

Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. Il parte

G. Fatati¹, F. Cortinovis², L. Fontana³, S. Leotta³, G. Marelli⁴, E. Mirri¹, M. Parillo⁵, M. Tagliaferri⁶, F. Tomasi⁷, C. Tubili⁸.

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, 2010;13:7-14



Riassunto

La prevalenza di diabete in pazienti ricoverati non è stimabile esaurientemente: 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 iperglicemia 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. Comorbidità 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 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

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

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 hyperglycemic peaks and glycemic 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.

Indicazioni alla nutrizione artificiale

R: 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. Livello di Prova I, Forza A

R: Gli obiettivi principali della terapia nutrizionale sono la prevenzione e il trattamento della malnutrizione ed 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 risultati 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 tali soggetti la terapia nutrizionale risulta indicata nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione (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) e nel soddisfare gli aumentati fabbisogni calorico-proteici tipici degli 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) 1,2. Le perso-

ne 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 ed 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 gravi³. La NA migliora significativamente la prognosi di numerosi quadri patologici, con riduzione di morbilità e mortalità⁴, miglioramento del decorso clinico⁵ e della qualità di vita⁶. 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 peso⁷. 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 attraverso la via venosa (in vena periferica o in vena centrale)^{8,10}. La NE risulta di prima scelta rispetto alla NP in quanto più fisiologica, gravata da minori effetti collaterali e meno costosa^{9,11,12,13}. La NP va utilizzata quando la NE non è praticabile o quando risulta insufficiente a coprire i fabbisogni 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 fanno propendere verso la NP^{9,10}. Sia la NE che la NP necessitano di precisi protocolli di monitoraggio in quanto sono possibili vari tipi di complicanze: metaboliche (comuni a NE e a NP), gastrointestinali e meccaniche secondarie a NE ed infine legate all'accesso venoso centrale per NP⁹.

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 Intensive and the Practice of Critical Care Medicine. Crit Care Med 1992; 20: 540-2.

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. 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: S23-S33.
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.

Nutrizione artificiale 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 renale¹ e forse intestinale². 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 mo-

dulare 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 pancreatica³. 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 pancreas⁴. 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 alfa⁵. La Nutrizione Enterale (NE) fornisce uno stimolo insulino tropico maggiore rispetto alla somministrazione parenterale di un preparato isoglicemico: questo è un effetto che possiamo definire incretinico⁶; 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. Una alimentazione parenterale long term rappresenta un rischio reale per malattia diabetica in bambini con una anamnesi negativa per diabete⁷. Infine nei pazienti affetti da pancreatite la NE consente un miglior controllo glicometabolico rispetto ai trattati con NP⁸. La spiegazione di tali osservazioni risiede, verosimilmente, nell'effetto di insulino secrezione incretino mediata legato alla NE e non presente con la Nutrizione Parenterale⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Stuvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. 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, Stimmler 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. *Cl 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.

Gli obiettivi del controllo Glicometabolico in corso di nutrizione artificiale ed i rischi di ipoglicemia

R: La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) migliora 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: Il target di 80-110 mg/dl è indicato nelle persone in condizioni critiche in terapia intensiva medica e chirurgica. Livello di Prova II, Forza B

R: Nelle persone ospedalizzate in condizioni non critiche i valori auspicabili sono <126 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl postprandiale o random. Livello di Prova VI, Forza B

R: Valori glicemici < 140 mg/dl sono sufficienti nelle persone ricoverate in Unità Coronarica indipendentemente dalla presenza o meno di diabete in anamnesi. Livello di Prova VI, Forza B

R: Nelle persone con coronaropatia ricoverate in degenze non intensive è raccomandato un target <180 mg/dl. Livello di Prova VI, Forza C

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/dL1. 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)2. I valori postprandiali rilevati 2 ore dopo un pasto generalmente non superano nella popolazione sana il livello di

140 mg/dL3. 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 stress4. 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%4.

L'iperglicemia è un importante fattore prognostico sfavorevole, sia nei diabetici, sia nei non diabetici5,6. Nelle persone con IMA l'effetto prognostico sfavorevole dell'iperglicemia si rileva anche dopo la dimissione da 1 fino a 6 mesi7,8. 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 indici9. 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/dL10, 11 o di 139 mg/dL12 e, in quelle in Terapia Intensiva, di 125 mg/dL13. Le persone con iperglicemia da stress devono essere studiate dopo l'evento acuto con glicemia a digiuno, HbA1c ed eventualmente con OGTT14. 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/dL5; per i diabetici invece valori all'ingresso >180 mg/dL si associano ad un aumento della mortalità del 70%6. 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 ipoglicemizzanti orali15. 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 utilizzata la definizione di controllo glicemico in 6 livelli proposta da Finney21 che comprende:

- ipoglicemia: < 80 mg/dL
- controllo aggressivo: 80-110 mg/dL
- controllo accettabile: 111-144 mg/dL
- controllo intermedio: 145-180 mg/dL
- controllo mediocre: 181-200 mg/dL
- iperglicemia: > 200 mg/dL

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'ipo-

glicemia potrà essere fornito dai sensori sottocutanei per i glucosio interstiziale che forniscono letture in tempo reale^{15,16}. La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) migliora gli esiti clinici nelle persone in condizioni critiche nelle Terapie Intensive^{6,11,17,18,19}. In questo tipo di soggetti il controllo glicemico dovrebbe pertanto essere aggressivo²⁰.

Il raggiungimento di questo obiettivo 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% (6,19). Un aumento degli episodi di ipoglicemia con il conseguente aumento del rischio e degli eventi cardiovascolari è stato riportato nelle Unità di Terapia Intensiva traumatologica²¹ e soprattutto cardiologica^{22,23} e richiede un impegno infermieristico 2-6 volte più alto di un approccio meno aggressivo^{24,25,26,27}. 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 apporto¹⁵.

Il target di 80-110 mg/dL è indicato dall'ADA per le persone in condizioni critiche²⁸. Valori più alti (<140 mg/dL) potrebbero essere sufficienti nei soggetti ricoverati in Unità Coronarica indipendentemente dalla presenza o meno di diabete in anamnesi. Il tentativo di ottimizzare la glicemia deve comunque essere effettuato anche se i benefici di questo approccio non sono ancora completamente documentati^{14,29}.

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 aggressivo³⁰. 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 patologie¹⁸.

In ogni caso il raggiungimento di targets glicemici "near normal" deve essere graduale: anche nelle Terapie Intensive deve realizzarsi in 12-24 ore perchè una correzione più rapida può aumentare il rischio di ipoglicemia¹⁵. L'implementazione dei protocolli terapeutici nelle singole Unità, spostandoli da valori più conservativi agli 80-110 mg/dL, come raccomandato da ACE e ADA deve essere realizzata gradualmente stabilendo degli obiettivi intermedi (90-119 mg/dL) e incrementando prudentemente (40%) i boli di insulina in uso, come dall'esperienza di Yale³¹. È stata sottolineata anche nei soggetti ospedalizzati l'importanza della variabilità glicemica,^{32,33}: la sua misurazione attraverso la deviazione standard o altri indici ad hoc (lability index, hyperglycemic index - 34) è un importante fattore

prognostico nelle persone in condizioni critiche. Nelle persone ospedalizzate in condizioni non critiche i valori ottimali sono secondo l'ADA <126 mg/dL a digiuno e <180-200 mg/dL postprandiale o random²⁸ e secondo l'ACE <110 mg/dL preprandiale e <180 mg/dL postprandiale²⁰.

Nelle persone con coronaropatia ricoverate in degenze non intensive è raccomandato un target <180 mg/dL¹⁴. 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")³⁵. Anche se i soggetti in NA ospedalizzati devono essere considerati alla stregua di persone in condizioni critiche²⁹, una buona parte di essi, ricoverati nelle degenze ordinarie, seguiti in RSA o a domicilio, in condizioni cliniche stabilizzate, possono essere trattati con gli stessi standard di quelle in condizioni non critiche. 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^{32,36,37}.

BIBLIOGRAFIA

1. AMD, Diabete Italia, SID: Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica 2007.
2. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation 2006. WHO Document Production Services, Geneva, 2006.
3. IDF Guidelines for management of postmeal glucose 2007.
4. Gore DC, Chinkes D, Heggors 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-ECLA Trial Group. Effect of glucose insulin potassium infusion on mortality in patients with acute STsegment 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, Chaudhuri 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 Hoever 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 et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 921-4.
 13. Reed CC, Stewart RM, Shwerman M et al. 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. Kondepoti VR, Heise M. Recent progress in analytic instrumentation for glycemic control in diabetic and critically ill patients. *Ann Bioanal Chem* 2007; 388: 545-63.
 17. Grey N, *Endocr Pract* 2004; 10 (S2): 46-53.
 18. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
 19. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
 20. ACE/ADA Task force on inpatient Diabetes. Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract* 2006; 12: 459-68.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meerhellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oepert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kienthopp M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. The German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
 24. 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.
 25. Preiser JC, Devos P. Tight glucose control in critically ill adults (European Glucontrol trial). *JAMA*. 2008 Dec 17; 300: 2726-7.
 26. 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.
 27. 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 multicenter study (VISEP). *Infection* 2005; 33 (S1): 19-27.
 28. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: S12-54S.
 29. 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.
 30. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. 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.
 31. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi S. Clinical results of an update insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 188-91.
 32. Monnier L, Colette C, Leclerc L et al. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 185-6.
 33. 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.
 34. Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care* 2004; 8: R122-7.
 35. Umpierrez G. Sliding Scale Insulin Use: Myth or Insanity?, *Am J Med* 2007; 120, 563-8.
 36. Hirsch IB. Insulin analogues. *NEJM* 2005; 352, 174-83.
 37. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2005; 355: 1903-11.
- Quando e come iniziare la nutrizione artificiale
- R: La Nutrizione Artificiale va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è ≤ 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 ≤ 200 mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o ipersmolarità¹.

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 intervento 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 o per quelli di patologia secondo lo schema sottoriportato.

FATTORI di attività:

Riposo assoluto 1.00; Allettato sveglia 1.10; Deambulante 1.25-1.50

FATTORI di patologia:

Malnutrito 1.00; Chirurgia elettiva 1.10; Chirurgia complicata 1.25; Trauma o sepsi 1.25-1.50

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 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 controlli¹.

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 ed in particolare l'iperglicemia alla funzione motoria dello stomaco: sono state ipotizzate anomalie nei pathway nervosi, umorali e cellulari². 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 nasodigunale 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^{3,4}. 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 ideale¹.

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.

- 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.

Utilizzo di formule

Patologia specifiche In nutrizione enterale

R: Nella nutrizione enterale della persona con diabete vanno utilizzate diete-formule specifiche per patologia. Livello di Prova I, Forza A

K: Nell'ambito delle diete-formule 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 abbastanza 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 espresse¹. Tale assunto è emerso da due review sull'argomento^{2,3}, è stato ribadito nelle Linee Guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale⁴ ed è stato recentemente ulteriormente e ampiamente confermato da Elia et al.⁵ che, in una corposa 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 una 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 gruppo⁶, 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 glicemico⁷.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31: S61-78S.
- Wright J.: Total parenteral nutrition and enteral nutrition in diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 5-10.
- Coulston A.M.: Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2000; 3: 11-15.
- 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.
- Elia M., Ceriello A., Laube H., Sinclair A.J., Engfer M., Straton R.J.: Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2267-79.
- Leon-Sanz M., Garcia-Luna P.P., Planas M., Sanz- Paris A., Gomez-Candela C., Casimiro C., Abbot SPAI-97-004 Study 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.
- 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.