

# Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. I parte

G. Fatati<sup>1</sup>, F. Cortinovis<sup>2</sup>, L. Fontana<sup>3</sup>, S. Leotta<sup>3</sup>, G. Marelli<sup>4</sup>, E. Mirri<sup>1</sup>, M. Parillo<sup>5</sup>, M. Tagliaferri<sup>6</sup>, F. Tomasi<sup>7</sup>, C. Tubili<sup>8</sup>.

fatati.giuseppe@tiscali.it

giuseppe.morelli@aovimercate.org

s.leotta@tiscali.it

**Parole chiave:** diabete, iperglicemia da stress, supporto nutrizionale, nutrizione artificiale.

**Key words:** diabetes, stress hyperglycemia, nutritional support, artificial nutrition.

Il Giornale di AMD, 2009;12:111-114



## Riassunto

La prevalenza di diabete in pazienti ricoverati non è stimabile esaustivamente: nel 2000 il 12,5% dei pazienti dimessi dagli ospedali USA avevano diagnosi di diabete. In Italia disponiamo di informazioni limitate e variabili: il 6% di diagnosi di diabete in pazienti dimessi da ospedali in Campania ed il 21% in Emilia Romagna. Questi dati non considerano l'iperglicemia da stress. Vi sono infatti tre possibili forme di iperglicemia intraospedaliera: diabete diagnosticato prima dell'ospedalizzazione, diabete diagnosticato durante il ricovero e iperglicemia da stress, ovvero iperglice-

mia evidente durante la degenza, seguita da normoglicemia dopo la dimissione. Studi osservazionali indicano chiaramente quando l'iperglicemia, sia da diabete noto che da stress, peggiori la prognosi, provocando incremento di morbilità, di mortalità ed allungamento della degenza. Viceversa, studi di intervento documentano che uno stretto controllo glicemico migliora significativamente la prognosi ed è anche riconosciuto che il buon controllo glicemico è di fondamentale importanza nel paziente critico in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari ha focalizzato l'attenzione sul controllo dell'iperglicemia post-prandiale, sulla variabilità glicemica e sull'emoglobina glicata. Molti pazienti ospedalizzati non ricevono un supporto nutrizionale adeguato alle proprie necessità o indirizzato alla prevenzione e cura della malnutrizione proteica (PEM): una delle ragioni di un inadeguato trattamento è dovuta ad un inadeguato controllo glicemico. In questo senso l'iperglicemia è il principale ostacolo alla pratica di un adeguato supporto nutrizionale. In altre parole, una nutrizione artificiale praticata senza adeguato trattamento insulinico può causare scompenso metabolico grave. Il Gruppo di Studio ADI-AMD (Associazione Italiana di Dietologia e Nutrizione Clinica - Associazione Medici Diabetologi) hanno sottoposto a revisione le raccomandazioni emanate nel 2005. Il livello di prova fornito per ogni raccomandazione è stato classificato in accordo con "the National Guidelines Plan". Il documento riporta gli obiettivi considerati desiderabili per la gestione della maggior parte con iperglicemia e che ricevono nutrizione artificiale. Comorbilità ed altri fattori connessi giustificano scelte differenti in specifici casi.

## Summary

The prevalence of diabetes in hospitalized patients is not well identified; in year 2000, 12.5% of patients discharged from U.S. hospitals were diagnosed as having diabetes. In Italy data are limited; in Campania, these data show a 6% prevalence of diabetes in discharged patients, while in Emilia Romagna it reaches 21%. These data do not consider stress hyperglycemia. There are in fact three categories of people who may have hyperglycemia

1 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, Santa Maria Hospital, Terni

2 Clinical Nutrition Unit; Bergamo Hospital, Bergamo

3 Diabetes Centre, Sandro Pertini Hospital, Rome

4 Diabetes Centre, General Hospital, Desio

5 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, San Sebastiano Hospital, Caserta

6 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Timoteo Hospital, Termoli

7 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Anna Hospital, Ferrara

8 Diabetes Centre, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome

*during hospitalization: those with known diabetes diagnosed before hospitalization; those with diabetes diagnosed during hospitalization; and those with stress hyperglycemia, i.e. hyperglycemia occurring during hospitalization, but decreasing at the time of discharge. Observational studies have clearly shown how hyperglycemia leads to a worsening of prognosis because of increased morbidity and mortality and of longer hospitalization in cases of known diabetes and of stress hyperglycemia. Intervention studies have confirmed that strict glycaemic control brings about significant improvement of prognosis, thus the importance of good glycaemic control is recognized today, also for critically ill patients receiving artificial nutrition. In recent years, the interest in prevention of microangiopathic and macroangiopathic complications has shifted the interest toward hyperglycaemic peaks and glycaemic variability, along with the "glycated hemoglobin" factor. In hospitals most patients do not receive adequate nutritional support for their calorie requirements, either for preventing or curing protein-energy malnutrition (PEM). One of the reasons for inadequate treatment is precisely the fear of worsening hyperglycemia; in this perspective, hyperglycemia is considered the major obstacle in practicing proper nutritional support. On the other hand, the use of artificial nutrition without an adequate insulin therapy may cause a serious metabolic decompensation. The ADI-AMD (Italian Dietetics and Clinic Nutrition Association- Diabetologist Association) Diabetes study group (GS) considered advisable to review the previous recommendations drawn up in 2005. The scientific proof level at the basis of each recommendation was classified according to that provided for by the National Guidelines Plan. The document reports the objectives considered desirable in handling the majority of the patients with hyperglycemia while receiving artificial nutrition; comorbidity and other factors connected with the individual case may justify different choices.*

## Presentazione

L'elevata prevalenza di malnutrizione proteico energetica (MPE) segnalata all'inizio degli anni settanta tra i pazienti ospedalizzati, è stata successivamente confermata anche in tempi recenti. Il trattamento della MPE deve prevedere un approccio di tipo internistico caratterizzato dall'impegno sinergico di più strumenti terapeutici, primo fra tutti il supporto nutrizionale che si è andato progressivamente modificando fino a divenire una vera e propria terapia metabolica.

Autorevoli Ricercatori hanno definito la nutrizione artificiale come una delle quattro grandi scoperte della medicina moderna dopo l'antisepsi, l'anestesia e gli antibiotici (Bozzetti, Guarnieri). Per una corretta applicazione di questa metodica, è indispensabile ottimizzare la via di somministrazione (Enterale o Parenterale), il volume infuso, la composizione dei nutrienti ed infine l'integrazione insulinica. Questo ultimo punto (integrazione insulinica) è senza dubbio quello su cui i nutrizionisti hanno posto meno attenzione, almeno fino ad oggi nonostante l'insulina sia il più importante ormone ad azione metabolica e sia essenziale per una corretta terapia nutrizionale. L'utilizzo di substrati farmacologicamente attivi è in diretta relazione all'azione

anticatabolica dell'insulina che consente di superare le diverse reazioni allo stress. Queste raccomandazioni, elaborate dal gruppo di studio ADI-AMD, hanno lo scopo di evidenziare i punti critici del trattamento insulinico in nutrizione artificiale, analizzare le evidenze scientifiche e fornire linee di indirizzo che possono essere di pratica utilità.

## Introduzione

La prevalenza del diabete nei ricoverati in ospedale non è ben conosciuta; nel 2000 il 12,5% delle dimissioni ospedaliere negli U.S. riportavano 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 sono scarsi e risalgono all'introduzione del sistema dei DRG e tendono a sottovalutare 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%. Questi dati non considerano 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 e quelle con iperglicemia da stress, cioè iperglicemia insorta durante il ricovero, ma regredita alla dimissione. Una elevata percentuale dei ricoverati è affetta da diabete mellito tipo 2 e presenta insulino resistenza che influenzerà non solo il metabolismo glucidico, ma anche quello proteico, lipidico ed elettrolitico. 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), aumentato rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo e rilascio di citochine. Questi fattori condizionano il peggioramento del controllo glicometabolico, mediante l'aumento dell'insulino resistenza sia periferica, che epatica. Questi stessi fattori sono anche 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 ad un peggioramento della prognosi per incremento della morbilità, della mortalità e per l'aumento dei tempi di degenza. Studi d'intervento hanno confermato che lo stretto controllo glicemico porta ad un significativo miglioramento della prognosi per cui oggi è riconosciuta l'importanza di un buon controllo glicemico anche nelle persone in situazioni critiche ed in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione

delle complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche, ha spostato l'interesse verso i picchi iperglicemici e la variabilità glicemica, accanto al fattore "emoglobina glicata". La variabilità glicemica, sia post prandiale che intragiornaliera, potrebbe essere infatti un fattore coinvolto nella formazione di molecole reattive dell'ossigeno (ROS) aumentando quindi lo stress ossidativo. In nutrizione artificiale non ci sono però abbastanza studi che indichino l'importanza dei picchi iperglicemici e della variabilità glicemica nella patogenesi delle complicanze. È comunque 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 ad 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, che per curare la malnutrizione proteico-energetica (PEM). Una delle ragioni del trattamento inadeguato 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 AMD-SID-Diabete Italia hanno proposto standard di cura con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono 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>. Essi costituiscono il modello di riferimento scientifico per la cura del diabete sia per gli obiettivi, sia per i processi. Il progetto si propone di condividere con i diabetologi e tutte le figure mediche e non, modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza per la 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 ADIAMD 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 a questo problema<sup>14</sup>. Il gruppo di studio (GS) ADI-AMD ha analizzato i dati presenti in letteratura, le precedenti raccomandazioni prodotte e, nel corso di incontri-dibattito, ha portato alla condivisione, dei componenti del GS, di 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. Cortinovia, G. Fatati, L. Fontana, E. Mirri-. Per giungere alla stesura finale del documento è stato scelto il metodo della consensus conference a gruppo ristretto.

## Il processo

Il processo che ha portato a queste Raccomandazioni è stato il seguente: - i committenti del progetto sono i Consigli Direttivi Nazionali di ADI e AMD che hanno richiesto una revisione e aggiornamento delle Raccomandazioni del 2005; - per garantire la migliore efficacia applicativa del documento è stato crea-

Tabella 1. Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
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

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
Forza	
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
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
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

to un gruppo di esperti in diabetologia e nutrizione artificiale con provata esperienza clinica. A questi è stato richiesto: a. l'approfondimento sulle nuove evidenze dei protocolli di trattamento insulinico intensivo nelle persone con iperglicemia in nutrizione artificiale b. le riflessioni sull'utilizzo a tre anni delle raccomandazioni ADI-AMD 2005 nel paziente stabilizzato c. definire i livelli di prova e la forza delle nuove Raccomandazioni ADI-AMD d. integrazione con gli Standard di cura. - il Gruppo di Redazione è costituito da dieci esperti di diabetologia e nutrizione artificiale, due dei quali -G. Fatati, E. Mirri- compongono il Comitato di Coordinamento.

(Segue sul fascicolo 1, 2010)

## 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-S171.
7. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederhom 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, Bistran 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 receiving 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.