

La nutrizione artificiale nel paziente diabetico

Mario Parillo¹ Giuseppe Fatati²

¹UOC di Geriatria, Endocrinologia e Malattie del Ricambio, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

²Struttura Complessa di Diabetologia, Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni

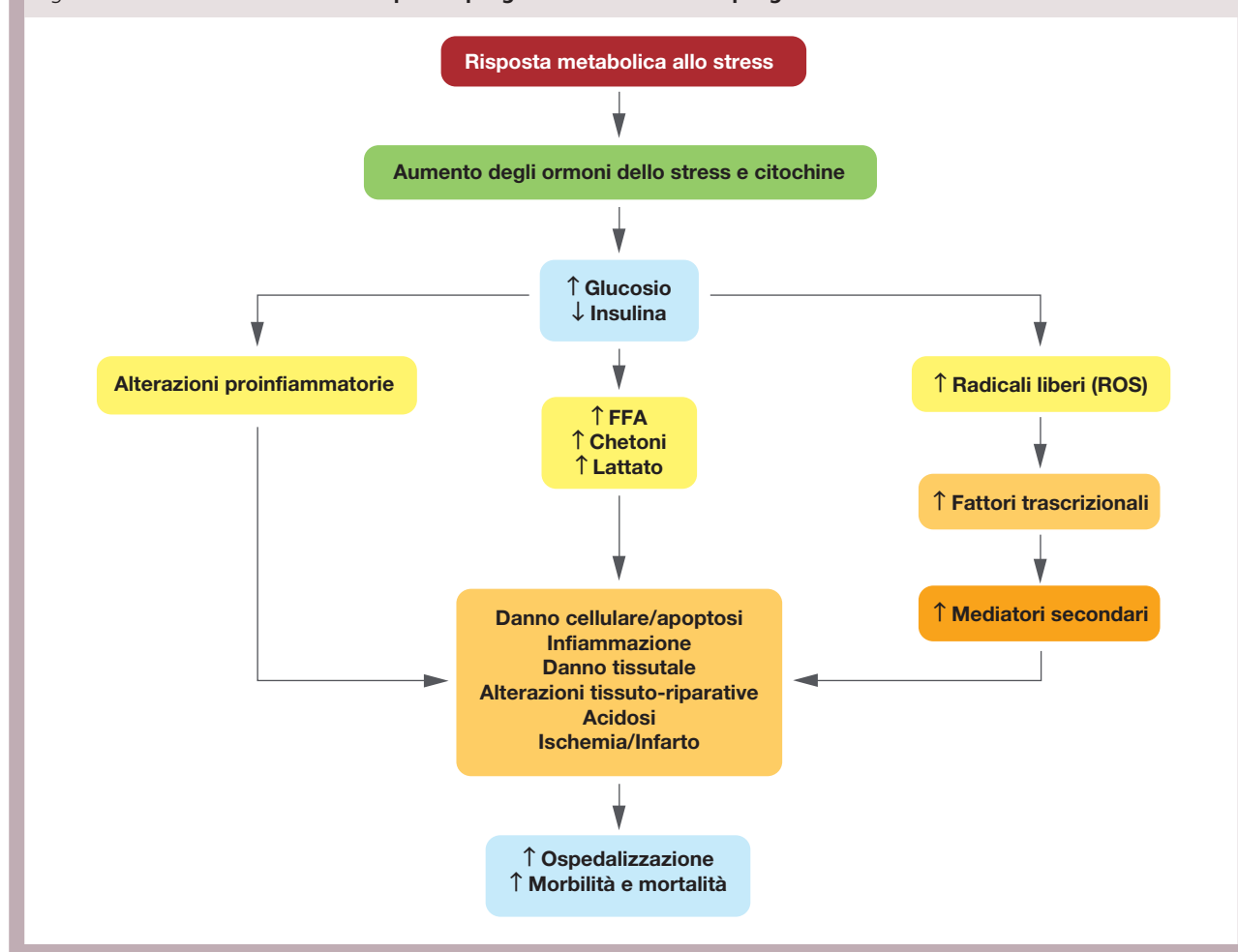
Il controllo glicemico e lo stato di nutrizione sono entrambi fattori in grado di determinare la prognosi del paziente diabetico e di influenzarsi vicendevolmente: un cattivo controllo glicometabolico peggiora lo stato di nutrizione e, d'altro canto, la malnutrizione può causare iperglicemia (1, 2). La prevalenza del diabete nei ricoverati in ospedale non è ben conosciuta; nel 2000 il 12,5% delle dimissioni ospedaliere negli USA 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 (3). I dati italiani sono scarsi, risalgono all'introduzione del sistema dei *diagnosis related groups* (DRG) (4) e tendono a sottostimare la prevalenza perché non sempre la diagnosi di diabete viene inserita nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO). In Campania è stata descritta una prevalenza del 6% tra i dimessi, mentre in Emilia Romagna si arriva al 21%. La presenza di diabete nelle SDO è correlata a un notevole allungamento dei tempi di degenza. Questi studi, comunque, non considerano l'iperglicemia da stress, cioè insorta durante il ricovero ma regredita alla dimissione, anche se diversi report osservazionali dimostrano che per valori glicemici tra 79 e 200 mg/dL la durata di esposizione alle più alte concentrazioni glicemiche si associa in maniera inversa alla sopravvivenza (5, 6). Lo stress induce una aumentata secrezione degli ormoni controregolatori (principalmente adrenalina e cortisolo) e un incremento del rilascio di citochine e di acidi grassi dal tessuto adiposo. Questi fattori condizionano il peggioramento del controllo glicometabolico mediante l'aumento dell'insulino-resistenza sia periferica, sia epatica (Figura 1). La persona con diabete in situazione critica o con iperglicemia da stress, per gli stessi meccanismi che portano all'incremento della glicemia, va incontro con maggiore frequenza a uno stato di malnutrizione che rappresenta

un ulteriore fattore prognostico negativo. In questi casi è di grande utilità intraprendere la nutrizione artificiale (NA) che è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui l'alimentazione orale non è praticabile e/o è non sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata. Nella realtà ospedaliera la maggior parte delle persone non riceve un supporto nutrizionale sufficiente per la copertura dei fabbisogni, sia per prevenire sia per curare la malnutrizione proteico-energetica (PEM). Una delle ragioni del trattamento inadeguato è proprio la paura di peggiorare l'assetto metabolico: in tale prospettiva l'iperglicemia viene considerata il maggior ostacolo alla pratica di un corretto supporto nutrizionale (1, 7, 8). D'altra parte l'utilizzo della NA, senza un'adeguata terapia insulinica, può essere causa di grave scompenso metabolico. La persona sottoposta a NA si trova spesso, in conseguenza della patologia di base, in "situazione critica": studi osservazionali hanno ben evidenziato come l'iperglicemia, sia nei casi di diabete noto sia di iperglicemia da stress, porti a un peggioramento della prognosi per incremento della morbidità, della mortalità e per l'aumento dei tempi di degenza.

La malnutrizione ospedaliera

La gestione non corretta del paziente ospedalizzato dal punto di vista nutrizionale può determinare complicanze e costituire quindi una "malattia nella malattia". La malnutrizione, ossia quella condizione di depauperamento delle riserve energetiche, proteiche e di altri nutrienti dell'organismo tale da compromettere lo stato di salute, è un problema misconosciuto e/o sottovalutato, spesso già presente all'inizio del ricovero. All'ammissione in ospedale il 20-40% dei pazienti ricoverati presenta un quadro di malnutrizione e il 70% va incontro a un peggioramento dello stato nutrizionale

Figura 1 Meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia influenza la prognosi



durante i primi 10 giorni di degenza (9, 10). Gli anziani, i diabetici, i pazienti oncologici, chirurgici, neurologici o con insufficienza d'organo sono le categorie maggiormente a rischio. Gli ultraottantenni hanno una probabilità di sviluppare la malnutrizione 5 volte superiore rispetto a pazienti di età inferiore a 50 anni (11). Nel 1994 una ricerca multicentrica italiana ha evidenziato che all'atto dell'ingresso in ospedale i malnutriti per difetto rappresentavano il 19,1% (quelli per eccesso il 24,8%) e che una degenza ≥ 15 gg peggiorava lo stato di nutrizione nel 63,1% dei casi (12). A distanza di circa dieci anni lo studio PIMAI (*Project Iatrogenic Malnutrition in Italy*), terminato nel settembre 2005, ha confermato la gravità del problema, con una percentuale di soggetti malnutriti all'ingresso in ospedale pari al 31% (13). Nel novembre 2002 il Comitato dei Ministri della Sanità del Consiglio d'Europa ha emanato una

risoluzione, teoricamente vincolante per i paesi firmatari (tra cui l'Italia), dal titolo *Food and nutritional care in hospital: How to prevent undernutrition*, in cui venivano valutati il problema malnutrizione in Europa e le strategie atte a migliorare l'attuale situazione (14). È ormai accertato che la malnutrizione aumenta la durata della degenza in media di circa 6 giorni (15) e si accompagna a un incremento della morbidità e mortalità (16). L'incidenza di complicanze nei soggetti malnutriti è del 27% rispetto al 16% dei normonutriti e la mortalità è 3 volte maggiore (12,4 vs 4,7%) (17). La malnutrizione condiziona negativamente i risultati delle terapie, riduce la risposta immunitaria, aumenta le infezioni intraospedaliere, ritarda la cicatrizzazione e diminuisce massa e forza muscolare (18-20). L'ostacolo principale che emerge dalla letteratura è il non riconoscimento della malnutrizione (mancato riconoscimento

62–70% dei casi), nonostante lo screening per la valutazione del rischio di malnutrizione sia una semplice procedura (Tabella 1), utilizzabile da infermieri, dietisti, medici già al primo contatto con il malato, che consente di individuare tempestivamente una condizione non altrimenti riconoscibile e sensibile al trattamento nutrizionale.

Richiamando i criteri espressi da diverse società scientifiche, la procedura per la valutazione dovrebbe comprendere:

1. determinazione di peso e statura
2. calcolo dell'indice di massa corporea (IMC)
3. rilevazione e valutazione del calo/incremento ponderale negli ultimi 3–6 mesi
4. valutazione della gravità della malattia.

La procedura va eseguita da parte del personale sanitario del reparto di degenza entro 48 ore dall'accettazione e ripetuta ogni 7 giorni, anche nei pazienti senza fattori di rischio (21, 22). Accertata la necessità di

instaurare un supporto nutrizionale, il passo successivo è la scelta della via di accesso e della tipologia della miscela nutrizionale (Figura 2).

La nutrizione artificiale

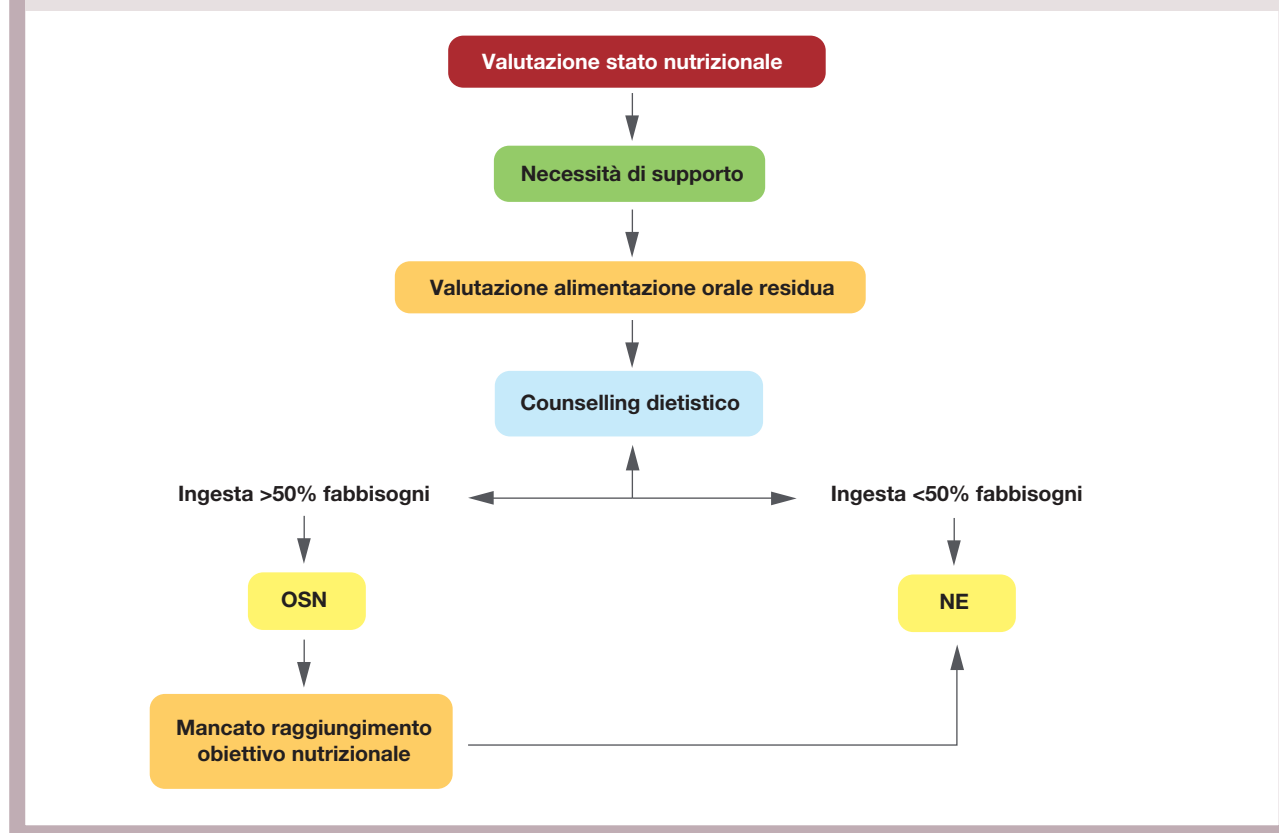
La NA è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui l'alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata. In tali soggetti la terapia nutrizionale è indicata nella prevenzione e nel trattamento della malnutrizione (condizione di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente allo squilibrio tra fabbisogni, introiti e utilizzazione dei nutrienti, tale da comportare un eccesso di morbidità e mortalità o un'alterazione della qualità della vita) e nel soddisfare gli aumentati fabbisogni calorico proteici tipici degli stati di ipercatabolismo

Tabella 1 Initial Mini Nutritional Assessment (MNA)

A	L'intake nutrizionale è diminuito nei precedenti 3 mesi a causa di una perdita di appetito, difficoltà digestive, difficoltà di masticazione, disfagia? 0 = perdita severa di appetito 1 = perdita moderata di appetito 2 = nessuna perdita di appetito
B	Calo ponderale durante l'ultimo mese? 0 = calo ponderale >3 kg 1 = non è noto 2 = calo tra 1 e 3 kg 3 = nessun calo ponderale
C	Mobilità 0 = confinato a letto o sulla sedia 1 = capace di alzarsi dal letto/sedia, ma non di uscire 2 = capace di uscire
D	Ha sofferto di stress fisico o malattia acuta nei precedenti 3 mesi? 0 = sì 1 = no
E	Problemi neuropsicologici? 0 = demenza grave o depressione 1 = demenza media 2 = nessun problema psicologico
F	BMI (kg/m²): 0 = BMI <19 1 = BMI tra 19 e 20,9 2 = BMI tra 21 e 22,9 3 = BMI ≥23

Punteggio di screening (totale massimo = 14)

≥12 normale, non a rischio. Nessuna necessità di complementare l'assessment
≤11 possibile malnutrizione. Continuare l'assessment

Figura 2 **Scelta del supporto nutrizionale**

OSN: supplementazione per os; NE: nutrizione enterale

(risposta metabolica allo stress secondario a eventi patologici, come politraumi, sepsi, interventi di chirurgia maggiore, caratterizzata da un'accentuata proteolisi muscolare e da una deplezione di proteine viscerali) (23, 24). 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 e intossicazioni; disordini della coagulazione e infezioni gravi (25). La NA migliora significativamente la prognosi di numerosi quadri patologici, con riduzione di morbidità e mortalità, miglioramento del decorso clinico e della qualità di vita (26–28). In particolare, la

review di Stratton, Green e Elia ha evidenziato i grandi benefici della nutrizione enterale (NE): in 12 trial clinici randomizzati (RCT) (600 soggetti) si è ridotta la mortalità (23 vs 11%), in 17 RCT (749 soggetti) si è assistito a una diminuzione delle complicanze totali (48 vs 33%) e in 9 RCT (442 soggetti) si è documentata la riduzione delle complicanze infettive (46 vs 23%). Tali risultati sono correlati all'incremento dell'*intake* nutrizionale e al recupero di peso (29). Si definisce NE la modalità che permette di veicolare i nutrienti nel tubo digerente (stomaco, duodeno o digiuno) mediante sonde, mentre nutrizione parenterale (NP) la modalità di somministrazione dei nutrienti attraverso la via venosa (in vena periferica o in vena centrale) (30). In tutte le condizioni in cui si pone l'indicazione alla NA e sussiste una normale funzione del tratto gastroenterico, con possibilità di coprire i fabbisogni per via enterale, la NE (Tabelle 2 e 3) deve essere considerata la tecnica di prima scelta rispetto alla NP in quanto più fisiologica, in grado di mantenere l'integrità

Tabella 2 Criteri di scelta dell'accesso enterale

Nutrizione enterale di breve durata <4 settimane	Nutrizione enterale di lunga durata >4 settimane
• Sondino naso-gastrico • Sondino naso-digiunale	• Gastrostomia percutanea radiologica (PRG) • Gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) • Gastrostomia chirurgica • Bottone gastrostomico • Digiunostomia percutanea endoscopica (PEJ) • Digiunostomia chirurgica

Tabella 3 Possibile utilizzazione della nutrizione parenterale totale in ambito ospedaliero

Possibile utilizzazione	Condizioni favorevoli
• Pazienti di terapia intensiva con intolleranza/controindicazioni alla NE • Pazienti chirurgici con complicanze maggiori • Pancreatite severa (intolleranza alla NE) • Malattie infiammatorie acute intestinali • Carcinosi peritoneale (all'interno delle cure palliative, valutate le indicazioni oncologiche)	• Malnutrizione o rischio di malnutrizione • Previsione di ripresa dell'alimentazione orale in tempi brevi

anatomo-funzionale della mucosa intestinale, gravata da minori effetti collaterali e minori effetti sulla glicemia e in quanto meno costosa (24, 31–33). La NE può risultare di difficile esecuzione in presenza di gastroparesi, condizione clinica di facile riscontro nel diabetico che, se non diagnosticata, può portare a complicanze anche gravi: *ab ingestis* in pazienti non coscienti. La gastroparesi è secondaria non solo alla neuropatia autonoma, ma può dipendere anche dall'iperglicemia e come tale essere reversibile. 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, l'ileo paralitico oppure le condizioni di occlusione meccanica o di severa ischemia intestinale e infine la presenza di fistole digiunali o ileali ad alta portata fanno propendere verso la NP. Quest'ultima può essere totale (NPT, *nihil per os*) o integrativa alla nutrizione orale o enterale. Sia la NE

sia 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 e infine legate all'accesso venoso centrale per NP (1, 34–36).

Target glicemici

La maggioranza dei pazienti diabetici in NA si trova in situazioni cliniche che possiamo definire critiche, per cui i target glicemici da considerare sono quelli dei pazienti in condizioni critiche. Nella maggior parte delle raccomandazioni ci si riferisce a iperglicemia quando i valori di glicemia sono superiori a 140 mg/dL, a ipoglicemia per valori inferiori a 70 mg/dL e a ipoglicemia severa per glicemie inferiori a 40 mg/dL. I primi studi della Van der Berghe (37) hanno evidenziato che uno stretto controllo glicemico (glicemie tra 80–110 mg/dL) in pazienti ricoverati in terapia intensiva post-chirurgica produceva una riduzione della mortalità durante il ricovero in terapia intensiva e degenza ospe-

daliera e una diminuzione significativa di alcune complicanze post-operatorie, quali infezioni, insufficienza renale acuta, ma con un aumento delle ipoglicemie (5,1% trattamento intensivo vs 0,8% controllo). Questi dati non sono stati però confermati. Lo stesso gruppo di ricercatori ha valutato in 1200 pazienti il controllo intensivo della glicemia (glicemia inferiore a 110 mg/dL) in pazienti medici ricoverati in terapia intensiva, ma non ha registrato una riduzione della mortalità, confermando l'aumento di incidenza di ipoglicemia (19 vs 3,1%). Più recentemente lo studio NICE-SUGAR (38) ha analizzato l'effetto del controllo intensivo (target 81–108 mg/dL vs <180 mg/dL) in 6104 pazienti sia medici sia chirurgici, evidenziando una più alta mortalità nei pazienti in trattamento intensivo (OR: 1,14; 95% CI 1,02–1,08) e un aumento di ipoglicemie (OR: 1,31; 95% CI 1,07–1,61). Ci sembra giusto ricordare che in questo trial il numero di pazienti in trattamento stereotipo era maggiore nel gruppo sottoposto a controllo intensivo rispetto a quello sottoposto a un controllo convenzionale e che la mortalità era prevalentemente legata a cause cardiovascolari. È importante, per evitare comportamenti non corretti, riflettere su quanto scritto da Inzucchi nell'editoriale del NEJM (39) dedicato a questo report e che, per evitare dubbie interpretazioni, preferiamo riportare come testo originale:

“However, we would caution against any overreaction to the NICE-SUGAR findings. As noted, many hospitals have implemented refined insulin-infusion protocols and are achieving exemplary glucose control and clinical outcomes in their ICUs. The NICE-SUGAR study simply tells us that in cohorts of patients such as those studied, there is no additional benefit from the lowering of blood glucose levels below the range of approximately 140 to 180 mg per deciliter; indeed, for unclear reasons, there may be some risk that remains to be elucidated”.

Altri trial, quali il VISEP in pazienti con sepsi e il Glucontrol, non hanno evidenziato un miglioramento

della mortalità nei pazienti in trattamento intensivo con target glicemici bassi. Recentemente una metanalisi (40) di tutti gli studi pubblicati fino al 2009 ha confermato che il trattamento intensivo della glicemia non migliora la mortalità, aumentando il rischio di ipoglicemia. Sulla base di queste evidenze l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e l'*American Diabetes Association* (ADA) (41) raccomandano di iniziare il trattamento dell'iperglicemia per valori superiori a 180 mg/dL, con l'obiettivo di mantenere la glicemia tra 140 e 180 mg/dL e di scendere sotto questa soglia solo in casi selezionati e, comunque, in tutti i casi di non arrivare sotto i 110 mg/dL. In pazienti in condizioni non critiche la glicemia preprandiale dovrebbe essere <140 mg/dL e non superare i 180 mg/dL durante la giornata. 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 giustifichi un'utilizzazione costante. In letteratura sono presenti esperienze notevolmente complesse (42) e altre di più semplice attuazione (43); di seguito viene riportato un possibile protocollo (Tabelle 4 e 5).

Nutrizione artificiale e trattamento insulinico

Sia il buon controllo glicometabolico sia l'adeguato supporto nutrizionale sono in grado di influenzare l'outcome clinico dei pazienti ricoverati. Supportare i soggetti malnutriti usando la nutrizione enterale o parenterale accentua il rischio di iperglicemia, particolarmente nei diabetici. L'iperglicemia può essere prevenuta utilizzando miscele per NE a basso contenuto di carboidrati (Tabella 5) o limitando la concentrazione di glucosio nelle sacche per NP. Nella realtà ospedaliera la

Tabella 4 **Quantitativi di insulina pronta da infondere inizialmente**

Glicemia (mg/dL)	<180	181–200	201–250	251–300	301–350	351–400	>400
Bolus insulina R	No	2 UI ev	4 UI ev	6 UI ev	8 UI ev	10 UI ev	Intervento medico specifico
Infusione insulina R	2 UI/h	2 UI/h	2 UI/h	4 UI/h	4 UI/h	4 UI/h	Intervento medico specifico

Tabella 5 **Aggiustamenti da praticare a seconda dei valori glicemici rilevati**

Glicemia	Insulina	Insulina	Insulina	Insulina	Insulina	Insulina
	1–3 UI/h	4 UI/h	7–9 UI/h	10–12 UI/h	13–16 UI/h	>16 UI/h
81–139 mg/dL	<1 UI/h	<2 UI/h	<3 UI/h	<5 UI/h	<7 UI/h	<8 UI/h
140–180 mg/dL	NV	NV	NV	NV	NV	NV
181–220 mg/dL	>1 UI/h	>2 UI/h	>2 UI/h	>3 UI/h	>3 UI/h	Intervento medico specifico
221–300 mg/dL	>3 UI/h	>3 UI/h	>5 UI/h	>5 UI/h	>5 UI/h	Intervento medico specifico
301–400 mg/dL	>5 UI/h	>5 UI/h	>8 UI/h	>8 UI/h	>8 UI/h	Intervento medico specifico

< diminuire infusione; > aumentare infusione; NV = nessuna variazione

maggior parte delle persone non riceve un supporto nutrizionale idoneo per la copertura dei fabbisogni, sia per prevenire, sia per curare la PEM. Una delle ragioni del trattamento inappropriato è proprio la paura di peggiorare l'iperglicemia; in tale prospettiva quest'ultima viene considerata il maggior ostacolo alla pratica di un corretto supporto nutrizionale. D'altra parte l'utilizzo della NA senza un'adeguata terapia insulinica può essere causa di grave scompenso metabolico e influenza negativamente la mortalità anche nei pazienti non critici (35, 36). L'uso di protocolli di trattamento insulinico mirati e un supporto nutrizionale precoce e appropriato consentono un ottimo controllo glicemico ed evitano un bilancio energetico negativo (44–47). La NA va iniziata solo quando la glicemia è a valori inferiori a 200 mg/dL, in assenza di disidratazione e iperosmolarità. Il calcolo del fabbisogno energetico e di liquidi è simile a quello del soggetto non diabetico (1, 32–34).

Nutrizione enterale e insulina

Non ci sono trial clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nelle persone con iperglicemia in NE. Nella fase iniziale di NE, induzione, si può utilizzare insulina per via endovenosa (ev) con infusione continua (come descritto nella NP) o boli di analogo rapido sottocute, fino al raggiungimento di glicemie intorno a 140 mg/dL. Il trattamento insulinico è, poi, valutato in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE.

1. Nutrizione enterale continua: prevede la somministrazione del volume prescritto di miscela a velocità costante durante un periodo di 20–24 ore e rappre-

senta 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. In questo caso, il modello sottocutaneo più comunemente utilizzato risulta ancora essere l'insulina basale due volte al giorno ogni 12 ore. All'inizio della NE può essere utile una piccola dose di insulina pronta. L'uso degli analoghi a lunga durata di azione sottocute deve essere considerato appropriato; l'insulina glargine può essere somministrata una volta al giorno (48–52). La dose iniziale di insulina, nel paziente in precedenza trattato con altri schemi e stabilizzato, può essere calcolata considerando la media dell'insulina praticata nei due giorni precedenti. Alcuni autori consigliano di cominciare con una dose ridotta di analogo a lunga durata di azione, correggendo gradatamente le iperglicemie con insulina rapida e progressivamente aggiustando i dosaggi. Il rischio dell'analogo a lunga durata di azione, se si usano alti dosaggi, potrebbe essere la comparsa di ipoglicemie quando viene interrotta la NE per motivi tecnici legati o alla stessa nutrizione o alla patologia di base. Sono sufficienti l'utilizzo di una pompa peristaltica 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 sondino naso-gastrico (SNG) con 20–30 mL di acqua ogni 8–12 ore, come comunemente consigliato per evita-

re l'occlusione del lume, non è considerato un ostacolo all'utilizzo di un analogo a lunga durata di azione (1).

Durante la NE la glicemia andrà controllata ogni 2–4 ore fin quando non si raggiunge il target desiderato e, in seguito, ogni 8 ore.

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 analogo rapido. In alternativa possono essere impiegati analoghi lenti. Alcuni soggetti potrebbero trarre beneficio dalle insuline premiscelate.
3. Nutrizione in boli: se si usa 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 impiegato 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 (38, 47).

Le miscele a formulazione standard utilizzabili nella NE 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 postprandiale e ciò può, a sua volta, mettere le persone con diabete a rischio di un pericoloso squilibrio metabolico, soprattutto nel caso di pazienti critici (1). Allo scopo di evitare questa pericolosa evenienza, sono state sviluppate da parte dell'industria diete formula specifiche per il diabete. Non vi dovrebbero essere dubbi sul fatto che nelle persone con diabete sia da preferire sempre l'utilizzo di formule patologia specifiche (Tabella 6).

Comunque, durante la NE la glicemia va controllata ogni 2–4 ore fin quando non si raggiunge il target desiderato e, in seguito, ogni 8 ore.

Nutrizione parenterale e insulina

È fondamentale iniziare il trattamento con NP dopo aver portato i livelli di glicemia intorno a 140 mg/dL. Le persone con diabete sottoposte a NP possono facilmente andare incontro a iperglicemia: è importante sottolineare che in questi casi è conveniente e necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che

Tabella 6 **Prodotti per nutrizione enterale per diabetici**

Prodotto	Industria produttrice
Novasource® Diabetes	Novartis/Nestlé
Novasource® Diabetes Plus	Novartis/Nestlé
Nutricomp® std Fibre Diabetes	Braun
Glucerna®	Abbott
Diason®	Nutricia
Diason® Low Energy	Nutricia
Diben®	Fresenius-Kabi

ridurre la nutrizione artificiale. L'adeguato trattamento dell'iperglicemia e un apporto nutrizionale efficiente favoriscono il metabolismo muscolare, aminoacidico e proteico. I dati della letteratura relativi alla NP depongono per l'infusione iniziale di una quantità di glucosio che eviti l'*overfeeding* (1). È consigliabile cominciare con un quantitativo non inferiore a 100–150 g/die e aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die in rapporto al compenso glicemico. Nei pazienti con anamnesi negativa per diabete ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi maggiori di 140 mg/dL e in quelli diabetici si può iniziare con 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso (1 UI per 10 g di glucosio) e 0,15 unità qualora le glicemie siano superiori a 150 mg/dL. Le persone con diabete tipo 2 e obese possono aver bisogno anche di 0,2 unità di insulina per ogni grammo di glucosio, mentre in quelle con diabete tipo 1 e magre il fabbisogno insulinico può ridursi fino al valore di 0,05 unità per ogni grammo di glucosio. In pazienti con febbre, gravi traumi o altre situazioni di particolare stress che aumentano l'insulino-resistenza si può cominciare con 0,2–0,3 UI di insulina per g di glucosio (2–3 UI/10 g glucosio). Se nelle 24 h le glicemie sono superiori a 140 mg/dL possono essere fatti aggiustamenti incrementando l'infusione di insulina regolare di 0,05 unità per ogni grammo di glucosio (53, 54). Inizialmente è raccomandabile una infusione insulinica separata dalla sacca per NP. 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'impiego di set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che indichino approssimativamente i valori mL/ora. La glicemia va controllata

ogni 2 ore fino al raggiungimento del target desiderato e in seguito ogni 4–6 ore. Nel soggetto stabilizzato che pratica NP con pompa peristaltica può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocutaneo (53, 55, 56), in singola o doppia somministrazione. Vi sono limitate segnalazioni sul possibile impiego di insulina lispro in sospensione insieme al solfato di protamina sottocute in doppia somministrazione (57, 58). Sottolineiamo che l'industria farmaceutica, che fornisce sacche a tre comparti *all in one* o anche a due comparti, sconsiglia qualsiasi manomissione delle sacche che non sia eseguita in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare e l'aggiunta esclusiva di prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata. Per quanto riguarda l'aggiunta di insulina, solo quella regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale (1).

Conclusioni

Autorevoli ricercatori hanno definito la NA come una delle quattro grandi scoperte della medicina moderna dopo l'antissepsi, l'anestesia e gli antibiotici. Per una corretta applicazione di questa metodica è indispensabile ottimizzare la via di somministrazione (enterale o parenterale), il volume infuso, la composizione dei nutrienti e infine l'integrazione insulinica. Questo ultimo punto (integrazione insulinica) è senza dubbio quello su cui i nutrizionisti clinici e i diabetologi 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.

Raccomandazioni pratiche

- Il miglioramento del controllo glicometabolico riduce in particolare la prevalenza delle complicanze infettive e in generale quella delle morbidità dei pazienti diabetici o con iperglicemia ricoverati
- La 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
- Il paziente candidato alla NA può essere considerato critico e gli obiettivi principali del supporto nutrizionale sono la prevenzione o la correzione della malnutrizione e l'ottimizzazione dello stato metabolico
- La NA va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è ≤ 200 mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità
- Nella maggioranza dei pazienti i target glicemici sono compresi tra 140–180 mg/dL
- La NE va considerata di prima scelta rispetto alla NP
- La NE del diabetico può utilizzare diete formula patologia-specifiche
- Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE
- È auspicabile che ogni centro usi un protocollo standardizzato intensivo di infusione insulinica
- In caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10–12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina NPH o analogo lento
- La somministrazione a basso flusso continuo delle miscele della NE è preferibile anche nei pazienti con iperglicemia e in questo caso può essere impiegato un analogo lento sottocute (glargine)
- La NP va iniziata con un quantitativo di glucosio tra i 150 e 200 g/die, utilizzando 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso
- È assolutamente sconsigliabile manomettere le sacche del commercio e miscelarle con prodotti privi di comprovata compatibilità
- È consigliabile, inizialmente, infondere insulina attraverso una pompa-siringa separata dalla sacca, diluendo 50 unità di insulina regolare in 49,5 mL di soluzione salina
- Nel paziente in NP totale stabilizzato può essere utilizzato un analogo insulinico a curva piatta sottocute
- L'iperglicemia occasionale durante NA può essere corretta con analoghi ad azione rapida (lispro, aspart, glulisina) sottocute

Bibliografia

1. Fatati G, Cortinovis F, Fontana L, et al. ADI-AMD recommendations on insulin treatment during artificial nutrition. *Mediterr J Nutr Metab* 3: 81–95, 2010.
2. Fekadu S, Yigzaw M, Alemu S, et al. Insulin-requiring diabetes in Ethiopia: Associations with poverty, early undernutrition and anthropometric disproportion. *Eur J Clin Nutr* 64: 1192–1198, 2010.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978–982, 2002.
4. De Feo ME, Lodato S, Mariniello P, et al. Analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) dei pazienti diabetici in regione Campania. *GIDM* 21: 207–213, 2001.
5. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 36: 2249–2255, 2008.
6. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 363: 2540–2546, 2010.
7. Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, et al. Contribution of circulating lipids to improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 219–226, 2004.
8. Prakash D, Kosiborod M, Barret E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. AHA Scientific Statement. *Circulation* 117: 1610–1619, 2008.
9. Edington J, Boorman J, Durrant ER, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. *Clin Nutr* 19: 191–195, 2000.
10. Szczygiel B. Hospital malnutrition in patients hospitalized in Europe and in Poland. *Polish Journal of Food And Nutrition Sciences* 15/56, SI 2, pp. 43–46, 2006.
11. Pirlic M, Schutz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 25: 563–572, 2006.
12. Comi D, Palmo A, Brugnani M, et al. The hospital malnutrition Italian study. *Clin Nutr* 17S: 52, 1998.
13. Lucchin L, D'Amicis A, Gentile MG, et al. A nationally representative survey of hospital malnutrition: The Italian PIMAI (Project: Iatrogenic MALnutrition in Italy) study. *Mediterr J Nutr Metab* 2: 171–179, 2009.
14. Committee of Ministers. Resolution Res AP(2003)3 on Food and Nutritional care in Hospital. Strasbourg: Council of Europe, 2003.
15. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, et al. Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalized patients: The Nutrition Day survey 2006. *Clin Nutr* 28: 484–491, 2009.
16. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 27: 5–15, 2008.
17. Correia CM, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 22: 235–239, 2003.
18. 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* 33: 696–702, 2007.
19. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr* 92: 105–111, 2004.
20. Rai J, Gill SS, Kumar BR. The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty. *Orthopedics* 25: 417–421, 2002.
21. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, et al. Nutritional assessment and management in hospitalised patients: Implication for DGR-based reimbursement and healthcare quality. *Clin Nutr* 24: 913–919, 2005.
22. Russell CA. The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements. *Clin Nutr Suppl* 2: 25–32, 2007.
23. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 20: S5–S8, 2002.
24. 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. *J Parenter Enteral Nutr* 26 (Suppl 1): 9SA, 2002.
25. Guidelines for the definition of an intensivist and the practice of critical care medicine. Guidelines Committee; Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 20: 540–542, 1992.
26. Basics in Clinical Nutrition. Edited for ESPEN Courses. Third Edition, 2004.
27. Malone M. Longitudinal assessment of outcome health status and changes in lifestyle associated with long-term home parenteral and enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 26: 164–168, 2002.
28. Winkler M. Quality of life in adult home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 29: 162–170, 2005.
29. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An evidence-based approach to treatment. Oxford: CAB International 2003.
30. Scolapio JS. A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support. *J Clin Gastroenterol* 38: 403–407, 2004.
31. Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale (SINPE). Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 20: S23–S33, 2002.
32. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. Evidence supports nutritional support. *Clin Nutr* 25: 177–179, 2006.
33. ESPEN: Guidelines on parenteral nutrition. *Clin Nutr* 28: 359–480, 2009.
34. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 27: 355–373, 2003.
35. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 52 (Suppl VII): VII1–VII12, 2003.
36. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol* 24: 453–457, 2010.
37. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449–461, 2006.

38. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283–1297, 2009.
39. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU – How tight is too tight? *N Engl J Med* 360: 1346–1349, 2009.
40. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180: 821–827, 2009.
41. Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, et al. Consensus: Inpatient hyperglycemia. *Endocr Pract* 15: May/June 2009.
42. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 27: 461–467, 2004.
43. Byrum D. Hyperglycemia management in the Intensive Care Unit. *Critical Care Nurse* 24: 86–90, 2004.
44. Via MA, Mechanick JI. Inpatient enteral and parental nutrition for patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 11: 99–105, 2011.
45. Mechanick JI, Scurlock C. Glycemic control and nutritional strategies in the cardiothoracic surgical intensive care unit--2010: State of the art. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 22: 230–235, 2010.
46. Clement S, Braithwaite SS, Ahmann A, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553–591, 2004.
47. Inzucchi S. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355: 1903–1911, 2006.
48. Putz D. Insulin glargine in continuous enteric tube feeding. *Diabetes Care* 25: 1889–1890, 2002.
49. Del Tosto S, Mirri E, Paolini B, et al. L'insulina glargine in nutrizione artificiale: protocollo Terni-Glargine 1. *ADI Magazine* 4: 492, 2004.
50. Scholtz HE. Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healthy subjects following intravenous infusions. *Acta Diabetol* 40: 156–162, 2003.
51. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol* 42: 182–186, 2005.
52. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: A randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 32: 594–596, 2009.
53. University Hospitals of Leicester NHS: Guidelines for the diabetes management of people receiving nutritional support (Last Reviewed and Updated February 2005). www.leicestershirediabetes.org.uk
54. Mc Mahon M. Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutr Clin Pract* 19: 120–128, 2004.
55. McCowen KC, Bistrian BR. Hyperglycemia and nutrition support: Theory and practice. *Nutr Clin Pract* 19: 235–244, 2004.
56. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, et al. Insulin glargine in patients with severe gastroenterology diseases and hyperglycemia receiving parenteral nutrition. *Clin Ter* 157: 511–515, 2006.
57. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: A randomized trial. *Ann Intern Med* 149: 531–539, 2008.
58. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL. Utilizzo di insulina lispro in sospensione con solfato di protamina in un paziente con pancreatite acuta in nutrizione parenterale (NP). *ADI Magazine* 3: 248–251, 2007.

