



# Il Trattamento Insulinico in Nutrizione Artificiale



**ADI** ONLUS  
Associazione Italiana  
di Dietetica e Nutrizione Clinica



## Gruppo di Studio Nutrizione e Diabete



**ADI** ONLUS  
Associazione Italiana  
di Dietetica e Nutrizione Clinica



**Giuseppe FATATI** (*Coordinatore*)

**Paolo FOGLINI**

**Gabriele FORLANI**

**Sergio LEOTTA**

**Giuseppe MARELLI**

**Mario PARILLO**

**Giuseppe PIPICELLI**

**Paolo TESSARI**

**Franco TOMMASI**

**Ivana ZAVARONI**

# Raccomandazioni 2018

## Il Trattamento Insulinico in Nutrizione Artificiale

### Gruppo di Lavoro

#### **Giuseppe FATATI**

Direttore Struttura Complessa di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica,  
Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

#### **Antonio CARETTO**

UOC Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica, Ospedale Perrino, Brindisi

#### **Lucia FONTANA**

UOC Diabetologia e Dietologia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

#### **Sergio LEOTTA**

Primario di Diabetologia e Dietologia, Roma

#### **Giuseppe MARELLI**

Responsabile UOSD Malattie Metaboliche del Ricambio e della Nutrizione,  
Azienda Socio-Sanitaria Territoriale, Vimercate (MB)

#### **Eva MIRRI**

Struttura Complessa di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

#### **Mario PARILLO**

Responsabile UOSD Geriatria, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AORN S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

#### **Massimiliano PETRELLI**

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

#### **Giuseppe PIPICELLI**

Direttore Scientifico Rivista Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica

#### **Claudio TUBILI**

Responsabile UOSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma



## INDICE

INTRODUZIONE ALLA REVISIONE DELLE RACCOMANDAZIONI 2018 .....	pag.	5
INTRODUZIONE ALLA REVISIONE DELLE RACCOMANDAZIONI 2010 .....	“	7
1. ENTITÀ DEL PROBLEMA MALNUTRIZIONE, COME SI VALUTA E I FABBISOGNI NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE DIABETICO RICOVERATO .....	“	11
2. INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE ARTIFICIALE .....	“	21
3. NUTRIZIONE ARTIFICIALE, INTEGRITÀ DELLA MUCOSA INTESTINALE E IPERGLICEMIA (NUTRIZIONE PARENTERALE VS NUTRIZIONE ENTERALE: L'EFFETTO INCRETINICO) .....	“	25
4. GLI OBIETTIVI DEL CONTROLLO GLICOMETABOLICO IN CORSO DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE E I RISCHI DI IPOGLICEMIA .....	“	29
5. QUANDO E COME INIZIARE LA NUTRIZIONE ARTIFICIALE .....	“	37
6. NUTRIZIONE ENTERALE E TRATTAMENTO INSULINICO .....	“	41
7. UTILIZZO DI FORMULE PATOLOGIA SPECIFICHE IN NUTRIZIONE ENTERALE .....	“	45
8. NUTRIZIONE PARENTERALE E TRATTAMENTO INSULINICO .....	“	49
9. PASSAGGIO DALLA TERAPIA INSULINICA INFUSIONALE ALLA SOTTOCUTANEA IN SOGGETTI IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE .....	“	53
10. LE NUOVE TECNOLOGIE NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO .....	“	61
 <b>APPENDICE</b>		
PROBLEMATICHE FARMACEUTICHE (1 E 2) .....	“	73



## INTRODUZIONE ALLA REVISIONE DELLE RACCOMANDAZIONI 2018

Le Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale, nate nel 2005 da un'iniziativa del gruppo di studio ADI-AMD *Nutrizione e Diabete*, sono giunte alla terza edizione e costituiscono un consolidato riferimento clinico per quanti operano nel campo della nutrizione artificiale del diabete. Negli ultimi due mandati il gruppo di Studio è stato arricchito dalla partecipazione della Società Italiana di Diabetologia (SID). Anche per questa edizione è stata utilizzata una metodologia analoga a quella degli *Standard Italiani per la cura del diabete mellito AMD - SID* ed è stato accettato integralmente quanto proposto dagli Standard stessi.

Alcuni capitoli della precedente edizione sono stati solamente aggiornati, altri riscritti (*Entità del problema malnutrizione, come si valuta e i fabbisogni nutrizionali del paziente diabetico ricoverato, Le nuove tecnologie nel paziente ospedalizzato*). Le diverse scelte editoriali sono state condivise da tutti i componenti del Gruppo di Studio che hanno partecipato a questa iniziativa editoriale.

Vogliamo ribadire che sebbene il documento riporti gli obiettivi ritenuti desiderabili nella gestione della maggior parte delle persone con iperglicemia in corso di nutrizione artificiale, la presenza di comorbilità e altri fattori legati al singolo potrebbero giustificare scelte diverse. Le raccomandazioni, inoltre, non intendono precludere valutazioni più approfondite o la gestione delle persone da parte di altri specialisti, qualora necessario.

Il gruppo di lavoro (GL) ha compreso i componenti del Gruppo di Studio ADI-AMD-SID *Nutrizione e Diabete* che hanno accettato l'incarico e clinici con esperienza nel trattamento insulinico in nutrizione artificiale. Il GL è stato costituito da Antonio Caretto, Giuseppe Fatati, Lucia Fontana, Sergio Leotta, Giuseppe Marelli, Eva Mirri, Mario Parillo, Massimiliano Petrelli, Giuseppe Picicelli, Claudio Tubili.





## INTRODUZIONE ALLA REVISIONE DELLE RACCOMANDAZIONI 2010

La prevalenza del diabete nei ricoverati in ospedale non è ben conosciuta; nel 2000, il 12,5% delle dimissioni ospedaliere negli U.S. riportava il diabete come diagnosi. Umpierrez ha rilevato una prevalenza di diabete in ospedale del 26%. In questo studio, un ulteriore 12% delle persone presentava forme di diabete misconosciute o iperglicemia da stress<sup>(1)</sup>. I dati italiani, piuttosto scarsi e risalenti all'introduzione del sistema dei DRG, tendono a sottostimare la prevalenza del diabete perché non sempre la diagnosi viene inserita nella SDO. In Campania, questi dati mostrano una prevalenza di diabete tra i dimessi del 6%, mentre in Emilia Romagna si arriva al 21%, senza considerare l'iperglicemia da stress. Esistono, infatti, tre categorie di persone che possono presentare iperglicemia durante il ricovero ospedaliero: quelle con diabete noto, già diagnosticato prima del ricovero; quelle con diabete diagnosticato durante il ricovero; quelle con iperglicemia da stress, cioè iperglicemia insorta durante il ricovero, ma regredita alla dimissione. Un'elevata percentuale dei ricoverati è affetta da diabete mellito tipo 2 e presenta insulino resistenza che ne influenza il metabolismo glucidico, proteico, lipidico e idroelettrolitico. La persona in nutrizione artificiale si trova spesso, in conseguenza della patologia di base da cui è affetta, in "situazione critica". Lo stress porta ad aumentata secrezione degli ormoni controregolatori (principalmente adrenalina e cortisolo), a un aumentato rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo e ammagliore secrezione di citochine. Questi fattori, mediante l'aumento dell'insulino resistenza periferica ed epatica, condizionano il peggioramento del controllo glicometabolico e sono responsabili dell'aumento del catabolismo che si registra durante lo stress nella persona con diabete, accrescendo il rischio di malnutrizione. Studi osservazionali hanno ben evidenziato come l'iperglicemia, sia nei casi di diabete noto che di iperglicemia da stress, porti a un incremento della morbilità, della mortalità e a un aumento dei tempi di degenza, determinando un peggioramento della prognosi. Poiché studi d'intervento hanno confermato che lo stretto controllo glicemico porta a un significativo miglioramento della prognosi, oggi è riconosciuta l'importanza di un buon controllo glicemico anche negli pzienti in situazioni critiche e in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, il crescente bisogno di prevenire le complicanze micro e macroangiopatiche, ha aumentato l'interesse per i picchi iperglicemici e per la variabilità glicemica, oltre che per l'emoglobina glicata. Infatti, la variabilità glicemica, sia post prandiale che intragiornaliera, essendo

coinvolta nella formazione di molecole reattive dell'ossigeno (ROS), potrebbe determinare un aumento dello stress ossidativo. Sebbene non ci siano abbastanza studi che indichino l'importanza dei picchi iperglicemici e della variabilità glicemica nella patogenesi delle complicanze, è sempre consigliabile evitare quanto più possibile i picchi iperglicemici e mantenere costante la glicemia durante la giornata. La persona con diabete in situazione critica o con iperglicemia da stress, per gli stessi meccanismi che portano ad aumento della glicemia, va incontro con maggiore frequenza a uno stato di malnutrizione che rappresenta un ulteriore fattore prognostico negativo. Nella realtà ospedaliera, la maggior parte delle persone non riceve un supporto nutrizionale adeguato alla copertura dei fabbisogni, sia per prevenire sia per curare la malnutrizione proteico energetica (PEM). Una delle ragioni dell'inadeguatezza del trattamento è proprio la paura di peggiorare l'iperglicemia: in tale prospettiva, l'iperglicemia viene considerata il maggior ostacolo alla pratica di un corretto supporto nutrizionale<sup>(2,3)</sup>. D'altra parte, l'utilizzo della nutrizione artificiale, senza un'adeguata terapia insulinica, può essere causa di grave scompenso metabolico. Recentemente, il gruppo AMD-SID-Diabete Italia ha proposto degli standard di cura con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti siano coinvolti nella cura del diabete, obiettivi di trattamento suffragati dal grado di evidenza scientifica, su cui basare le scelte per la cura della singola persona con diabete, nonché strumenti di valutazione della qualità della cura adattati alla realtà italiana<sup>(4)</sup>. Il progetto si propone di condividere con i diabetologi e con tutte le figure, mediche e non, modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza, in base alla nostra realtà nazionale. Gli standard, tuttavia, non affrontano il problema del trattamento dell'iperglicemia nel soggetto in nutrizione artificiale. Per questo motivo, il gruppo di studio ADI-AMD *Nutrizione e Diabete* (GS) ha ritenuto opportuno rivisitare le precedenti raccomandazioni redatte nel 2005<sup>(5)</sup>, utilizzando una metodologia analoga a quella degli Standard ed accettando integralmente quanto proposto dagli Standard stessi. Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione è stato classificato secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle linee-guida (Tabella 1 - [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)). Il documento riporta gli obiettivi ritenuti desiderabili nella gestione della maggior parte delle persone con iperglicemia in corso di nutrizione artificiale; comorbilità e altri fattori legati al singolo possono giustificare scelte diverse. Le raccomandazioni, inoltre, non intendono precludere valutazioni più approfondite o la gestione delle persone da parte di altri specialisti, qualora necessario. Il gruppo di studio ritiene che la cura della persona con diabete in nutrizione artificiale necessiti di una ricerca continua al fine di sviluppare protocolli sempre più sicuri ed efficienti per la gestione della

glicemia. Queste raccomandazioni sono rivolte a tutti i medici coinvolti nella gestione delle persone con iperglicemia in Nutrizione Artificiale (nutrizionisti clinici, diabetologi, rianimatori, chirurghi, etc) al fine di condividere un protocollo comune che andrà chiaramente modificato sulla base delle esigenze locali. Per informazioni più dettagliate si consiglia di fare riferimento sia alle linee guida citate sia alla bibliografia dei singoli capitoli.

## Metodologia

In Italia sono presenti le Raccomandazioni del Gruppo ADI-AMD del 2005 e le linee guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale (SINPE) del 2002<sup>(6)</sup> che, in modo specifico, trattano il tema dell'iperglicemia in nutrizione artificiale. Nella letteratura internazionale, questo problema è affrontato in modo non univoco. Esistono molti protocolli finalizzati al trattamento insulinico dell'iperglicemia nei ricoverati in area critica, mentre la stessa cosa non si può dire per la persona in nutrizione artificiale stabilizzata o per chi non risiede in una degenza intensiva<sup>(7-13)</sup>. Recentemente è stata segnalata la notevole variabilità dei protocolli di infusione endovenosa insulinica legata alla scarsa attenzione rivolta a questo problema<sup>(14)</sup>. Il gruppo di lavoro ha analizzato i dati presenti in letteratura, le precedenti raccomandazioni prodotte e, nel corso di incontri-dibattito, ha elaborato affermazioni che esprimono i presupposti per nuove raccomandazioni (R) e un equivalente numero di punti chiave (K, keynote). Il gruppo ADI-AMD, costituito da S. Leotta, G. Marelli, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi C. Tubili, è stato integrato con quattro clinici con esperienza nel trattamento insulinico in nutrizione artificiale: F. Cortinovis, G. Fatati, L. Fontana, E. Mirri. Per giungere alla stesura finale del documento è stato scelto il metodo della consensus conference a gruppo ristretto.

## Bibliografia

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
2. Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 219-26.
3. Prakash D, Kosiborod M, Barret E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome AHA Scientific Statement *Circulation*. 2008; 117: 1610-9.
4. AMD, Diabete Italia, SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Edizioni Infomedica, Torino 2007.
5. Fatati G, Parillo M, Del Tosto S, Leotta S, Lesi C, Mirri E, Pipicelli G, Pucci A, Tagliaferri M, Tomasi F, Del

- Toma E. Raccomandazioni sul trattamento insulinico dell'iperglicemia nei pazienti in nutrizione artificiale. ADI Magazine 2005; 3: 351-64.
6. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. RINPE 2002; 20: S1-S17.
  7. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Miine A, Paimblad J, Schneider St, Sobotka L, Stanga Z. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: geriatrics. Clinical Nutrition 2006; 25: 330-60.
  8. McCowen KC, Bistrian BR. Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice. Nutrition in Clinical Practice 2004; 19: 235-44.
  9. Clement S, Braithwaite S S, Ahmann A, Smith E P, Schafer R G, Hirsch I B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals 2004; 27: 553- 91.
  10. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically patients. JAMA 2003; 290: 2041-7.
  11. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Diziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. Diabetes Care 2004; 27: 461-7.
  12. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, Pierotti F, Weber P, Mattei R, Parillo M, Coaccioli S, Puxeddu A. Insulin glargine in patients with severe hepato gastro enterology disease and hyperglycemia receiveing parenteral nutrition. Clin Ter 2006; 157: 511-5.
  13. Inzucchi S. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. N Engl J Med 2006; 355: 1903-11.
  14. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. Intensive Insulin Therapy in Critical Care. Diabetes Care. 2007; 30: 1005-11.

TABELLA 1

Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni (www.pnlg.it)

LIVELLI DI PROVA		FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
Prove di tipo		Forza	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida		

# 1

## ENTITÀ DEL PROBLEMA MALNUTRIZIONE, COME SI VALUTA E I FABBISOGNI NUTRIZIONALI DEL PAZIENTE DIABETICO RICOVERATO

**R:** La valutazione del rischio nutrizionale va effettuata entro 48 ore dal ricovero.

**Livello di evidenza I, Forza della raccomandazione A**

**R:** Il BMI è inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano perché lo sovrastima; un BMI stabile in un anziano, la cui statura si riduce, rischia di mascherare una malnutrizione.

**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**

**R:** Nell'anziano diabetico è preferibile utilizzare una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-Nutritional Assessment (MNA). Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione fornendo l'indicazione a un intervento nutrizionale.

**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**

**R:** Sono da evitare le diete eccessivamente ipocaloriche che possono contribuire a compromettere lo stato nutrizionale nelle persone anziane. Non è quindi opportuno scendere al di sotto delle 1300-1400 kcal nelle donne e delle 1500-1600 kcal negli uomini.

**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**

**R:** In caso di rischio accertato di malnutrizione è opportuno iniziare tempestivamente il trattamento nutrizionale da parte di un team specialistico.

**Livello di evidenza IV, Forza della raccomandazione A**

**K:** La malnutrizione è comune nei pazienti ospedalizzati. Tuttavia, la sua prevalenza e le sue conseguenze sono sottostimate.

**K:** La malnutrizione è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nelle persone con diabete, sia in quelle non diabetiche.

**K:** La malnutrizione è un fattore indipendente di morbilità e mortalità, che genera alti costi sociali e ospedalieri.

**K:** Rivalutare settimanalmente lo stato nutrizionale del paziente ricoverato poiché esso può peggiorare durante i ricoveri prolungati.

Il paziente con Diabete mellito (DM) che si ricovera in ospedale può trovarsi, specie se scompensato o complicato, in uno stato di malnutrizione. Anche una concomitante condizione di obesità può accompagnarsi ad una condizione di malnutrizione proteica che complica il decorso della patologia causa del ricovero. Pertanto è fondamentale che ogni paziente diabetico ricoverato venga valutato per individuare i fabbisogni nutrizionali e, soprattutto, la presenza o il rischio di malnutrizione<sup>(1-4)</sup>. La malnutrizione viene definita come uno stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo, conseguente alla discrepanza tra fabbisogni nutrizionali specifici, introito calorico e utilizzazione di nutrienti essenziali e di calorie<sup>(5-7)</sup>. Il 20-50% dei soggetti ospedalizzati presentano una compromissione dello stato nutrizionale o un alto rischio di malnutrizione, tali da influenzarne la morbilità e la mortalità. Tra le categorie a maggior rischio vi sono gli anziani, i pazienti affetti da patologia cronica o polipatologia, gli oncologici, i chirurgici e i neurologici. La prevalenza della malnutrizione sembra non essere cambiata negli ultimi 15 anni, verosimilmente anche a causa di un generale invecchiamento della popolazione ospedalizzata<sup>(8-14)</sup>. Gli ultraottantenni presentano un rischio di malnutrizione 5 volte maggiore rispetto ai cinquantenni e una minor risposta al trattamento<sup>(15)</sup>. Lo studio PIMAI (Project Iatrogenic Malnutrition in Italy), che ha coinvolto 13 strutture ospedaliere in 13 regioni, per un campione totale di 1830 soggetti, ha evidenziato che, all'ingresso in ospedale, la percentuale di soggetti malnutriti è pari al 31%<sup>(16)</sup>. La malnutrizione influenza negativamente la risposta immunitaria, le infezioni ospedaliere e la cicatrizzazione delle ferite<sup>(17,18)</sup>. Essa è inoltre associata ad una compromissione multifunzionale, a scarsi risultati assistenziali e terapeutici e compromette la qualità della vita riducendo massa e forza muscolare. Infine, la malnutrizione causa depressione e anoressia. I pazienti malnutriti hanno una degenza media ospedaliera più lunga di circa 6 giorni e presentano un grave ritardo nel recupero della performance<sup>(19,20)</sup>. Inoltre, la presenza di malnutrizione proteico-energetica è correlata a una maggiore incidenza di infezioni, piaghe da decubito, ridotta capacità di resistere ad insulti di tipo ossidativo e alla perdita di massa muscolare, che determina o aggrava l'inabilità motoria<sup>(21-26)</sup>. Il tutto è aggravato e va ad aggravare l'iperglicemia dei pazienti DM<sup>(27-31)</sup>. I fattori che concorrono al possibile instaurarsi di una condizione di alterato stato nutrizionale, sono riportati nella Tabella 1.

Altri fattori che influenzano notevolmente l'abilità a nutrirsi sono da ricondurre alla paralisi dell'arto dominante, all'afasia che rende difficoltosa la comunicazione e ai disordini della percezione che alterano il senso dell'odorato e del gusto<sup>(32-34)</sup>. La valutazione dello stato nutrizionale viene comunemente effettuata utilizzando parametri antropometrici, biomorali

TABELLA 1  
Cause di alterato stato nutrizionale

Categoria	Cause
Intake alimentare inadeguato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- episodi di digiuno o assunzione inadeguata e/o nulla per os;</li> <li>- uso di farmaci con effetti collaterali quali anoressia, nausea, sintomi gastrointestinali, alterazioni del gusto e olfatto;</li> <li>- difficoltà di masticazione;</li> <li>- difficoltà di deglutizione;</li> <li>- incapacità di alimentazione autonoma</li> </ul>
Metabolismo alterato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- risposte metaboliche alle patologie</li> <li>- difficoltà di alimentazione autonoma per concomitanti disturbi di forza e/o di coordinazione all'arto superiore, con necessità di alimentazione assistita da caregiver</li> </ul>
Perdite anomale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- emorragie</li> <li>- diarrea</li> <li>- essudati, fente</li> </ul>
Psicologici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- depressione, isolamento</li> </ul>

e immunologici. Nessuno di questi, preso singolarmente, può essere considerato sufficiente, mentre la valutazione con più indici consente di identificare con adeguata sensibilità e specificità situazioni di rischio. I parametri antropometrici abitualmente utilizzati sono:

- **Peso corporeo:** rilevato al momento del ricovero e settimanalmente. Il calo ponderale non intenzionale è un marker importante dello stato nutrizionale. Un decremento >5% nell'ultimo mese è probabilmente indicativo di una situazione di malnutrizione in atto. Il calo ponderale involontario, indipendentemente dagli indici biochimici di malnutrizione, è in relazione con un aumentato rischio di mortalità per un BMI < 22 kg/m<sup>2</sup>(35-38).
- **Statura:** è necessaria per il calcolo del BMI e richiede modalità di misurazione diverse in relazione alle condizioni dei soggetti ospedalizzati. Per pazienti in grado di mantenere la posizione eretta, la statura viene misurata con un antropometro fisso o portatile. Nei pazienti allettati la statura può essere predetta a partire dalla semiapertura delle braccia (demispan o attraverso la determinazione dell'altezza del ginocchio, parametri strettamente correlati alla statura<sup>(39,40)</sup>.
- **Body Mass Index (BMI):** calcolato secondo la formula BMI = peso (kg)/altezza<sup>2</sup> (m). Il BMI va aggiornato settimanalmente a seguito della rilevazione del peso corporeo<sup>(41,42)</sup>.
- **Parametri biochimici:** quelli di più semplice determinazione ed interpretazione sono l'albuminemia e la conta linfocitaria (Tabella 2); occorre tuttavia considerare che possono essere influenzati dalla presenza di malattie concomitanti<sup>(43-46)</sup>.

TABELLA 2  
Parametri biochimici

Parametro	Normale	Malnutrizione lieve	Malnutrizione moderata	Malnutrizione grave
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	2,1-2,7	<2,1
Linfociti ( $\kappa/mm^3$ )	>1500	1500-1200	1199-800	<800

### Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)

Tra i molteplici indici nutrizionali disponibili, consente di identificare lo stato nutrizionale in soggetti adulti in modo semplice, rapido e riproducibile: considerando determinati parametri individuali (ad esempio il sottopeso, l'entità del decremento ponderale, le patologie presenti), calcola un punteggio totale che, se superiore a determinati valori soglia, indica la presenza di un rischio lieve, moderato o grave di malnutrizione. Il MUST è costituito da cinque step che prendono in esame i seguenti parametri:

1. Peso e altezza per il calcolo del BMI.
2. Perdita di peso involontaria negli ultimi 3-6 mesi.
3. Presenza di un eventuale stato patologico acuto o di un ridotto apporto nutrizionale.
4. Calcolo del punteggio.
5. Identificazione del rischio, della sua gravità e definizione delle strategie da attuare.

Lo screening va ripetuto settimanalmente. In presenza di un rischio alto (punteggio > 2), occorre richiedere l'intervento del team nutrizionale o mettere in atto le idonee procedure terapeutiche e migliorare e incrementare l'introito nutrizionale totale<sup>(47-49)</sup>.

### Mini Nutritional Assessment (MNA)

È un questionario composto di una prima parte con domande semplici che possono essere somministrate anche dall'infermiere al momento del ricovero. Se il punteggio calcolato è basso allora si prosegue con la seconda parte, con domande più specifiche che devono essere somministrate al paziente da personale specialistico adeguatamente formato. La somma totale delle due parti individuerà la malnutrizione (o Rischio di) e il suo grado<sup>(49-52)</sup>.

### Valutazione dei fabbisogni nutrizionali

La determinazione risulta indispensabile per valutare i bisogni nutritivi dell'individuo, così da poter stabilire l'adeguatezza dei consumi alimentari e la pianificazione degli stessi per



il ricovero<sup>(53-55)</sup>; la presenza di particolari patologie e complicanze, può elevare anche considerevolmente i valori di metabolismo basale, con conseguente incremento dei fabbisogni energetici rispetto alla popolazione sana o non ricoverata. Ciò è valido anche per i pazienti diabetici<sup>(56)</sup>. La valutazione dei fabbisogni energetici viene effettuata applicando il metodo fattoriale. Inizialmente si stima il metabolismo di base (MB) tramite l'equazione predittiva riportata nella Tabella 3.

**TABELLA 3**  
Equazione predittiva

<b>Sesso</b>	<b>Età</b>	<b>Metabolismo basale kcal/die</b>
<b>Maschi</b>	<b>30-59</b>	<b>11,6 x Peso corporeo (kg) + 879</b>
	<b>60-74</b>	<b>11,9 x Peso corporeo (kg) + 700</b>
	<b>≥ 75</b>	<b>8,4 x Peso corporeo (kg) + 819</b>
<b>Femmine</b>	<b>30-59</b>	<b>8,7 x Peso corporeo (kg) + 829</b>
	<b>60-74</b>	<b>9,2 x Peso corporeo (kg) + 688</b>
	<b>≥ 75</b>	<b>9,8 x Peso corporeo (kg) + 624</b>

Successivamente, il valore ottenuto va moltiplicato per il fattore correttivo di malattia (FM) a cui corrisponde la situazione del soggetto in esame Tabella 4.

**TABELLA 4**  
Fattore correttivo di malattia

<b>Soggetto</b>	<b>LAF</b>	<b>Condizione clinica</b>	<b>FM</b>
<b>allettato</b>	<b>1,2</b>	<b>sepsi</b>	<b>1,6</b>
<b>non allettato</b>	<b>1,3</b>	<b>neoplasia</b>	<b>1,1 - 1,45</b>
<b>con attività moderata</b>	<b>1,6</b>	<b>frattura</b>	<b>1,25 - 1,3</b>
	<b>/</b>	<b>chirurgia minore</b>	<b>1,2</b>
	<b>/</b>	<b>febbre</b>	<b>1,13</b>

Ove disponibile, va usata la calorimetria indiretta per una misurazione più accurata del MB e la bioimpedenziometria per una valutazione dello stato di idratazione e quantità di massa magra<sup>(57-59)</sup>. Nei soggetti in riabilitazione neuromotoria occorre tener conto anche del dispendio energetico legato all'attività riabilitativa. La valutazione del fabbisogno proteico va effettuata tenendo presente le informazioni sullo stato di nutrizione, sulla presenza di un'eventuale condizione catabolica e richiede la determinazione del bilancio dell'azoto<sup>(60-62)</sup>.

Va valutata inoltre la presenza di eventuali patologie concomitanti (es. nefropatie acute o croniche, epatopatie cirrogenera, piaghe da decubito, stati catabolici importanti, ecc.) che possono determinare variazioni qualitative o quantitative dell'apporto proteico<sup>(63-66)</sup>.

### Valutazione dell'assunzione dietetica

Le metodiche di rilevamento dei consumi alimentari rientrano tra i metodi indiretti di valutazione dello stato nutrizionale e sono importanti nella gestione del paziente; gli apporti di alimenti e nutrienti possono essere valutati in differenti modi più o meno specifici. Quale strumento di rapido screening dei consumi è stato scelto il questionario semiquantitativo per la stima degli scarti alimentari. Tale strumento consente di calcolare in termini percentuali l'assunzione dietetica ed è finalizzato alla verifica della copertura dei fabbisogni e alla corretta programmazione di adeguate strategie nutrizionali.

### Bibliografia

1. Dzieniszewski J, Jarosz M, Szczygieł B, Długosz J, Marlicz K, Linke K, Lachowicz A, Ryzko-Skiba M, Orzeszko M. Nutritional status of patients hospitalised in Poland. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (4): 552-60.
2. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden M. Nutritional status of hospitalized acute stroke patients. *Br J Nutr* 1998; 79 (6): 481.
3. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, Thomson JM, Oldroyd JC, Smith JC, Torrance AD, Blackshaw V, Green S, Hill CJ, Berry C, McKenzie C, Vicca N, Ward JE, Coles SJ. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clin Nutr* 2000; 19 (3): 191-5.
4. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, Conright KC, Lewis C, Tariq S, Morley JE. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 308-13.
5. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015 Jun; 34 (3): 335-40.
6. Malone A, Hamilton C. The Academy of Nutrition and Dietetics/the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition consensus malnutrition characteristics: application in practice. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec; 28 (6): 639-50.
7. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Nov; 37 (6): 802-7.
8. Arenas Moya D, Plascencia Gaitán A, Ornelas Camacho D, Arenas Márquez H. Hospital Malnutrition Related to Fasting and Underfeeding: Is it an Ethical Issue? *Nutr Clin Pract*. 2016 Jun; 31 (3): 316-24.
9. Brogi D, Espinosa E, Lilli A, Bovenzi FM, Battino M. Nutrition and malnutrition in the intensive coronary care unit. *Fundamentals for the clinical cardiologist. G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr; 17 (4): 259-67.
10. Souza TT, Sturion CJ, Faintuch J. Is the skeleton still in the hospital closet? A review of hospital malnutrition emphasizing health economic aspects. *Clin Nutr*. 2015 Dec; 34 (6): 1088-92.

11. Ray S, Laur C, Golubic R. Malnutrition in healthcare institutions: a review of the prevalence of under-nutrition in hospitals and care homes since 1994 in England. *Clin Nutr.* 2014 Oct; 33 (5): 829-35.
12. de van der Schueren M, Elia M, Gramlich L, Johnson MP, Lim SL, Philipson T, Jaferi A, Prado CM. Clinical and economic outcomes of nutrition interventions across the continuum of care. *Ann NY Acad Sci.* 2014 Aug; 1321: 20-40.
13. Malone A, Hamilton C. The Academy of Nutrition and Dietetics/the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition consensus malnutrition characteristics: application in practice. *Nutr Clin Pract.* 2013 Dec; 28 (6): 639-50.
14. Rosen BS, Maddox PJ, Ray N. A position paper on how cost and quality reforms are changing healthcare in America: focus on nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Nov; 37 (6): 796-801.
15. Comi D, Palmo A, Brugnani m, D'Amicis A, Costa A: *Clin Nutr* 1998; 17S: 52.
16. Cereda E, Lucchin L, Pedrolli C, D'Amicis A, Gentile MG, Battistini NC, Fusco MA, Palmo A, Muscaritoli M. Nutritional care routines in Italy: results from the PIMAI (Project: Iatrogenic MAInutrition in Italy) study. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Aug; 64 (8): 894-8.
17. Hassen TA, Pearson S, Cowled PA, Fitridge RA. Preoperative nutritional status predicts the severity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Jun; 33 (6): 696-702.
18. Paillaud E, Herbaud S, Caillet P, Lejonc JL, Campillo B, Bories PN. Relations between undernutrition and nosocomial infections in elderly patients. *Age Ageing.* 2005 Nov; 34 (6): 619-25.
19. Elia M, Russell CA, Stratton RJ. Malnutrition in the UK: policies to address the problem. *Proc Nutr Soc.* 2010 Nov; 69 (4): 470-6.
20. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, Laviano A, Lovell AD, Mouhieddine M, Schuetz T, Schneider SM, Singer P, Pichard C, Howard P, Jonkers C, Grecu I, Ljungqvist O. NutritionDay Audit Team. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalised patients: the NutritionDay survey 2006. *Clin Nutr.* 2009 Oct; 28 (5): 484-91.
21. Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds.* 2015 Dec; 27 (12): 327-35. Review.
22. Iizaka S, Kaitani T, Nakagami G, Sugama J, Sanada H. Clinical validity of the estimated energy requirement and the average protein requirement for nutritional status change and wound healing in older patients with pressure ulcers: A multicenter prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Nov; 15 (11): 1201-9.
23. Cox J, Rasmussen L. Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients. *Crit Care Nurse.* 2014 Dec; 34 (6): 15-27.
24. Fischer M, JeVenn A, Hipskind P. Evaluation of muscle and fat loss as diagnostic criteria for malnutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015 Apr; 30 (2): 239-48.
25. Welch AA. Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *Proc Nutr Soc.* 2014 Feb; 73 (1): 16-33.
26. Wang J, Luo B, Xie Y, Hu HY, Feng L, Li ZN. Evaluation methods on the nutritional status of stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (24): 3902-7.
27. Secombe P, Harley S, Chapman M, Aromataris E. Feeding the critically ill obese patient: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015 Oct; 13 (10): 95-109.

28. Galindo RJ, Wallia A. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus Following Organ Transplantation. *Curr Diab Rep.* 2016 Feb; 16 (2): 14.
29. Honiden S, Inzucchi SE. Metabolic Management during Critical Illness: Glycemic Control in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 Dec; 36 (6): 859-69.
30. Badjatia N, Vespa P. Participants of the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring nutrition and glucose in acute brain injury. *Neurocrit Care.* 2014 Dec; 21 Suppl 2: S159-67.
31. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients.* 2014 Nov 18; 6 (11): 5142-52.
32. Perry A, Lee SH, Cotton S, Kennedy C. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 26; (8): CD011112..
33. Baldwin C. The effectiveness of nutritional interventions in malnutrition and cachexia. *Proc Nutr Soc.* 2015 Nov; 74 (4): 397-404.
34. Larsen LK, Uhrenfeldt L. Patients' lived experiences of a reduced intake of food and drinks during illness: a literature review. *Scand J Caring Sci.* 2013 Mar; 27 (1): 184-94.
35. Bozzetti F, Guarnieri G. *Manuale di nutrizione clinica artificiale.* Milano: Ed. Masson; 1992.
36. Cheng FW, Gao X, Jensen GL. Weight Change and All-Cause Mortality in Older Adults: A Meta-Analysis. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2015; 34 (4): 343-68.
37. Mehta T, Smith DL Jr, Muhammad J, Casazza K. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality. *Obes Rev.* 2014 Nov; 15 (11): 870-81.
38. Wong CJ. Involuntary weight loss. *Med Clin North Am.* 2014 May; 98 (3): 625-43.
39. Perkins JM, Subramanian SV, Davey Smith G, Özaltın E. Adult height, nutrition, and population health. *Nutr Rev.* 2016 Mar; 74 (3): 149-65.
40. Hermanussen M, Scheffler C, Groth D, Aßmann C. Height and skeletal morphology in relation to modern life style. *J Physiol Anthropol.* 2015 Dec 8; 34: 41.
41. Bony-Westphal A, Müller MJ. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease--there is need for a unified definition. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar; 39 (3): 379-8.
42. Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care.* 2015 Jan; 38 (1): 150-8.
43. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med.* 2016 Jul 15; 9: 229-55.
44. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas.* 2015 May; 81 (1): 17-27.
45. Wakabayashi H, Sashika H. Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly inpatients with hospital-associated deconditioning a prospective cohort study. *J Rehabil Med.* 2014 Mar; 46 (3): 277-82.
46. González-Torres C, González-Martínez H, Miliar A, Nájera O, Graniel J, Firo V, Alvarez C, Bonilla E, Rodríguez L. Effect of malnutrition on the expression of cytokines involved in Th1 cell differentiation. *Nutrients.* 2013 Feb 19; 5 (2): 579-93.

47. Kyle UG, et al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission. *Clin Nutr* 2006; 25: 409-17.
48. Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). *Br J Nutr.* 2012 Jul; 108 (2): 343-8.
49. Slee A, Birch D, Stokoe D. A comparison of the malnutrition screening tools, MUST, MNA and bioelectrical impedance assessment in frail older hospital patients. *Clin Nutr.* 2015 Apr; 34 (2): 296-301.
50. Martín A, Ruiz E, Sanz A, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Matía P, Ramalle-Gomera E. Accuracy of Different Mini Nutritional Assessment Reduced Forms to Evaluate the Nutritional Status of Elderly Hospitalised Diabetic Patients. *J Nutr Health Aging.* 2016 Apr; 20 (4): 370-5.
51. Alfonso-Rosa RM, Del Pozo-Cruz B, Del Pozo-Cruz J, Del Pozo-Cruz JT, Sañudo B. The relationship between nutritional status, functional capacity, and health-related quality of life in older adults with type 2 diabetes: a pilot explanatory study. *J Nutr Health Aging.* 2013 Apr; 17 (4): 315-21.
52. Turnbull PJ. Evaluation of nutritional status and its relationship with functional status in older citizens with diabetes mellitus using the mini nutritional assessment (MNA) tool--a preliminary investigation. *J Nutr Health Aging.* 2002 May; 6 (3): 185-9.
53. Devriese J, Beels L, Maes A, Van De Wiele C, Gheysens O, Pottel H. Review of clinically accessible methods to determine lean body mass for normalization of standardized uptake values. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Mar; 60 (1): 1-11.
54. Karl JP, Roberts SB. Energy density, energy intake, and body weight regulation in adults. *Adv Nutr.* 2014 Nov 14; 5 (6): 835-50.
55. Gomes F, Emery PW, Weekes CE. Risk of Malnutrition Is an Independent Predictor of Mortality, Length of Hospital Stay, and Hospitalization Costs in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Apr; 25 (4): 799-806.
56. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. SID-AMD 20 giugno 2016.
57. Ladd AK, Skillman HE, Haemer MA, Mourani PM. Preventing Underfeeding and Overfeeding: A Clinician's Guide to the Acquisition and Implementation of Indirect Calorimetry. *Nutr Clin Pract.* 2017 May 1:884533617710214.
58. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017 May 25.
59. Slee A, Birch D, Stokoe D. The relationship between malnutrition risk and clinical outcomes in a cohort of frail older hospital patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2016 Oct; 15: 57-62.
60. Wijdicks EFM. Management of nutrition. In: Wijdicks EFM. *The clinical practice of critical care neurology.* Second Edition. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers; 1997. pp. 46-55.
61. Kramer S, Johnson L, Bernhardt J, Cumming T. Energy Expenditure and Cost During Walking After Stroke: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Apr; 97 (4): 619-32.
62. Lacroix J, Daviet JC, Borel B, Kammoun B, Salle JY, Mandigout S. Physical Activity Level Among Stroke Patients Hospitalized in a Rehabilitation Unit. *PM R.* 2016 Feb; 8 (2): 97-104.
63. Sanz-Paris A, Boj-Carceller D, Lardies-Sanchez B, Perez-Fernandez L, Cruz-Jentoft AJ. Health-Care Costs, Glycemic Control and Nutritional Status in Malnourished Older Diabetics Treated with a Hypercaloric Diabetes-Specific Enteral Nutritional Formula. *Nutrients.* 2016 Mar 9; 8 (3): 153.

64. Gau BR, Chen HY, Hung SY, Yang HM, Yeh JT, Huang CH, Sun JH, Huang YY. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb- threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications*. 2016 Jan-Feb; 30 (1): 138-42.
65. Izawa KP, Watanabe S. Relation of nutritional status to physiological outcomes after cardiac surgery in elderly patients with diabetes mellitus: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Dec; 28 (6): 1267-1271.
66. Jing W, Yun L, Kaihong Z, Yongtao Y, Xuefei H, Rong Z, Zeyue L. Development and validation of a nutritional and nursing risk assessment method for diabetic patients. *Experimental And Therapeutic Medicine* 2014 July: 1323-1326.

## 2

### INDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE ARTIFICIALE

**R:** La Nutrizione Artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui l'alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata.

**Livello di Prova I, Forza A**

**R:** È necessaria una Valutazione Nutrizionale per la corretta identificazione del soggetto malnutrito o a rischio di diventarlo.

**Livello di Prova I, Forza A**

**R:** Gli obiettivi principali della nutrizione artificiale sono la prevenzione e il trattamento della malnutrizione severa e moderata e il supporto calorico proteico negli stati di ipercatabolismo.

**Livello di Prova I, Forza A**

**R:** La Nutrizione Enterale (NE) va considerata di prima scelta rispetto alla Nutrizione Parenterale (NP). La NP va utilizzata quando la NE non è praticabile o risulta insufficiente a coprire i fabbisogni.

**Livello di Prova I, Forza A**

**K:** La persona candidata alla nutrizione artificiale deve essere considerata in condizioni critiche.

**K:** La NA migliora significativamente la prognosi in numerosi quadri patologici, con riduzione di morbilità e mortalità, miglioramento del decorso clinico e della qualità di vita.

La Nutrizione Artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui la alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata. In questi casi, la terapia nutrizionale trova indicazione nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione. Per Malnutrizione si intende una "condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti ed utilizzazione dei nutrienti tale da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità della vita". La NA va elaborata per soddisfare gli aumentati fabbisogni calorico-proteici, in tutti gli stati di ipercatabolismo

(risposta metabolica allo stress secondario ad eventi patologici, come politraumi, sepsi, interventi di chirurgia maggiore, caratterizzata da un'accentuata proteolisi muscolare e deplezione di proteine viscerali)<sup>(1,2,13)</sup>.

Le persone in NA devono essere considerate in condizioni critiche come suggerito dal Comitato per le Linee Guida della Società Americana di Terapia Intensiva che inserisce le "gravi turbe nutrizionali che richiedono un supporto nutrizionale" tra le caratteristiche di criticità al pari delle seguenti condizioni morbose: instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria con o senza necessità di ventilazione meccanica, insulto neurologico acuto e ipertensione endocranica, insufficienza renale acuta, disordini endocrini e/o metabolici pericolosi per la vita, overdose, reazioni avverse ai farmaci ed intossicazioni, disordini della coagulazione ed infezioni gravi<sup>(3)</sup>.

La NA migliora significativamente la prognosi di numerosi quadri patologici, con riduzione di morbilità e mortalità<sup>(4)</sup>, miglioramento del decorso clinico<sup>(5)</sup> e della qualità di vita<sup>(6,13,14)</sup>. In particolare la Review di Stratton, Green e Elia ha evidenziato i grandi benefici della Nutrizione Enterale: in 12 RCT's (600 soggetti) si è ridotta la mortalità (23% vs. 11%), in 17 RCT's (749 soggetti) si è assistito ad una riduzione delle complicanze totali (48% vs. 33%) ed in 9 RCT's (442 soggetti) si è documentata la riduzione delle complicanze infettive (46% vs. 23%). Tali risultati sono correlati all'incremento dell'intake nutrizionale ed al recupero di peso<sup>(7,14)</sup>.

Si definisce Nutrizione Enterale (NE) la modalità che permette di veicolare i nutrienti nel tubo digerente (stomaco, duodeno o digiuno) mediante sonde e Nutrizione Parenterale (NP) la modalità di somministrazione dei nutrienti (allo stato più semplice possibile, e cioè: glucosio, aminoacidi ed acidi grassi) attraverso la via venosa (in vena periferica o in vena centrale)<sup>(8,10)</sup>. La NE risulta la prima scelta rispetto alla NP in quanto più fisiologica, gravata da minori effetti collaterali e meno costosa<sup>(9,11,12,13)</sup>. Esistono condizioni in cui invece la NP è inderogabile: laddove la NE non è praticabile e soprattutto quando risulta insufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali del soggetto. Le condizioni anatomo-funzionali di inabilità del tratto digerente costituiscono controindicazioni all'uso della NE. In particolare i quadri di insufficienza intestinale secondari a sindrome dell'intestino corto o a grave enteropatia, il vomito intrattabile, ileo paralitico, oppure le condizioni di occlusione meccanica o di severa ischemia intestinale ed infine la presenza di fistole digiunali o ileali ad alta portata (>500 ml/die) fanno propendere verso la NP<sup>(9,10)</sup>.

Sia la NE che la NP necessitano di precisi protocolli di monitoraggio in quanto sono possibili vari tipi di complicanze: metaboliche (diabete, dislipidemie e steatosi, comuni a NE



e a NP), gastrointestinali e meccaniche secondarie a NE ed infine legate all'accesso venoso centrale per NP (infezioni e occlusioni)<sup>(9,13)</sup>.

Sia la NE sia la NP possono e devono essere continuate al domicilio del paziente<sup>(10,11)</sup>. Se si escludono i pazienti con patologie neoplastiche, i pazienti che effettuano NE domiciliare per disfagia e quelli che effettuano NP domiciliare per SIC (sindrome da intestino corto) raggiungono sopravvivenze considerevoli di 5-10 anni, con punte di 15 anni. Se l'indicazione alla Nutrizione Artificiale viene posta correttamente e il paziente è seguito correttamente da un centro multidisciplinare qualificato, la Nutrizione Parenterale Domiciliare ha un rapporto rischi/benefici talmente a favore dei benefici (intesi sia come quantità, sia come qualità di vita) da mantenere a livelli molto bassi il trapianto di intestino come alternativa nei pazienti con SIC<sup>(15-16)</sup>. Da considerare che frequentemente sia i carboidrati semplici delle miscele Enterale e ancor più il glucosio delle miscele parenterali peggiorano o favoriscono l'insorgenza di un diabete mellito. Questo non deve essere una controindicazione o un ostacolo a tali terapie, ma deve prevedere un adeguamento delle terapie ipoglicemizzanti<sup>(17)</sup>.

## Bibliografia

1. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002; 20: S5-S8.
2. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002; 26 (Suppl 1): 9SA.
3. Guidelines for the Definition of Intensivists and the Practice of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1992; 20: 540-2. AMD 9.
4. Basics in Clinical Nutrition. Edited for ESPEN Courses. Third Edition, 2004.
5. Malone M. Longitudinal assessment of outcome health status and changes in lifestyle associated with long-term home parenteral and enteral nutrition. JPEN 2002; Vol. 26: n. 3.
6. Winkler M. Quality of life in adult home parenteral nutrition patients. JPEN 2005; 29: 162-70.
7. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Oxford: CAB International 2003.
8. Scolapio JS. A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 403-7.
9. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, van Gemert W, van Gossum A, Valentini L; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Lübke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr. 2006 Apr; 25 (2): 260-74. Epub 2006 May 15. PubMed PMID: 16698129.
10. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002; 26 (Suppl 1): 18-9SA.

11. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. Evidence supports nutritional support. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 177-9.
12. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27: 355-73.
13. M Stroud, H Duncan, J Nightingale: Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 (Suppl VII): VII1-VII12.
14. Guidelines for the Provision and assessment of nutrition support therapy in the adult clinically ill patient. Society of Clinical Care Medicine and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition SCCM and ASPEN. Clinical Guidelines. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Volume 33 Number 3, May/June 2009.
15. Martindale RG, Maerz LL. Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12: 290-294.
16. Joly F, Baxter J, Staun M, Kelly DG, Hwa YL, Corcos O, De Francesco A, Agostini F, Klek S, Santarpia L, Contaldo F, Jonker C, Wanten G, Chicharro L, Burgos R, Van Gossum A, Cuerda C, Virgili N, Pironi L; ESPEN HAN CIF group. Five-year survival and causes of death in patients on home parenteral nutrition for severe chronic and benign intestinal failure, in Press: *Clinical Nutrition* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.016>.
17. Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, Soeters P, Weimann A, Bischoff SC. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr*. 2016 Jun; 35 (3): 545-56. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.006. Epub 2016 Feb 16. PubMed PMID: 26923519.
18. Olveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, Serrano P, Irlles JA, Muñoz-Aguilar A, Molina MJ, Tapia MJ; GARIN Group Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp*. 2012 Nov-Dec; 27(6):1837-49.

# 3

## **NUTRIZIONE ARTIFICIALE, INTEGRITÀ DELLA MUCOSA INTESTINALE E IPERGLICEMIA (NUTRIZIONE PARENTERALE VS NUTRIZIONE ENTERALE: L'EFFETTO INCRETINICO)**

Le concentrazioni plasmatiche di glucosio dipendono dal bilanciamento tra la quota di glucosio pervenuto nell'organismo in seguito all'assorbimento intestinale e quella prodotta de novo. In condizioni basali di digiuno la glicemia riflette la produzione di glucosio da glicogenolisi e neoglucogenesi, tali processi sono principalmente a sede epatica, ma anche renale<sup>(1)</sup> e forse intestinale<sup>(2)</sup>. Nel periodo postprandiale l'assorbimento di glucosio per via enterale determina la gran parte della concentrazione del glucosio circolante, mentre è soppressa la neoglucogenesi epatica. Nel paziente critico vi è uno stato di insulino resistenza epatica tale da rendere inefficace la fisiologica soppressione: come conseguenza si assiste ad un incremento di produzione endogena di glucosio che si aggiunge alla quota assorbita a livello enterico. Il metabolismo glucidico non dipende solamente dalla disponibilità alimentare di glucosio, ma anche dalla modalità di somministrazione, in particolare per ciò che attiene alla nutrizione artificiale. L'alimentazione per via orale provoca la secrezione di una moltitudine di ormoni gastrointestinali che oltre a modulare la motilità gastrointestinale, la secrezione gastrica, la produzione di succo pancreatico, la contrazione della cistifellea, permettono un migliore e più rapido metabolismo del glucosio assorbito tramite lo stimolo alla secrezione insulinica. Agli inizi del novecento Moore, ipotizzò che il duodeno liberasse un fattore stimolante la secrezione pancreatica<sup>(3)</sup>. In seguito La Barre usò per primo il termine di "incretina" per indicare l'attività ormonale intestinale che poteva agire sull'attività secretoria endocrina del pancreas<sup>(4)</sup>. Il più importante fra tali ormoni è il GLP-1 (Glucagon like peptide-1) che regola soprattutto l'iperglicemia postprandiale, grazie al suo effetto di stimolare la liberazione di insulina dalle cellule beta e di inibire quella di glucagone dalle cellule alfa<sup>(5)</sup>. La Nutrizione Enterale (NE) fornisce uno stimolo insulinotropico maggiore rispetto alla somministrazione parenterale di un preparato isoglicemico: questo è un effetto che possiamo definire incretinico<sup>(6)</sup>; è evidenza condivisa che i pazienti nutriti tramite alimentazione parenterale richiedano quote maggiori di insulina per ottenere un buon controllo glicemico rispetto ai pazienti nutriti per via enterale. Un'alimentazione parenterale long term rappresenta un rischio reale per malattia diabetica in bambini con una anamnesi negativa per diabete<sup>(7)</sup>. Infine nei pazienti affetti da pan-

create la NE consente un miglior controllo glicometabolico rispetto ai trattati con NP<sup>(8)</sup>. La spiegazione di tali osservazioni risiede, verosimilmente, nell'effetto di insulina secrezione incretino mediata legato alla NE e non presente con la Nutrizione Parenterale<sup>(9)</sup>. Purtroppo l'uso degli analoghi del GLP1 in corso di nutrizione artificiale (NA) non è stato sufficientemente indagato. Al contrario diversi studi hanno focalizzato l'attenzione sul GLP2 che viene secreto contemporaneamente al GLP1 dalle cellule L e agisce come fattore di crescita della mucosa intestinale. Nei pazienti con sindrome dell'intestino corto, il trattamento con teduglutide (analogo del GLP2) si è rivelato efficace fino ad un anno e il profilo di sicurezza sufficiente per essere considerato un ausilio terapeutico a lungo termine in grado di ridurre gli effetti collaterali della nutrizione parenterale long term<sup>(10,11)</sup>. Anche se la nutrizione parenterale totale (TPN) è vitale per il supporto nutrizionale di pazienti che non possono tollerare l'alimentazione enterale, TPN pur tuttavia si associa ad atrofia e perdita di integrità della mucosa intestinale che può portare a serie complicanze cliniche<sup>(12,13)</sup>. La somministrazione di GLP2 è in grado di ridurre l'atrofia intestinale e riparare il danno della mucosa<sup>(14,15)</sup>.

## Bibliografia

1. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Gerich JE. Important role of the kidney in human carbohydrate metabolism. *Med Hypotheses* 1999; 52: 363-6.
2. Mithieux G. The new functions of the gut in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 445-9.
3. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906; 1: 28-38.
4. La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of secretin. *Am J Physiol* 1930; 91: 649-53.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
6. Elrick H, Stimmiller L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
7. Beltrand J, Colomb V, Marinier E, Daubrosse C, Alison M, Burcelin R, Cani PD, Chevenne D, Marchal CL. Lower insulin secretory response to glucose induced by artificial nutrition in children: prolonged and total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2007; 62: 624-9.
8. Petrov MS, Zagainov VE. Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: a systematic review. *Ci Nutr* 2007; 26 (5): 514-23.
9. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
10. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide

- after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul; 11 (7): 815-823.
11. Iturrino J, Camilleri M, Acosta A, O'Neill J, Burton D, Edakkanambeth Varayil J, Carlson PJ, Zinsmeister AR, Hurt R. Acute Effects of a Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, on Gastrointestinal Motor Function and Permeability in Adult Patients With Short Bowel Syndrome on Home Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Nov; 40 (8):1089-1095. Epub 2015 Jul 28.
  12. Demehri FR, Barrett M, Ralls MW, Miyasaka EA, Feng Y, Teitelbaum DH. Intestinal epithelial cell apoptosis and loss of barrier function in the setting of altered microbiota with enteral nutrient deprivation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 105.
  13. Feng Y, Barrett M, Hou Y, Yoon HK, Ochi T, Teitelbaum DH. Homeostasis alteration within small intestinal mucosa after acute enteral refeeding in total parenteral nutrition mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G273-G284.
  14. Feng Y, Demehri FR, Xiao W, Tsai YH, Jones JC, Brindley CD, Threadgill DW, Holst JJ, Hartmann B, Barrett TA, Teitelbaum DH, Dempsey PJ. Interdependency of EGF and GLP-2 Signaling in Attenuating Mucosal Atrophy in a Mouse Model of Parenteral Nutrition. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 17; 3 (3): 447-468.
  15. Billiauws L, Bataille J, Boehm V, Corcos O, Joly F. Teduglutide for treatment of adult patients with short bowel syndrome. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 May; 17 (5): 623-632.



# 4

## GLI OBIETTIVI DEL CONTROLLO GLICOMETABOLICO IN CORSO DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE ED I RISCHI DI IPOGLICEMIA

**R:** Nei pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica sono indicati valori glicemici di 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**

**R:** Nei pazienti in situazione non critica sono indicati valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e in precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di severe comorbidità.

**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

**R:** La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) può migliorare gli esiti clinici nelle persone in condizioni critiche.

**Livello di Prova II, Forza B**

**R:** Il raggiungimento di targets glicemici “prossimi alla normalità” deve essere graduale: anche nelle terapie intensive deve realizzarsi in 6-24 ore, per non aumentare il rischio di ipoglicemia.

**Livello di Prova VI, Forza B**

**R:** Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di autogestione della terapia insulinica in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici.

**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**

**K:** L'iperglicemia è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nelle persone con diabete, sia in quelle non diabetiche.

**K:** Le persone con iperglicemia da stress devono essere studiate dopo l'evento acuto per verificare il livello di compromissione metabolica con glicemia a digiuno, HbA1c ed eventualmente OGTT.

**K:** Le persone in NA ricoverate nelle degenze ordinarie o seguite in RSA o a domicilio, in condizioni cliniche stabilizzate, possono essere trattate con gli stessi Standard di quelle in condizioni non critiche.

**K:** La variabilità glicemica, è un importante fattore prognostico nelle persone in condizioni critiche.

Si definisce “iperglicemia” un livello di glucosio ematico a digiuno o postprandiale (o random) superiore ai livelli prefissati sulla base del comportamento di questa variabile nella popolazione sana. Le società scientifiche che si occupano di diabete hanno recepito le indicazioni dell’ADA che pongono il limite superiore del range glicemico normale a 100 mg/dL. Una glicemia superiore a 126 mg/dL, confermata in almeno due rilevazioni, consente la diagnosi di diabete; i valori compresi fra 100 e 126 mg/dL indicano un’alterazione del metabolismo glucidico (IFG). I valori postprandiali rilevati 2 ore dopo un pasto generalmente non superano nella popolazione sana il livello di 140 mg/dL. L’iperglicemia è una caratteristica frequentemente riscontrabile negli ospedalizzati (è rilevabile fino al 38% dei ricoverati) specie in quelli con gravi patologie che evocano una risposta da stress<sup>(4)</sup>. Circa un terzo delle persone con iperglicemia non riferisce una precedente storia clinica di diabete; in quelle con sindrome coronarica acuta all’ingresso la sua prevalenza è del 25-50%. L’iperglicemia è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nei diabetici, sia nei non diabetici. Nelle persone con IMA l’effetto prognostico sfavorevole dell’iperglicemia si rileva anche dopo la dimissione da 1 fino a 6 mesi<sup>(1-8)</sup>. L’iperglicemia svolge un ruolo proinfiammatorio documentato dagli alti livelli di molecole di adesione, citochine e metaboliti dell’Ossido Nitrico che si riscontrano in tale condizione; la terapia insulinica, oltre a correggere l’iperglicemia, svolge di per sé un ruolo antinfiammatorio riducendo i livelli dei suddetti indici<sup>(9)</sup>. Non esiste in letteratura una definizione unanime dei livelli glicemici che definiscono questa condizione per cui sono stati suggeriti, in persone con traumi, targets di 150 mg/dL<sup>(10,11)</sup> o di 139 mg/dL<sup>(12)</sup> e, in quelle in Terapia Intensiva, di 125 mg/dL<sup>(13)</sup>. Le persone con iperglicemia da stress devono essere studiate dopo l’evento acuto con glicemia a digiuno, HbA1c ed eventualmente con OGTT<sup>(14)</sup>. È verosimile che i target debbano essere differenziati fra diabetici e non diabetici che esprimono un iperglicemia da stress, dato l’adattamento tissutale all’iperglicemia nei primi e la diversa soglia di risposta iperglicemica allo stress. In una metanalisi il rischio di mortalità ospedaliera è circa 4 volte maggiore nei non diabetici che al ricovero per IMA presentano una glicemia



superiore a 110 mg/dL<sup>(5)</sup>; per i diabetici invece valori all'ingresso >180 mg/dL si associano ad un aumento della mortalità del 70%<sup>(6)</sup>. In un'analisi post hoc nelle persone in ICU mediche e chirurgiche, che aveva confermato la riduzione di mortalità e morbilità con la terapia insulinica intensiva e lo stretto controllo glicemico, è stata osservata una assenza di benefici sulla mortalità fra quelle con anamnesi positiva per diabete, in particolare se trattate con ipoglicemizanti orali<sup>(15)</sup>. Secondo le Guidelines for the definition of intensivists and the practice of Critical Care Medicine<sup>(16)</sup> la persona "con gravi turbe nutrizionali che richiedono un supporto artificiale e pertanto candidata alla NA deve essere considerata in condizioni critiche, al pari delle persone con instabilità emodinamica, sepsi o con insufficienza acuta d'organo". Questa affermazione è datata e non è generalizzabile: persone ricoverate nelle degenze ordinarie o in RSA o seguite a domicilio, in condizioni cliniche stabilizzate possono essere trattate con gli stessi Standard di quelle in condizioni non critiche. D'altra parte il paziente iperglicemico che deve essere sottoposto a NA, in particolare Parenterale (NP) può rientrare nella suddetta definizione. Per questo motivo le Linee Guida dell'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)<sup>(17)</sup> sul supporto nutrizionale del paziente iperglicemico suggeriscono dei targets glicemici in linea con quelli indicati per i pazienti critici dalla maggior parte delle Società scientifiche: 140-180 mg/dl (7.8-10 mmol/l). Il target glicemico è ancora oggetto di discussione, ma è probabile che non esistano livelli ottimali "universali" per le diverse tipologie di soggetti, alla luce dei possibili rischi di un approccio terapeutico aggressivo. Per rendere valutabili i risultati vi è la necessità di unificare i parametri standardizzati di buon controllo glicometabolico. A tale scopo può essere ancora utilizzata la definizione di controllo glicemico in 6 livelli proposta da Finney<sup>(18,19)</sup>. Il monitoraggio della glicemia nelle persone in condizioni critiche deve essere effettuato con glucometri validati nelle ICU, onde evitare errori soprattutto sul versante dell'ipoglicemia. Un contributo alla prevenzione dell'ipoglicemia potrà essere fornito dai sensori sottocutanei per il glucosio interstiziale che forniscono letture in tempo reale<sup>(15,20,21)</sup>. Il raggiungimento di un controllo aggressivo nella pratica clinica espone ad un più alto rischio di ipoglicemia: già negli studi di Leuwen i soggetti sotto stretto controllo glicemico avevano un aumento degli episodi di ipoglicemia dallo 0.8% al 5.1%<sup>(6,22)</sup>. L'inizio più o meno precoce della NA e i protocolli di somministrazione seguiti nei diversi Centri (timing relativo di inizio e di integrazione di NP e NE) giocano un ruolo importante. Nei report di stretto controllo glicemico, la NE è stata iniziata non appena ottenuta la stabilizzazione emodinamica dei soggetti, con integrazione/sostituzione parenterale in caso di insufficiente apporto<sup>(15)</sup>. Il tentativo di ottimizzare la glicemia deve comunque essere ef-

fettuato anche se i benefici di questo approccio non sono ancora completamente documentati<sup>(14,35)</sup>. Nel DIGAMI 2 il protocollo di intervento intensivo non è riuscito a raggiungere i targets aggressivi prefissati e non ha comportato miglioramento della prognosi rispetto ad un approccio meno aggressivo<sup>(35)</sup>. Nelle singole realtà ospedaliere può pertanto essere raccomandato inizialmente un target meno aggressivo (accettabile: 111-144 mg/dL secondo Finney) che nello Stanford Project si è dimostrato efficace nel ridurre mortalità (-9.3%) e morbilità in Unità di Terapia Intensiva con soggetti portatori di varie patologie<sup>(21)</sup>. È auspicabile che ogni Centro utilizzi un protocollo standardizzato intensivo di infusione insulinica. Le caratteristiche essenziali di tale protocollo devono essere quelle di consentire un controllo glicemico quanto più possibile ottimale e di avere disponibile un mezzo pratico che ne consenta un'utilizzazione costante. In letteratura sono presenti esperienze notevolmente complesse ed altre di più semplice attuazione<sup>(37,40-42)</sup>. Nello scorso decennio c'è stato un acceso dibattito sui livelli glicemici ottimali nei reparti di terapia intensiva: gli iniziali studi che avevano dimostrato una prognosi migliore nei pazienti nei quali erano mantenuti dei livelli glicemici prossimi alla normalità<sup>(43)</sup> non sono stati confermati in una serie di studi successivi, nei quali questi erano piuttosto associati ad una più alta mortalità dovuta verosimilmente ad un maggior numero di eventi ipoglicemici<sup>(7)</sup>. Il NICE-Sugar riporta un aumento di mortalità, nelle Unità Intensive Cardiologiche, negli adulti sottoposti ad un controllo glicemico intensivo: nei soggetti con un target glicemico di 180mg/dL la mortalità era inferiore rispetto a quelli con un target di 81-108 mg/dL<sup>(36)</sup>. Un aumento degli episodi di ipoglicemia con il conseguente aumento del rischio e degli eventi cardiovascolari è stato riportato nelle Unità di Terapia Intensiva traumatologica<sup>(18)</sup> e soprattutto cardiologica<sup>(28,29)</sup> e richiede un impegno infermieristico 2-6 volte più alto di un approccio meno aggressivo<sup>(30-33,44)</sup>. Andando però ad esaminare i protocolli utilizzati, emergono significative differenze riguardo l'apporto calorico e glucidico: nei due studi della Van Den Berghe, ad esempio, le calorie giornaliere erano rispettivamente 550-1600 e 1200, e il glucosio 120 e 200 g/die, mentre nel NICE- SUGAR erano meno di 900 e circa 24 g al giorno. Inoltre la via utilizzata era pure differente: nei primi l'87% dei soggetti era in NP, mentre nell'ultimo lo era solo il 29%. È necessario pertanto considerare con attenzione non solo i livelli glicemici come determinante della prognosi globale nei soggetti in NA, ma anche l'apporto nutrizionale e la via utilizzata, parenterale o enterale<sup>(45)</sup>. È stata sottolineata anche nei soggetti ospedalizzati l'importanza della variabilità Glicemica<sup>(37,38)</sup>: la sua misurazione attraverso la deviazione standard o altri indici ad hoc (lability index, hyperglycemic index) misurabili con sensori per i glucosio<sup>(39)</sup> è un importante fattore pro-

agnostico nelle persone in condizioni critiche<sup>(21,27)</sup>. Nelle persone in condizioni non critiche, i principali ostacoli al raggiungimento di targets glicemici ottimali sono: le ripercussioni metaboliche dello stress e della patologia di base, l'irregolarità dell'orario dei pasti, l'insufficiente intake nutrizionale, l'ipoglicemia e l'inappropriata correzione di valori troppo alti o troppo bassi ("sliding scales")<sup>(40)</sup>. Sono, purtroppo, carenti trial clinici in grado di definire gli obiettivi glicemici nei degenti non critici. In ambito sia chirurgico sia medico è stato segnalato un aumento delle complicanze infettive in presenza di valori glicemici >220 mg/dL<sup>(46)</sup>, i valori ottimali sono secondo l'ADA <126 mg/dL a digiuno e <180-200 mg/dL postprandiale o random<sup>(29)</sup> e secondo l'ACE <110 mg/dL preprandiale e <180 mg/dL postprandiale<sup>(24)</sup>. Nelle persone con coronaropatia ricoverate in degenze non intensive è raccomandato un target <180 mg/dL (47). Nelle persone ospedalizzate in condizioni non critiche sono indicati valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e in precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di severe comorbidità 1-8. Pur essendo ormai acquisito l'effetto negativo di valori glicemici elevati sull'esito della degenza, negli ultimi anni l'obiettivo di mantenere anche durante il ricovero target glicemici sovrapponibili a quelli usati nella gestione ambulatoriale ha lasciato il posto a un atteggiamento di maggiore prudenza<sup>(48)</sup> in considerazione delle particolari condizioni ospedaliere (iperglicemia da stress, irregolarità nell'alimentazione, ecc.). In quest'ottica, le posizioni attuali dell'ADA, che indicano un obiettivo glicemico <140 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl nel corso della giornata, appaiono sostanzialmente condivisibili.

## Bibliografia

1. AMD, SID: Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 2016.
2. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home, and Skilled Nursing Facility. *Diabetes Care* 2016; 38: S80-S85.
3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.
4. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, Herndorn DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001; 51: 540-544.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
6. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi S, Masudi SA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078-86.

7. Mehta SR, Yusuf S, Diaz Rm, Zhu J, Pats P, Xavier D, Prolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. CREATE-ECLAtrial Group. Effect of glucose insulin potassium infusion on mortality in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 437-446.
8. Cheung NW, Wong vW, McLean M The hyperglycemia Intensive Insulin infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29: 765-770.
9. Dandona P, Mohanty P, Chauduri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005; 115: 2069-71.
10. Hoedemakers CW, Pickkers P, Netea MG, van Deuren M, Van der Hoefer JG. Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9: R790-7.
11. Collier B, Diaz J jr, Forbes R, Morris J jr, May A, Guy J, Ordaz A, Dupont W, Miller R, Jensen G. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN* 2005; 29: 353-9.
12. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, Scalea TM. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 921-4.
13. Reed CC, Stewart RM, Shwerman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, Gerhardt S, Beadle R, Gamboa C, Dent D, Cohn SM, Pruitt BA Jr. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1048-54.
14. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Cervello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American heart association diabetes committee of the council on nutrition physical activity and metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-9.
15. Mebis L, Gunst J, Langouche L, Vanhorebeek i, Van den Berghe G. Indication and practical use of intensive insulin therapy in the critically ill. *Current Opinion Crit Care* 2007; 13: 392-8.
16. Guidelines for the definition of intensivist and the practice of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1992; 20: 540-2.
17. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jan; 37 (1): 23-36. doi: 10.1177/0148607112452001. Epub 2012 Jun 29
18. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
19. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2008; 12: R29 doi: 10.1186/cc6807.
20. Kondepati VR, Heise M. Recent progress in analytic instrumentation for glycemetic control in diabetic and critically ill patients. *Ann Bioanal Chem* 2007; 388: 545-63.
21. Kinsley JS, Keegan MT. Hypoglycemia in the Critically Ill: How Low Is Too Low? *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 217-224.
22. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.

23. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-54S.
24. ACE/ADA Task force on inpatient Diabetes. Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract* 2006; 12: 459-68.
25. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
26. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Critical Care* 2008; 12: R29 doi. 10.1186/cc6807.
27. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU-How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346-1349.
28. Oksanen T, Skifvars MB, Varpula T, kurfunen A, Petela V, Nurmi j, Castren M. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2093-100.
29. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meer hellmann A, ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kienthoph M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. The german competence network sepsis (SepNet): Intensive insulin heapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
30. Almkruse K, Bull EM, Laake JH. Nurse-led implementation of an insulin infusion protocol in a general intensive care unit: improved glycaemic control with increased costs and risk of hypoglycaemia signals need for algorithm revision. *BMC Nursing* 2008; 7: 1.
31. Preiser JC, Devos P. Tight glucose control in critically ill adults (European Glucontrol trial). *JAMA*. 2008 Dec 17; 300: 2726-7.
32. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Aug 27; 300: 933-44.
33. Brunkhorst FM, Engel C, Kuhnt E. Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycaemia: results from a randomized multicentre study (VISEP). *Infection* 2005; 33 (S1): 19-27.
34. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP, Fritz VI, McAdams S. Continuous Insulin Infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery. *J Card Surg* 2005; 20: 403-7.
35. Malmberg K1, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
36. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *NEJM*: 2009; 360: 1283-97.
37. Monnier L, Colette C, Le iter L, Ceriello A, Hanefeld M, Owens D, Tajima N, Tuomiletho J, Davidson J; PGR Group. The effect of glucose variability on the risk of microvascoluar complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 185-6.
38. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentrations and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-52.

39. Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care* 2004; 8R122-7.
40. Umpierrez G Sliding Scale Insulin Use: Myth or Insanity?, *Am J Med* 2007; 120, 563-8.
41. Hirsch IB. Insulin analogues. *NEJM* 2005; 352,174-83.
42. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the Hospital setting. *N Engl J Med* 2005; 355: 1903-11.
43. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F et al Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345 (19): 1359-67; Van den Berghe G., Wilmer A., Greet Hermans G. et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461 February 2, 2006.
44. Bellomo R, Egi M. What Is a NICE-SUGAR for Patients in the Intensive Care Unit? *Mayo Clin Proc*. 2009 May; 84 (5): 400-402.
45. Mazeraud A, Polito A, Annane D. Experimental and clinical evidences for glucose control in intensive care: is infused glucose the key point for study interpretation? *Critical Care* 2014; 18, 232.
46. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.
47. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-982.
48. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? *Diabetes Care* 2005; 28: 976-9.

# 5

## QUANDO E COME INIZIARE LA NUTRIZIONE ARTIFICIALE

**R:** La Nutrizione Artificiale va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è  $\leq 200$  mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità.

**Livello di Prova V, Forza B**

**K:** L'induzione della NA deve essere lenta e graduale, specie per la quota di glucosio. Il fabbisogno calorico-proteico della persona con diabete non è dissimile da quello dei non diabetici.

La Nutrizione Artificiale (NA) va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è a valori  $\leq 200$  mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità<sup>(1)</sup>. L'induzione della NA deve essere lenta e graduale, specie per la quota di glucosio: pertanto, calcolati i fabbisogni del soggetto, si inizia il primo giorno con un quantitativo non superiore alla metà della dose prevista e, monitorando la risposta individuale, si incrementa quotidianamente fino a raggiungere la dose target nel giro di 3-7 giorni. Il fabbisogno calorico-proteico della persona con diabete non è dissimile da quello della persona senza diabete. Nel caso non si misuri il dispendio energetico (calorimetria indiretta) è possibile stimare il fabbisogno calorico basale (BEE) tramite la formula di Harris-Benedict:

Uomini:  $66.5 + [13.75 \times \text{peso att. (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6.75 \times \text{età (anni)}]$

Donne:  $655 + [9.56 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.85 \times \text{altezza (cm)}] - [4.67 \times \text{età (anni)}]$

Da tenere in considerazione l'aumento della spesa energetica riconducibile alla situazione di stress acuto, (dal 10 al 30% a seguito di interventi chirurgici, dal 10 al 40% nel politrauma, dal 10 al 60% nelle gravi infezioni e nello stato settico, a più del 100% nelle ustioni estese). In tali condizioni, l'impiego della NA è volto a soddisfare le aumentate richieste energetiche ed a contenere anche la perdita di azoto. Il fabbisogno calorico pertanto va corretto moltiplicandolo per i coefficienti di attività (LAF) o per quelli di patologia (FM) secondo lo schema **sottoriportato**.

Il controllo della glicemia va effettuato di regola mediante glucometro: all'inizio ogni 2-3 ore, successivamente, dopo aver completato l'induzione della NA e verificato la tolleranza del soggetto, a distanza di tempo maggiore, ma con una cadenza definita a seconda del

Soggetto	LAF	Condizione clinica	FM
allettato	1,2	sepsi	1,6
non allettato	1,3	neoplasia	1,1 - 1,45
con attività moderata	1,6	frattura	1,25 - 1,3
	/	chirurgia minore	1,2
	/	febbre	1,13

protocollo strutturato, (ma almeno 3-4 determinazioni al giorno) nelle 24 ore: l'autocontrollo rappresenta uno strumento fondamentale per il raggiungimento dell'equilibrio glicometabolico. La persona in terapia intensiva o in situazione di instabilità metabolica intercorrente, richiede un maggior numero di controlli<sup>(1)</sup>.

### Nutrizione Enterale

La Nutrizione Enterale (NE) è indicata a tutti quei soggetti che non si alimentano in modo adeguato e deve rappresentare l'opzione di prima scelta quando il tratto gastro-intestinale sia "funzionante" e "praticabile". Ciò vale anche in condizioni di iperglicemia/diabete. La NE può risultare di difficile esecuzione in presenza di gastroparesi - condizione clinica di facile riscontro nella persona affetta da diabete - che, se non diagnosticata, può portare a complicanze anche gravi quali ab ingestis in soggetti non coscienti. La gastroparesi è secondaria non solo alla neuropatia autonoma, ma può dipendere anche dall'iperglicemia e come tale essere reversibile. Non è al momento noto il preciso meccanismo che correla i valori glicemici e in particolare l'iperglicemia alla funzione motoria dello stomaco: sono state ipotizzate anomalie nei pathway nervosi, umorali e cellulari<sup>(2)</sup>. Clinicamente la gastroparesi si presenta con senso di sazietà precoce, nausea e vomito che possono essere trattati con farmaci quali i procinetici e con la somministrazione dei nutrienti a valle dello stomaco, tramite sondino naso-enterico post-pilorico o tramite digiunostomia. Oltre alla difficoltà legata alla somministrazione della miscela, tale condizione determina un difficile compenso glicometabolico legato all'imprevedibile assorbimento della miscela stessa<sup>(3,4)</sup>. Ciò impone un controllo glicemico più stretto.

### Nutrizione Parenterale

La Nutrizione Parenterale (NP) deve essere utilizzata quando vi sia una controindicazione alla NE o qualora quest'ultima sia risultata impraticabile. La ripartizione della quota energetica della miscela nutrizionale (rapporto glucosio/lipidi) prevede una lieve riduzione della quota glucidica: l'apporto di glucosio nella persona con diabete, in compenso glicemico



e stabile dal punto di vista clinico, deve essere non oltre i 4-5 g/kg/die rispetto ai 6-7 g/Kg/die nella persona non diabetica, per non superare le capacità ossidative del glucosio; quello dei lipidi pari a 1.0-1.5 g/kg/die. La NP deve comunque garantire almeno 100-150 g di glucosio/die, ed in rapporto al compenso glicemico si può aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die fino al raggiungimento della dose target. Nel caso in cui si abbiano invece importanti reazioni da stress, conseguenza di patologie acute gravi che comportino uno stato di ipercatabolismo, nella persona con diabete la quota glucidica dovrebbe essere ridotta per una minor capacità di utilizzazione dei lipidi. Di norma si consiglia un apporto proteico sostanzialmente normale pari a 0.8-1.2 g/kg di peso ideale<sup>(1)</sup>.

### Bibliografia

1. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002-Parte speciale: Nutrizione Artificiale nel paziente diabetico. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Entrale 2002; 20: S95-S7.
2. Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard G. Gastric emptying in diabetes: an overview. Diabet Med 1996; 13: S16-S22.
3. Multu G, Multu E, Factor P. Gastrointestinal complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001; 119: 1222-41.
4. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003; 27: 355.



# 6

## NUTRIZIONE ENTERALE E TRATTAMENTO INSULINICO

**R:** Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE.

**Livello di Prova V, Forza B**

**R:** Se le miscele per NE vengono somministrate in continuo può essere utilizzato un analogo a lunga durata d'azione sottocute per correggere l'iperglicemia.

**Livello di Prova II, Forza B**

**R:** In caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina ad azione intermedia con una piccola dose di insulina rapida.

**Livello di Prova V, Forza B**

**R:** Se si utilizza una metodica intermittente deve essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus.

**Livello di Prova V, Forza B**

**K:** La somministrazione in continuo a basso flusso delle miscele per la NE è preferibile anche nelle persone con iperglicemia.

**K:** L'utilizzo di una pompa peristaltica riduce al minimo i rischi delle oscillazioni glicemiche. **K:** Va evitata la somministrazione di insulina al bisogno (sliding scale).

Non ci sono trials clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nelle persone con iperglicemia in NE<sup>(1,2,3)</sup>. Nella fase iniziale di NE, induzione, si può utilizzare insulina e.v. con infusione continua, come per la nutrizione parenterale o boli di analogo rapido sottocute fino al raggiungimento di glicemie inferiori a 180 mg/dl. Il trattamento insulinico è poi valutato in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE. L'iperglicemia può essere prevenuta utilizzando miscele per nutrizione enterale a basso contenuto di carboidrati. Va evitata, in tutti i casi, la somministrazione al bisogno di insulina (sliding scale). Il trattamento insulinico<sup>(4)</sup> è in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE:

1) Nutrizione continua: prevede la somministrazione del volume prescritto di miscela a velocità costante durante un periodo di 20-24 ore e rappresenta la modalità più vantaggiosa ed efficace in quanto riduce la velocità di riempimento gastrico e diminuisce

gli effetti collaterali gastrointestinali. Quando la nutrizione è somministrata in maniera continua, l'intake di carboidrati per ora di infusione rimane costante. Gli schemi di insulina sottocute descritti in letteratura sono: insulina NPH/detemir (2 volte al giorno), glargine una volta al giorno con eventuali boli di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore, insulina 70/30 tre volte al giorno e insulina regolare 4 volte al giorno. Non essendoci studi di confronto diretti tra i diversi regimi terapeutici teoricamente tutti possono essere utilizzati. Lo schema che sembra essere più efficace e con minor rischio di ipoglicemie è quello con analogo basale a lunga durata d'azione una volta al dì con boli supplementari di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore. I boli di correzione eventualmente aggiunti potranno essere computati per formulare il dosaggio di analogo lento nelle giornate successive. Il fabbisogno insulinico giornaliero varia sulla base delle caratteristiche dei pazienti, le patologie associate, l'iperglicemia da stress o il diabete pregresso e l'eventuale tipologia di trattamento ipoglicemizante precedente. Nei pazienti già in terapia insulinica la dose andrà aggiustata sulla base del precedente fabbisogno e delle condizioni cliniche attuali. La dose iniziale di insulina sc, nel paziente in precedenza trattato con insulina ev e stabilizzato, può essere calcolata considerando il dosaggio medio di insulina praticata nei due giorni precedenti e iniziando con 50-70% della dose giornaliera. Nei pazienti in terapia con antidiabetici orali viene raccomandata una dose iniziale totale di insulina di 0,3-0,5 UI/kg di peso corporeo che comprende il fabbisogno insulinico basale e nutrizionale da integrare eventualmente con i boli di correzione con analoghi rapidi o insulina regolare. È possibile poi calcolare il fabbisogno insulinico destinato a coprire il fabbisogno nutrizionale considerando 1 unità ogni 10-15 gr di carboidrati somministrati in modalità continua nelle 24 ore. Il rischio che si potrebbe correre utilizzando un analogo a lunga durata di azione, ad alti dosaggi, potrebbe essere legato alle ipoglicemie soprattutto quando viene interrotta la NE per motivi tecnici legati o alla stessa nutrizione o alla patologia di base. È sufficiente l'utilizzo di una pompa peristaltica per la somministrazione della nutrizione che riduce al minimo i rischi dell'ipoglicemia e un attento monitoraggio glicemico, nel momento in cui si decide la sospensione della NE, per evitare possibili problemi. La necessità del lavaggio del SNG con 20-30 ml di acqua ogni 8-12 ore, come comunemente consigliato per evitare l'occlusione del lume, non è considerato un ostacolo all'utilizzo di un analogo a lunga durata di azione. Durante la nutrizione enterale la glicemia andrà controllata ogni due- quattro ore fin quando non si raggiunge il target desiderato e quindi almeno ogni 6 ore<sup>(5- 13)</sup>.

2) Nutrizione enterale ciclica o notturna: in caso di NE ciclica che preveda un tempo di

- 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina ad azione intermedia con una piccola dose di insulina rapida. In alternativa possono essere utilizzati analoghi lenti. Alcuni soggetti potrebbero trarre beneficio dalle premiscelate<sup>(8,9)</sup>. In tutti i casi va controllata la glicemia ogni 4-6 ore per eventuali boli di correzione con analogo rapido<sup>(4,5)</sup>.
- 3) Nutrizione in boli: se si utilizza una metodica, sempre intermittente, che preveda la suddivisione della quantità totale di miscela in porzioni uguali somministrate più volte al giorno per un periodo di 20-30 minuti può essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus, considerando questa metodica molto simile alla normale alimentazione. Le dosi andrebbero calcolate controllando la glicemia prima dell'inizio della NE e due ore dopo il termine<sup>(4,14,15)</sup>.

## Bibliografia

1. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale 2002; S5: 95-7.
2. SINPE. Manuale di Nutrizione artificiale. Guida Ed. 2005.
3. Clement S, Braithwaite S S, Ahmann A, Smith E P, Schafer R G, Hirsch I B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals 2004; 27: 553-91.
4. Parillo M, Fatati G. Nutrizione enterale e parenterale. GIDM 2017; 37: 146-154.
5. American Association Diabetes (ADA). Standard of medical care in diabetes 2017. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): S1-134.
6. Putz D. Insulin glargine in continuous enteric tube feeding. Diabetes Care 2002; 25: 1889-90.
7. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, Puxeddu A. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. Acta Diabetol 2005; 42: 182-6.
8. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. Comparison of 70/30 biphasic insulin with glargine/lispro regimen in non-critically ill diabetic patients on continuous enteral nutrition therapy. Nutr Clin Pract 2011; 26: 714-7.
9. Fatati G, Cortinovis E, Fontana L, Fusco MA, Leotta S, Marelli G, Mirri E, Parillo M, Sukkar SG, Tagliaferri M, Tomasi F, Tubili C. ADI-AMD recommendation on insulin treatment during artificial nutrition. MJNM 2010; 3: 81-95.
10. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 16-38.
11. Clement S, Braithwaite SS, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. 2004; 27: 553-91.
12. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006; 355: 1903-11.
13. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karalioglu E, Idriss AM, Lee KK, Moser AJ, Toledo FG. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. Diabetes Care 2009; 32: 594-6.
14. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P: Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). Curr Diab Rep. 2017 Aug; 17 (8): 59. doi: 10.1007/s11892-017-0882-3.



# 7

## UTILIZZO DI FORMULE PATOLOGIA SPECIFICHE IN NUTRIZIONE ENTERALE NEI PAZIENTI CON DIABETE

**R:** Nella nutrizione enterale della persona con diabete vanno utilizzate diete-formula specifiche per patologia.

**Livello di Prova I, Forza A**

**K:** Nell'ambito delle diete-formula specifiche disponibili, andrebbero preferite quelle con le seguenti caratteristiche: ridotto contenuto di carboidrati e basso indice glicemico, elevato apporto di grassi, in particolare acidi grassi monoinsaturi (MUFA), presenza significativa di fruttosio e di fibre.

Come è ben noto, le miscele a formulazione standard utilizzabili nella nutrizione enterale contengono generalmente carboidrati a basso peso molecolare (soprattutto maltodestrine) in quantità elevate associati a un modesto contenuto in grassi e fibre. La velocità con cui tali carboidrati vengono assorbiti, in seguito al rapido svuotamento gastrico conseguente alla loro ingestione, si traduce in un inevitabile e notevole incremento della glicemia post prandiale e ciò può, a sua volta, mettere le persone con diabete a rischio di un pericoloso squilibrio metabolico, in particolare nel caso di pazienti critici. Proprio allo scopo di evitare questa pericolosa evenienza, sono state sviluppate da parte dell'industria, diete formula specifiche per il diabete. Allo stato attuale non vi dovrebbero essere più dubbi sul fatto che, nelle persone con diabete, sia da preferire sempre l'utilizzo di formule patologia specifiche anche se importanti società scientifiche come l'ADA non si sono ancora chiaramente espresse<sup>(1)</sup>. Le formule da preferire nel paziente diabetico devono prevedere carboidrati modificati a lenta digestione, fibre prevalentemente o totalmente idrosolubili dotate di bassa viscosità e una miscela di lipidi arricchita in acidi grassi monoinsaturi<sup>(2)</sup>. Tale assunto è emerso da due review sull'argomento<sup>(3,4)</sup> ed è stato ribadito nelle Linee Guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale<sup>(5)</sup> a cui fa riferimento la **tabella 1**, oltre che recentemente ulteriormente e ampiamente confermato da Elia et al.<sup>(6)</sup> che, in una ampia metanalisi, hanno analizzato ben 23 studi di supplementazione orale e nutrizione per sonda, confrontando fra di loro gli effetti di queste preparazioni con quelli di miscele standard sui livelli della glicemia, dei lipidi, sullo stato nutrizionale, sulla necessità di farmaci, sulla qualità della vita e sulla mortalità. In particolare le formulazioni specifiche per diabete si sono rivelate più efficaci, rispetto a quelle standard, nell'indurre

un minore incremento della glicemia postprandiale, nel contenere il picco glicemico e nel ridurre l'area sotto la curva glicemica. Al contempo, con l'utilizzo di tali formule, si sono evidenziate maggiori concentrazioni di colesterolo HDL e minori concentrazioni di trigliceridi. La metanalisi ha infine dimostrato una minore incidenza di infezioni del tratto urinario, di polmoniti e di episodi febbrili nelle persone con diabete nutrite con formule specifiche. Va però ricordato che le diete formula specifiche per il diabete possono essere sostanzialmente suddivise in due gruppi. Del primo gruppo fanno parte le formule in cui la quota di carboidrati, pur quantitativamente simile a quella delle formule standard, non è costituita da maltodestrine, ma è basata su amido di tapioca modificato e fruttosio. Tali formule, poi, contengono elevate quantità di fibre idrosolubili (gomma di guar parzialmente idrolizzata) allo scopo di rallentare l'assorbimento dei carboidrati stessi. Del secondo gruppo fanno invece parte le formule a basso contenuto di carboidrati (30-40%) e a basso indice glicemico: i carboidrati sono rappresentati, a seconda delle diverse formule disponibili, da amido di tapioca modificato, da maltodestrine classiche o modificate, da fruttosio, da maltitolo. Queste formule, poi, contengono un'elevata quantità di grassi (40-50%), con largo contributo (oltre il 50%) di MUFA, fibre (polisaccaridi della soia) e fruttooligosaccaridi. Un recente RCT di confronto fra due formule appartenenti l'una al primo e l'altra al secondo gruppo<sup>(7)</sup>, finalizzato a valutare nel tempo il rispettivo effetto sul controllo glicemico e sui lipidi ematici, ha dimostrato che quella a basso contenuto di carboidrati e a elevato contenuto di grassi, MUFA in particolare, non determina alcuna variazione di glicemia e trigliceridi rispetto ai valori basali, mentre quella a normale, seppur qualitativamente modificato, contenuto in carboidrati e ricca in fibre idrosolubili, nei controlli a distanza li fa aumentare. Verosimilmente tale diverso esito in seguito all'utilizzo di una formula del secondo gruppo è legato al suo elevato contenuto di MUFA e al suo basso indice glicemico<sup>(8)</sup>.

#### TABELLA 1

#### Miscele a formulazione specifica - da Sinpe 2002

<b>PAZIENTI CON DIABETE</b>
<b>IPOGLICIDICHE (31-51%)</b>
<b>NORMO/IPERPROTEICHE (15-20%)</b>
<b>NORMO/IPERLIPIDICHE (31-50%)</b>
<b>APPORTO CALORICO VARIABILE (0,75-1,2 Kcal/mL)</b>
<b>PRESENZA DI FIBRE INSOLUBILI E SOLUBILI</b>
<b>ISO-OSMOLARI</b>



## Bibliografia

1. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: S61-78S.
2. P. Magnanini, A. Lapolla :la nutrizione artificiale parenterale e enterale nel paziente diabetico. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 2015; 35: 60-68.
3. Wright J.: Total parenteral nutrition and enteral nutrition in diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 5-10.
4. Coulston A.M.: Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 11-15.
5. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte speciale: Nutrizione Artificiale nel paziente diabetico. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002; 20: 95-7.
6. Elia M., Ceriello A., Laube H.,Sinlair A.J. Engfer M., Straton R.J.: Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. A systematic review and meta analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2267-79.
7. Leon-Sanz M., Garcia-Luna P.P., Planas M., Sanz-Paris A., Gomez-Candela C., Casimiro C., Abbot SPAI-97- 004 Stuy Cooperative Group: Glycemic and Lipid Control in Hospitalized Type 2 Diabetic Patients: Evaluation of 2 Enteral Nutrition Formulas (Low Carbohydrate-High Monounsaturated Fat vs High Carbohydrate). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2005; 29: 21-9.
8. Hofman Z, van Drunen JDE, Kuipers H: The Glycemic Index of standard and diabetes-specific enteral formulas. *Asia and Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2006; 15: 412-17.



# 8

## NUTRIZIONE PARENTERALE (NP) E TRATTAMENTO INSULINICO

**R:** Il fabbisogno insulinico va stabilito in base alle caratteristiche cliniche e glicometaboliche del soggetto.

**Livello di prova V, Forza B**

**R:** Nel soggetto in NPT stabilizzato che utilizza una pompa peristaltica per 24 h può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute.

**Livello di prova II, Forza B**

**K:** Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.

**K:** Le aggiunte alla sacca devono essere eseguite in condizione di asepsi.

**K:** Possono essere miscelati solo prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata

Una corretta alimentazione parenterale è necessaria in tutti i pazienti critici. L'iperglicemia in corso di NP è relativamente comune ma non deve rappresentare un ostacolo alla nutrizione parenterale, un corretto trattamento dell'iperglicemia favorisce il metabolismo muscolare aminoacidico e proteico<sup>(1,2)</sup>. È consigliabile iniziare con un quantitativo di 150-200 g/die di glucosio e con una glicemia inferiore a 180 mg/dl. Nei soggetti anamnesticamente negativi per diabete ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi >180 mg/dL, si può iniziare con 1 unità di insulina per 10 grammi di glucosio infuso o 0,25 unità/kg per peso corporeo nelle 24 ore. Nei soggetti con anamnesi di diabete tipo 2 44 1-2 unità di insulina ogni 10 grammi di glucosio sulla base del grado di insulino resistenza presunto (obesità, febbre, etc). Nei soggetti con diabete già trattati con insulina si può partire con i 2/3 della dose di insulina praticata o 2 UI/10 g di glucosio. È consigliabile, inizialmente, un'infusione insulinica separata dalla sacca per nutrizione parenterale. Possono essere diluite 50 unità di insulina regolare in 49,5 mL di soluzione salina e infuse attraverso una pompa-siringa. In caso di non disponibilità di una pompa siringa è consigliabile l'utilizzo di set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che in-

dichino approssimativamente valori ml/ora. Se nelle 24 h le glicemie sono superiori a 180 mg/dL, possono essere fatti aggiustamenti aumentando l'infusione di insulina regolare o praticando boli di insulina rapida o analogo rapido<sup>(4,5)</sup>. Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene abitualmente utilizzata insulina regolare.

Anche gli analoghi rapidi possono essere utilizzati nella terapia infusioneale, seguendo le precise indicazioni riportate nel position statement AMD, SID, SIEDP (scaricabile dai siti [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it) [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)). In particolare l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer. Sia lispro sia aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. Glulisina alla concentrazione di 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Lispro a concentrazione da 0,1 a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Aspart a concentrazione da 0,05 U/ml a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 24 ore<sup>(6)</sup>.

L'insulina regolare può anche essere aggiunta alla sacca. L'industria farmaceutica, che fornisce sacche a tre comparti "all in one" o anche a due comparti, consiglia che le aggiunte alla sacca siano eseguite in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare, le sacche non vanno manomesse se non rispettate le condizioni sopra citate. Per quanto riguarda l'insulina solo quella regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale. Anche in questo caso la glicemia andrà controllata ogni 4-6 ore per eventuali boli di insulina regolare o analogo rapido in caso di glicemie superiori a 180 mg/dl.

Nel paziente stabilizzato che pratica NP con pompa peristaltica, può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute in singola o doppia somministrazione con eventuali boli di analogo rapido ogni 4 ore o Regolare ogni sei ore in caso di glicemie superiori a 180 mg/dl. Studi prospettici non controllati e senza confronto con altri schemi di terapia insulinica mostrano che la glargine in pazienti ben controllati somministrata una volta al dì permette di mantenere un buon controllo glicemico in pazienti in nutrizione parenterale<sup>(7,8,9,10,11)</sup>. Due studi controllati randomizzati hanno confrontato la glargine una volta al dì con insulina rapida in sacca. I risultati mostrano un'efficacia simile sul controllo glicemico dei due trattamenti. Unico vantaggio dell'insulina in sacca in uno dei due studi è un minor numero di glicemie superiori a 240 mg/dl<sup>(12,13)</sup>. Anche se non ci sono ancora studi controllati in letteratura i nuovi analoghi a lunga durata d'azione (insulina degludec e glargine 300) per le loro caratteristiche farmacocinetiche, emivita più lunga e minore variabilità, potranno rappresentare una buona alternativa alla somministrazione d'insulina per via parenterale<sup>(14,15)</sup>. Dati preliminari di due studi osservazionali sull'uso di Degludec

in pazienti non critici ospedalizzati con iperglicemia sono stati recentemente presentati<sup>(16, 17)</sup>. Confermano la sicurezza d'uso per quanto riguarda la variabilità glicemica *day-to-day* e/o *within day* e le ipoglicemie notturne già segnalata in studi di confronto<sup>(18)</sup>.

Nei pazienti con diabete tipo 1 è consigliabile in tutti i casi praticare una piccola dose di analogo a lunga d'azione per evitare chetoacidosi per eventuali interruzioni di somministrazione della sacca con insulina<sup>(19)</sup>. Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro a iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.

## Bibliografia

1. Biolo G, De Cicco M, Lorenzon S, Dal Mas V, Fantin D, Paroni R, Barazzoni R, Zanetti M, Iapichino G, Guarneri G: Treating hyperglycaemia improves skeletal muscle protein metabolism in cancer patients after major surgery. *Crit Care med* 2008; 36: 1965-6.
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. Consensus: inpatient hyperglycemia. *Endocrine Practice* 2009; 15.
3. American Association Diabetes (ADA). Standard of medical care in diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S1-134.
4. Mc Mahon M: Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 120-8.
5. McCowen KC, Bistrian BR: Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 235-44.
6. AMD SID: Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. [www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it).
7. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol* 2005; 42: 182-6.
8. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, Pienotti F, Weber P, Mattei R, Prillo M, Coaccioli S, Puxeddu A: Insulin glargine in patients with severe epato-gastroenterology diseases and hyperglycemia receiving parenteral nutrition. *Clin Ter* 2006; 157 (6): 511-5.
9. Clement S, Braithwaite SS, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. 2004; 27: 553-91.
10. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-11.
11. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.
12. Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. Glargine insulin use versus continuous regular insulin in diabetic surgical noncritically ill patients receiving parenteral nutrition: randomized controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016 Apr 18.
13. Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 148-57.

14. Parillo M, Fatati G: Nutrizione enterale e parenterale. *GDM* 2017; 37: 146-154.
15. Franchin A, Maran A, Bruttomesso D, Corradin ML, Rossi F, Zanatta F, Barbato GM, Sicolo N, Manzato E. The GestIO protocol experience: safety of a standardized order set for subcutaneous insulin regimen in elderly hospitalized patients. *Aging Clin Exp Res*. 2017. doi:10.1007/s40520-017-0728-5.
16. Simioni N, Filippi A, Scardapane M, Nicolucci A, Rossi MC, Frison V: Efficacy and Safety of Insulin Degludec for Hyperglycemia Management in Noncritical Hospitalized Patients with Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther* 2017 DOI 10.1007/s13300-017-0271-6.
17. Palazzi M, Grandone I, Mirri E, Menicocci P, Fatati G: Utilizzo di insulina Degludec nei pazienti con iperglicemia in nutrizione parenterale. XXI Congresso Nazionale AMD, Napoli 17-20 Maggio 2017, P44.
18. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL: Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared to insulin glargine U300 in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jul; 19 (7): 1032-1039.
19. Gosmanov A, Umpierrez E. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 155-62.

# 9

## IL PASSAGGIO DALLA TERAPIA INSULINICA PER VIA ENDOVENOSA ALLA SOTTOCUTANEA IN SOGGETTI IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE

**R:** Il passaggio dalla terapia insulinica e.v. a quella sottocutanea deve avvenire in condizioni di sicurezza e secondo protocolli validati.

**Livello di Prova II, Forza B**

**R:** Il passaggio dalla terapia insulinica e.v. a quella sottocutanea deve avvenire valutando la situazione clinica del paziente, individuando i fattori favorenti una transizione in sicurezza, calcolando in modo corretto la dose di insulinica sottocutanea e stabilendo il momento, lo schema e il tipo appropriato di insulina

**Livello di Prova II, Forza B**

**R:** Il fabbisogno di insulina sottocutanea deve essere calcolato tenendo conto della quantità somministrata endovena nelle ultime 24 ore (eventualmente calcolata anche su sub frazioni temporali) in condizioni di stabilità glicemica e nutrizionale.

**Livello di Prova II, Forza A**

**R:** Calcolare una quota pari all'80% del totale dell'insulina utilizzata nelle precedenti 24 ore può rappresentare un calcolo effettivo per ottenere un adeguato controllo delle glicemie senza il pericolo di ipoglicemia

**Livello di Prova II, Forza B**

**R:** Per una corretta individuazione della dose di insulina da somministrare sottocute nel periodo della transizione, la glicemia deve essere monitorata intensamente e la dose totale di insulina rivista giornalmente.

**Livello di Prova VI, Forza B**

**K:** L'implementazione di misure per ottenere il miglior controllo glicemico nei pazienti diabetici ricoverati può ridurre significativamente la morbilità e mortalità e può contenere i conseguenti costi associati ad una maggiore durata di ricovero

**K:** La transizione dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea nei pazienti diabetici ricoverati è un punto chiave nell'assistenza di questi pazienti

**K:** La variabilità glicemica, l'iperglicemia e l'ipoglicemia hanno un impatto negativo sugli outcomes dei pazienti diabetici ricoverati

Il diabete mellito è una condizione in continua crescita dal punto di vista epidemiologico e in Italia i dati ISTAT relativi al 2011 rilevano circa 3 milioni di persone affette da diabete che corrisponde a circa il 5% della popolazione. Inoltre il diabetico viene ricoverato frequentemente, più per le complicanze sia acute che croniche che per episodi di scompenso cronico. A livello internazionale la prevalenza del diabete mellito negli adulti ospedalizzati è stimato tra il 12 e il 25%: negli USA approssimativamente un paziente su 4 ha all'ingresso in ospedale una diagnosi di diabete<sup>(1)</sup>. In Italia la prevalenza è intorno al 25%, ma nei reparti di interesse cardiovascolare può raggiungere percentuali del 50-70%. Nel periodo 2001-2010 sono stati oltre 7,6 milioni i ricoveri correlati al diabete in Italia: tra questi il 3,5% era dovuto alle complicanze acute della malattia<sup>(2)</sup>. Secondo il rapporto ARNO 2011 il 19% delle persone con diabete ha effettuato almeno un ricovero e un accesso in day hospital in quell'anno<sup>(3)</sup>. Una recente ricerca effettuata in 126 ospedali americani ha evidenziato una iperglicemia (glicemia > 180 mg) nel 46% dei ricoverati in UTI (unità di terapia intensiva) e nel 31,7% in altri reparti<sup>(4)</sup>. Dati italiani dello studio Glicine effettuato su 1282 pazienti ricoverati per SCA in 31 UTIC della regione Lombardia hanno evidenziato una prevalenza di diabete mellito noto pari al 24%, mentre il 7% dei pazienti aveva una condizione di iperglicemia (definita come glicemia >180 mg/dl) all'ingresso in assenza di storia di diabete<sup>(5)</sup>.

È noto che livelli elevati di glicemia sono predittivi di scarsi outcomes nei pazienti ospedalizzati, sia diabetici che non. Inoltre Egi et al.<sup>(6)</sup> in una popolazione di 7049 pazienti con malattie critiche, hanno osservato che la variabilità glicemica era un fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera.

Per i pazienti diabetici o con iperglicemia ricoverati in ospedale in situazione critica, il trattamento raccomandato è l'insulina in infusione endovenosa. Per il trattamento ospedaliero della fase post-acuta la maggior parte delle raccomandazioni e delle linee guida suggerisce nei pazienti diabetici di proseguire con un trattamento insulinico sottocutaneo<sup>(7-9)</sup>. Il timing di questo passaggio è un momento critico che occorre gestire con precisione e competenza. Problematica comune negli studi che hanno trattato soggetti critici con schemi di terapia insulinica in infusione venosa è stata la gestione del passaggio dalla terapia insulinica infusiva iniziale a quella successiva sottocutanea.

Si tratta di una fase terapeutica assai delicata sia per le condizioni cliniche del paziente sia per il contesto organizzativo in cui in genere si verifica. Quando il protocollo insulinico infusivo veniva interrotto in occasione del miglioramento clinico del soggetto e dell'inizio dell'alimentazione per os, nella maggior parte degli studi veniva osservato un rialzo dei



valori glicemici o vere e proprie iperglicemie. I pochi studi che hanno valutato l'andamento dei valori glicemici al momento dell'interruzione del trattamento insulinico ev hanno documentato, in assenza di un protocollo standardizzato, un inadeguato controllo dei valori glicemici. Ad esempio, nello studio di Goldberg del 2004<sup>(10)</sup> di presentazione dei risultati iniziali dello 'Yale insulin infusion protocol', al termine dell'infusione di insulina i valori glicemici salivano dal target di 100-139 mg/dL a livelli medi di  $178 \pm 57$  mg/dl nelle prime 12 ore e a valori medi di  $200 \pm 70$  mg/dL nelle 12 ore successive. Nella discussione del loro lavoro Goldberg e collaboratori riconoscono la necessità di studi volti a sviluppare protocolli per la transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea, disegnati per minimizzare questo effetto 'rebound'. In nessuna linea guida però la transizione dal trattamento ev a quello sc è riportata con una procedura codificata con precisione quanto a tempi e modalità. La letteratura al riguardo è povera di studi osservazionali e/o di intervento, quasi tutti peraltro effettuati in popolazioni di pazienti reduci da un intervento chirurgico e con alimentazione assai scarsa o addirittura assente<sup>(11,12,13)</sup>.

Il ricorso alla Nutrizione Artificiale (NE o NP) nel paziente diabetico ricoverato è frequente e lo sviluppo di un'iperglicemia in questi pazienti rappresenta una problematica importante, sia per l'elevata prevalenza dei casi sia per le possibili conseguenze in termine di complicanze e mortalità<sup>(16,17)</sup>. Oltre a porre particolare attenzione alle miscele nutrizionali in caso di iperglicemia la terapia di elezione anche in questi casi è quella insulinica. La prevalenza di iperglicemia nei pazienti che ricevono un supporto nutrizionale è elevata, più del 30% in quelli in nutrizione enterale e in più della metà in quelli in nutrizione parenterale<sup>(14,15)</sup>.

La transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea nei pazienti ospedalizzati con diabete o iperglicemia rappresenta un passaggio chiave nella cura del paziente, deve essere effettuata in condizioni di sicurezza e deve garantire valori di glicemia entro il range desiderato. Altrettanto importante è individuare le componenti che possono influenzare la transizione, quali le condizioni cliniche del paziente, le modalità per il calcolo appropriato delle dosi di insulina, il tipo di schema insulinico sottocute<sup>(18)</sup>. Ad esempio in diversi studi si raccomanda che la transizione da insulina in infusione a quella sottocutanea avvenga in condizioni di stabilità clinica del paziente, dopo almeno 24 ore di buon controllo glicemico (>50% delle glicemie a target).

La letteratura relativa ai predittori di una transizione più o meno ottimale da insulina ev a sc è assai scarsa e si riferisce nella gran parte dei casi a pazienti spesso non diabetici, reduci da un intervento chirurgico ed in precarie condizioni di alimentazione<sup>(19,20,21)</sup>. In

questi pazienti, oltre alla complessità dell'intervento chirurgico ed alla presenza di altre complicanze cliniche, un cattivo controllo glicemico durante l'infusione di insulina, una dose elevata di insulina ev necessaria per controllare la glicemia, una dose elevata di insulina sc e la storia di diabete in generale e, in particolare, di tipo 1, risultano predittori di cattivo controllo glicemico dopo la transizione sc. In una popolazione di pazienti diabetici con SCA le cause di un insuccesso nella transizione sono state due: un'elevata glicemia all'ingresso in ospedale ( $\geq 230$  mg/dl, all'ingresso) ed una spiccata variabilità dei valori glicemici prima della transizione (coefficiente di variazione della glicemia nelle ultime 24 ore di infusione di insulina ev  $\geq 13.4\%$ ). Tali variabili sono verosimilmente indicative da un lato della presenza di una spiccata iperglicemia da stress e dall'altra di un'insufficiente stabilizzazione del controllo glicemico da parte dell'infusione di insulina<sup>(22)</sup>.

In letteratura esistono pochi esempi di protocolli ed esperienze per il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea. Nella quasi totalità dei casi si tratta di studi che hanno valutato pazienti critici ricoverati in reparti di terapia intensiva. Nel 2004 Bode e coll.<sup>(23)</sup> hanno messo a punto un protocollo per la conversione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea che prevedeva per il calcolo della dose di insulina da somministrare sottocute l'utilizzo della quantità di insulina infusa nelle ultime 6 ore, rapportata alle 24 ore, e la sua riduzione del 20% al fine di limitare cautelativamente il rischio di eventi ipoglicemici. La dose totale di insulina giornaliera così calcolata veniva poi suddivisa in due quote: 50% a copertura del fabbisogno insulinico basale utilizzando un analogo dell'insulina a lunga durata in mono somministrazione (glargine) e 50% sotto forma di boli ai 3 pasti principali, con un analogo dell'insulina ad azione ultrarapida (lispro) suddividendo la dose in 20% per la colazione, 40% per il pasto e 40% per la cena. Gli autori suggerivano di effettuare il passaggio alla terapia insulinica sottocute in corrispondenza del primo pasto serale, praticando la somministrazione della prima dose di insulina glargine due ore prima dell'orario del pasto. In corrispondenza quindi della cena veniva interrotta l'infusione venosa di insulina e praticata la dose di insulina prandiale.

Furnary e Braithwaite<sup>(6)</sup> hanno utilizzato un protocollo di conversione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea nel quale il calcolo del fabbisogno insulinico era stimato su una sub frazione temporale di 6-8 ore e poi proiettata sulle 24 ore. La quota totale di insulina veniva inizialmente somministrata sotto forma di insulina glargine per l'80% del totale e successivamente, attraverso una revisione giornaliera della dose di insulina, portata ad una distribuzione finale di circa 50% di insulina basale e 50% di insulina ai pasti. Quali elementi fondamentali per una corretta transizione sono stati utilizzati un monito-

raggio intensivo della glicemia (preprandiale, postprandiale dopo 2 ore, bedtime e alle 3 di notte) e la revisione giornaliera della dose di insulina da somministrare. Gli autori inoltre affermano che il protocollo di conversione va aggiustato in base alla situazione clinica del soggetto. Ad esempio soggetti con insufficienza renale necessitano di un fabbisogno maggiore di insulina prandiale (70%) e minore di insulina basale (30%).

Nello studio di Schmeltz e coll.<sup>(24)</sup>, 75 soggetti ospedalizzati in terapia insulinica infusione sono stati randomizzati a ricevere il 40%, 60%, 80% del loro fabbisogno insulinico totale giornaliero calcolato in base al fabbisogno delle ultime 6 ore di infusione, sotto forma di insulina glargine al momento del passaggio al regime insulinico sottocutaneo. I risultati dello studio hanno mostrato una maggior percentuale di valori di glicemia capillare nel range dichiarato di 80-150 mg/dl nelle prime 24 ore dopo la transizione nel gruppo che ha utilizzato l'80% del fabbisogno giornaliero di insulina sotto forma di insulina glargine. In uno studio randomizzato del 2005 Bode e coll.<sup>(25)</sup> valutarono la sicurezza e l'efficacia in diabetici tipo 1 della transizione da una infusione insulinica continua con insulina lispro in CSII ad un regime insulinico sottocutaneo con insulina lispro e glargine. I risultati dello studio dimostrarono che l'insulina glargine somministrata per via sottocutanea come insulina basale, garantisce un controllo delle glicemie sovrapponibile al trattamento con CSII e che la dose raccomandata di insulina glargine da somministrare sottocute è uguale alla dose totale basale somministrata con CSII. Nel lavoro di Marelli e coll.<sup>(26)</sup> sono stati valutati i risultati del passaggio dalla terapia insulinica infusione a quella sottocutanea in una popolazione di persone con diabete e sindrome coronarica acuta. La dose insulinica giornaliera è stata calcolata in relazione alla quantità di insulina somministrata endovena nelle ultime 12 ore e rapportata alle 24 ore, dopo almeno 24 ore di stabilità dei valori glicemici. Le variazioni tra la dose calcolata e quella realmente somministrata poi alla dimissione sono state contenute in circa il 30%, con una bassa incidenza di ipoglicemie. In alcuni casi i protocolli di gestione del passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea sono alquanto complessi e quindi di non facile applicazione. Nel recente lavoro di Kreider e Lien<sup>(18)</sup> oltre a sottolineare l'importanza di considerare il passaggio dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea come un momento chiave nell'assistenza di un paziente diabetico ricoverato, viene discusso l'utilizzo di protocolli validati di tipo informatico, in grado di facilitare la gestione del protocollo. Sempre in questo articolo si pone particolare importanza al calcolo del fabbisogno insulinico di ogni singolo paziente. Alcuni autori suggeriscono di utilizzare il 100% della dose infusiva<sup>(22)</sup>, altri un calcolo basato su una quantità di insulina per kg di peso corporeo<sup>(27)</sup>, altri ancora l'utilizzo dell'80%

del totale di insulina utilizzata per un paziente diabetico e il 60% per i pazienti con iperglicemia da stress<sup>(28)</sup>. Nonostante una chiara mancanza di consenso molti autori hanno suggerito che utilizzare la quota dell'80% del totale dell'insulina utilizzata nelle precedenti 24 ore è un calcolo effettivo per ottenere un adeguato controllo delle glicemie senza il pericolo di ipoglicemia<sup>(7-9,29,30)</sup>.

## Bibliografia

1. Farrokhi F, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 813-24.
2. Lombardo F, Maggini M, Gruden G, Bruno G. Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010. *PLoS One* 2013; 8: e 63675.
3. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO" Cineca - Dipartimento SISS - Sanità.
4. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009; 4: E7-14.
5. Marelli G, Mariani G, Piatti PM, Mafrici A, Avanzini F, Giudici V, Milani V, Riva E, Roncaglioni MC, Franzosi MG, a nome del Gruppo Lombardo GLICINE. Iperglicemia e diabete in pazienti con sindrome coronarica acuta: prevalenza, trattamento e incidenza delle complicanze cardiovascolari. *Atti del XVIII Congresso Nazionale AMD* pag. 348-350.
6. 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.
7. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl. 2): 71-80.
8. Furnary AP, Braithwaite SS: Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *American Journal of Cardiology* 2006; 557-64.
9. Schmeltz LR, DeSantis A, Schmidt K, et al. : Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocrine Practice* 2006; 12: 641-50.
10. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7.
11. DeSantis A, Schmeltz LR, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Wells A, Brandt S, Peterson S, Molitch ME. Inpatient management of hyperglycemia: The Northwestern experience. *Endocr Pract* 2006; 12: 491-500.
12. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, Peterson S, Molitch ME. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* 2006; 12: 641-650.
13. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 557-564.
14. Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic events in non-intensive care unit patients receiving parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24 626-634. [PubMed: 19564627].

15. Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, et al. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 47: 383-393. [PubMed: 17950479].
16. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2367-2371. [PubMed: 16186264].
17. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2010; 33: 739-741. [PubMed: 20040658].
18. Kreider KE1, Lien LF. Transitioning safely from intravenous to subcutaneous insulin. *Curr Diab Rep*. 2015 May; 15 (5): 23. doi: 10.1007/s11892-015-0595.
19. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol*. 2006; 98 (4): 557-64.
20. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. *J Hosp Med* 2009; 4: 28-34.
21. Weant KA, Ladha A. Conversion from continuous insulin infusions to subcutaneous insulin in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 629-634.
22. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1445-50.
23. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to s.c. insulin therapy. *Endocr Pract* 2004; 10 (suppl 2): 71-80.
24. Schmeltz LR, DeSantis A, Schmidt K, et al.: Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocrine Practice* 2006; 12: 641-50.
25. Bode BW, Steed D, Schleusener DS, Strange P: Switch to multiple daily injections with insulin glargine and insulin lispro from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin lispro: a randomized open-label study using a continuous glucose monitoring system. *Endocrine practice* 2005; 11: 157-64.
26. Marelli G, Avanzini F, Donzelli W, Bellato L Sorbara L, Palazzo E, Colombo E. Transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea: esperienza pilota in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta. *G It Diabetol Metab* 2007; 27: 212-9.
27. Silinskie KM, Kirshner R, Hite MS. Converting continuous insulin infusion to subcutaneous insulin glargine after cardiac surgery using percentage-based versus weight-based dosing: a pilot trial. *Ann Pharmacother*. 2013; 47 (1): 20-8.
28. Pichardo-Lowden A, Gabbay RA. Management of hyperglycemia during the perioperative period. *Curr Diabetes Rep*. 2012; 12 (1): 108-18.
29. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*. 2009; 15 (4): 353-69.
30. Dungan K, Hall C, Schuster D, et al. Comparison of 3 algorithms for basal insulin in transitioning from intravenous to subcutaneous insulin in stable patients after cardiothoracic surgery. *Endocr Pract*. 2011; 17 (5): 753-8.



**R:** Nei pazienti già in trattamento con microinfusore può essere utile proseguire la CSII durante il ricovero, valutando le condizioni cliniche (in particolare il livello di autonomia) del paziente, l'esperienza dimostrata del paziente nel saper gestire il dispositivo, l'esperienza dello staff medico, infermieristico e dietistico, la possibilità di consulenza da parte di uno specialista esperto nella gestione del microinfusore, la disponibilità di materiale d'uso e di assistenza tecnica per il modello specifico di infusore.

**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

**R:** In caso di ricovero per problematiche relative al dispositivo è necessario rimuoverlo e passare a terapia insulinica sc o ev

**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

**R:** Non esistono al momento attuale studi che confermino l'utilità del CGM nel paziente ospedalizzato nel migliorare gli outcome complessivi, anche se il CGM è in grado di evidenziare più del controllo glicemico capillare (POC) eventuali episodi di ipoglicemia

**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

**R:** In caso di ricovero in una struttura non dotata di un team multi professionale esperto di tecnologia è preferibile impostare in ogni caso la terapia insulinica multi iniettiva tradizionale

**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

L'infusione sottocutanea continua di insulina attraverso microinfusore (CSII) è una modalità di terapia del diabete mellito in crescente diffusione negli ultimi anni. Negli USA la utilizza circa il 35% dei pazienti di tipo 1, nei paesi Europei tale percentuale va dal 5 al 22% a seconda delle modalità di rimborso<sup>(1)</sup>. In Italia attualmente oltre 10.000 pazienti sono in trattamento con la CSII<sup>(2)</sup>. La terapia con microinfusore si è dimostrata efficace nel ridurre l'emoglobina glicata, il numero e la gravità degli episodi di ipoglicemia e la variabilità glicemica<sup>(3-5)</sup>, e nel migliorare la qualità di vita, sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2<sup>(6,7)</sup>. L'ospedalizzazione di pazienti in CSII può verificarsi sia per complicanze acute del

diabete (ipoglicemia, cheto acidosi, scompenso iperosmolare), che per patologie concomitanti; è un'evenienza che comporta varie problematiche, innanzi tutto perché questa terapia è poco conosciuta nei reparti ospedalieri italiani, dato il numero ancora limitato di pazienti e il loro profilo clinico generale (giovani e di tipo 1 prevalentemente), ma è più frequente negli USA e nei paesi con una maggiore diffusione dei microinfusori, nei quali vari ospedali hanno da tempo realizzato dei protocolli ad hoc. Un'altra fonte di difficoltà è rappresentata dalla varietà degli strumenti in rapida e continua evoluzione. È prevedibile che i ricoveri di questi pazienti saranno sempre più frequenti, sia per la crescente diffusione delle tecnologie nella cura del diabete, sia per l'invecchiamento della popolazione dei pazienti attualmente in CSII. All'atto del ricovero la prima decisione è se continuare o sospendere l'uso del microinfusore: il personale ospedaliero infatti raramente ha familiarità con la gestione di questi dispositivi, ma i pazienti hanno solitamente un'elevata autonomia e, se non presentano condizioni critiche, richiedono essi stessi di mantenere in funzione il loro strumento anche durante la degenza<sup>(8)</sup>. Tale richiesta è sostenuta soprattutto da motivi di sicurezza percepita; d'altra parte, il paziente che usa con disinvoltura a domicilio il microinfusore può non essere a conoscenza dei problemi gestionali che si presentano durante il ricovero, in occasione ad esempio di digiuno diagnostico o terapeutico, di modifica degli orari e della composizione dei pasti, o di procedure correlate a indagini come la RMN. Mazie et al. riportano una serie di casi clinici con problematiche e complicanze intercorrenti in corso di ricovero ospedaliero, e risolti con l'organizzazione di programmi interni di educazione degli staff di cura, soprattutto infermieristici, e con l'intervento diretto di figure professionali esperte ("diabetes educators")<sup>(9)</sup>. Sono riportati in letteratura vari protocolli proposti da singoli istituti (8), peraltro con esperienze numericamente poco consistenti<sup>(10)</sup> in genere, nei pazienti che proseguono la CSII durante il ricovero si verificano meno episodi di ipoglicemia e pertanto i vari autori auspicano di mantenerla il più possibile: è comunque indispensabile utilizzare dei protocolli standardizzati nei vari reparti e formare gli staff<sup>(11,12)</sup>. Cook, in uno studio retrospettivo condotto su una casistica di 253 pazienti in CSII ricoverati per varie cause in 6 anni, ha documentato che i pazienti che continuavano la terapia nel ricovero avevano meno episodi di iperglicemia e ipoglicemia rispetto a coloro che la sospendevano<sup>(13)</sup>. In un altro studio che ha suddiviso i pazienti in CSII all'atto del ricovero in base alle loro conoscenze e alla necessità di avere un re training educativo o meno, i valori glicemici medi erano migliori nei pazienti che continuavano la CSII rispetto a quelli ai quali veniva sospesa, e gli outcome complessivi di quelli che necessitavano di un re training educazionali non erano comunque inferiori a quelli che erano considerati esperti<sup>(14)</sup>.



L'ADA e l'AACE, così come gli Standard Italiani AMD SID consigliano pertanto di proseguire la CSII durante il ricovero, ma tale scelta deve essere valutata considerando:

- le condizioni cliniche (in particolare il livello di autonomia) del paziente;
- l'esperienza dimostrata del paziente nel saper gestire il dispositivo;
- l'esperienza dello staff medico, infermieristico e dietistico;
- la possibilità di consulenza da parte di uno specialista esperto nella gestione del microinfusore;
- la disponibilità di materiale d'uso e di assistenza tecnica per il modello specifico di infusore<sup>(15-17)</sup>.

È inoltre indispensabile che il paziente condivida responsabilmente con il personale curante la gestione del microinfusore (velocità di infusione basale, eventuali sospensioni, boli somministrati). In caso di ricovero ospedaliero per complicazioni metaboliche acute (cheto acidosi, scompenso iperosmolare, ipoglicemia), che possono anche derivare da malfunzionamento del dispositivo, o per infezione del sito di inserzione, è preferibile rimuovere il microinfusore, procedendo al riequilibrio metabolico con gli abituali protocolli insulinici s.c. o e.v.

Nei pazienti gravi e/o in condizioni critiche, o se vi è rischio di deterioramento dello stato di coscienza, è in ogni caso necessario sospendere la CSII e passare alla terapia e.v. o multi iniettiva: in quest'ultimo caso, somministrando prudentemente l'80% della dose d'insulina basale somministrata con la pompa sottoforma di analoghi a lunga durata d'azione (glargine, detemir) e mantenendo gli usuali boli prandiali, che devono essere modulati in base alla glicemia preprandiale e alla regolarità dell'assunzione dei pasti secondo gli abituali protocolli di correzione<sup>(18)</sup>. Prima della dimissione in tutti i pazienti in CSII è opportuna un'attenta rivalutazione della indicazione all'uso dello strumento, della motivazione del paziente e dei possibili cambiamenti, temporanei o permanenti (ad es. esiti di fratture o di ictus cerebrale), delle sue abilità di autogestione. Se esistono numerosi lavori sulla prosecuzione o meno della CSII durante il ricovero in pazienti che già la utilizzano, non ce ne sono sulla possibilità di utilizzarla "ex novo" come strumento terapeutico in pazienti diabetici ricoverati.

Alcuni autori<sup>(19)</sup> ne hanno proposto l'utilizzo nel paziente critico: in questo tipo di situazioni infatti il raggiungimento di targets glicemici stringenti, "near normal" (80-110 mg/dl), si accompagna ad una prognosi globale migliore<sup>(20, 21)</sup> ma l'ostacolo per questi obiettivi è rappresentato dal maggior numero degli episodi di ipoglicemia, con aumento del rischio cardiovascolare e della mortalità, per cui gli attuali livelli glicemici proposti sono prudenti.

temente compresi fra 140 e 180 mg/dl<sup>(22,23)</sup>. Il microinfusore, almeno in teoria, è in grado di ridurre questo rischio<sup>(3)</sup>, e potrebbe essere preso in considerazione per il raggiungimento dei suddetti targets “near normal”; l'utilizzo nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) presuppone però la presenza di staff esperto e dedicato, con un possibile ulteriore aumento dei costi dell'ospedalizzazione. Un altro possibile ambito di utilizzo della CSII in Ospedale è rappresentato dalla gestione del perioperatorio e del parto, onde stabilizzare in queste circostanze la variabilità glicemica, ridurre il rischio anestesiológico e infettivológico<sup>(24, 25)</sup>. Un protocollo gestionale perioperatorio è stato proposto dal gruppo AMD SID del Lazio sulla CSII<sup>(14)</sup>. La terapia con CSII durante il travaglio e dopo il parto appare sicura ed efficace: recentemente è stato proposto un protocollo che consente di mantenere la glicemia materna in un range quasi normale nell'80-85% dei casi<sup>(26)</sup>.

Al momento attuale mancano studi sull'utilizzo dei microinfusori in corso di Nutrizione Artificiale (NA), a parte alcuni case reports, ma i presupposti teorici renderebbero la CSII preferibile rispetto alla terapia convenzionale. Il fabbisogno insulinico totale con microinfusore è erogato con diverse modalità a seconda della tipologia di erogazione della NE analogamente a quanto descritto nel capitolo relativo alla NE e terapia insulinica (Cap. 6). La possibilità di sospendere o rallentare temporaneamente l'erogazione basale in caso ad es. di digiuni diagnostici o di vomito consente di prevenire possibili episodi di ipoglicemia, o al contrario l'aumento della basale può adattarsi a schemi di erogazione ciclica e facilitare il controllo di iperglicemia da stress intercorrente (p.e. infezioni) senza necessariamente ricorrere a boli di correzione, che possono provocare ipoglicemia di rimbalzo. Anche i boli erogati con modalità onda quadra o onda doppia, prolungati nel tempo, possono essere utili in caso di Nutrizione Enterale erogata con modalità intermittente.

Stesse considerazioni possono essere fatte per la Nutrizione Parenterale: eventuali variazioni di velocità di infusione possono essere compensate da concomitanti variazioni della infusione insulinica basale fatta col microinfusore. In caso di Nutrizione Parenterale per via Periferica somministrata per un arco temporale di 6-12 ore il fabbisogno “nutrizionale” può essere erogato con velocità basale aumentata. Nel paziente ospedalizzato l'iperglicemia, la cui prevalenza arriva all'80% in UTI e al 38%-46% negli altri reparti, è associata a maggior mortalità, rischio di complicanze infettive e cardiovascolari e durata del ricovero, indipendentemente dalla presenza di diabete noto (iperglicemia da stress)<sup>(28, 29)</sup>; anche l'ipoglicemia si associa a maggior mortalità, morbilità, e aumento della durata della degenza e dei costi<sup>(30,31)</sup>; infine, l'elevata variabilità glicemica è più rischiosa dell'iperglicemia stabile<sup>(32)</sup>. A differenza di altre variabili biologiche, come la frequenza cardiaca, la pressione

arteriosa, la saturazione di ossigeno, il glucosio ematico non viene abitualmente misurato in continuo nella pratica ospedaliera. Il suo monitoraggio viene effettuato con il controllo della glicemia capillare (Point of Care, POC testing). Tale pratica, se pur validata da una mole di dati e raccomandata da tutte le società scientifiche<sup>(17,33)</sup> è condizionata in primo luogo dalle caratteristiche tecniche dei dispositivi in relazione agli standard ISO 15197/2013<sup>(34)</sup>. Il controllo della glicemia capillare presenta degli evidenti limiti dovuti al numero limitato di rilevazioni: da 4 a 12 nelle 24 ore, a seconda delle condizioni cliniche (infusione insulinica e.v., Nutrizione Artificiale, ecc.) e della tipologia e delle risorse dei reparti (UTI, chirurgia, medicina, fino a lungo degenza). Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), attraverso sensore sottocutaneo, fornisce frequenti (ogni 5') misurazioni della sua concentrazione nel liquido interstiziale, consente di predire l'andamento della sua concentrazione in termini di direzione (iperglicemia o ipoglicemia con relativi avvisi sonori/vibrazione) e di valutare la frequenza-durata-ampiezza delle oscillazioni glicemiche. Il CGM ha dei vantaggi rispetto al controllo POC del glucosio nel monitorare l'iperglicemia ma soprattutto nell'evidenziare e ridurre l'incidenza dell'ipoglicemia: numerosi studi hanno dimostrato che il CGM è in grado di ridurre l'HbA1c e gli episodi di ipoglicemia sia in associazione alle terapie convenzionali che con il microinfusore<sup>(35)</sup>: questi risultati sono stati ben documentati su pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2, adulti e in età pediatrica studiati in setting ambulatoriali.

I migliori risultati del CGM si riscontrano quando questo è utilizzato assieme al microinfusore: attualmente alcuni dispositivi sono costituiti da un sistema integrato sensore/microinfusore, che consente la sospensione automatica dell'erogazione insulinica quando viene registrata un'ipoglicemia (LowGlucoseSuspension LGS) o quando viene predetta un'ipoglicemia (Sospensione predittiva)<sup>(36)</sup>. La maggior parte degli utilizzatori di microinfusore si avvale dei sensori per il glucosio, in maniera continua o intermittente; in Italia il servizio sanitario nazionale, pur con modalità diverse da regione a regione, rimborsa questi dispositivi.

Una recente Consensus di esperti sull'utilizzazione del CGM in ospedale, ha concluso che tale tecnica può evidenziare episodi di iperglicemia e di ipoglicemia non documentabili con il controllo della glicemia capillare<sup>(37)</sup> sia in pazienti diabetici di tipo 1 e 2 insulinizzati anche se la glicemia media non è significativamente diversa<sup>(38)</sup>. Uno studio di Gomez condotto su pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati ha evidenziato come il CGM documenti ipoglicemie notturne e non avvertite<sup>(39)</sup>. L'accuratezza del dato fornito dagli attuali sensori è sufficiente per rilevare l'ipoglicemia e correggere la terapia, ma è inferiore a quella dei

glucometri, che ne danno una rilevazione diretta; è fortemente correlata ai livelli di glucosio circolante<sup>(40)</sup> e alla loro velocità di variazione<sup>(41)</sup>, ed è ancora limitata nel range ipoglicemico. Il principale limite del CGM è rappresentato dal fatto che il dato misurato si riferisce ad un compartimento corporeo - fluidi interstiziali del sottocutaneo - che è in equilibrio dinamico con il compartimento intravasale (plasma), ma che ha comunque una sua diversità anatomofunzionale: ogni fattore che interferisce con la diffusione del glucosio (pH, temperatura, edema, velocità di utilizzazione periferica dei substrati, ecc.) può interferire con la tempistica della rilevazione. Ai suddetti fattori che la modificano, nel paziente ospedalizzato in condizioni cliniche instabili, si possono aggiungere ipossia tissutale, riduzione dell'ematocrito, endo ed esotossine, farmaci, che possono significativamente interferire con la velocità di diffusione del glucosio ritardando o accelerando significativamente la registrazione del dato<sup>(42)</sup>. Il miglioramento degli algoritmi di traduzione del segnale elettrico grezzo ha permesso nei sensori di più recente introduzione di migliorare la correlazione con la glicemia. Gli studi sui pazienti ospedalizzati sono limitati dal fatto che sono stati condotti su piccoli numeri di soggetti, di diversa età e durata di follow up, e con differenti modelli di CGM<sup>(43,44)</sup>. In alcuni trials i sensori si sono dimostrati efficaci nel migliorare l'evidenziazione di ipo- e iperglicemia nei confronti del POC testing e in altri studi l'utilizzo del CGM si è dimostrato in grado di ridurre anche l'incidenza dell'ipoglicemia in situazioni di acuzie<sup>(45,46)</sup>. In uno studio prospettico in doppio cieco di confronto di CGM vs. POC testing condotto su 40 pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati in reparti di medicina trattati con regime basal/bolus, il CGM non ha migliorato il controllo glicemico complessivo ma ha evidenziato un numero maggiore di episodi di ipoglicemia asintomatici rispetto al POC testing<sup>(38,39)</sup>. Il trial multicentrico REGIMEN, condotto in UTI, ha dimostrato che il CGM non migliora il controllo e la variabilità glicemica, nè riduce il numero degli eventi ipoglicemici, anche se consente di verificare l'efficacia dei protocolli di gestione insulinica e fornisce la possibilità di avvicinarsi a targets glicemici stringenti<sup>(47)</sup>. Il sito di inserzione del sensore non sembra influenzare i dati registrati<sup>(48)</sup>. I potenziali vantaggi sono pertanto rilevanti nel paziente ricoverato, ma sono necessari ulteriori studi, tanto che le maggiori società scientifiche attualmente raccomandano di evitare l'uso routinario del CGM nella maggior parte delle situazioni di ricovero ospedaliero<sup>(29,33,49,50)</sup>; tale atteggiamento prudente è anche giustificato dal fatto che gli attuali targets glicemici per il paziente ospedalizzato sono meno stringenti rispetto a quelli "near normal" proposti alcuni anni addietro, con l'obiettivo di ridurre il rischio di ipoglicemia e rendono meno urgente l'uso del CGM. Un recente studio pilota condotto su 40 soggetti diabetici di tipo 2 ricoverati in reparti di medicina ha voluto

verificare la sicurezza e l'efficacia di un sistema ad ansa chiusa (pancreas artificiale) in confronto alla gestione tradizionale per il controllo della glicemia. Questo dispositivo, costituito da un sensore, un microinfusore e un algoritmo di controllo, ha consentito di mantenere i pazienti nel range di normalità glicemica prestabilita per il 59,8% del tempo, a fronte del 38,1% nel gruppo di controllo ( $p=0,0004$ ), con riduzione significativa del tempo passato in iperglicemia ( $>180$  mg/dL) e della variabilità glicemica. Non sono state osservate differenze significative circa gli episodi di ipoglicemia: non si sono verificati casi di ipoglicemia severa né di iperglicemia con chetosi in alcun paziente, né eventi avversi causati dalla procedura. Questo studio ha numerosi limiti (durata, procedure seguite nel gruppo di controllo, verifica di outcome ospedalieri anche a breve termine) ma apre scenari stimolanti per una problematica di vita reale ancora lontana dagli obiettivi della best practice<sup>(51)</sup>.

In conclusione, vista la diffusione crescente dell'uso della tecnologia fra i pazienti diabetici, e vista la loro alta morbilità per tutte le cause rispetto alla popolazione generale, è auspicabile, come proposto dal gruppo laziale AMD SID nel 2011, la formazione di personale ospedaliero esperto nella gestione delle tecnologie per il diabete, e in particolare una "CSII unit" almeno nei più grandi ospedali<sup>(19)</sup>. Questa deve prevedere un team multi professionale costituito dal medico diabetologo, dal dietista/nutrizionista, dall'infermiere e dall'educatore ("trainer"), spesso consulente tecnico delle industrie manifatturiere. Il compito del team dovrebbe essere quello di valutare le abilità e le condizioni cliniche del paziente e di assisterlo in maniera diretta e indiretta durante il ricovero e alla dimissione.

In quest'ambito:

1. la "consulenza infermieristica" a letto del malato con precisi scopi educazionali può costituire una prestazione riconosciuta con un suo valore economico (risparmio dell'intervento diretto del medico);
2. il dietista/nutrizionista utilizza l'occasione del ricovero per implementare l'educazione alimentare "sul campo" attraverso, ad esempio, la tecnica pedagogica del "pasto assistito"<sup>(17)</sup>.

Laddove non fossero disponibili tali professionalità il paziente dovrebbe, per motivi di sicurezza, essere trattato con terapia insulinica multi iniettiva tradizionale: un riferimento operativo può essere rappresentato dal Piano Regionale del Lazio per la Malattia Diabetica<sup>(52)</sup>, che suddivide le Strutture Diabetologiche in tre livelli a seconda delle risorse e delle competenze disponibili, e le inserisce in una rete assistenziale regionale che prevede altri agenti terapeutici territoriali e ospedalieri: i pazienti, suddivisi in profili di cura di diversa intensità sono gestiti con un flusso verticale nelle strutture di vario livello: quelle

di III livello sono dotate di un team multi professionale in grado di erogare assistenza ai pazienti trattati con dispositivi tecnologici , oltre che alle donne in gravidanza, ai pazienti con piede diabetico e ai pazienti ricoverati. La “CSII unit” si evolverà pertanto in una “Techno unit” alla luce dell’importante sviluppo e diversificazione di questo settore della terapia del diabete.

## Bibliografia

1. Renard E, Insulin pump use in Europe Diabetes Technology Therapeutics, 2010 12 Suppl 1: S29-32.
2. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: Third National survey. Diabetes Technology Therapeutics. 2015; 17: 96-104.
3. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2008; 51: 941-51.
4. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O’Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20.
5. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. CSII versus MDI in type 1 diabetes: a meta-analysis. Acta Diabetol 2010; 47: 77-81.
6. Nicolucci A., Maione A., Franciosi M., Amoretti R., Busetto E., Capani F., Bruttomesso D., Di Bartolo P., Girelli A., Leonetti F., Morviducci L., Ponzi P. and Vitacolonna E.. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. Diabet Med. 2008 Feb; 25 (2): 213-20.
7. Reznick Y, Cohen O, Aronson R Conget I, Runzis S, Castaneda J et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise):a randomised open label controlled trial. Lancet 2014; 384: 1265-1272.
8. Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting - Proposed guidelines and outcome measures. Diabetes Educ 2005; 31: 849-857.
9. Mazie F, Dalton PD, Laurie Klipfel L, Carmichael K, Safety Issues: Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps in Hospitalized Patients Hospital Pharmacy Volume 41, Number 10, pp 956-969 2006.
10. Leonhardi BJ, Boyle ME, Beer KA, Seifert KM, Bailey M, Miller-Cage V, Castro JC, Bourgeois PB, Cook CB: Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital: a review of one institution’s experience. J Diabetes Sci Technol 2008; 2: 948-954.
11. Bailon RM, Partlow BJ, Miller-Cage V, Boyle ME, Castro JC, Bourgeois PB, Cook CB: Continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy can be safely used in the hospital in select patients. Endocr Pract 2009; 15: 24-29.
12. Noschese ML, DiNardo MM, Donihi AC, Gibson JM, Koerbel GL, Saul M, Stefanovic-Racic M, Korytkowski MT: Patient outcomes after implementation of a protocol for inpatient insulin pump therapy. Endocr Pract 2009; 15: 415-424.

13. Cook CB, Beer KA, Seifert KM, Boyle ME, Mackey PA, Castro JC. Transitioning insulin pump therapy from the outpatient to the inpatient setting: a review of 6 years' experience with 253 cases. *J Diabetes Sci Technol*. 2012; 6 (5): 995-1002.
14. Kannan S, Satra A, Calogeras E, Lock P, Lansang MC. Insulin pump patient characteristics and glucose control in the hospitalized setting. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8 (3): 473-478.
15. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists consensus panel on insulin pump management. *Endocr Pract*. 2010; 16 (5): 746-762.
16. American Diabetes Association (ADA) Standard of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017, 40, S1.
17. Standard Italia per la cura del Diabete Mellito 2016 AMD SID 2016. [www.standarditaliani.it](http://www.standarditaliani.it).
18. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-2911.
19. Morviducci L, Di Flaviani A, Lauria A, Pitocco D; Pozzilli P, Suraci C, Frontoni S. for the CSII Study Group of Lazio Region, Italy. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in Inpatient Setting: Unmet Needs and the Proposal of a CSII Unit *Diabetes Technology & Therapeutics* Volume 13, Number 10, 2011, 10171-1074.
20. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F et al Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345 (19): 1359-67.
21. Van den Berghe G., Wilmer A., Greet Hermans G. et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU *N Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
22. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297.
23. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ, Sakkijha MH: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controller trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-3197.
24. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2016 Aug; 16 (8): 76.
25. Garrison EA, Jagasia S. Inpatient management of women with gestational and pregestational diabetes in pregnancy *Curr Diab Rep*. 2014 Feb; 14 (2): 457.
26. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E, Trifoglio O, Abbruzzese S, Bongiovanni M, Agrusta M, Napoli A. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study; Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabet Med*. 2016 Sep; 33 (9): 1253-9.
27. Lepercq J, Abbou H, Agostini C, Toubas F, Francoual C, Velho G, Dubois-Laforgue D, Timsit A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *J Diabetes Metab*. 2008 Feb; 34 (1).
28. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (3): 978-982.
29. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic

- control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2013; 257 (1): 8-14.
30. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (3): 217-224.
  31. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012; 367 (12): 1108-1118.
  32. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2013; 36 (12): 4091-4097.
  33. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (1): 16-38.
  34. Food and Drug Administration Staff . Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use. Guidance for Industry and Document. October 11, 2016.
  35. Vigersky RA: The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 320-330.
  36. Weiss R, Garg SK, Bode BW, Bailey TS, Ahmann AJ, Schultz KA, Welsh JB, Shin JJ: Hypoglycemia reduction and changes in hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 542-547.
  37. Wallia A, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, Klonoff DC, Rubin DJ, Hill Golden S, Cook CB, Thompson B and the DTS Continuous Glucose Monitoring in the Hospital Panel. Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017, Vol. 11 (5) 1036-1044.
  38. Gómez AM, Umpierrez GE, Muñoz OM, et al. Continuous glucose monitoring versus capillary point-of-care testing for inpatient glycemic control in type 2 diabetes patients hospitalized in the general ward and treated with a basal bolus insulin regimen. *J Diabetes Sci Technol.* 2015; 10 (2): 325-329.
  39. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Stranks SN. Brief report: Comparison of continuous glucose monitoring and finger-prick blood glucose levels in hospitalized patients administered basal-bolus insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15 (3): 241-245.
  40. Rodbard D: Characterizing accuracy and precision of glucose sensors and meters. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 980-985.
  41. Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, Zschornack E, Freckmann G: Rate-of-change dependence of the performance of two CGM systems during induced glucose swings. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 801-807.
  42. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities *Diabetes Technology & Therapeutics* (18), S2, 2016, 3-12.
  43. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 81 (1): 79-87.
  44. Golick DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008; 51 (2): 233-240.



45. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C. Impact of shock requiring no-repinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (8): 1383-1389.
46. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2010; 33 (3): 467-472.
47. De Block Christophe E.M., Gios Jens, Verheyen Nina, Manuel-y-Keenoy Begoña, Rogiers Peter, Jorens Philippe G., Scuffi Cosimo, and Van Gaal Luc F. Randomized Evaluation of Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (REGIMEN Trial). *Diabetes Technology & Therapeutics.* November 2015, 17 (12): 889-898.
48. Song IK, Lee JH, Kang JE, Park YH, Kim HS, Kim JT Continuous glucose monitoring system in the operating room and intensive care unit: any difference according to measurement sites? *J Clin Monit Comput.* 2015 Nov 11, 657-59.
49. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 930-936.
50. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32 (6): 1119-1131.
51. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial Hood Thabit H, Sara Hartnell S, Allen JM, Lake A, a E Wilinska ME, Ruan Y, Evans ML, Coll AP, Hovorka R. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 30, 280-7.
52. Decreto Regionale del Commissario ad acta N. U00581 B.U.R.L. 14/12/2015. International Standard ISO 15197: 2013. In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood-glucose monitoring systems for selftesting in managing diabetes mellitus. Ginevra 2013.



## Appendice 1.

### PROBLEMATICHE FARMACEUTICHE (Raccomandazioni 2010)

Con il contributo di: **Dino Miceli Sopo** Direttore UOC di Farmacia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Al medico che prescrive sacche di nutrizione parenterale totale, oggi vengono sostanzialmente offerte due possibilità terapeutiche:

1. Utilizzo di sacche già precostituite prodotte dall'industria farmaceutica;
2. Prescrizione di sacche personalizzate da allestire presso la farmacia Ospedaliera.

Le sacche precostituite prodotte dall'industria farmaceutica hanno la caratteristica principale di essere a due scomparti (sol. amminoacidi/sol. glucosio) o a tre scomparti comunemente dette all-in one (sol. glucosio/ sol. amminoacidi/sol. lipidi), separati da un setto divisorio che va rotto al momento dell'utilizzo. Alcune linee di formulazioni non contengono elettroliti. Hanno il vantaggio di essere già pronte all'uso, con buona durata e stabilità e disponibili in commercio in diverse formulazioni con un diverso apporto calorico. Comunemente presentano una validità di 24 mesi a temperatura ambiente (25°C). Le sacche precostituite in Italia, sono oggi prodotte da tre ditte farmaceutiche: Fresenius Kabj, Baxter, B Braun. Ognuna di queste produce linee di sacche con copertura media del necessario apporto calorico. Nella scheda tecnica vengono riportati i valori massimi di compatibilità documentata per oligoelementi e vitamine. La quantità di elettroliti eventualmente reintegrata viene valutata in base alle relative schede tecniche ove è indicato la concentrazione massima in sacca che ne assicura la stabilità. Le schede tecniche non riportano dati relativi all'aggiunta di farmaci o di insulina. È possibile aggiungere, come riportato in scheda tecnica, solo medicinali o soluzioni nutrizionali per i quali è stato documentata la compatibilità, che è disponibile, su richiesta per i differenti additivi e il tempo di conservazione delle miscele così ottenute. Le aggiunte devono essere eseguite in modo asettico. Dopo l'infusione eventuali residui non utilizzati devono essere scartati<sup>(1)</sup>. Qualsiasi sostanza deve essere aggiunta in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare. Inoltre per quanto riguarda la scelta di insulina, solo l'insulina regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale; le altre insuline tipo NPH, ultralenta, lenta, lispro, aspart e glargine non sono compatibili<sup>(2)</sup>. Le sacche personalizzate rientrano nell'attività di esclusiva pertinenza della farmacia secondo quanto dettato dalla Farmacopea Ufficiale Italiana XI ed., che assimila la miscelazione, diluizione e

ripartizione eseguita per ciascuna persona, su prescrizione medica, ad un preparato magistrale<sup>(3)</sup>. Le operazioni di miscelazione possono essere eseguite in maniera manuale, o con l'ausilio di un apparecchio di riempimento con il sicuro vantaggio in termini di precisione e rapidità. In entrambi i casi si procede all'allestimento, in ambiente idoneo a contaminazione controllata, sotto cappa a flusso laminare orizzontale. Le sacche allestite in farmacia consentono una maggiore personalizzazione e quindi una maggiore aderenza dei substrati somministrati alle necessità terapeutiche. Rispetto alla sacche dell'industria hanno una minore stabilità, comunque adeguate alle normali esigenze di una struttura di cura<sup>(1)</sup>. L'aggiunta successiva di farmaci o di insulina alle sacche allestite in farmacia secondo le linee guida, richiede la supervisione del farmacista e comunque la presenza di queste sostanze modifica la stabilità e durata della sacca<sup>(4)</sup>. In letteratura esistono diversi studi di farmaci somministrati in miscele per nutrizione parenterale; appare difficile però riuscire a prevedere la stabilità o le interazioni di queste molecole in miscele complesse come queste, potendo arrivare a contenere anche cinquanta componenti<sup>(5-7)</sup>. In letteratura è raccomandata estrema cautela sia per l'aggiunta dei farmaci che per l'insulina<sup>(8)</sup>. L'insulina, infatti, avrebbe tendenza ad aderire alle pareti delle sacche e del set d'infusione, determinando così un apporto non corretto<sup>(9,11-16)</sup>. È quindi consigliabile non aggiungere insulina e farmaci alle sacche di nutrizione, ma somministrarli a parte in modo da evitare interazioni ed avere certezza del dosaggio.

## Bibliografia

1. Appunti di Farmacia Clinica - La nutrizione artificiale M. Lattarulo.
2. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Peterson C, Sacks G, Seres D, Guenter P: Safe Practice for Parenteral Nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28 (6): S39-S70.
3. Gazzetta Ufficiale n 115 del 18/05/2002, decreto 2 maggio 2002 F.U.I. XI ed.
4. Standard Tecnici SIFO 2007, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2007.
5. Linee Guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002 "Aspetti farmaceutici della Nutrizione Artificiale. Aspetti farmaceutici della Nutrizione Parenterale". *RINPE* 2002; 20 (Suppl 5): S44-57.
6. ASHP American Society of Health-System Pharmacists 2002; 57: 1150-69.
7. Sajjoughian M: Pharmacy and Parenteral Nutrition. *US Pharmacist* 28:01 Posted: 1/15/03.
8. The Hitchhiker's Guide to Parenteral Nutrition Management.
9. Mattox TW. Parenteral nutrition. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. P2247- 67.
10. Burnham TH, editor. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2001.
11. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 13<sup>th</sup> ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005.

12. Catania PN, editor. King guide to parenteral admixtures. Napa: King Guide Publications; 2001.
13. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998; 102: 1401-6.
14. Marquard SP, Dunham B, Hobbs A, Caro J. Availability of insulin from total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 262-4.
15. Skipper A. Principles of parenteral nutrition. In: Matarese LE, Gottschlich MM, editors. *Contemporary nutrition support practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. P227-42.
16. Fuhrman MP. Management of complications of parenteral nutrition. In: Matarese LE, Gottschlich MM, editors. *Contemporary nutrition support practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. P243-63.

## Appendice 2.

### INDICAZIONI, LIMITAZIONI E AVVERTENZE PER L'USO DEI SINGOLI TIPI DI ANALOGO RAPIDO

#### **Qualora l'analogo disponibile fosse Apidra®**

- Non può essere infuso in soluzione glucosata 5% o di Ringer.
- Le proprietà cinetiche non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica.
- Non vi è indicazione in bambini al di sotto dei 6 anni poiché sono disponibili dati limitati
- I dispositivi per la somministrazione di glulisina sono compatibili con tutti gli aghi universali
- Insulina glulisina per uso endovenoso è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C.

#### **Qualora l'analogo disponibile fosse Humalog®**

- Non esistono aghi dedicati prodotti dall'azienda, con caratteristiche peculiari.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane a temperatura inferiore a 30°C.
- I dispositivi per infusione con insulina lispro sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore.
- Qualora venisse utilizzata Humalog® 200 unità/ml KwikPen, a causa della concentrazione raddoppiata a parità di volume, l'insulina non può essere utilizzata in infusione endovenosa o in microinfusori per insulina.

#### **Qualora l'analogo prescelto fosse NovoRapid®**

- In pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita.
- È l'unico utilizzabile nella fascia d'età 1-2 anni.
- Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm.
- Per l'uso endovenoso, le soluzioni contenenti NovoRapid in sacche per infusione in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore.
- Per quanto riguarda la durata, il periodo di validità del prodotto dopo il primo uso è di 4 settimane. Conservare sotto 30°C.

Da: SID, AMD, SIEDP: Analoghi rapidi dell'insulina: nota tecnica. Revisione 03.2017













