti con dati sulla calorimetria indiretta [57] ha confermato che sia una condizione di iponutrizione che di ipernutrizione risultano essere entrambe deleterie e che l'apporto ottimale dovrebbe attestarsi tra il 70 - 100% della EE misurata. Studi prospettici randomizzati che confrontano la somministrazione del 70 - 80% della EE misurata rispetto ad un altro regime potrebbero aiutarci a migliorare le nostre conoscenze.

25) Durante la malattia critica, possono essere somministrati 1,3 g/kg/die di equivalenti proteici in maniera progressiva. (R22, aggiornato, Grado 0, forte consenso, 92%)

Commento

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato l'associazione tra la somministrazione di dosi elevate di proteine e un miglioramento degli outcome (morbilità o mortalità). Tuttavia, gli RCT non hanno confermato il beneficio atteso dal solo incremento dell'intake proteico, o combinato ad attività fisica o energetica [37, 54, 58]. Recentemente [61], un confronto tra la somministrazione di 1.6 ± 0.5 g/kg/die rispetto a 0.9 ± 0.3 g/kg/die di proteine non ha rilevato alcuna differenza significativa negli outcome, al contrario, ha evidenziato un aumento della mortalità nei pazienti con danno renale acuto che ricevevano elevati apporti proteici in modo randomizzato. L'intake energetico dei pazienti reclutati, risultava essere molto variabile, anche se simile nei gruppi (circa 14 kcal/kg/die) che ricevevano dosi caloriche elevate e bassi dosaggi di proteine. Secondo la meta-analisi di Lee et al., non sussistono basi che raccomandino la somministrazione di dosi superiori a 1,3 g/kg/die, fatta eccezione del caso in cui vi sia un aumento della massa muscolare in singoli pazienti. La somministrazione di un dosaggio proteico intermedio (né ridotto e né elevato) si associa ad outcome migliori [62]. I tempi di somministrazione sono stati principalmente analizzati mediante studi retrospettivi o analisi a posteriori [63]. Recenti studi con isotopi stabili [64, 65] dimostrano che la conversione di aminoacidi migliora nel tempo, garantendo un aumento della sintesi proteica totale dopo la fase precoce della patologia acuta, e un ulteriore aumento nella fase post acuta. Ciò supporta l'indicazione alla somministrazione progressiva degli apporti proteici. È necessario che RCT di buona qualità risolvano i dubbi sui tempi e sui dosaggi ottimali in relazione alla somministrazione di proteine in Terapia Intensiva.

26) L'attività fisica può incrementare gli effetti benefici della terapia nutrizionale. (S3, consenso, 86%)

Commento

È stato suggerito in diversi studi che l'esercizio fisico [66, 67] risulti essere efficace nella prevenzione della resistenza anabolica, nella riduzione della morbilità e nel miglioramento del livello di attività fisica. Inoltre, dovrebbe essere ulteriormente analizzata, la somministrazione di un maggiore apporto proteico, combinato a un incremento dell'attività fisica durante la fase tardiva della malattia critica.

3.2.6. Altri supporti

27) La quantità di glucosio (NP) o di carboidrati (NE) somministrata ai pazienti in ICU non dovrebbe superare i 5 mg/kg/min. (R23, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

La composizione nutrizionale ottimale dei macronutrienti è definita dai requisiti minimi e dai limiti massimi. I carboidrati rappresentano il supporto preferenziale per la produzione di energia, ma nelle malattie critiche, le condizioni di insulinoresistenza e di iperglicemia sono condizioni comuni e secondarie allo stress. Un requisito minimo di somministrazione dei carboidrati è stato proposto nelle precedenti linee guida [2] sulla base di una raccomandazione della società [68]. Questa valutazione è debole in quanto afferma: “il carboidrato potrebbe teoricamente essere eliminato dalla dieta, ma è probabilmente sicuro® nella quantità di 150 g/die: ciò potrebbe essere spiegato dalla dipendenza dal glucosio di organi come il cervello (1–0 - 120 g/d), i globuli rossi, le cellule immunitarie, il midollo renale e tutti i tessuti trasparenti degli occhi” [2] **e dai rischi associati all'ipoglicemia.** È difficile determinare la quantità ottimale esatta di carboidrati da somministrare. La produzione endogena di glucosio è aumentata e non si riduce con la somministrazione di nutrienti ed insulina a differenza di ciò che accade nell'individuo sano [69]. La somministrazione di una eccessiva dose calorica derivante dal glucosio è associata ad iperglicemia, una maggiore produzione di CO₂, una maggiore lipogenesi, un aumento del fabbisogno insulinico e nessun vantaggio nel risparmio proteico rispetto alla somministrazione di energia derivante dai lipidi [70]. L'uso di una formula enterale diabetico-specifica per pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in Terapia

Intensiva, riduce il fabbisogno insulinico [71, 72]. La somministrazione raccomandata di glucosio non deve superare i 5 mg/kg/min [2].

28) La somministrazione di emulsioni lipidiche endovenose dovrebbe essere generalmente parte integrante della NP.(Fig.6) (R24, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

In precedenza era stata raccomandata una dose di 8 g/die di FA essenziali, tuttavia studi recenti hanno dimostrato che i pazienti pediatrici che ricevevano emulsioni lipidiche a base di olio di pesce puro non hanno sviluppato nessuna carenza di FA essenziali anche dopo mesi. Il metabolismo lipidico è modificato nel malato critico e bassi livelli plasmatici di trigliceridi e livelli di colesterolo HDL sono associati a un miglior tasso di sopravvivenza [73]. La somministrazione di quantità marcate di carboidrati e lipidi può causare iperglicemia e alterazione del test di funzionalità epatica, mentre una elevata somministrazione di grassi può causare un sovraccarico lipidico, e in particolare di grassi insaturi che determinano la compromissione della funzionalità polmonare ed immunosoppressione [74]. Un attento monitoraggio della trigliceridemia ed i test di funzionalità epatica possono guidare il clinico [75].

29) La somministrazione endovenosa di lipidi (incluse fonti lipidiche non nutrizionali) non dovrebbe essere superiore a 1.5 g/kg /die e dovrebbe essere adattata alla tolleranza individuale. (Fig.6) (R25, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

Per la somministrazione endovenosa di lipidi, la raccomandazione massima è di 1 g/kg di peso corporeo/die con una tolleranza fino a 1,5 g/kg/die. Una somministrazione eccessiva può causare sprechi, immagazzinamento o addirittura tossicità.

Occorre prestare particolare attenzione in caso di somministrazione di propofol, poiché è una fonte di FA. Questa soluzione lipidica contiene 1,1 kcal/mL e può fornire un elevato carico calorico che supera il target del supporto nutrizionale [76]. I sistemi di gestione elettronica dei dati dei pazienti aiutano ad identificare questo sovraccarico calorico. L'uso di citrato nella

emodialisi o emofiltrazione artero-venose continue è associato anche all'aumento del carico di carboidrati e deve essere preso in considerazione come apporto calorico non nutrizionale [76].

Per quanto riguarda la composizione degli Acidi Grassi nelle emulsioni lipidiche, recenti raccomandazioni di esperti hanno indicato che si dovrebbe prendere in considerazione una miscela di Acidi grassi composta da Trigliceridi a media catena (MCTs), FA monoinsaturi omega-9 e FA polinsaturi omega-3. In questa fase, l'evidenza scientifica in relazione alla somministrazione di emulsioni lipidiche arricchite con FA omega-3 nei pazienti ICU non chirurgici non è sufficiente a raccomandarle come unica soluzione [77].

30) Nei pazienti con ustioni > 20% della superficie corporea, dovrebbero essere somministrate dosi enterali aggiuntive di GLN (0.3-0.5 g/kg/die) per 10-15 giorni dall'attivazione della NE. (R26, Grado B, forte consenso, 95%)

Commento

L'amminoacido GLN è un normale componente delle proteine, che rappresenta circa l'8% di tutti gli amminoacidi, ed è presente nelle soluzioni enterali commerciali standard. La GLN per uso parenterale è disponibile dal 1994, dopo essere stata sintetizzata da Fürst e Stehle [78]. Per motivi di stabilità, non era presente nella NP standard.

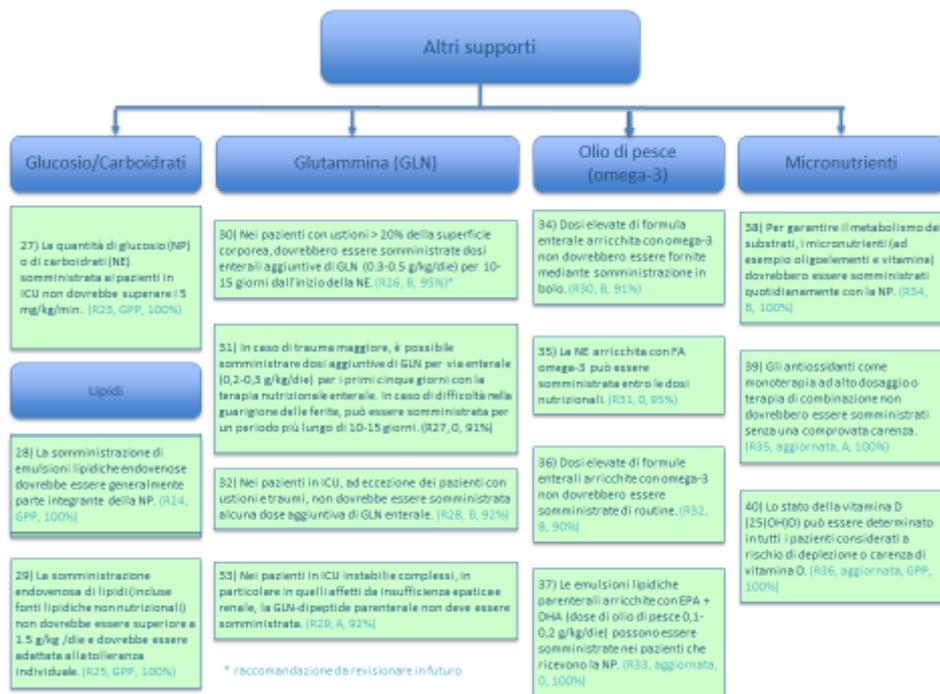


Fig. 6 Substrati Nutrizionali ulteriori rispetto al fabbisogno proteico per il trattamento del paziente in Terapia Intensiva

Per quanto riguarda i pazienti grandi ustionati, gli studi includono un numero limitato di pazienti: tuttavia, i trials randomizzati esistenti hanno ripetutamente dimostrato che la GLN (e il suo precursore ornitina α -chetoglutarato) ha effetti benefici sulle ustioni gravi, riducendo le complicanze infettive (principalmente infezioni gram negative) e anche la mortalità [4]. Questo risultato è stato confermato nell'ultima meta-analisi [4], ed è incluso nelle linee guida ESPEN specifiche per i pazienti ustionati [79], tuttavia un ulteriore ultimo trial clinico, più ampio non evidenzia alcun beneficio derivante dalla supplementazione di GLN nel paziente ustionato [80]. Il maggior fabbisogno di GLN nei pazienti ustionati è dovuto alle perdite essudative: l'analisi degli essudati presenti sull'ustione mostra che la GLN viene persa in quantità maggiori rispetto a qualsiasi altro aminoacido [81].

31) In caso di trauma maggiore, è possibile somministrare dosi aggiuntive di GLN per via enterale (0,2-0,3 g/kg/die) per i primi cinque giorni con la terapia nutrizionale enterale.

**In caso di difficoltà nella guarigione delle ferite, può essere somministrata per un periodo più lungo di 10-15 giorni.(Fig. 6)
(R27, Grado 0, forte consenso, 91%)**

Commento

L'efficienza della GLN enterale nella riduzione dell'infezione è stata suggerita anche nel trauma grave. Un RCT condotto su 20 pazienti traumatizzati con ritardo nella guarigione delle ferite ha mostrato che gli integratori orali contenenti antiossidanti e GLN hanno ridotto il tempo necessario per la chiusura della ferita (22 giorni vs 35: $p = 0,01$). Nei pazienti di controllo è stato osservato un calo della GLN plasmatica, mentre è stato osservato un moderato aumento nei pazienti che hanno ricevuto 20 g di GLN al giorno per 14 giorni. Infine, in un gruppo di 44 pazienti affetti da cancro testa-collo randomizzati per ricevere un supplemento di GLN (30 g al giorno) per quattro settimane, è stato dimostrato che la GLN enterale migliora la composizione corporea e in particolare la massa magra [82]. Gli autori hanno osservato un miglioramento significativo della massa alipidica, dell'albumina sierica e del punteggio della qualità di vita nel decorso postoperatorio [82].

**32) Nei pazienti in ICU, ad eccezione dei pazienti con ustioni e traumi, non dovrebbe essere somministrata alcuna dose aggiuntiva di GLN enterale.(Fig. 6)
(R28, Grado B, forte consenso, 92%)**

Commento

Rodas et al. [83] hanno mostrato un'associazione a forma di U tra livelli di GLN plasmatica ed esito.

In altri pazienti critici, lo studio MetaPlus [84] non ha mostrato alcun beneficio in termini di infezione derivante da una soluzione nutrizionale contenente dosi aggiuntive di GLN enterale. Bisogna tenere in considerazione che nessuno dei gruppi ha ricevuto la dose elevata di proteine pianificata, ma una somministrazione media di 0,9 g/kg/die.

**33) Nei pazienti in ICU instabili e complessi, in particolare in quelli affetti da insufficienza epatica e renale, la GLN-dipeptide parenterale non deve essere somministrata.(Fig. 6)
(R29, Grado A, forte consenso, 92%)**

Commento

A partire dagli anni '90, molti studi hanno mostrato benefici in termini di riduzione delle complicanze infettive, diminuzione della mortalità e riduzione dei costi ospedalieri che sono stati recentemente confermati in un'analisi che include RCT eseguiti dopo l'anno 2000, e che utilizzano la GLN come parte integrante del supporto nutrizionale [85].

Analizzati insieme [85] la maggior parte degli studi a centro singolo ha osservato un miglior tasso di sopravvivenza mentre alcuni studi multicentrici non hanno confermato questo risultato. Gli studi positivi hanno utilizzato la GLN come parte della nutrizione globale nei pazienti stabilizzati. Lo studio REDOX [86], progettato come uno studio fattoriale 2x2, ha generato preoccupazioni per diverse ragioni, tra cui il fatto che la randomizzazione era associata a una maggiore severità con più disfunzioni d'organo nei gruppi trattati con GLN al momento dell'arruolamento, spiegando in gran parte la maggiore mortalità. Infine, Stehle et al. [87] in una meta-analisi che includeva solo pazienti stabili ha evidenziato un vantaggio nella somministrazione della GLN.

34) Dosi elevate di formula enterale arricchita con omega-3 non dovrebbero essere fornite mediante somministrazione in bolo. (R30, Grado B, forte consenso, 91%)

Commento

Raggruppare tutti gli studi condotti sui pazienti in ICU senza tenere conto della quantità di FA omega-3 somministrata o se la somministrazione è avvenuta in bolo o continua, non produce alcun vantaggio per nessuna formula [88]. Glenn e Wischmeyer [89] hanno analizzato separatamente gli studi basati sulla somministrazione di FA omega-3 in bolo o continua e hanno scoperto che la somministrazione continua ha migliorato la durata del ricovero e la durata della ventilazione; mentre, la somministrazione in bolo non ha evidenziato alcun vantaggio. Tre studi in cui veniva somministrata preventivamente la stessa formula a pazienti con traumi multipli gravi, sottoposti a ventilazione non ha evidenziato alcun vantaggio [90]. In almeno uno studio, il contenuto di EPA e DHA nelle membrane era molto basso al basale e difficilmente veniva corretto con la somministrazione di omega-3 e olio di borage, suggerendo che non si conosce l'esatta quantità di FA omega-3 da somministrare in questa categoria di pazienti.

35) La NE arricchita con FA omega-3 può essere somministrata entro le dosi nutrizionali. (R31, Grado 0, forte consenso, 95%)

Commento

Sono stati identificati otto studi che hanno affrontato questa questione; in quattro di essi venivano somministrati anche antiossidanti. Una meta-analisi non ha rivelato alcun beneficio derivante dagli FA omega-3, ma ha evidenziato una tendenza all'aumento del rapporto PO_2/FiO_2 con la terapia (RR 22,59, 95% CI -0,88 - 46,05, $p = 0,06$). Tuttavia, poiché esso può cambiare rapidamente e dipende dalle impostazioni del ventilatore, dallo stato dei fluidi, dalla posizione del corpo, ecc., il rapporto PO_2/FiO_2 non è probabilmente la variabile di esito migliore [4].

Le formule enterali arricchite con olio di borragine e/o FA omega-3 sono state somministrate in pazienti adulti affetti da sindrome da distress respiratorio, lesioni polmonari acute e sepsi con effetti positivi sulla durata del ricovero, sulla durata della ventilazione e persino sulla mortalità [4]. La nostra meta-analisi non ha rilevato alcun vantaggio significativo nell'ossigenazione per le formule enterali arricchite con FA omega-3 (principalmente EPA), acido gamma-linolenico e antiossidanti rispetto ai gruppi di controllo che ricevevano formule ricche di lipidi [4].

36) Dosi elevate di formule enterali arricchite con omega-3 non dovrebbero essere somministrate di routine. (R32, Grado B, consenso, 90%)

Commento

Nell'analisi a posteriori dello studio MetaPlus [91], basato sulla somministrazione di GLN, EPA/DHA e antiossidanti nei pazienti critici, solo il cambiamento dal basale al giorno 4 del rapporto EPA + DHA/LCT è stato statisticamente associato in modo significativo alla mortalità a sei mesi (hazard ratio 1,18, 95% CI 1,02 - 1,35, $p = 0,021$) suggerendo che questi nutrienti provocano un effetto dannoso nei pazienti in ICU. Bisogna notare che questo effetto dannoso non è stato osservato nei precedenti studi su pazienti affetti da lesione polmonare acuta o sindrome da distress respiratorio nell'adulto.

37) Le emulsioni lipidiche parenterali arricchite con EPA + DHA (dose di olio di pesce 0,1-0,2 g/kg/die) possono essere somministrate nei pazienti che ricevono la NP. (Fig. 6) (R33, aggiornato, Grado 0, forte consenso, 100%)

Commento

Recentemente, diversi studi hanno dimostrato gli effetti biologici, i benefici clinici e la sicurezza delle emulsioni lipidiche a contenuto ridotto di FA omega-6 a 18 atomi di carbonio. L'uso di emulsioni lipidiche endovenose a base esclusivamente di olio di soia (ricco di FA omega-6 a 18 atomi di carbonio) dovrebbe essere evitato a causa dei probabili effetti pro-infiammatori [2]. Sono disponibili emulsioni lipidiche alternative, che includono fonti contenenti olio d'oliva, olio di pesce e olio di cocco (MCT) in varie combinazioni [77]. Le interpretazioni teoriche dell'azione dei FA omega-3 a base di olio di pesce si sono evolute [92], e sono stati riportati effetti positivi dell'olio di pesce sulla funzionalità d'organo (rene, fegato, muscolo) [93]. Sono stati pubblicati nuovi studi clinici e meta-analisi in relazione alle soluzioni NP contenenti olio di pesce nei pazienti critici e chirurgici [94]. Alcune meta-analisi combinano studi su pazienti critici trattati con soluzioni enterali e parenterali contenenti olio di pesce [95, 96]. Ciascuna di queste meta-analisi predilige l'olio di pesce per il beneficio clinico. Pradelli et al. [97] hanno condotto una meta-analisi di 24 RCT che confrontano la NP arricchita con olio di pesce con la NP standard (non arricchita con olio di pesce) in pazienti critici adulti. Nei pazienti critici in ICU, l'olio di pesce è stato associato a una riduzione delle infezioni (RR 0,65, 95% CI 0,46-0,94), della durata del ricovero in Terapia Intensiva (-2,14 giorni, 95% CI da -3,89 a -0,40) e della durata del ricovero ospedaliero (-3,98 giorni, 95% CI da -6,90 a -1,06), tuttavia, è stata evidenziata una riduzione non significativa della mortalità a 30 giorni in tutti i pazienti ICU (RR 0,90, 95% CI 0,69-1,16). Dalle analisi costi-efficacia è stato stimato che l'olio di pesce parenterale avrebbe ridotto i costi ospedalieri complessivi (rispetto alla NP standard) in tutti e sei i paesi considerati.

38) Per garantire il metabolismo dei substrati, i micronutrienti (ad esempio oligoelementi e vitamine) dovrebbero essere somministrati quotidianamente con la NP.(Fig. 6) (R34, Grado B, forte consenso, 100%)

Commento

La somministrazione di micronutrienti per fornire l'intera gamma di oligoelementi e vitamine costituisce parte integrante del supporto nutrizionale, come stabilito nelle linee guida del 2009 [2]. Le preparazioni per la nutrizione parenterale ed enterale sono differenti in quanto le soluzioni NP disponibili in commercio non contengono micronutrienti per motivi di stabilità, pertanto essi devono essere prescritti separatamente [2]. Non sono disponibili studi sul trattamento di NP con o senza micronutrienti.

I livelli ematici di molti micronutrienti sono inferiori ai normali intervalli durante la risposta infiammatoria, e quindi l'impatto della loro somministrazione è difficile da interpretare. Recenti evidenze tendono a dimostrare che le concentrazioni di zinco persistentemente basse potrebbero diventare un importante biomarcatore di eventi avversi nella sepsi [98].

Si raccomanda la reintegrazione dei micronutrienti in condizioni di deficit cronico e acuto. La terapia renale sostitutiva continua per più di due settimane è una nuova causa di deficit acuto di micronutrienti e in particolare di grave carenza di rame che può spiegare le complicanze potenzialmente letali nei pazienti che richiedono questa terapia [99].

39) Gli antiossidanti come monoterapia ad alto dosaggio o terapia di combinazione non dovrebbero essere somministrati senza una comprovata carenza. (Fig. 6)

(R35, aggiornata, Grado A, forte consenso 100%)

Commento

Gli RCT di alta qualità che valutano dosi elevate di selenio [100], vitamina D [101, 102], vitamina C [103-109], e combinazioni di vitamina C e tiamina [110], non hanno rivelato alcun beneficio clinico tangibile di tali terapie.

40) Lo stato della vitamina D (25(OH)D) può essere determinato in tutti i pazienti considerati a rischio di deplezione o carenza di vitamina D. (Fig. 6)

(R36, aggiornata, Grado GPP, forte consenso 100%)

Commento

La vitamina D₃ può essere sintetizzata in quantità sufficienti dal corpo umano a condizione che vi sia esposizione alla luce solare e buona funzionalità epatica e renale. La vitamina D₃ ha un recettore nucleare e controlla direttamente o indirettamente un gran numero di geni. L'ipovitaminosi D è una condizione comune nella popolazione generale e ha una comparsa stagionale, mentre basse concentrazioni plasmatiche di vitamina D sono state ripetutamente mostrate nei pazienti critici. In questi ultimi pazienti, la carenza è stata associata a una prognosi sfavorevole, tra cui un eccesso di mortalità, una maggiore durata del ricovero, una maggiore incidenza di sepsi e una maggiore durata della ventilazione meccanica [111]. Vi è incertezza in merito al dosaggio e alla tempistica della somministrazione della vitamina D. Pertanto, questa

raccomandazione sostituisce le 2 raccomandazioni (R36 e R37) relative al dosaggio nelle linee guida precedenti.

3.3. Nutrizione medica in casi speciali

3.3.1. Il paziente non intubato

41) Nei pazienti non intubati che non raggiungono il target energetico con una alimentazione orale, si dovrebbe prendere in considerazione la somministrazione di supplementi nutrizionali orali nella fase iniziale e della NE nella fase successiva. (R41, Grado GPP, forte consenso, 96%)

Commento

Reeves et al. [112] hanno descritto l'apporto energetico e proteico nei pazienti con sindrome da distress respiratorio dell'adulto sottoposti a ventilazione non invasiva. Da questo piccolo studio osservazionale si è concluso che l'apporto orale in questi pazienti era inadeguato, soprattutto con l'aumento del tempo di ventilazione non invasiva, e prima del previsto durante il ricovero ospedaliero. In totale, il 78% dei pazienti soddisfaceva meno dell'80% del loro fabbisogno. Gli autori hanno raccomandato di indirizzare i pazienti nei quali sono stati riscontrati problemi di deglutizione alla valutazione della disfagia, per prevenire complicanze legate alla nutrizione orale.

42) Nei pazienti non intubati con disfagia, si può prendere in considerazione un'alimentazione per os di consistenza adattata. Se la deglutizione è rischiosa, dovrebbe essere somministrata la NE. (R42, Grado GPP, forte consenso, 94%)

Commento

L'apporto orale è compromesso **dopo l'estubazione** ed è stata descritta un'elevata incidenza di disfunzione della deglutizione (tra il 10 e il 67,5%, con una media intorno al 50%, nonostante tempi e metodi diversi utilizzati per valutare la disfagia) [113]. Questo disturbo della deglutizione post-estubazione potrebbe durare fino a 21 giorni, principalmente negli anziani e dopo un'intubazione prolungata. Pertanto, 21 giorni dopo l'estubazione, il 24% dei pazienti anziani era dipendente dal sondino nutrizionale [114]. Recentemente, il 29% dei 446 pazienti in ICU presentava un disturbo della deglutizione post-estubazione prolungato alla dimissione e

alcuni di questi disturbi sono stati riscontrati quattro mesi dopo la dimissione [115]. Gli stessi autori che hanno descritto gli strumenti per diagnosticare il disturbo della deglutizione post-estubazione, suggeriscono anche l'uso di addensanti alimentari per incrementare l'apporto orale.

43) Nei pazienti non intubati con disfagia e rischio di ab ingestis molto elevato, può essere somministrata la NE post-pilorica o, in caso di impossibilità, la NP temporanea durante il training deglutitorio con il sondino naso-enterico rimosso. (R43, Grado GPP, forte consenso, 92%)

Commento

L'assunzione orale è spesso prescritta nell'ambito della terapia intensiva, variando dal 25% al 45% dei pazienti nei primi quattro giorni, ma non consente di raggiungere il fabbisogno energetico o proteico secondo quanto affermato dall'indagine Nutrition Day ICU [6]. Questa popolazione comprende pazienti ricoverati per monitoraggio, pazienti sottoposti a ventilazione non invasiva e pazienti post-intubazione/tracheostomia.

Uno studio di coorte ha dimostrato un ritorno all'assunzione orale della maggior parte dei pazienti dopo interventi di tracheostomia, ma il tempo necessario per l'avvio di questa modalità di somministrazione risulta essere correlato ad un incremento del tempo necessario alla decannulazione, a sua volta correlato ad una maggiore durata del ricovero. [116]. La NP supplementare non è stata ampiamente studiata in questa popolazione.

3.3.2. Il paziente chirurgico

44) Nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale o esofagea, la NE precoce può essere preferita alla NE ritardata. (Fig. 7) (R45, Grado 0, forte consenso, 96%)

Commento

Abbiamo eseguito una meta-analisi sulla somministrazione di NE ed assenza di nutrizione entro le prime 48 ore, in cui non si è evidenziato un chiaro beneficio della NE in questo sottogruppo di pazienti, tuttavia ha dimostrato una tendenza ad un minor numero di complicanze infettive (RR 0,47, 95% CI 0,20 - 1,07 , p = 0,07) [4]. È importante sottolineare che la presenza di un'anastomosi intestinale o di una reanastomosi senza perdite non dovrebbe ritardare l'attivazione della NE.

45) Nei pazienti critici con complicanze chirurgiche dopo chirurgia addominale o esofagea ed incapaci di alimentarsi per via orale, si dovrebbe preferire la NE (piuttosto che la NP) ad eccezione dei casi con discontinuità o ostruzione del tratto gastrointestinale o sindrome compartimentale addominale. (Fig. 7) (R46, Grado GPP, forte consenso, 96%)

Commento

La chirurgia esofagea comporta comunemente la perdita della funzione dello sfintere esofageo inferiore ed è quindi associata ad un rischio significativamente aumentato di ab ingestis.

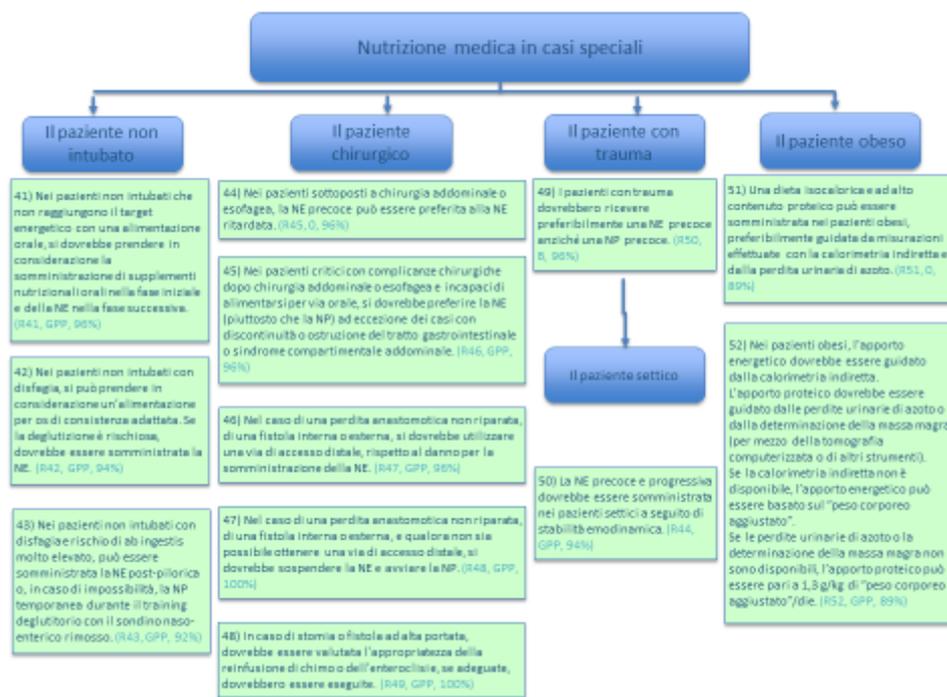


Fig. 7 Nutrizione Artificiale in casi speciali. Abbreviazioni: vedi Fig. 1

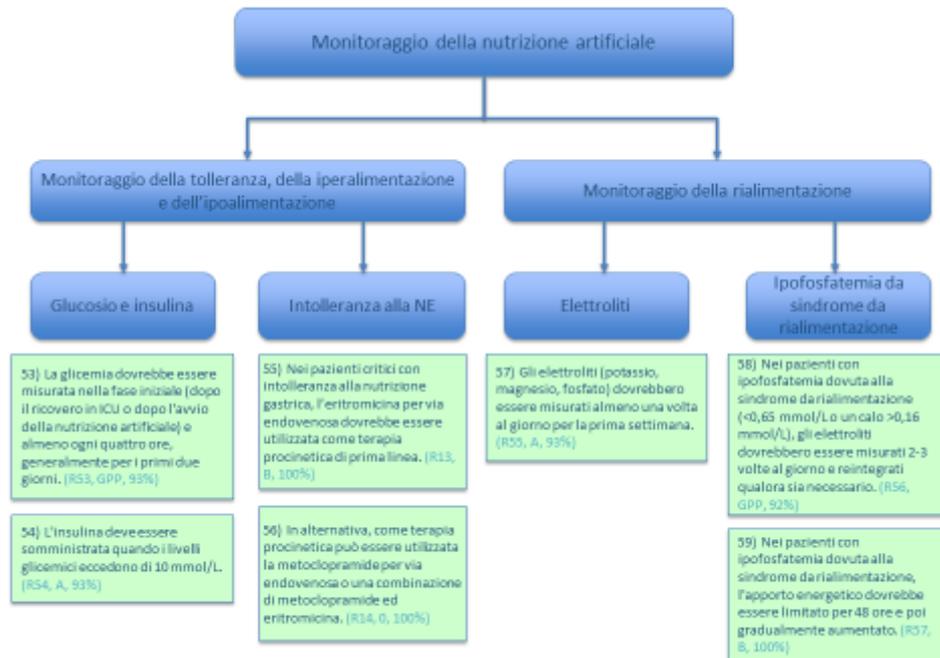


Fig. 8 Monitoraggio della nutrizione artificiale in Terapia Intensiva . Abbreviazioni: Fig. 1

Pertanto, molti centri utilizzano la strategia “nihil per OS” somministrando la NE tramite digiunostomia chirurgica. Abbiamo identificato due RCT riguardanti la NE precoce somministrata tramite digiunostomia chirurgica in pazienti sottoposti a chirurgia esofagea (in un caso, il gruppo di studio comprendeva altri pazienti sottoposti a chirurgia del tratto gastrointestinale superiore, non limitata alla chirurgia esofagea), suggerendo effetti potenzialmente benefici sullo stato infiammatorio rispetto alla NP precoce e tassi di infezione più bassi rispetto alla NE ritardata. Uno studio retrospettivo più ampio che ha confrontato la NE precoce somministrata tramite digiunostomia chirurgica e la NP precoce, ha rilevato meno complicanze potenzialmente letali e una degenza ospedaliera postoperatoria più breve [117].

46) Nel caso di una perdita anastomotica non riparata, di una fistola interna o esterna, si dovrebbe utilizzare una via di accesso distale, rispetto al danno per la somministrazione della NE (R47, Grado GPP, forte consenso, 96%)

In assenza di evidenze scientifiche, ma sulla base di ragionamenti e considerazioni fisiopatologiche, le complicanze chirurgiche che portano alla fuoriuscita di contenuto gastrointestinale nella cavità addominale dovrebbero sempre portare alla

sospensione/interruzione della NE. Al momento dello sviluppo di tali complicanze, i pazienti di solito hanno sviluppato notevoli deficit energetici. Pertanto, nei casi di reintervento, dovrebbe essere preso in considerazione la somministrazione di una parenterale precoce, soprattutto se tale problema non può evidentemente essere risolto entro pochi giorni, tuttavia dovrebbe essere avviata a una velocità di infusione lenta. In questi casi, si dovrebbe mirare ad una via di accesso per la somministrazione della nutrizione enterale distale rispetto al danno. In diversi casi clinici è stata segnalata l'insorgenza di ischemia dell'intestino tenue associata alla NE precoce (in alcuni casi aggressiva) somministrata tramite digiunostomia chirurgica [118, 119]. In questi situazioni è necessario un attento monitoraggio dei sintomi addominali e si consiglia la somministrazione continua e lentamente graduale della NE tramite digiunostomia.

47) Nel caso di una perdita anastomotica non riparata, di una fistola interna o esterna, e qualora non sia possibile ottenere una via di accesso distale, si dovrebbe sospendere la NE e avviare la NP.
(R48, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

Sono stati identificati due studi relativi alla NE precoce comparata alla NP precoce nella chirurgia elettiva del tratto gastrointestinale superiore [120-122]. In un'analisi dei sottogruppi dello studio EPaNIC, sono state confrontate la NP precoce e quella ritardata in pazienti con complicanze dopo chirurgia polmonare/esofagea ed addomino-pelvica. Sono stati osservati tassi di infezione ridotti nel gruppo trattato con NP ritardata rispetto a quello in cui è stata somministrata una NP precoce (29,9% vs 40,2%, $p = 0,01$) senza alcuna differenza nella mortalità, considerando anche che tutti questi pazienti non hanno ricevuto nessun trattamento di NE durante i sette giorni di studio [15]. Quest'ultimo risultato dovrebbe essere interpretato come un effetto dannoso della nutrizione totale precoce, quest'ultimo dato, evidenziato anche in numerosi recenti studi.

48) In caso di stomia o fistola ad alta portata, dovrebbe essere valutata l'appropriatezza della reinfusione di chimo o dell'enteroclisi e, se adeguate, dovrebbero essere eseguite.
(Fig.7)
(R49, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

In molti casi di complicanze dopo chirurgia addominale, la tolleranza del paziente alla NE è compromessa. Inoltre, a seconda dell'intervento chirurgico, possono verificarsi maldigestione e/o malassorbimento. Pertanto, la NP (supplementare) dovrebbe essere presa in considerazione tempestivamente per evitare deficit nutrizionali prolungati. In casi specifici di stomia o fistola ad alta portata, si dovrebbe prendere in considerazione la reinfusione di chimo o l'entero/fistuloclisi [123].

3.3.3. Il paziente con trauma

49) I pazienti con trauma dovrebbero ricevere preferibilmente una NE precoce anziché una NP precoce.
(R50, Grado B, forte consenso, 96%)

Commento

La nostra meta-analisi, che include tre studi, ha mostrato una diminuzione della durata del ricovero (RR -0,47, 95% CI -7,57 - -1,71, $p = 0,002$) e una tendenza alla diminuzione della mortalità (RR 0,69, 95% CI 0,39 - 1,23, $p = 0,21$), ma nessuna differenza nell'incidenza di polmonite quando veniva somministrata la NE precoce piuttosto che la NP precoce [4].

La maggior parte dei pazienti con trauma non è malnutrita al momento del ricovero (6% SGA C), ma può raggiungere uno stato di malnutrizione durante la degenza in ICU (aumento della SGA B) [124]. Kompan et al. [125] hanno confrontato la NE precoce con la NP precoce seguita dalla NE in pazienti con traumi multipli e hanno riscontrato una diminuzione significativa della polmonite e della durata del ricovero, ma non della degenza ospedaliera e della mortalità. Fan et al. [126] hanno confrontato tre gruppi: NE precoce, NP precoce e NE seguita da NP supplementare. Hanno evidenziato una riduzione significativa delle complicanze e della mortalità e un miglioramento dello stato nutrizionale e degli esiti clinici nel gruppo NE precoce + NP supplementare. Una precedente meta-analisi [127] ha dimostrato che la NE precoce si associa a una riduzione della mortalità. Considerate le significative perdite proteiche (20 - 30 g/L di liquido addominale), in questa popolazione di pazienti, si può prendere in considerazione un apporto proteico più elevato, che raggiunga valori da 1,5 a 2 g/kg/die [128].

3.3.4. Il paziente settico (Fig. 7)

50) La NE precoce e progressiva dovrebbe essere somministrata nei pazienti settici a seguito di stabilità emodinamica.

Se controindicata, la NE dovrebbe essere sostituita o integrata dalla NP progressiva. (R44, Grado GPP, forte consenso 94%)

Commento

Elke et al. [129] hanno dimostrato che la mancata somministrazione di un supporto nutrizionale risulta essere deleteria in 2.270 pazienti con sepsi, polmonite e una degenza in ICU superiore a tre giorni. Il graduale incremento dell'apporto calorico e proteico giornaliero si associa ad una riduzione della mortalità a 60 giorni e ad un aumento dei giorni senza ventilazione. Non ci sono evidenti differenze tra l'avvio precoce e ritardato della NE [130]. La nutrizione enterale ipocalorica o trofica, non hanno mostrato differenze nella sopravvivenza rispetto ad una somministrazione completa di NE [131]. Per evitare un apporto totale calorico, resta un approccio pragmatico che consideri la NE come la prima scelta per il supporto nutrizionale durante i primi tre o quattro giorni dopo il ricovero in ICU. Nel caso in cui non fosse fattibile o risulti essere insufficiente dopo tre giorni, la NP dovrebbe essere prescritta per raggiungere fino a circa la metà del fabbisogno energetico previsto o misurato e la NE dovrebbe essere prescritta nel momento in cui la condizione clinica lo consenta. Weijs et al. hanno evidenziato che i pazienti settici non hanno mostrato alcun miglioramento negli esiti nel momento in cui hanno ricevuto un apporto proteico maggiore (1,2 g/kg/die) rispetto ai pazienti non settici [56].

Shock settico: Una compromissione della perfusione splancnica può potenzialmente essere ulteriormente aggravata dalla somministrazione di NE e causare ischemia intestinale[132]. La NE dovrebbe essere avviata dopo una rianimazione efficace [133]. Nei pazienti con sepsi, una frazione (20-50%) del supporto nutrizionale completo dovrebbe essere avviata il prima possibile per “abilitare” l'accesso enterale; successivamente la quantità della miscela nutrizionale dovrebbe essere progressivamente aumentata in base alla tolleranza gastrointestinale al fine di raggiungere un supporto nutrizionale ottimale nel momento in cui i pazienti mostrano evidenti segni di miglioramento. Nel caso non fosse fattibile per periodi prolungati, si dovrebbe prescrivere la NP.

3.3.5. Il paziente obeso (Fig. 7)

51) Una dieta isocalorica e ad alto contenuto proteico può essere somministrata nei pazienti obesi, preferibilmente guidata da misurazioni effettuate con la calorimetria indiretta e dalla perdita urinaria di azoto. (R51, Grado 0, consenso, 89%)

Commento

La prevalenza dei pazienti in sovrappeso e obesi è aumentata in ICU. Le raccomandazioni riportate [28] sono state sintetizzate da Dickerson et al. [128]. Secondo quanto riportato dai dati del progetto Nutrition Day, esiste una significativa variabilità nella prevalenza tra i vari paesi [7]. Sebbene la terapia nutrizionale artificiale ipocalorica sembra essere la regola seguita in molte ICU [7], raccomandiamo la misurazione del dispendio energetico tramite calorimetria indiretta e perdita urinaria di azoto per valutare i fabbisogni energetici e proteici, data la scarsa precisione delle equazioni predittive. I pazienti obesi definiti sulla base del BMI costituiscono un gruppo eterogeneo. Un BMI elevato può essere associato a una massa muscolare estremamente allenata come nel body builder a un'estremità dello spettro statistico e all'obesità sarcopenica con una massa muscolare inferiore rispetto a quella che ci si aspetterebbe dall'altezza all'altra estremità dello spettro. La massa muscolare dei pazienti obesi dipenderà fortemente dal livello di attività fisica svolto. L'età è un ulteriore fattore da prendere in considerazione. La massa muscolare raggiunge solitamente il valore massimo tra i 25 e i 35 anni per poi decrescere negli anni successivi. Pertanto, un paziente anziano con lo stesso peso corporeo, potrebbe probabilmente avere una massa muscolare inferiore (vedere la raccomandazione n. 4 per ulteriori dettagli).

52) Nei pazienti obesi, l'apporto energetico dovrebbe essere guidato dalla calorimetria indiretta.

L'apporto proteico dovrebbe essere guidato dalle perdite urinarie di azoto o dalla determinazione della massa magra (per mezzo della tomografia computerizzata o di altri strumenti).

Se la calorimetria indiretta non è disponibile, l'apporto energetico può essere basato sul "peso corporeo aggiustato".

Se le perdite urinarie di azoto o la determinazione della massa magra non sono disponibili, l'apporto proteico può essere pari a 1,3 g/kg di "peso corporeo aggiustato"/die. (R52, Grado GPP, consenso, 89%)

Commento

Se la calorimetria indiretta non è disponibile e non vengono eseguite misurazioni delle perdite di azoto, suggeriamo di utilizzare il peso corporeo ideale come peso di riferimento nei pazienti in sovrappeso e obesi. Proponiamo di ridurre l'apporto energetico laddove il BMI indichi sovrappeso o obesità. Il riferimento a peso corporeo (aggiustato) dovrebbe essere variato da peso corporeo effettivo a peso corporeo ideale nel momento in cui il BMI risulti essere $> 25 \text{ kg/m}^2$. Probabilmente il calcolo del peso corporeo ideale con la formula: $0,9 \times \text{altezza in cm} - 100$ (uomo) (o -106 (donna)) è sufficientemente preciso. Un simile approccio ignorerebbe completamente la richiesta metabolica di tessuto adiposo e muscoli. Il tessuto adiposo utilizza $4,5 \text{ kcal/kg/die}$ e il muscolo 13 kcal/kg/die [134]. La proporzione della massa muscolare nel peso in eccesso di un individuo obeso, potrebbe essere di circa il 10%. Un approccio pragmatico consiste nell'aggiungere il 20 - 25% del peso in eccesso (peso corporeo effettivo-peso corporeo ideale)/ peso corporeo ideale per tutti i calcoli del fabbisogno energetico.

Diversi autori raccomandano un' iponutrizione controllata nei soggetti obesi contestualmente alla somministrazione di una dose relativamente maggiore di proteine compresa tra 2 e $2,5 \text{ g/kg/die}$ (peso corporeo ideale come riferimento) [135].

Ulteriori disturbi metabolici come la ridotta tolleranza al glucosio, il metabolismo lipidico alterato, la carenza di micronutrienti e la ridotta motilità intestinale richiederanno un'attenzione specifica [136]. Le raccomandazioni sulla NE precoce, sulla tolleranza gastrointestinale e sull'aumento progressivo della nutrizione nell'arco di diversi giorni si applicano in modo analogo ai pazienti in sovrappeso e obesi come a tutti gli altri pazienti in ICU.

3.4. Monitoraggio della nutrizione artificiale

3.4.1. Monitoraggio della tolleranza, della iperalimentazione e dell'ipoalimentazione (vedere anche la raccomandazione 5)

53) La glicemia dovrebbe essere misurata nella fase iniziale (dopo il ricovero in ICU o dopo l'avvio della nutrizione artificiale) e almeno ogni quattro ore, generalmente per i

primi

due

giorni.

(R53, Grado GPP, forte consenso, 93%)

Commento

Numerosi studi osservazionali hanno confermato una forte associazione tra iperglicemia grave (> 180 mg/dL, 10 mmol/L) [137], marcata variabilità glicemica (coefficiente di variazione > 20%) [138], lieve ipoglicemia (< 70 mg/dL, 3,9 mmol/L) [139] e aumento della mortalità. Tuttavia, gli studi prospettici rimangono inconcludenti, a causa delle differenze nelle pratiche e delle difficoltà nel raggiungere un controllo glicemico sicuro ed efficace. Il target glicemico associato al miglior outcome varia da 80 - 150 a 140 - 180 mg/dL (7,8 - 10 mmol/L), che è diverso dai livelli glicemici effettivamente raggiunti [140].

**54) L'insulina deve essere somministrata quando i livelli glicemici eccedono di 10 mmol/L.
(R54, Grado A, forte consenso, 93%)**

Commento

Il controllo glicemico è fondamentale e dovrebbe avere dei target. Le attuali raccomandazioni suggeriscono di iniziare la terapia insulinica quando la glicemia supera i 150 [44] o i 180 mg/dL (10 mmol/L) [141].

Nei pazienti instabili può essere necessaria una maggiore frequenza delle misurazioni, che può solitamente essere ridotta al raggiungimento di una fase di stabilità, generalmente dopo 48 ore.

La valutazione e il controllo della glicemia comprendono più passaggi [142]: È fondamentale il prelievo ematico, l'uso di emogasanalizzatori o analizzatori del laboratorio centrale (a base di esochinasi), la terapia insulinica endovenosa deve essere continua in caso di supporto nutrizionale continuo (enterale o parenterale) utilizzando una siringa elettronica e un algoritmo per infusione di insulina.

**55) Nei pazienti critici con intolleranza alla nutrizione gastrica, l'eritromicina per via endovenosa dovrebbe essere utilizzata come terapia procinetica di prima linea.
(R13, Grado B, forte consenso, 100%)**

Commento

Secondo la nostra meta-analisi [4] l'uso di procinetici è associato ad una migliore tolleranza nei confronti della nutrizione enterale (RR 0,65, 95% CI 0,37 - 1,14, p = 0,14). Questo è significativo per la somministrazione endovenosa di eritromicina (solitamente a dosaggi di 100-250 mg tre volte al giorno) (RR 0,58, 95% CI 0,34 - 0,98, p = 0,04) dai due ai quattro giorni, ma non per altri procinetici come la metoclopramide (solitamente a dosaggi da 10 mg due o tre volte al giorno). L'efficacia dell'eritromicina o di altri procinetici diminuisce in efficacia fino ad un terzo dopo 72 ore [143] e la loro somministrazione deve essere sospesa dopo tre giorni. La nostra meta-analisi basata su sei studi rileva un vantaggio significativo dell'eritromicina e il suo utilizzo dovrebbe essere promosso entro le prime 24-48 ore, poiché promuove la motilità gastrica e, nel caso in cui persista ancora un VGR significativo (> 500 mL), si dovrebbe prendere in considerazione la somministrazione di una nutrizione post-pilorica piuttosto che la sospensione della NE, a meno che non si sospetti una nuova complicanza addominale (ostruzione, perforazione, grave distensione...)[4].

56) In alternativa, come terapia procinetica può essere utilizzata la metoclopramide per via endovenosa o una combinazione di metoclopramide ed eritromicina.

(R14, Grado 0, forte consenso, 100%)

Commento

La misurazione del VGR per la **valutazione** della disfunzione gastrointestinale è comune e può aiutare a identificare l'intolleranza alla NE al momento dell'avvio o della progressione della terapia. Tuttavia, potrebbe non essere necessario eseguire il **monitoraggio** della NE avviata con misurazioni continue del VGR [144]. Suggeriamo di ridurre la velocità di somministrazione della nutrizione enterale quando il VGR è > 500 mL/6 h. In questa situazione, e se l'esame dell'addome non suggerisce una complicanza addominale acuta, si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di procinetici. ASPEN/SCCM [28] e l'iniziativa Surviving Sepsis [145] raccomandano l'uso della metoclopramide come procinetico (10 mg tre volte al giorno) e di eritromicina (3 - 7 mg/kg/die) in caso di intolleranza gastrica (raccomandazione debole, livello di evidenza basso per l'iniziativa Surviving Sepsis e per ASPEN/SCCM) [28].

3.4.2. Monitoraggio della rialimentazione

57) Gli elettroliti (potassio, magnesio, fosfato) dovrebbero essere misurati almeno una volta al giorno per la prima settimana. (R55, Grado GPP, forte consenso, 92%)

Commento

La sindrome da rialimentazione può essere definita come la variazione potenzialmente fatale di fluidi ed elettroliti che può avvenire in pazienti malnutriti che ricevono una rialimentazione artificiale. Ogni caso di sindrome da rialimentazione, uno stato potenzialmente letale, [146] dovrebbe essere rilevato precocemente per prevenire le complicanze [147]. Pertanto, è necessario valutare lo stato nutrizionale al momento del ricovero con un programma per la misurazione degli elettroliti, compreso il fosfato. I parametri di laboratorio (monitoraggio degli elettroliti, glicemia, test di funzionalità epatica) sono importanti per prevenire o rilevare gravi complicanze come la sindrome da rialimentazione o l'insufficienza epatica correlata alla nutrizione, nonché per favorire il raggiungimento della normoglicemia e di valori elettrolitici normali.

58) Nei pazienti con ipofosfatemia dovuta alla sindrome da rialimentazione (<0,65 mmol/L o un calo >0,16 mmol/L), gli elettroliti dovrebbero essere misurati 2-3 volte al giorno e reintegrati qualora sia necessario. (R56, Grado GPP, forte consenso, 100%)

Commento

Le misurazioni ripetute di P, K e Mg durante l'inizio della nutrizione nei pazienti critici, sono importanti per poter rilevare l'esordio della sindrome da rialimentazione, soprattutto perché tra i pazienti critici i disturbi elettrolitici durante la rialimentazione non sono limitati esclusivamente ai pazienti con malnutrizione evidente.

59) Nei pazienti con ipofosfatemia dovuta alla sindrome da rialimentazione, l'apporto energetico dovrebbe essere limitato per 48 ore e poi gradualmente aumentato.

(R57, Grado B, forte consenso, 100%)

Commento

L'insorgenza di ipofosfatemia dovuta alla sindrome da rialimentazione può essere percepita come un segnale di avvertimento. In un RCT, Doig et al. hanno dimostrato che la restrizione calorica effettuata seguendo un protocollo per 48 ore nei pazienti che sviluppano ipofosfatemia dovuta alla sindrome da rialimentazione, ha migliorato la sopravvivenza nonostante la simile integrazione di fosfato in entrambi i gruppi [148]. Una lenta progressione verso il target energetico durante le prime 72 ore, detta anche restrizione calorica, deve essere presa in considerazione per facilitare il controllo dei disturbi elettrolitici, se si prevede o si rileva la sindrome da rialimentazione [149]. È importante sottolineare che, mentre vengono solitamente eseguite misurazioni di potassio nei pazienti critici, le misurazioni di fosfato sono meno comuni. Una rapida riduzione non rilevata di una grave ipofosfatemia può determinare la morte del paziente a seguito dell'avvio della nutrizione, poiché i pazienti ricoverati in ICU presentano spesso uno stato di malnutrizione prima o durante il ricovero ospedaliero. Un recente studio precoce sulla restrizione calorica ha dimostrato che le alterazioni elettrolitiche si verificavano con meno probabilità nei casi in cui venga eseguita una cauta introduzione della nutrizione, dato confermato da uno studio retrospettivo [150].

Ringraziamenti

Ringraziamo Simon JW Oczkowski e Waleed Alhazzani del Dept. of Medicine, Division of Critical Care e Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada, per i preziosi contributi alla linea guida originale ESPEN ICU.

4. Bibliografia

- [1] Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2006;25:210-23.
- [2] Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2009;28:387-400.
- [3] Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clinical Nutrition*. 2015;34:1043-51.
- [4] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019;38:48-79.
- [5] Singer P, Weinberger H, Tadmor B. Which Nutritional Regimen for the Comorbid Complex Intensive Care Unit Patient? *World Review of Nutrition and Dietetics: S. KARGER AG*; 2012. p. 169-78.
- [6] Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care*. 2017;21:316-.
- [7] Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clinical Nutrition*. 2017;36:1122-9.
- [8] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023;42:1671-89.
- [9] Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22:321-36.
- [10] Ellia M. The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Redditch: BAPEN; 2003.

- [11] Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15:R268-R.
- [12] Arabi YM, Preiser J-C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1875-7.
- [13] Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;41:744-58.
- [14] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive care medicine*. 2017;43:380-98.
- [15] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:506-17.
- [16] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56:M146-M57.
- [17] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34:335-40.
- [18] Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10:207-17.
- [19] Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3:S6-S.

- [20] Looijaard WGPM, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Twisk JWR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20:386-.
- [21] Thibault R, Makhoulouf A-M, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:1445-53.
- [22] Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547-58.
- [23] Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the Accuracy of Nutritional Assessment Techniques Applied To Hospitalized Patients: Methodology and Comparisons. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1984;8:153-9.
- [24] Fan E, Ciesla ND, Truong AD, Bhoopathi V, Zeger SL, Needham DM. Inter-rater reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients. *Intensive care medicine*. 2010;36:1038-43.
- [25] Reis de Lima e Silva R, Porto Sabino Pinho C, Galvão Rodrigues I, Gildo de Moura Monteiro Júnior J. [Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients]. *Nutricion hospitalaria*. 2014;31:1278-85.
- [26] Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, Gomez Perez S, Freels S, Troy KL, et al. Exploitation of diagnostic computed tomography scans to assess the impact of nutrition support on body composition changes in respiratory failure patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:880-5.

- [27] Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:117-.
- [28] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44:390-438.
- [29] Mahadeva S, Malik A, Hilmi I, Qua C-S, Wong C-H, Goh K-L. Transnasal Endoscopic Placement of Nasoenteric Feeding Tubes: Outcomes and Limitations in Non-Critically Ill Patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23:176-81.
- [30] Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian Critical Care Nutrition Guidelines in 2013. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013;29:29-43.
- [31] Chowdhury AH, Murray K, Hoad CL, Costigan C, Marciani L, Macdonald IA, et al. Effects of Bolus and Continuous Nasogastric Feeding on Gastric Emptying, Small Bowel Water Content, Superior Mesenteric Artery Blood Flow, and Plasma Hormone Concentrations in Healthy Adults: A Randomized Crossover Study. *Ann Surg*. 2016;263:450-7.
- [32] Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21:116-20.
- [33] Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46:12-41.
- [34] Reignier J, Plantefève G, Mira JP, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *The Lancet Respiratory medicine*.

- [35] Pardo E, Lescot T, Preiser J-C, Massanet P, Pons A, Jaber S, et al. Association between early nutrition support and 28-day mortality in critically ill patients: the FRANS prospective nutrition cohort study. *Crit Care*. 2023;27:7-.
- [36] Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet (London, England)*. 2018;391:133-43.
- [37] Albrecht HC, Trawa M, Gretschel S. Nonocclusive mesenteric ischemia associated with postoperative jejunal tube feeding: Indicators for clinical management. *J Int Med Res*. 2020;48:300060520929128-.
- [38] Murthy TA, Plummer MP, Tan E, Chapman MJ, Chapple L-aS. Higher versus lower enteral calorie delivery and gastrointestinal dysfunction in critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022;41:2185-94.
- [39] Vijayaraghavan R, Maiwall R, Arora V, Choudhary A, Benjamin J, Aggarwal P, et al. Reversal of Feed Intolerance by Prokinetics Improves Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67:4223-33.
- [40] Jenkins B, Calder PC, Marino LV. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in critically ill adults. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;49:92-102.
- [41] Bordejé ML, Montejo JC, Mateu ML, Solera M, Acosta JA, Juan M, et al. Intra-Abdominal Pressure as a Marker of Enteral Nutrition Intolerance in Critically Ill Patients. The PIANE Study. *Nutrients*. 2019;11:2616.
- [42] Reintam Blaser A, Padar M, Mändul M, Elke G, Engel C, Fischer K, et al. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients – A prospective multicenter observational study (iSOFA study). *Clinical Nutrition*. 2021;40:4932-40.

- [43] Zusman O, Kagan I, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. *Clinical Nutrition*. 2019;38:1206-10.
- [44] Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of Estimation Methods for Resting Metabolic Rate in Critically Ill Adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008;33:27-36.
- [45] Tatu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as Determined by Indirect Calorimetry. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;40:212-25.
- [46] Graf S, Pichard C, Genton L, Oshima T, Heidegger CP. Energy expenditure in mechanically ventilated patients: the weight of body weight! *Clinical nutrition*. 2017;36:224-8.
- [47] Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2011;37:601-9.
- [48] Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;40:242-9.
- [49] Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*. 2013;381:385-93.
- [50] Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1637-47.

- [51] Stapel SN, de Grooth H-JS, Alimohamad H, Elbers PWG, Girbes ARJ, Weijs PJM, et al. Ventilator-derived carbon dioxide production to assess energy expenditure in critically ill patients: proof of concept. *Crit Care*. 2015;19:370-.
- [52] Oshima T, Graf S, Heidegger C-P, Genton L, Pugin J, Pichard C. Can calculation of energy expenditure based on CO(2) measurements replace indirect calorimetry? *Crit Care*. 2017;21:13-.
- [53] Berger MM, Pichard C. Understanding the Causes of Death in INTACT by Braunschweig et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39:144-.
- [54] Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: Depends on how you slice the cake!*. *Critical Care Medicine*. 2011;39:2619-26.
- [55] Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care*. 2014;18:R45-R.
- [56] Weijs PJM, Looijaard WGPM, Beishuizen A, Girbes ARJ, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:701-.
- [57] Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20:367-.
- [58] Iapichino G, Radrizzani D, Armani S, Noto A, Spanu P, Mistraretti G. Metabolic treatment of critically ill patients: energy balance and substrate disposal. *Minerva anesthesiologica*. 2006;72:533-41.
- [59] Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clinical Nutrition*. 2006;25:37-44.

- [60] Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revely J-P, Cayeux Rn M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2005;24:502-9.
- [61] Heyland DK, Patel J, Compher C, Rice TW, Bear DE, Lee ZY, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2023;401:568-76.
- [62] Lin J, Chen W, Ye X, Lv C, Liu Y, Jiang X, et al. Trajectories of protein intake and 28-day mortality in critically ill patients: A secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022;41:1644-50.
- [63] Koekkoek WAC, van Setten CH, Olthof LE, Kars JCN, van Zanten ARH. Timing of PROTein INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2019;38:883-90.
- [64] Gamrin-Gripenberg L, Sundström-Rehal M, Olsson D, Grip J, Wernerman J, Rooyackers O. An attenuated rate of leg muscle protein depletion and leg free amino acid efflux over time is seen in ICU long-stayers. *Crit Care*. 2018;22:13.
- [65] Deutz NEP, Singer P, Wierchowska-McNew RA, Viana MV, Ben-David IA, Pantet O, et al. Comprehensive metabolic amino acid flux analysis in critically ill patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40:2876-97.
- [66] Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery*. *Critical Care Medicine*. 2009;37:2499-505.
- [67] Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388:1377-88.

- [68] Bier DM, Brosnan JT, Flatt JP, Hanson RW, Heird W, Hellerstein MK, et al. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53:s177-s8.
- [69] Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P, Soop M, Nygren J, Ljungqvist OH. Intensive Insulin Treatment in Critically Ill Trauma Patients Normalizes Glucose by Reducing Endogenous Glucose Production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:5382-6.
- [70] Tappy L, Schwarz J-M, Schneider P, Cayeux C, Revelly J-P, Fagerquist CK, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1998;26:860-7.
- [71] Han Y-Y, Lai S-R, Partridge JS, Wang MY, Sulo S, Tsao F-W, et al. The clinical and economic impact of the use of diabetes-specific enteral formula on ICU patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*. 2017;36:1567-72.
- [72] Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care*. 2015;19:390-.
- [73] Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016;19:111-5.
- [74] Elwyn DH. Protein and energy requirements: effect of clinical state. *Clinical Nutrition*. 1993;12:S44-S51.
- [75] Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clinical Nutrition*. 2019;38:584-93.

- [76] Bousie E, van Blokland D, Lammers HJW, van Zanten ARH. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70:1443-50.
- [77] Calder PC, Adolph M, Deutz NE, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1-18.
- [78] Fürst P, Albers S, Stehle P. Availability of glutamine supplied intravenously as alanylglutamine. *Metabolism*. 1989;38:67-72.
- [79] Rousseau A-F, Losser M-R, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*. 2013;32:497-502.
- [80] Heyland DK, Wibbenmeyer L, Pollack JA, Friedman B, Turgeon AF, Eshraghi N, et al. A Randomized Trial of Enteral Glutamine for Treatment of Burn Injuries. *The New England journal of medicine*. 2022;387:1001-10.
- [81] Gonzalez MR, Fleuchot B, Lauciello L, Jafari P, Applegate LA, Raffoul W, et al. Effect of Human Burn Wound Exudate on *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *mSphere*. 2016;1:e00111-15.
- [82] Azman M, Mohd Yunus MR, Sulaiman S, Syed Omar SN. Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: A randomized controlled trial. *Head & Neck*. 2015;37:1799-807.
- [83] Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:591-7.
- [84] van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU. *JAMA*. 2014;312:514.
- [85] Pasin L, Landoni G, Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2013;369:482-4.

- [86] Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39:401-9.
- [87] Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2017;17:75-85.
- [88] Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine.* 2014;40:504-12.
- [89] Glenn JOH, Wischmeyer PE. Enteral fish oil in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2014;17:116-23.
- [90] Kagan I, Cohen J, Stein M, Bendavid I, Pinsker D, Silva V, et al. Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Medicine.* 2015;41:460-9.
- [91] Hofman Z, Swinkels S, van Zanten ARH. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis. *Ann Intensive Care.* 2016;6:119-.
- [92] Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, Martindale RG. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44 Suppl 1:S21-s7.
- [93] Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023;26:129-37.

- [94] Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, et al. ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44:44-57.
- [95] Wang C, Han D, Feng X, Wu J. Omega-3 fatty acid supplementation is associated with favorable outcomes in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520953684.
- [96] Wang H, Su S, Wang C, Hu J, Dan W, Peng X. Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Burns & trauma.* 2022;10:tkac012.
- [97] Pradelli L, Klek S, Mayer K, Omar Alsaleh AJ, Rosenthal MD, Heller AR, et al. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care.* 2020;24:634.
- [98] Hoeger J, Simon T-P, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PLoS One.* 2017;12:e0176069-e.
- [99] Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition.* 2017;34:71-5.
- [100] Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016;20:356-.
- [101] Han JH, Ginde AA, Brown SM, Baughman A, Collar EM, Ely EW, et al. Effect of Early High-Dose Vitamin D3 Repletion on Cognitive Outcomes in Critically Ill Adults. *Chest.* 2021;160:909-18.

- [102] National Heart L, Blood Institute, Petal Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early High-Dose Vitamin D(3) for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *The New England journal of medicine*. 2019;381:2529-40.
- [103] Brown J, Robertson C, Sevilla L, Garza J, Rashid H, Benitez AC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Possible Role of Vitamin C in Sepsis. *Cureus*. 2022;14:e32886-e.
- [104] Chen C-Y, Chiu C-T, Lee H-S, Lai C-C. The impact of vitamin C-containing treatment on the mortality of patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Public Health*. 2022;15:1514-20.
- [105] Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2022;386:2387-98.
- [106] Langlois PL, Manzanares W, Adhikari NKJ, Lamontagne F, Stoppe C, Hill A, et al. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018;43:335-46.
- [107] Lee Z-Y, Ortiz-Reyes L, Lew CCH, Hasan MS, Ke L, Patel JJ, et al. Intravenous vitamin C monotherapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023;13:14-.
- [108] Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini ÂM, de Fátima Carreira Moreira Padovez R, Azevedo LCP, Riera R. Vitamin C-based regimens for sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Critical Care*. 2022;71:154099.
- [109] Wen C, Li Y, Hu Q, Liu H, Xu X, Lü M. IV Vitamin C in Sepsis: A Latest Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2023;2023:6733465-.

- [110] Lu D, Mao W. Hydrocortisone Combined with Vitamin C and Thiamine in the Treatment of Sepsis/Septic Shock: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2023;46:E36-49.
- [111] Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva endocrinologica*. 2014;39:275-87.
- [112] Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M. Energy and protein intakes of hospitalised patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clinical Nutrition*. 2014;33:1068-73.
- [113] Tsai M-H, Ku S-C, Wang T-G, Hsiao T-Y, Lee J-J, Chan D-C, et al. Swallowing dysfunction following endotracheal intubation: Age matters. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3871-e.
- [114] Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care*. 2011;15:R231-R.
- [115] Macht M, White SD, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest*. 2014;146:1681-9.
- [116] Pryor L, Ward E, Cornwell P, O'Connor S, Chapman M. Patterns of return to oral intake and decannulation post-tracheostomy across clinical populations in an acute inpatient setting. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2016;51:556-67.
- [117] Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early Enteral Nutrition Reduces the Rate of Life-Threatening Complications after Thoracic Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer. *European Surgical Research*. 2012;48:79-84.
- [118] Melis M. Bowel Necrosis Associated With Early Jejunal Tube Feeding. *Archives of Surgery*. 2006;141:701.

- [119] Sarap AN, Sarap MD, Childers J. Small bowel necrosis in association with jejunal tube feeding. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2010;23:28.
- [120] Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition*. 2001;17:91-4.
- [121] Malhotra A, Mathur AK, Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *Journal of postgraduate medicine*. 2004;50:102-6.
- [122] Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early Enteral Feeding by Nasoenteric Tubes in Patients with Perforation Peritonitis. *World Journal of Surgery*. 2005;29:1023-7.
- [123] Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clinical Nutrition*. 2017;36:593-600.
- [124] Goiburu ME, Goiburu MM, Bianco H, Díaz JR, Alderete F, Palacios MC, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutricion hospitalaria*. 2006;21:604-10.
- [125] Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, Pečar J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clinical Nutrition*. 2004;23:527-32.
- [126] Fan M-c, Wang Q-l, Fang W, Jiang Y-x, Li L-d, Sun P, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2016;31:213-20.
- [127] Pan J, Shaffer R, Sinno Z, Tyler M, Ghosh J. The obesity paradox in ICU patients. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC): IEEE; 2017.

- [128] Dickerson RN, Patel JJ, McClain CJ. Protein and Calorie Requirements Associated With the Presence of Obesity. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32:86S-93S.
- [129] Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014;18:R29-R.
- [130] Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, Pongprasobchai T, Chockvivatanavanit S, Bunnak A. Early nutritional support in severe traumatic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 1996;79:21-6.
- [131] Poupalis EAAJG. Randomised Trial of Safety and Efficacy of Postoperative Enteral Feeding in Patients with Severe Pancreatitis: Preliminary Report. *The European Journal of Surgery*. 2000;166:383-7.
- [132] Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;37:641-51.
- [133] Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *American Journal of Critical Care*. 2010;19:261-8.
- [134] Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2000;279:E539-E45.
- [135] Dickerson RN. Hypocaloric, High-Protein Nutrition Therapy for Critically Ill Patients With Obesity. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29:786-91.

- [136] Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Torman VBL, Vieira SR, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:50-.
- [137] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105:244-52.
- [138] Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Critical Care Medicine*. 2010;38:838-42.
- [139] Egi M, Krinsley JS, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:562-71.
- [140] Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016;43:16-28.
- [141] Ichai C, Preiser J-C, Société Française dA-R, Société de Réanimation de langue F, Experts g. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14:R166-R.
- [142] Schultz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glycemic control in critically ill patients--implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010;14:223-.
- [143] Ridley EJ, Davies AR. Practicalities of nutrition support in the intensive care unit: The usefulness of gastric residual volume and prokinetic agents with enteral nutrition. *Nutrition*. 2011;27:509-12.

- [144] Reignier J. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding. *JAMA*. 2013;309:249.
- [145] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43:304-77.
- [146] Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008;336:1495-8.
- [147] Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e002173.
- [148] Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3:943-52.
- [149] Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31:136-43.
- [150] Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1609-17.