



Supplementazione  
nutrizionale orale  
precoce nel  
paziente  
COVID-19 positivo:  
possibile nuova  
strategia?



## Background

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno riferito che nella città di Wuhan (provincia di Hubei, Cina centro-orientale) si era sviluppato un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica a eziologia sconosciuta. L'agente eziologico successivamente identificato è rappresentato da un nuovo coronavirus, denominato ufficialmente **SARS-COV-2**. Il 21 febbraio 2020 si sono verificati per la prima volta casi di trasmissione locale in Italia. L'ISS ha confermato il primo caso risultato positivo ricoverato all'Ospedale di Codogno (Lodi), affetto da una grave compromissione della funzionalità respiratoria.

I **coronavirus (CoV)** sono un genere di virus a RNA (sottofamiglia Orthoronavirinae, famiglia Coronaviridae, sottordine Cornidovirineae, ordine Nidovirales) che possono causare diverse malattie nell'uomo, principalmente infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto gastrointestinale. I **coronavirus** sono responsabili sia di una buona parte delle comuni sindromi da raffreddamento sia di sindromi respiratorie gravi come la SARS.

La **COVID-19** è una malattia respiratoria associata all'infezione da nuovo Coronavirus.

Le persone affette da **COVID-19** possono essere asintomatici o paucisintomatici presentando sintomi quali febbre, tosse e dispnea. Quelli con malattia più grave possono avere reperti di linfopenia e di imaging del torace compatibili con una polmonite e un quadro clinico di sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale, fino alla morte. Tra le complicanze, l'ARDS (15-30%) si manifesta dopo 9 giorni (valore mediano), seguita dall'immediato ricovero in terapia intensiva per il supporto ventilatorio.



## Covid-19 e risposta infiammatoria sistemica

- Al momento del ricovero gli esami di laboratorio possono mostrare leucopenia e linfopenia, trombocitopenia, con aumento degli indici di flogosi. Quando la **COVID-19** infetta il tratto respiratorio superiore e inferiore, può causare una sindrome respiratoria lieve o acuta con conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie, tra cui l'interleuchina IL-1 $\beta$  e IL-6. A questo proposito la soppressione dei fattori pro-infiammatori di IL-1 e IL-6 ha dimostrato di avere un effetto terapeutico in molte malattie infiammatorie, comprese le infezioni virali.
- È stato osservato che un pattern biochimico caratterizzato da alti valori di citochine proinfiammatorie ed in particolare di IL-6 è associato ad una maggiore probabilità di sviluppare un'evoluzione severa dell'infezione da **COVID-19**. I livelli sierici di citochine (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12 e TGF $\beta$ ) e chemochine (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8) sono stati riscontrati infatti più elevati in pazienti con SARS con malattia grave rispetto ad altri con SARS non complicata.
- Si ritiene che gli effetti citopatici diretti indotti dal virus svolgano un ruolo importante nella gravità della malattia. Tuttavia, studi condotti sui pazienti deceduti per SARS hanno evidenziato una abnorme risposta immunitaria con conseguente amplificazione della risposta infiammatoria e decorso letale. Il virus **SARS-COV-2** è in grado di stimolare in modo diretto il rilascio di citochine proinfiammatorie.

## Possibili strategie terapeutiche

- Nessuna terapia è stata ancora dimostrata efficace per il trattamento delle forme gravi causate da **SARS-COV-2**. Allo stato attuale non è ancora disponibile un vaccino.
- Per l'attuale nuovo coronavirus, secondo le linee guida, l'associazione di due farmaci lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg bid PO) è stata raccomandata come terapia antivirale. Lopinavir è un farmaco inibitore della proteasi utilizzato per il trattamento dell'infezione da HIV che ha dimostrato attività anti coronavirus in vitro. In alcuni pazienti tuttavia l'utilizzo e la durata del trattamento sono limitati dai numerosi eventi avversi gastrointestinali, tra cui anoressia, nausea, dolore addominale o diarrea.
- Farmaci che agiscono sull'espressione di citochine proinfiammatorie possono trovare impiego nel trattamento delle forme severe di **COVID-19**: è stato recentemente approvato lo studio di fase III relativo al farmaco Tocilizumab, anticorpo monoclonale anti recettore IL-6 normalmente utilizzato per il trattamento di forme da moderate a severe di artrite reumatoide nell'adulto. Gli endpoint primari e secondari dello studio includono la risposta clinica, la mortalità, la necessità di ventilazione meccanica e di trattamento in terapia intensiva (ICU).



## La supplementazione nutrizionale orale nel paziente Covid-19: razionale

- I pazienti affetti da **SARS-COV-2** presentano un quadro più o meno variabile di distress respiratorio che in associazione alla elevata risposta infiammatoria, compromette in acuto lo stato nutrizionale e contribuisce alla riduzione della massa muscolare e alla deplezione dei substrati, con conseguente realizzazione di uno stato ipercatabolico talora non reversibile fino alla cachessia conclamata; L'insufficienza respiratoria può inoltre essere aggravata dalla presenza di elementi di fragilità preesistenti.
- La supplementazione calorica in questi pazienti si rende indispensabile al fine di contrastare il rapido instaurarsi della sarcopenia che rappresenta un fattore prognostico sfavorevole anche in previsione di stati gravi della malattia, che possano prevedere il trattamento in ICU e procedure di ventilazione invasive.
- La somministrazione di quote elevate di carboidrati può avere effetti negativi determinando un incremento della produzione di  $CO_2$  e la possibile precipitazione di un'acidosi respiratoria. A questo proposito è stato dimostrato che formule enterali e gli ONS ad alto contenuto di lipidi riducono la produzione di  $CO_2$  e quindi il quoziente respiratorio. La sostituzione isocalorica di carboidrati con lipidi riduce di circa il 25% la produzione di  $CO_2$  per unità calorica, a parità di ossigeno consumato.

- L'uso di alcuni protocolli terapeutici nonché gli effetti dell'infezione stessa possono causare sintomatologia gastroenterica più o meno variabile che può ulteriormente compromettere l'introito calorico; l'alterata permeabilità intestinale che frequentemente si associa ai quadri di sepsi e di iperreattività immunitaria - *leaky gut syndrome* - oltre a favorire la suscettibilità alla sovra-infezione batterica, contribuisce all'instaurarsi di sindromi da malassorbimento intestinale secondarie. Ulteriore tassello sul rischio di malnutrizione proteico-energetica in acuto.



## Scelta del supplemento nutrizionale Caratteristiche di MODULEN

I Trasforming growth factors beta2 (**TGFβ2**), naturalmente presenti nelle caseine, sono molecole proteiche regolatorie prodotte da diverse cellule tra cui gli enterociti ed i linfociti CD3. Ne sono state identificate 3 isoforme differenti e 3 diversi recettori. In particolare il **TGFβ2** è ben noto per il suo effetto sulla crescita e sulla differenziazione cellulare e per i suoi effetti immunoregolatori. Come molte altre citochine ad azione intestinale può agire con modalità autocrine o paracrine nel regolare la differenziazione, proliferazione e attivazione di linfociti macrofagi e delle cellule dendritiche, giocando un ruolo importante nei meccanismi di tolleranza, prevenzione dell'autoimmunità e nei processi anti- infiammatori.

A livello intestinale il **TGFβ2** esplica varie attività immunoregolarie:

- Contrasta la produzione delle citochine proinfiammatorie favorendo l'equilibrio tra citochine infiammatorie e antinfiammatorie.
- Favorisce la riparazione delle lesioni della mucosa stimolando il processo fibrotico e la produzione della matrice proteica.
- Induce la tolleranza immunologica verso gli allergeni.

**Modulen IBD** è una formulazione unica polimerica nutrizionalmente completa e bilanciata. E' costituito per il 44% da glucidi (prevalentemente maltodestrine), il 42% da lipidi (con un'alta quota di MCT), e per il restante 14% da proteine derivanti da caseina ricca in **TGFβ2**. Il prodotto è privo di glutine o lattosio e gli aspetti nutrizionali specifici sono elencati nella tabella di seguito.

Informazioni nutrizionali			
		100 g	100 ml*
<b>Energia</b>	<i>kcal</i>	<b>493</b>	<b>148</b>
	<i>KJ</i>	<b>2066</b>	<b>620</b>
<b>Proteine</b>	<i>g</i>	<b>17,5</b>	<b>5,3</b>
<b>Lipidi</b>	<i>g</i>	<b>23</b>	<b>6,9</b>
- acidi grassi saturi	<i>g</i>	13	3,9
- MCT	<i>g</i>	6,0	1,8
- monoinsaturi	<i>g</i>	3,9	1,2
- polinsaturi	<i>g</i>	2,5	0,75
- Acido α-Linolenico	<i>mg</i>	200	60
- Acido Linoleico	<i>mg</i>	2100	630
<b>Carboidrati</b>	<i>g</i>	<b>54</b>	<b>16</b>
- zuccheri	<i>g</i>	21	6,3
- lattosio	<i>g</i>	<0,50	
<b>Sale (= NA (g) x 2,5)</b>	<i>g</i>	<b>0,42</b>	<b>0</b>
<b>Osmolarità</b>	<i>mOsm/l</i>		<b>435</b>
Minerali			
		100 g	100 ml*
Sodio	<i>mg</i>	170	51
Potassio	<i>mg</i>	600	180
Calcio	<i>mg</i>	445	134
Fosforo	<i>mg</i>	300	90
Magnesio	<i>mg</i>	100	30
Cloruro	<i>mg</i>	365	110
Ferro	<i>mg</i>	5,4	1,6
Zinco	<i>mg</i>	4,7	1,41
Rame	<i>mg</i>	0,49	0,147
Manganese	<i>mg</i>	0,98	0,3
Fluoro	<i>mg</i>	<0,01	
Cromo	<i>µg</i>	25	7,5
Molibdeno	<i>µg</i>	37	11,1
Selenio	<i>µg</i>	17	5,1
Iodio	<i>µg</i>	49	14,7

\* valori per prodotto ricostituito al 30%

Supplementazione nutrizionale orale precoce nel paziente COVID-19 positivo



**Modulen IBD** ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali ed in particolare nella Malattia di Crohn, nel paziente pediatrico o adulto, da solo o in associazione alle comuni terapie farmacologiche, sia in fase attiva che in fase di mantenimento; riduce gli indici di flogosi, contrasta la malnutrizione/malassorbimento, agisce da coadiuvante alla farmacoterapia.

Per le sue caratteristiche il prodotto, utilizzato come integrazione nutrizionale orale unica all'alimentazione orale bilanciata, oppure in aggiunta ad altre supplementazioni o ad una nutrizione artificiale enterale o parenterale, può soddisfare le esigenze precedentemente descritte nei pazienti che abbiamo individuato come target.

Nello specifico, Modulen presenta:

- Alto tenore energetico con adeguata componente lipidica.
- Alto contenuto di caseina ricca di **TGFβ2** con comprovata azione immunomodulante.
- Buona tolleranza anche nei pazienti con sintomatologia gastroenterica.
- Azione protettiva ed antiinfiammatoria a supporto del trofismo intestinale con effetto adiuvante sul recupero della fisiologica permeabilità enterica.

## Protocollo di supplementazione nutrizionale orale precoce

### OBIETTIVI:

- Prevenzione del rischio di sviluppare ARDS/MOF in pazienti con recente diagnosi di **COVID-19**.
- Modulazione della risposta infiammatoria con riduzione dei markers e bilanciamento del pattern delle citochine.
- Tattamento della malnutrizione proteico energetica a rapida insorgenza.
- Prevenzione e trattamento delle complicanze gastroenteriche virus- o farmaco-indotte.
- Azione sinergica con i trattamenti farmacologici.

### PAZIENTI TARGET:

Pazienti ricoverati che presentino diagnosi accertata di **COVID-19** con le seguenti caratteristiche:

- a** siano in grado di alimentarsi per os completamente o parzialmente;
- b** siano in nutrizione enterale già precedentemente al ricovero ospedaliero;
- c** abbiano indicazione indipendente alla nutrizione enterale (iporessia, disfagia, patologie neurologiche concomitanti, età avanzata);
- d** non necessitino di supporto respiratorio o siano in trattamento con ossigenoterapia (nasocannule, ventimask);
- e** siano in trattamento con C-PAP o ventilazione non invasiva (NIV) soltanto se queste ultime consentono periodiche brevi sospensioni per la normale alimentazione orale.



## MATERIALI E METODI:

Supplementi nutrizionali orali e/o miscele nutrizionali enterali e parenterali presenti nel prontuario ospedaliero e prescritte ordinariamente su Consulenza Specialistica Dietologia e Nutrizione Clinica.

## MODULEN IBD® POLVERE DA RICOSTITUIRE.

Di seguito come ricostituire il prodotto al 30%.

Volume di soluzione finale (ml)	kcal	Polvere: g (misurini)	Acqua ml
85	125	25 (3 misurini)	60
250	375	75 (9 misurini)	180
500	750	150 (18 misurini)	360
1000	1500	300 (36 misurini)	750

Metodi: vedi flow chart a fianco.

## DURATA DEL TRATTAMENTO

Consigliato: in pazienti febbrili proseguire il trattamento per 72 h dopo la defervescenza; alla fine del trattamento proseguire integrazione con supplementi nutrizionali orali ipercalorici ed iperproteici di mantenimento secondo disponibilità del prontuario ospedaliero e valutazione specialistica.

\*Si raccomanda la somministrazione in bolo in quanto la preparazione ed utilizzo immediato consentono una maggiore sicurezza dal punto di vista igienico e riducono il rischio di proliferazione microbiologica.





## Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Confermato caso italiano: a Milano situazione simile a quella della Germania. Adottate tra le misure più restrittive previste in caso di focolaio epidemico, 21 febbraio 2020. <https://www.iss.it/?p=5148>.
2. Li Q, Guan X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Engl J Med* 2020;DOI:10.1056/NEJMoa2001316.
3. Zhu N, Zhang D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*.DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
4. World Health Organization (WHO). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) <https://www.who.int/csr/sars/en/>
5. European Center for Disease Control (ECDC). Severe acute respiratory syndrome (SARS). <https://www.ecdc.europa.eu/en/severeacute-respiratory-syndrome>.
6. MSD Manuals, [msdmanuals.com](https://www.msdmanuals.com)
7. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Mar 14;34(2). pii: 1. doi: 10.23812/CONTI-E.. [Epub ahead of print] Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. Conti P1, Ronconi G2, Caraffa A3, Gallenga CE4, Ross R5, Frydas I6, Kritas SK#7.
8. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Epub 2017 May 2. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Channappanavar R1, Perlman S2.
9. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):69-71. doi: 10.5582/bst.2020.01020. Epub 2020 Jan 28. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Lu H1,2,3.
10. *Exp Ther Med*. 2019 Jan; 17(1): 383–387. Published online 2018 Nov 5. doi: 10.3892/etm.2018.6926. PMID: 30651808 Changes in TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and VEGF in rats with ARDS and the effects of dexamethasone Mengting Qin1 and Zhongpeng Qi.
11. Schmidt-Weber CB et al -Regulation and role of transforming growth factor beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol* 2004; 16:709-16.
12. Coronavirus infections and immune responses Geng Li1,2 | Yaohua Fan3 | Yanni Lai3 | Tiantian Han3 | Zonghui Li2 | Peiwen Zhou1 | Pan Pan2 | Wenbiao Wang1 | Dingwen Hu4 | Xiaohong Liu5 | Qiwei Zhang1,6 | Jianguo Wu1,4 *J Med Virol*. 2020;92:424–432.
13. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. Lei Zhang | Yunhui Liu *J Med Virol*. 2020;92:479–490.
14. *Annu. Rev. Immunol*. 2006. 24:99–146 MING et al - Factor-B Regulation of Immune Responses.
15. Insufficienza respiratoria e problematiche nutrizionali Claudio Tubili, Ugo Di Folco *ADI* 2012;4:2-8.
16. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2016;39(1):51-8. doi: 10.2177/jsci.39.51. The effects of TGF- $\beta$ s on immune responses. [Article in Japanese] Komai T1, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K.
17. Takahashi, H. et al. TGF- $\beta$ 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism. *Nat. Metab*. 1, 291–303 (2019).



*Con il contributo scientifico della*  
**Dottorssa Ilenia Grandone**  
Spec. Scienza dell'alimentazione  
Dirigente Medico S. C. Diabetologia Dietologia  
e Nutrizione Clinica  
Azienda Ospedaliera S. Maria di Terni



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

Via del Mulino, 6 - 20090 Assago (MI)

Tel. centralino: 02/81811

Numero verde: 800-434434

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