

## Rassegna

# Nutrizione enterale e parenterale

## Enteral and parenteral nutrition

M. Parillo<sup>1</sup>, G. Fatati<sup>2</sup><sup>1</sup> AORN "S. Anna e S. Sebastiano", Caserta; <sup>2</sup> AO S. Maria, Terni**RIASSUNTO**

La malnutrizione in difetto influenza la prognosi e il decorso del paziente ricoverato. Purtroppo ancora oggi in ospedale la prevalenza di malnutrizione tra i ricoverati è molto alta ed è poco valutata. La nutrizione artificiale rappresenta il principale trattamento per la prevenzione e la terapia della malnutrizione. I target glicemici consigliati per le persone con diabete in nutrizione artificiale sono tra 140-180 mg/dl, questi valori sembrano ben bilanciare tra i danni dell'iperglicemia e il rischio di ipoglicemia. Là dove non ci sono controindicazioni la nutrizione enterale è da preferire alla nutrizione parenterale. La nutrizione artificiale va iniziata con glicemie inferiori a 180 mg/dl per evitare gravi scompensi glicemici. Il trattamento di scelta per il trattamento della persona con diabete in nutrizione artificiale è l'insulina somministrata in infusione continua con pompa siringa. In pazienti stabilizzati si può considerare l'utilizzo di insulina sottocute. Lo schema insulinico più studiato prevede la somministrazione di analogo lento con eventuali boli di insulina rapida o analogo rapido in caso di glicemia superiori a 180 mg/dl.

**SUMMARY**

Malnutrition affects the prognosis and course of the hospital patient. The prevalence of malnutrition is still very high and tends to be scantily evaluated. Artificial nutrition is the main strategy for the prevention and treatment of malnutrition. Glycemic targets for patients with diabetes receiving artificial nutrition are 140-180 mg/dL; these levels seem to hold the balance between hyperglycemic damage and the risk of hypoglycemia. Where there are no contraindications enteral nutrition is preferable to parenteral nutrition. Artificial nutrition should be started with blood glucose lower than 180 mg/dL to avoid severe hyperglycemia. The diabetic patient receiving artificial nutrition should be given insulin as a continuous infusion with a syringe pump. In stabilized patients, subcutaneous insulin can be considered. The most widely studied insulin scheme involves long-acting insulin analog with corrective short-acting analog insulin bolus doses if blood glucose rises above 180 mg/dL.

**Introduzione**

La malnutrizione ospedaliera, l'iperglicemia e la terapia insulinica sono tre variabili strettamente correlate che condizionano la qualità della vita e il risultato delle cure nel soggetto ospedalizzato. Hanno poi la caratteristica di influenzarsi vicendevolmente: un cattivo controllo glicometabolico peggiora lo stato di nutrizione e, d'altro canto, la malnutrizione può causare iperglicemia<sup>(1,2)</sup>. Una terapia insulinica inadeguata non consente un sufficiente controllo metabolico e non favorisce lo stato di nutrizione<sup>(3)</sup>. 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<sup>(4)</sup>. I dati italiani sono scarsi, risalgono all'introduzione del sistema dei *diagnosis related groups* (DRG) e tendono a sottostimare la prevalenza perché non sempre la diagnosi di diabete viene inserita nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO). Sappiamo comunque che in Italia nel 2014, secondo il recente rapporto ARNO, il

**Corrispondenza:** Mario Parillo, AORN "S. Anna e S. Sebastiano", via Ferdinando Palasciano, 81100 Caserta. E-mail: mparill@tin.it

**Parole chiave:** malnutrizione, nutrizione enterale, nutrizione parenterale, terapia insulinica • **Key words:** malnutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition, insulin therapy

**Pervenuto** 18-04-2017 • **Accettato** 05-06-2017

20% dei diabetici ha effettuato almeno un ricovero ordinario oppure un Day Hospital rispetto al 13% della popolazione non diabetica<sup>(5)</sup> e che pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, comparabili per età e sesso, hanno un rischio aumentato di ricovero ospedaliero per tutte le cause. Dobbiamo anche considerare che il diabete è presente nel 20-25% dei ricoverati per altra patologia e che il compenso glicometabolico ha un notevole impatto sulla gestione e durata del ricovero e conseguentemente sui costi a carico del SSN<sup>(6)</sup>. 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, quasi sempre, non tengono conto dell'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<sup>(3)</sup>. Lo stress induce un'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. La persona con diabete in situazione critica o con iperglicemia da stress, per gli stessi meccanismi che portano ad aumento della glicemia, va incontro con maggiore frequenza a uno stato di malnutrizione che rappresenta un ulteriore fattore prognostico negativo. 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.

## La malnutrizione ospedaliera

L'attuale momento storico continua a essere caratterizzato da un acceso dibattito su contenimento e razionalizzazione della spesa sanitaria. Ciò che risulta incomprensibile è la generalizzata sottovalutazione di ambiti d'intervento capaci di soddisfare contemporaneamente esigenze di ordine economico e di qualità totale delle prestazioni sanitarie (sommatoria della componente professionale con quella gestionale, percepita e sociale). Le strategie tese a contrastare la malnutrizione ospedaliera rappresentano, di fatto, il principale di questi ambiti<sup>(7,8)</sup>. Le più rappresentative società scientifiche del settore hanno recentemente elaborato un documento<sup>(9)</sup> che inserisce la malnutrizione proteico calorica (MPC) tra le

prime dieci sfide italiane per il triennio 2015-2018 e ribadisce che la MPC è un problema clinico ed economico rilevante, purtroppo spesso misconosciuto, nonostante una relativa semplicità nella sua motorizzazione. A livello europeo la prevalenza di MCP all'atto del ricovero, ossia quella condizione di depauperamento delle riserve energetiche, proteiche e di altri nutrienti dell'organismo tale da compromettere lo stato di salute oscilla tra il 20 e 60% e a livello nazionale si assesta sul 30%. La gestione non corretta del paziente ospedalizzato dal punto di vista nutrizionale può determinare una "malattia nella malattia". Circa il 70% dei ricoverati va incontro a un peggioramento dello stato nutrizionale durante i primi 10 giorni di degenza<sup>(3,10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>. I pazienti acuti ricoverati all'anno in Italia sono circa 9,4 milioni; di questi 2.900.000 presentano una MCP all'atto del ricovero, 940.000 sono i pazienti attesi con ulcere da pressione e 450.000 sono i ricoverati acuti in cui si riscontra una malnutrizione iatrogena<sup>(12)</sup>. 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  $\geq 15$  gg peggiorava lo stato di nutrizione nel 63,1% dei casi<sup>(13)</sup>. 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%<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. È ormai accertato che la malnutrizione aumenta la durata della degenza in media di circa 6 giorni<sup>(16)</sup> e si accompagna a un incremento della morbilità e mortalità. 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%)<sup>(17)</sup>. 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<sup>(18-20)</sup>. Le concause della Malnutrizione ospedaliera sono elencate nella Tabella 1.

L'ostacolo principale che emerge dalla letteratura è il non riconoscimento della malnutrizione (mancato riconoscimento 62-70% dei casi), nonostante lo screening

**Tabella 1. Malnutrizione ospedaliera: concause.**

Patologia di base e complicanze
Mancata registrazione di peso, altezza e BMI
Mancato riconoscimento dello stato di malnutrizione
Mancata valutazione dell'introito alimentare (diario alimentare?!)
Mancata valutazione di eventuali variazioni dei fabbisogni
Mancato o irregolare monitoraggio dello stato nutrizionale
Mancato o inadeguato intervento nutrizionale
Insufficiente assistenza ai pazienti con dipendenza alimentare
Eccessiva rigidità degli orari dei pasti
Salto dei pasti o del supporto nutrizionale per indagini diagnostiche
Prescrizione di diete eccessivamente restrittive o scarsamente appetibili
Prolungate immobilizzazioni a letto
Uso inadeguato della nutrizione artificiale
Scarsa disponibilità e/o diffusione di strumenti e metodiche per la valutazione dello stato nutrizionale
Vitto ospedaliero talora scadente o mal rappresentato
"Dispersione" delle responsabilità nell'accudimento del paziente e scarsa interazione tra operatori
Uso di farmaci che interferiscono con l'appetito o che presentano effetti collaterali sull'apparato gastrointestinale

per la valutazione del rischio di malnutrizione sia una semplice procedura, 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<sup>(21,22)</sup>. Accertata la necessità di instaurare un supporto nutrizionale, il passo successivo è la scelta della via di accesso e della tipologia della miscela nutrizionale. Considerando che per la malnutrizione ospedaliera il risparmio nazionale minimo annuo ipotizzabile con un regolare rilevamento dello stato di nutrizione non è inferiore a 2 miliardi di euro<sup>(8,13)</sup> è sconcertante rilevare che non si sia ancora riusciti a superare le criticità che impediscono una corretta modalità attuativa di tale valutazione. Il problema, peraltro, è stato evidenziato in tut-

ti i documenti nazionali e internazionali elaborati, come quello<sup>(23)</sup> relativo alle "Linee di indirizzo nazionale per la ristorazione ospedaliera e assistenziale" curato dal Ministero della Salute.

La malnutrizione si accompagna a un aumento del rischio di morbidità e mortalità ma è ancora poco valutata e trattata

## La nutrizione artificiale

La nutrizione artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui l'alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata. La nutrizione artificiale è necessaria per soddisfare le esigenze nutrizionali dei pazienti a rischio. Obiettivo primario deve essere quello di individuare protocolli terapeutici che rendano la nutrizione artificiale sicura e provare a sfatare miti consolidati riguardanti le complicanze correlate a tale tipo di trattamento rendendo noto che la prevenzione e il monitoraggio sono in grado di raggiungere l'obiettivo di complicazioni "vicino allo zero"<sup>(24)</sup>. La terapia nutrizionale è indicata nel prevenire la malnutrizione e nel soddisfare gli aumentati fabbisogni calorico proteici tipici degli stati di ipercatabolismo (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). 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)<sup>(3)</sup>. Le persone in NA devono essere considerate in condizioni critiche, come suggerito dal Comitato per le linee guida della Società americana di terapia intensiva che inserisce le "gravi turbe nutrizionali che richiedono un supporto nutrizionale" tra le caratteristiche di criticità<sup>(25)</sup>. 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<sup>(26-28)</sup>. Sulla base dell'esperienza di Dudrick et al.<sup>(29)</sup> l'uso della NP è stato introdotto alla fine del 1960 e da allora, ha contribuito a far recuperare ai pazienti molte condizioni critiche. Tuttavia, l'uso diffuso di questa terapia e le ampie indicazioni hanno favorito la comparsa di complicazioni e i dubbi per quanto riguarda i suoi benefici. Alla fine del 1980 gli studi su animali hanno confermato il concetto che la nutrizione enterale è in grado di conservare e promuovere la funzione intestinale e prevenire la traslocazione batterica. Sulla base

di tali dati la nutrizione parenterale è stata considerata pericolosa e questa convinzione ha portato la nutrizione enterale a essere il nuovo standard di cura in nutrizione artificiale. In particolare, la review di Stratton, Green ed Elia di quindici anni or sono 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<sup>(30)</sup>. È ormai accettato universalmente che 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 deve essere considerata la tecnica di prima scelta rispetto alla NP in quanto più fisiologica, in grado di mantenere l'integrità anatomico-funzionale della mucosa intestinale, gravata da minori effetti collaterali e minori effetti sulla glicemia e anche meno costosa<sup>(31-33)</sup>. 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 anatomico-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, *nil 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<sup>(1,33-35)</sup>. Nel 2014, Harvey et al. hanno verificato il supporto nutrizionale precoce in 2400 pazienti adulti in condizioni critiche. I risultati dello studio che ha confrontato la nutrizione enterale con la nutrizione parenterale non hanno evidenziato differenze significative tra i due tipi di trattamento né come eventi avversi né come outcome positivi<sup>(36)</sup>. È vero che all'inizio la somministrazione, con la NP, di alte dosi di glucosio ha spesso causato iperglicemia con conseguenti complicanze

che influenzavano negativamente la prognosi. Oggi, le anomalie glucosio-indotte possono essere evitate scegliendo formulazioni con una quantità di glucosio ridotto.

La nutrizione artificiale (NA) è una procedura terapeutica destinata alle persone in cui l'alimentazione orale non è praticabile e/o non è sufficiente a soddisfare i fabbisogni calorico proteici o è controindicata

La nutrizione enterale (NE) va considerata di prima scelta rispetto alla nutrizione parenterale (NP)

## Target glicemici

I target glicemici del paziente in nutrizione artificiale vanno personalizzati sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, patologie associate, aspettanza di vita ecc. Nella maggior parte dei casi si fa comunque riferimento ai target consigliati in condizioni cliniche critiche. I primi studi della Van der Berghe hanno evidenziato che uno stretto controllo glicemico (glicemie tra 80-110 mg/dl) in pazienti ricoverati in terapia intensiva postchirurgica produceva una riduzione della mortalità durante il ricovero, della durata della degenza ospedaliera e riduzione 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)<sup>(37-39)</sup>. 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, ribadendo l'aumento di incidenza di ipoglicemia (19% vs 3,1%). Più recentemente lo studio Nice-Sugar<sup>(38)</sup> ha valutato l'effetto del controllo intensivo (target 81-108 mg/dl vs < 180 mg/dl) in 6104 pazienti sia medici che chirurgici, evidenziando una più alta mortalità nei pazienti in trattamento intensivo (OR:1,14 95% IC 1,02-1,08) e un aumento di ipoglicemie OR 1,31 (95% IC 1,07-1,61). Altri trial quali il VISEP in pazienti con sepsi e il glucocontrol non hanno evidenziato un miglioramento della mortalità nei pazienti in trattamento intensivo con target glicemici bassi. Recentemente una metanalisi 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<sup>(40-42)</sup>. Sulla base di queste evidenze l'ACE e l'ADA 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 scendere sotto questa soglia solo in casi selezionati, e in tutti i casi di non scendere sotto 110 mg/dl. In pazienti in condizioni non critiche la glicemia preprandiale do-

vrebbe essere < 140 mg/dl e non superare i 180 mg/dl durante la giornata<sup>(43-45)</sup>.

L'iperglicemia è alla base di molte complicanze del paziente in nutrizione artificiale  
I target glicemici sono nella maggioranza dei pazienti compresi tra 140-180 mg/dl

## Nutrizione artificiale e trattamento insulinico

Sia il buon controllo glicometabolico che l'adeguato supporto nutrizionale sono in grado di influenzare la prognosi 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 nutrizione enterale a basso contenuto di carboidrati (Tab. 2) o limitando la concentrazione di glucosio nelle sacche per nutrizione parenterale. 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. D'altra parte l'utilizzo della nutrizione artificiale, senza un'adeguata terapia insulinica, può essere causa di grave scompenso metabolico e influenza negativamente la mortalità anche nei pazienti non critici; l'uso di protocolli di trattamento insulinico mirati insieme a un supporto nutrizionale precoce e appropriato consente un ottimo controllo glicemico ed evita un bilancio energetico negativo. La nutrizione artificiale

**Tabella 2.** Prodotti per nutrizione enterale per pazienti 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	F-kabi

va iniziata solo quando la glicemia è a valori inferiori a 180 mg/dl in assenza di disidratazione e iperosmolarità. Il calcolo del fabbisogno energetico e di liquidi è simile al soggetto non diabetico<sup>(1)</sup>.

La NA va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è ≤ 180 mg/dl in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità

## Nutrizione enterale

Le diete formula specifiche per il diabete si caratterizzano o per basso contenuto di carboidrati a basso indice glicemico e ad alto contenuto in MUFA o quelle in cui la quota di carboidrati è simile a quella delle formule standard, ma le malto destrine sono sostituite da amido da tapioca modificato. Tali formule contengono inoltre elevate quantità di fibre idrosolubili (gomma di guar parzialmente idrolizzata) allo scopo di rallentare l'assorbimento dei carboidrati stessi. Nella maggior parte dei pazienti è consigliabile utilizzare la formula con un più basso contenuto in carboidrati che ha dimostrato minore influenza sul controllo glicemico (Tab. 2)<sup>(32,34)</sup>.

Non ci sono trials clinici 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 e.v. con infusione continua, come descritto nella nutrizione parenterale o boli di analogo rapido sottocute fino al raggiungimento di glicemie inferiori a 180 mg/dl. Il trattamento insulinico è poi valutato in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE; va in tutti i casi evitata la somministrazione al bisogno di insulina *sliding scale*.

## Nutrizione enterale continua

Prevede la somministrazione del volume prescritto di miscela a velocità costante durante un periodo di 20-24 ore e rappresenta la modalità più vantaggiosa ed efficace, in quanto riduce la velocità di riempimento gastrico e diminuisce gli effetti collaterali gastrointestinali. Quando la nutrizione è somministrata in maniera continua, l'intake di carboidrati per ora di infusione rimane costante. Gli schemi di insulina sottocute valutati negli studi sono: insulina intermedia 2-3 volte al dì, glargine una volta al dì con eventuali boli di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore, insulina 70/30 tre volte al dì e insulina regolare 4 volte al dì. Non essendo ci studi di confronto diretti tra i diversi regimi terapeutici teoricamente tutti possono essere utilizzati. Lo schema che sembra essere più efficace e con minor rischio di

ipoglicemie è quello con analogo basale a lunga durata d'azione una volta al dì con boli supplementari di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore. I boli di correzione eventualmente aggiunti potranno essere computati per formulare il dosaggio di analogo lento nelle giornate successive. Il fabbisogno insulinico giornaliero varia sulla base delle caratteristiche dei pazienti, le patologie associate, iperglicemia da stress o diabete pregresso, tipo di trattamento ipoglicemizzante precedente. Nei pazienti già in terapia insulinica la dose andrà aggiustata sulla base del precedente fabbisogno e delle attuali condizioni cliniche. La dose iniziale di insulina, nel paziente in precedenza trattato con insulina e stabilizzato, può essere calcolata considerando il dosaggio medio di insulina praticata nei due giorni precedenti e iniziando con 50-70% della dose d'insulina. Nei pazienti in terapia con antidiabetici orali viene raccomandata una dose iniziale totale di 0,3-0,5 UI/kg di peso corporeo che comprende il fabbisogno insulinico basale e nutrizionale da integrare eventualmente con i boli di correzione con analoghi rapidi o insulina regolare. È possibile poi calcolare il fabbisogno insulinico destinato a coprire il fabbisogno nutrizionale considerando 1 unità ogni 10-15 gr di carboidrati somministrati in modalità continua nelle 24 ore. È sufficiente l'utilizzo di una pompa peristaltica per la somministrazione della nutrizione che riduce al minimo i rischi dell'ipoglicemia e un attento monitoraggio glicemico, nel momento in cui si decide la sospensione della NE, per evitare possibili problemi. La necessità del lavaggio del SNG con 20-30 ml di acqua ogni 8-12 ore, come comunemente consigliato per evitare l'occlusione del lume, non è considerato un ostacolo all'utilizzo di un analogo a lunga durata di azione. Durante la nutrizione enterale la glicemia andrà controllata ogni due-quattro ore fin quando non si raggiunge il target desiderato e quindi ogni 8 ore<sup>(45-51)</sup>.

### 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 iniziale. In alternativa possono essere utilizzati analoghi lenti. Alcuni soggetti potrebbero trarre beneficio dalle insuline premiscelate. In tutti i casi va controllata la glicemia ogni 4-6 ore per eventuali boli di correzione con analogo rapido.

### Nutrizione in boli

Se si utilizza una metodica, sempre intermittente, che preveda la suddivisione della quantità totale di miscele

in porzioni uguali somministrate più volte al giorno per un periodo di 20-30 minuti può essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus, considerando questa metodica molto simile alla normale alimentazione. Le dosi andrebbero calcolate controllando la glicemia prima dell'inizio della NE e due ore dopo il termine<sup>(1)</sup>.

Per la NE del diabetico è consigliabile utilizzare diete formula patologia specifiche

Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE

Con la somministrazione a basso flusso continuo nelle 24 ore delle miscele può essere utilizzato un analogo lento sottocute con eventuali boli di analogo rapido per correggere iperglicemia

### Nutrizione parenterale

La nutrizione parenterale, se non ben programmata, può peggiorare il controllo glicemico ed è una delle cause di coma iperosmolare. Questo non deve però assolutamente scoraggiare l'utilizzo della NP. L'adeguato trattamento insulinico e un apporto nutrizionale efficiente favoriscono il metabolismo muscolare aminoacidico e proteico. È importante iniziare il trattamento con nutrizione parenterale dopo aver portato i livelli di glicemia sotto 180 mg/dl e iniziare con un quantitativo di glucosio non eccessivo di 100-150 g/die e in rapporto al compenso glicemico aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die. È consigliabile, inizialmente, una infusione insulinica separata dalla sacca per nutrizione parenterale. Possono essere diluite 50 unità di insulina regolare in 49,5 ml di soluzione salina e infuse attraverso una pompa-siringa. In caso di non disponibilità di una pompa siringa utilizzare set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che indichino approssimativamente valori ml/ora. Nei pazienti con anamnesi negativa di diabete ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi 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). Le persone con diabete tipo 2 e obese possono aver bisogno anche di 0,2 unità di insulina per ogni grammo di glucosio (2 UI per 10 g 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 iniziare 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 180 mg/dL, possono essere fatti aggiustamenti incrementando l'infusione di insulina regolare di 0,05 unità per ogni grammo di glucosio. La glicemia va controllata

ogni 2 ore fino al raggiungimento del target desiderato e quindi ogni 4-6 ore. Nel paziente stabilizzato che pratica NP con pompa peristaltica, può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute in singola o doppia somministrazione con eventuali boli di analogo rapido ogni 4 ore o regolare ogni 6 ore in caso di glicemie superiori a 180 mg/dl o in base al target di glicemia prefissato per il singolo paziente<sup>(43-56)</sup>. L'insulina regolare può anche essere aggiunta alla sacca nelle stesse quantità già esposte in precedenza. L'industria farmaceutica, che fornisce sacche a tre compartimenti *all in one* o anche a due compartimenti, consiglia che le aggiunte alla sacca siano eseguite in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare, le sacche non vanno manomesse se non rispettate le condizioni sopra citate. Per quanto riguarda l'insulina, al momento, solo quella regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale. Anche in questo caso la glicemia andrà controllata ogni 4-6 ore per eventuali boli di insulina regolare o analogo rapido in caso di glicemie superiori a 180 mg/dl. Nei pazienti con diabete tipo 1 è consigliabile in tutti i casi praticare una piccola dose di analogo a lunga durata d'azione per evitare chetoacidosi per eventuali interruzioni di somministrazione della sacca con insulina.

La NP va iniziata con un quantitativo di glucosio tra i 150 e 200 g/die utilizzando 1 unità di insulina per 10 g glucosio infuso

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 NPT stabilizzato può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata d'azione sottocute con eventuali boli di analogo rapido per iperglicemia occasionale

## Conclusioni e prospettive future

Autorevoli ricercatori hanno definito la nutrizione artificiale 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 la terapia insulinica. Questo ultimo punto è senza dubbio quello su cui i nutrizionisti clinici e i diabetologi hanno posto meno attenzione, almeno fino a oggi, nonostante l'insulina sia il più importante ormone ad azione anabolica e sia essenziale per una corretta terapia nutrizionale. Un'ottimale nutrizione artificiale associata a un'adeguata terapia insulinica può aiutare a migliorare la prognosi della persona con diabete. In un prossimo futuro la gestione della persona con diabete sarà senz'altro facilitata dall'utilizzo delle nuove insuline e della tecnologia. Anche se non ci sono ancora dati in letteratura i nuovi analoghi a lunga durata d'azione (degludec e glargine 300) per le loro caratteristiche farmacocinetiche, emivita più lunga e minore variabilità, potranno rappresentare una buona alternativa alla somministrazione d'insulina per via parenterale. D'altra parte il monitoraggio continuo della glicemia con sensore sottocutaneo certamente potrebbe aiutarci a gestire pazienti con particolare instabilità glicemica e a prevenire le ipoglicemie. Il suo uso però comporta un notevole aumento dei costi e non ci sono, al momento, studi che ne dimostrano un vantaggio rispetto ai costi.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Fatati G, Cortinovis F, Fontana L, Fusco MA, Leotta S, Marelli G, et al. *ADI-AMD recommendations on insulin treatment during artificial nutrition*. *Mediterr J Nutr Metab* 2010;3:81-95.
2. Fekadu S, Yigzaw M, Alemu S, Dessie A, Fieldhouse H, Girma T, et al. *Insulin-requiring diabetes in Ethiopia: Associations with poverty, early undernutrition and anthropometric disproportion*. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1192-8.
3. Parillo M, Fatati G. *La nutrizione artificiale nel paziente diabetico*. *Il Diabete* 2011;23:104-14.
4. 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.
5. CINECA-SID. Osservatorio ARNO Diabete. *Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. Bologna: Centauro Srl Edizioni scientifiche, Volume XXIII - Collana Rapporti Arno 2015 (<https://osservatorioarno.cineca.org/>).
6. Sciacca L. *La persona con diabete in ospedale*. In: Bonora E, Sesti G, Eds. *SID. Il diabete in Italia*. Bologna: Bononia University Press 2016, pp. 76-85.
7. Modic MB, Kozak A, Siedlecki SL, Nowak D, Parella RD, Morris MP, et al. *Do we know what our patients with diabetes are eating in the hospital?* *Diabetes Spectrum* 2011;24:100-6.
8. Lucchin L. *La malnutrizione ospedaliera in Italia*. In: Gentile MG, ed. *Obesità, anoressia e bulimia nervosa, malnutrizione ospedaliera. Aggiornamenti in nutrizione clinica*

- e patologie correlate. Mattioli 1885. Edizioni Fidenza 2009, pp. 223-32.
9. *Manifesto delle criticità in Nutrizione clinica e preventiva. Le prime dieci sfide italiane (2015-2018)*. *Recenti Prog Med* 2015;106(6 Suppl 1):5S-31.
  10. Szczygiel B. *Hospital malnutrition in patients hospitalized in Europe and in Poland*. *Pol J Food Nutr Sci* 2006;15/56:43-6.
  11. Pirlic M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. *The German hospital malnutrition study*. *Clin Nutr* 2006;25:563-72.
  12. Schindler K, Pernicka E, Laviano A, Howard P, Schütz T, Bauer P, et al.; NutritionDay Audit Team. *How nutritional risk is assessed and managed in European hospitals: a survey of 21,007 patients findings from the 2007-2008 cross-sectional nutritionDay survey*. *Clin Nutr* 2010;29:552-9.
  13. Comi D, Palmo A, Brugnani M, D'Amicis A, Costa A, D'Andrea F, et al. *The hospital malnutrition Italian study*. *Clin Nutr* 1998;17S:52.
  14. Lucchin L, D'Amicis A, Gentile MG, Battistini NC, Fusco MA, Palmo A, et al. *A nationally representative survey of hospital malnutrition: the Italian PIMAI (Project: Iatrogenic MAInutrition in Italy) study*. *Mediterr J Nutr Metab* 2009;2:171-9.
  15. Committee of Ministers. *Resolution Res AP(2003)3 on Food and Nutritional care in Hospital*. Strasbourg: Council of Europe 2003.
  16. Hiesmayr M, Schindler K, Pernicka E, Schuh C, Schoeniger-Hekele A, Bauer P, et al; Nutrition Day Audit Team. *Decreased food intake is a risk factor for mortality in hospitalized patients: the Nutrition Day survey 2006*. *Clin Nutr* 2009;28:484-91.
  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* 2003;22:235-9.
  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* 2007;33:696-702.
  19. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, et al. *Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections*. *Br J Nutr* 2004;92:105-111.
  20. Rai J, Gill SS, Kumar BR. *The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty*. *Orthopedics* 2002;25:417-21.
  21. Ockenga J, Freudenreich M, Zakonsky R, Norman K, Pirlich M, Lochs H. *Nutritional assessment and management in hospitalised patients: Implication for DGR-based reimbursement and healthcare quality*. *Clin Nutr* 2005;24:913-19.
  22. Russell CA. *The impact of malnutrition on healthcare costs and economic considerations for the use of oral nutritional supplements*. *Clin Nutr* 2007(Suppl 2):25-32.
  23. Amerio ML, Borrello S, Caltagirone C, Ciorba A, Copparoni R, Di Vincenzo MA, et al. *Linee di indirizzo nazionale per la ristorazione ospedaliera e assistenziale*. Ministero della Salute, 2012 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1435\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1435_allegato.pdf)).
  24. Cotogni P. *Management of parenteral nutrition in critically ill patients*. *World J Crit Care Med* 2017;6:13-20.
  25. Guidelines Committee; Society of Critical Care Medicine. *Guidelines for the definition of an intensivist and the practice of critical care medicine*. *Crit Care Med* 1992;20:540-2.
  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* 2002;26:164-8.
  28. Winkler M. *Quality of life in adult home parenteral nutrition patients*. *J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:162-70.
  29. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. *Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance*. *Surgery* 1968;64:134-42.
  30. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment*. Oxford: CAB International 2003.
  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 2002;20:S23-S33.
  32. *ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition*. Evidence supports nutritional support. *Clin Nutr* 2006;25:177-9.
  33. *ESPEN: Guidelines on parenteral nutrition*. *Clin Nutr* 2009;28:359-480.
  34. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. *Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients*. *Gut* 2003;52(Suppl VII):vii1-12.
  35. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. *Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients is associated with higher mortality*. *Can J Gastroenterol* 2010;24:453-7.
  36. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. *Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults*. *N Engl J Med* 2014;371:1673-84.
  37. Kavanagh BP, McCowen KC. *Glycemic control in the ICU*. *N Engl J Med* 2010;363:2540-6.
  38. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. *Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients is associated with higher mortality*. *Can J Gastroenterol* 2010;24:453-7.
  39. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meerseeman W, Wouters PJ, Milants I, et al. *Intensive insulin therapy in medical ICU*. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.



40. NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
41. Inzucchi SE, Siegel MD. *Glucose control in the ICU – how tight is too tight?* N Engl J Med 2009;360:1346-9.
42. Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. *Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data*. CMAJ 2009;180:821-7.
43. Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. *Consensus: inpatient hyperglycemia*. Endocrine Practice 2009;15.
44. American Association Diabetes (ADA). *Standard of medical care in diabetes 2017*. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S1-134.
45. Putz D. *Insulin glargine in continuous enteric tube feeding*. Diabetes Care 2002;25:1889-90.
46. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, et al. *Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition*. Acta Diabetol 2005;42:182-6.
47. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. *Comparison of 70/30 biphasic insulin with glargine/lispro regimen in non-critically ill diabetic patients on continuous enteral nutrition therapy*. Nutr Clin Pract 2011;26:714-7.
48. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. *Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:16-38.
49. Clement S, Braithwaite SS, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals*. 2004;27:553-91.
50. Inzucchi S. *Management of hyperglycemia in the hospital setting*. N Engl J Med 2006;355:1903-11.
51. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. *Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial*. Diabetes Care 2009;32:594-6.
52. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, Pienotti F, Weber P, et al. *Insulin glargine in patients with severe gastroenterology diseases and hyperglycemia receiving parenteral nutrition*. Clin Ter 2006;157:511-5.
53. Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. *Glargine insulin use versus continuous regular insulin in diabetic surgical noncritically ill patients receiving parenteral nutrition: randomized controlled study*. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016 Apr 18.
54. Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A, et al. *Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial*. Pharmacotherapy 2015;35:148-57.
55. Gosmanov A, Umpierrez E. *Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy*. Curr Diab Rep 2013;13:155-62.
56. Jakoby MG, Nannapanemi N. *An insulin protocol for management of hyperglycemia in patient receiving parental nutrition is superior to ad hoc management*. J Parental Enteral Nutr 2012;36:183-8.