

Gruppo di Studio



Raccomandazioni sul trattamento insulinico dell'iperglicemia nei pazienti in Nutrizione Artificiale



PREFAZIONE

L'elevata prevalenza di malnutrizione proteico energetica (MPE) segnalata all'inizio degli anni settanta tra i pazienti ospedalizzati, è stata successivamente confermata anche in tempi recenti. Il trattamento della MPE deve prevedere un approccio di tipo internistico caratterizzato dall'impiego sinergico di più strumenti terapeutici, primo fra tutti il supporto nutrizionale che si è andato progressivamente modificando fino a divenire una vera e propria terapia metabolica. Autorevoli Ricercatori hanno definito la nutrizione artificiale come una delle quattro grandi scoperte della medicina moderna dopo l'antisepsi, l'anestesia e gli antibiotici (Bozzetti, Guarnieri). Per una corretta applicazione di questa metodica, è indispensabile ottimizzare la via di somministrazione (Enterale o Parenterale), il volume infuso, la composizione dei nutrienti ed infine l'integrazione insulinica. Questo ultimo punto (integrazione insulinica) è senza dubbio quello su cui i nutrizionisti hanno posto meno attenzione, almeno fino ad oggi nonostante l'insulina sia il più importante ormone ad azione metabolica e sia essenziale per una corretta terapia nutrizionale. L'utilizzo di substrati farmacologicamente attivi è in diretta relazione all'azione anticatabolica dell'insulina che consente di superare le diverse reazioni allo stress. Queste raccomandazioni, elaborate dal gruppo di studio ADI-AMD hanno lo scopo di evidenziare i punti critici del trattamento insulinico in nutrizione artificiale, analizzare le evidenze scientifiche e fornire linee di indirizzo che possono essere di pratica utilità.

Giuseppe Fatati
Segretario Generale ADI

Sergio Leotta
Consigliere Nazionale AMD

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO INSULINICO DELL'IPERGLICEMIA NEI PAZIENTI IN NUTRIZIONE ARTIFICIALE

Giuseppe Fatati, Mario Parillo, Stefano Del Tosto, Sergio Leotta,
Carlo Lesi, Eva Mirri, Giuseppe Pipicelli, Achiropita Pucci, Marco Tagliaferri,
Franco Tomasi, Eugenio Del Toma

Gruppo di Studio ADI-AMD

INTRODUZIONE

La prevalenza del diabete nei ricoverati in ospedale non è ben conosciuta; nel 2000 il 12,5% delle dimissioni ospedaliere negli U.S. riportavano il diabete come diagnosi^(1, 2, 3). Umpierrez ha rilevato una prevalenza di diabete in ospedale del 26%; in questo studio un ulteriore 12% dei pazienti presentava forme di diabete misconosciute o iperglicemia da stress⁽⁴⁾. In Italia i diabetici noti sono il 3-4% della popolazione e altrettanti lo sarebbero senza saperlo⁽⁵⁾; i dati di prevalenza relativi ai soggetti ricoverati possono essere sovrapponibili a quelli americani. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono eventi comuni nei pazienti critici, anche in quelli senza una storia di diabete e sono associati ad una aumentata mortalità. Lo stress secondario alla patologia acuta stimola gli ormoni controinsulari e induce numerose modificazioni del metabolismo glucidico, come una aumentata richiesta periferica di glucosio, una aumentata produzione di glucosio a livello epatico e una aumentata resistenza insulinica⁽⁶⁾. L'iperglicemia costituisce il maggior ostacolo all'attivazione del supporto nutrizionale, infatti comunemente la nutrizione artificiale (NA) viene considerata una delle cause principali di iperglicemia nei pazienti ricoverati^(7, 8); alcuni autori ipotizzano che in Nutrizione Parenterale Totale (NPT) una quota di carboidrati maggiore di 4-5 mg/Kg/min sia in grado di superare la capacità del glucosio di essere ossidato, determinando severe iperglicemie^(8, 9). Nella pratica quotidiana, in realtà, la maggior parte dei pazienti non riceve un supporto nutrizionale adeguato alle richieste caloriche e la malnutrizione proteico energetica (PEM) nei ricoverati, è uno dei maggiori problemi che il mondo medico si trova ad affrontare. Due sono le strade che conducono ad una involontaria perdita di peso. La prima è data dal danno acuto o dal processo patologico che porta ad un aumentato fabbisogno di nutrienti e a una conseguente riduzione della quota proteica^(10, 11, 12, 13, 14, 15). In presenza di

stimoli catabolici, il grado di malnutrizione proteico energetica supera il grado di perdita di peso, poiché la massa magra non è protetta. Patologie gastrointestinali con aumentate perdite di nutrienti determinano lo stesso effetto. La seconda strada è rappresentata da una inadeguata introduzione di nutrienti sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo; le cause più frequenti di perdita di peso e PEM sono il risultato della combinazione dell'aumentato fabbisogno e della ridotta introduzione di nutrienti. La malnutrizione può essere accentuata dal cattivo compenso glicometabolico e dalla inveterata abitudine a non utilizzare protocolli di trattamento insulinico intensivo. La commercializzazione degli analoghi (lispro, aspart, glargine) ha avuto un risvolto pratico notevole per il diabetico ambulatoriale; al contrario il loro impiego in nutrizione artificiale è stato fino ad oggi occasionale^(16, 17, 18, 19). Nella tabella n. 1 è riportata la durata di azione⁽²⁰⁾ delle insuline più spesso utilizzate.

Tab. n. 1

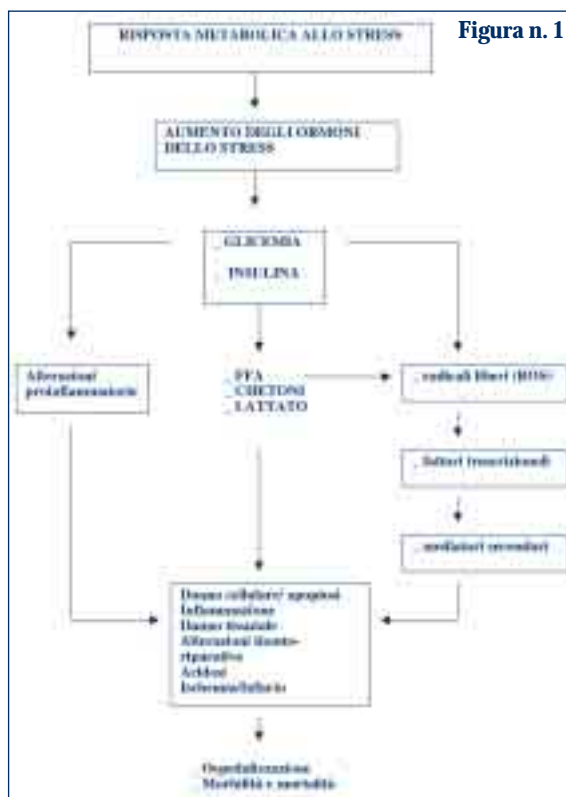
Insulina	Inizio attività	Picco	Durata
Rapida o Regolare	30-60 min	2-3 h	8-10 h
NPH	2-4 h	4-12 h	12-18 h
Lispro	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Aspart	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Glargine	2-4 h	nessuno	20-24 h

I pazienti diabetici in NPT con un controllo glicometabolico non ottimale mostrano un rischio di infezione del catetere cinque volte maggiore rispetto ai non diabetici⁽⁸⁾. La normalizzazione dei livelli glicemici migliora la prognosi anche se non ci sono trials controllati che hanno studiato quale sia la strategia insulinica migliore in questi casi. La terapia insulinica intensiva, che consente di mantenere la glicemia al di sotto di 110 mg/dL, è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti critici e facilita l'outcome clinico. È, comunque, esperienza comune che il paziente diabetico ben nutrito e con un buon controllo glicometabolico vada incontro a minor complicanze nel corso della degenza ospedaliera. Finney⁽²¹⁾ ha chiaramente dimostrato che il controllo metabolico influenza positivamente la sopravvivenza del paziente critico anche se l'imprevedibilità dell'iperglicemia, in questi casi, non sembrerebbe giustificare, almeno inizialmente, l'utilizzo di una insulina a curva piatta⁽²²⁾. La morbilità e la mortalità nelle terapie intensive chirurgiche si riduce drasticamente per glicemie mantenute sotto i 110 mg/dL e tutti gli Autori sono concordi sulla necessità di implementare protocolli di infusione insulinica che stabilizzino rapidamente (entro 24 h) l'assetto glicometabolico. Esiste la possibilità che tali benefici, nei pazienti critici, siano correlati quasi completamente all'azione anabolica dell'insulina o ad altri effetti dell'ormone non legati direttamente al metabolismo glucidico. Per esempio, l'infusione di insulina e glucosio inibisce il rilascio di FFA dagli adipociti e riduce il metabolismo degli FFA in favore di quel-

lo glucidico come combustibile preferenziale in molti tessuti⁽¹⁾. Mesotten suggerisce che la terapia insulinica intensiva normalizzi i livelli glicemici attraverso la stimolazione periferica dell'uptake del glucosio e contemporaneamente, almeno parzialmente, corregga anomalie lipidiche contribuendo significativamente al miglior andamento clinico della patologia critica⁽¹⁷⁾. Nella pratica clinica⁽⁷⁾ il trattamento nutrizionale è iniziato con valori di glicemia inferiori a 200 mg/dL, in assenza di chetonuria o altre complicanze come disidratazione ed iperosmolarità, pur con l'obiettivo di raggiungere valori di glicemia inferiori a 150 mg/dL. Il trattamento insulinico risente delle modalità di somministrazione dell'infusione parenterale e delle diete per sonda (somministrazione continua, intermittente, a bolo). Indipendentemente dal reparto di appartenenza, il paziente in NA va considerato critico e quindi va trattato di conseguenza; nei giorni successivi l'inizio della NA vi è la necessità di assicurare un apporto insulinico corretto. In considerazione dell'aumentato utilizzo di sacche per NPT, prodotte dall'industria, è opportuno ricordare che queste ultime si devono manomettere il meno possibile e che è importante assicurare uno steady state insulinico stabile. Il ridurre le oscillazioni glicemiche comporta la riduzione del numero degli interventi sia medici che infermieristici ed i boli di insulina prescritti occasionalmente che provocano pericolose oscillazioni glicemiche. Gli obiettivi principali di ogni supporto nutrizionale possono essere così schematizzati⁽²³⁾:

- Prevenire o correggere la malnutrizione
- Ottimizzare lo stato metabolico
- Ridurre la morbilità e la mortalità
- Ridurre i tempi di degenza e convalescenza

1) Indicazioni al trattamento dell'iperglicemia: l'iperglicemia è presente dal 30 al 40% dei pazienti ricoverati ed un terzo di loro ha un'anamnesi negativa per malattia diabetica. I pazienti con una iperglicemia neo diagnosticata, hanno una mortalità ed una morbilità addirittura maggiore di quelli con una precedente storia di diabete. L'iperglicemia è stata associata ad un peggioramento dello stato di salute nei degenti delle Unità



Coronariche e delle Stroke Unit, ad una più grave insufficienza ventricolare sinistra ed a periodi di degenza più lunghi⁽²⁴⁾. L'iperglicemia può essere considerata un fattore di rischio di mortalità indipendente nei pazienti senza una precedente diagnosi di diabete⁽⁴⁾. Gli studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato che la presenza di valori elevati della glicemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta, condiziona significativamente la prognosi a breve e a lungo termine indipendentemente dalla preesistente diagnosi di diabete⁽²⁵⁾. Nello Studio Leuven la terapia insulinica intensiva, in grado di mantenere livelli glicemici tra 80 e 110 mg/dL, ha ridotto la mortalità nelle unità intensive chirurgiche del 42%. Contemporaneamente si riduceva l'incidenza delle setticemie e delle insufficienze renali, la necessità di un supporto ventilatorio e la durata del ricovero⁽⁶⁾. I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia influenza la prognosi sono schematizzati nella figura n°1. Il miglioramento del controllo glicometabolico riduce la prevalenza delle complicanze infettive in particolare e delle morbilità in generale dei diabetici ricoverati^(26, 27, 28, 29, 30).

2) Obiettivo glicemico: i dati della letteratura hanno inequivocabilmente dimostrato che l'iperglicemia è un importante fattore prognostico nei ricoverati e che è un fattore predittivo potenzialmente modificabile. La normalizzazione dei livelli glicemici utilizzando protocolli intensivi di infusione insulinica (IIP) migliora gli esiti clinici nei pazienti critici^(6, 26, 27). I pazienti in NA devono essere considerati pazienti critici. Il Comitato per le Linee Guida della Società Americana di Terapia Intensiva⁽²⁸⁾ definisce, infatti, critico il paziente che presenta le seguenti caratteristiche:

- 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 minacciosi per la vita
- Overdose, reazioni avverse ai farmaci ed intossicazioni
- Disordini della coagulazione
- Infezioni gravi
- Gravi turbe nutrizionali che richiedono un supporto nutrizionale.

Per rendere valutabili i risultati vi è la necessità di utilizzare parametri standardizzati di buon controllo glicometabolico. A tale scopo, può essere utilizzata la definizione di controllo glicemico in 6 livelli proposta da Finney⁽²¹⁾ che comprende:

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

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^(25, 26) ed altre di più semplice attuazione⁽³¹⁾. Nel capitolo sull'adeguamento insulinica viene riportato uno schema facilmente utilizzabile.

- 3) Nutrizione Enterale e Trattamento Insulinico:** la NA va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è a valori ≤ 200 mg/dl in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità⁽⁷⁾. La nutrizione enterale (NE) è indicata in tutti quei pazienti che non riescono ad alimentarsi in modo adeguato pur avendo un apparato gastrointestinale funzionante. La NE è il trattamento preferibile anche nel paziente con iperglicemia; una attenzione particolare va posta ai pazienti con gastroparesi che è una condizione clinica che rende difficile il compenso glicometabolico e l'esecuzione di una corretta nutrizione enterale. Possono essere utilizzate diete formula patologia-specifiche disponibili in commercio per ottenere un più rapido controllo glicemico. Non ci sono trials clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nei pazienti con iperglicemia in NE⁽²⁾. Il trattamento insulinico è in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE; in caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina NPH con una piccola dose di insulina regolare. Se si utilizza una metodica, sempre intermittente, che preveda la suddivisione della quantità totale di miscela in porzioni uguali somministrate più volte al giorno, per un periodo di 20-30 minuti, può essere utilizzato uno schema insulinico tradizionale, 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. In caso di NE continua può essere utilizzata insulina glargine in una unica somministrazione^(16, 32, 33). Questa metodica (NE continua) prevede la somministrazione del volume prescritto di miscela a velocità costante durante un periodo di 24 ore e rappresenta la modalità più vantaggiosa ed efficace in quanto riduce la velocità di riempimento gastrico e diminuisce gli effetti collaterali gastrointestinali. La dose iniziale di insulina può essere calcolata considerando la media dell'insulina praticata nei due, tre giorni precedenti. Alcuni autori consigliano di iniziare con una dose ridotta di insulina glargine correggendo gradatamente le iperglicemie con insulina pronta e progressivamente aggiustando i dosaggi di glargine. Il rischio dell'insulina a lunga durata di azione, soprattutto se si usano alti dosaggi, sono le ipoglicemie che possono essere presenti quando viene interrotta la NE per motivi tecnici legati o alla stessa nutrizione o alla patologia di base. È sufficiente l'utilizzo di una pompa peristaltica che riduce al minimo i rischi dell'ipoglicemia e una attenta monitoraggio delle glicemie, nel momento in cui si decide la sospensione della NE, per evitare possibili problemi⁽²⁾. 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⁽²³⁾, non è considerato un ostacolo all'utilizzo di un analogo a lunga durata di azione.

- 4) Nutrizione Parenterale e Trattamento Insulinico:** per quanto riguarda la NP, sono innegabili i benefici che derivano ai pazienti critici dal corretto uso del glucosio e dell'insulina. I dati della letteratura depongono per una iniziale quantità di glucosio che eviti l'overfeeding. È consigliabile iniziare con un quantitativo tra i 150-200 g/die. Nei pazienti diabetici o in quelli anamnesticamente negativi ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi ≥ 120 mg/dL, si può iniziare con 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso o 0,15 unità se le glicemie sono superiori a 150 mg/dL. I soggetti obesi affetti da diabete tipo 2 possono aver bisogno anche di 0,2 unità di insulina ogni 1 grammo di glucosio mentre i diabetici di tipo 1, magri, di 0,5 unità ogni 1 grammo di glucosio. Se nelle 24 h le glicemie sono troppo alte (superiori a 144 mg/dL), possono essere fatti aggiustamenti infondendo una quota maggiore di insulina regolare pari a 0,05 unità per ogni grammo di glucosio^(31, 34). 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 è consigliabile l'utilizzo di set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che indichino approssimativamente valori ml/ora; prima di iniziare l'infusione, è bene far scorrere 40 cc della soluzione salina addizionata con insulina velocemente, in modo da evitare l'adesione dell'insulina stessa alla parete del deflussore. Nel paziente stabilizzato che pratica NP con pompa peristaltica, può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione, sottocutaneo⁽¹⁾. L'industria farmaceutica, che fornisce sacche a tre comparti "all in one", consiglia che le aggiunte alla sacca siano eseguite in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare. In pratica possono essere miscelati solo prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata. I valori massimi di compatibilità riportati e documentati nelle schede tecniche riguardano esclusivamente oligoelementi, vitamine ed elettroliti. L'industria, a richiesta, mette a disposizione dati relativi ad altri componenti. Per quanto riguarda l'insulina solo l'insulina regolare umana è compatibile con le formulazioni per nutrizione parenterale; le altre insuline tipo NPH, ultralenta, lenta, lispro, aspart e glargine non sono compatibili⁽⁹⁾. Non deve essere aggiunta alcuna specialità medicinale o sostanza alla sacca senza averne prima verificato la compatibilità con la miscela dei tre componenti e la stabilità della preparazione risultante.
- 5) Adeguamento Insulinico:** l'iperglicemia nel paziente che pratica NA o che è candidato alla nutrizione artificiale può essere corretta utilizzando nei casi estremi e a giudizio del medico protocolli di infusione insulinica intensiva simili a quello di seguito descritto. Nella Tabella n. 2 sono indicati i quantitativi di insulina pronta (regolare o analogo rapido sottocute) da infondere inizialmente.

Tab. n. 2

Glicemia mg/dL	111-144	145-200	201-250	251-300	301-350	351-400	>400
Bolo insulina R ev o analogo rapido sc	No	2 U	4 U	6 U	8 U	10 U	Intervento medico specifico
Infusione insulina R	2 U/h	2 U/h	2 U/h	4 U/h	4 U/h	4 U/h	Intervento medico specifico

Nella Tabella n. 3 sono indicati gli aggiustamenti da praticare ogni ora a seconda dei valori glicemici rilevati. La finalità è quella di raggiungere un controllo glicemico accettabile (111-140 mg/dL). Tre rilevazioni consecutive di questo tipo permettono la cessazione del trattamento insulinico intensivo, perchè indicative di un adeguato controllo glicometabolico. I livelli glicemici vengono monitorati ogni 2 ore previo stix.

Tab. n. 3

Glicemia	Infusione insulina utilizzata					
	1-3 U/h	4U/h	7-9U/h	10-12U/h	13-16U/h	>16U/h
81-110 mg/dL	Riduci di 1U/h	Riduci di 2U/h	Riduci di 3U/h	Riduci di 5U/h	Riduci di 7U/h	Riduci di 8U/h
111-144 mg/dL	=	=	=	=	=	=
145-220 mg/dL	Aumenta di 1U/h	Aumenta di 2U/h	Aumenta di 2U/h	Aumenta di 3U/h	Aumenta di 3U/h	Intervento medico specifico
221-300 mg/dL	Aumenta di 3U/h	Aumenta di 3U/h	Aumenta di 5U/h	Aumenta di 5U/h	Aumenta di 5U/h	Intervento medico specifico
301-400 mg/dL	Aumenta di 5U/h	Aumenta di 5U/h	Aumenta di 8U/h	Aumenta di 8U/h	Aumenta di 8U/h	Intervento medico specifico

In letteratura sono presenti anche schemi più complessi a cui si può fare riferimento⁽²⁶⁾. L'iperglicemia occasionale può essere corretta anche con analoghi ad azione rapida (lispro, aspart). Nei casi in cui venga utilizzata insulina glargine in NE, un buon controllo glicometabolico può essere ricercato impiegando algoritmi simili a quello recentemente pubblicato da Ridde⁽³⁵⁾ (tabella n. 4). Nei pazienti in NE ciclica, che prevede un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, trattati con insulina NPH, una piccola dose di insulina regolare è in grado di contenere le iperglicemie iniziali. In caso di iperglicemie nel corso di NPT è assolutamente sconsigliabile manomettere le sacche del commercio ed utilizzare push insulinici al di fuori di algoritmi condivisi dal team. Molti studi hanno dimostrato che la tolleranza alle alte dosi di glucosio infuse migliora con il tempo per cui la quantità totale di insulina necessaria giornalmente potrebbe ridursi⁽¹⁾.

Tab. n. 4

Glicemia iniziale	Incremento insulinico
≥ 180 mg/dL	6-8 U.I.
140-180 mg/dL	4-6 U.I.
120-140 mg/dL	2-4 U.I.
100-120 mg/dL	0-2 U.I.

RACCOMANDAZIONI PRATICHE

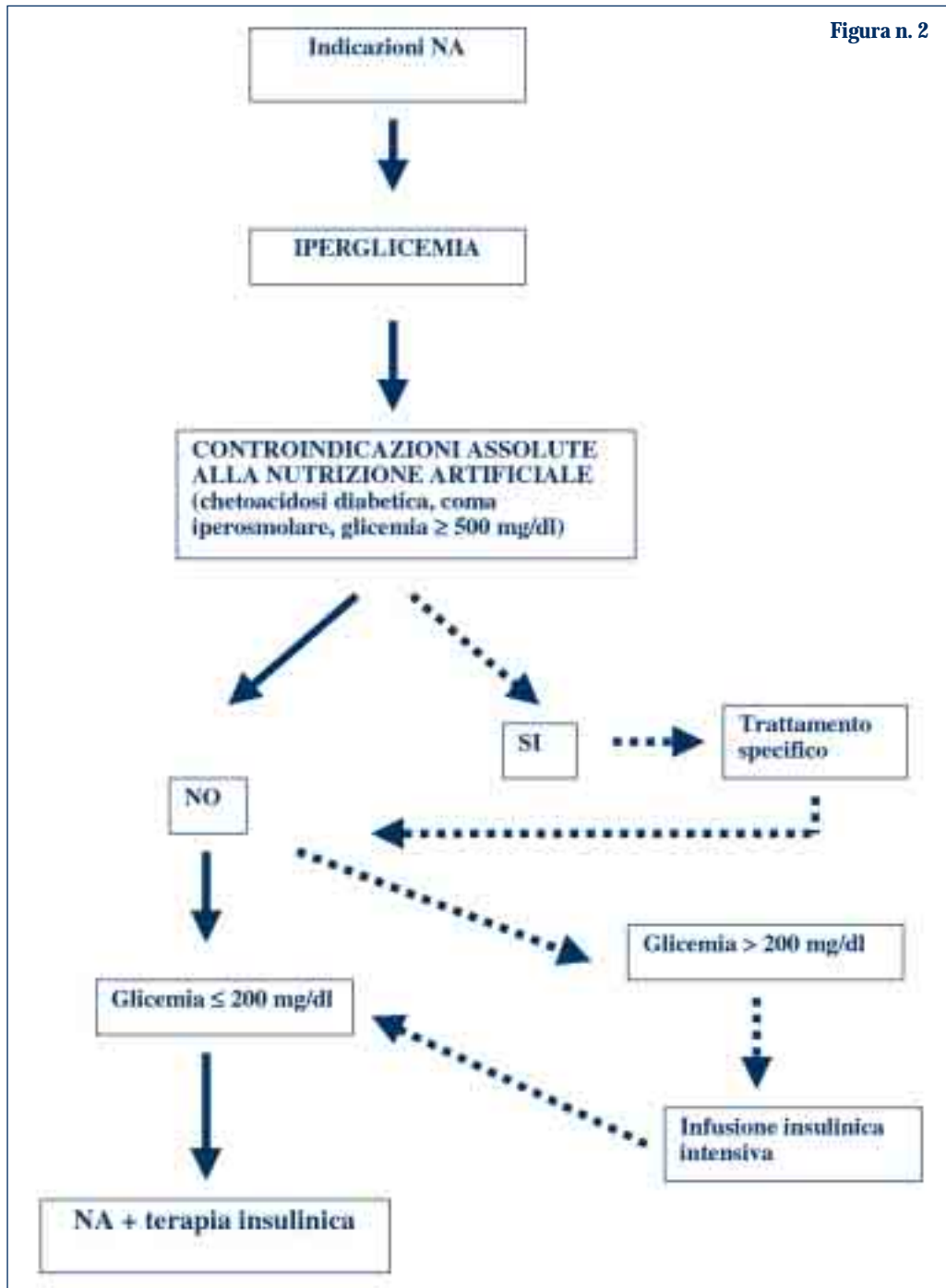
Presupposti

- A) L'iperglicemia è presente nella maggior parte dei pazienti critici, anche in quelli senza una storia clinica di diabete.
- B) L'iperglicemia può essere considerata un fattore di rischio per mortalità indipendente nei pazienti senza una precedente diagnosi di diabete.
- C) Il miglioramento del controllo glicometabolico riduce la prevalenza delle complicanze infettive in particolare e delle morbidità in generale dei diabetici ricoverati.

Raccomandazioni

- D) Il paziente candidato alla nutrizione artificiale 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.
- E) Ogni centro che pratica nutrizione artificiale deve utilizzare parametri standardizzati di buon controllo glicometabolico. Può essere utilizzata la definizione di controllo glicemico in sei livelli proposta da Finney.
- F) È auspicabile che ogni centro utilizzi un protocollo standardizzato intensivo di infusione insulinica.
- G) La NA va iniziata, di norma, solo quando la glicemia è ≤ 200 mg/dL in assenza di chetonuria o complicanze come disidratazione o iperosmolarità. Nei pazienti con precedente diagnosi di diabete, il limite di 200 mg/dL non è considerato assoluto.
- H) La NE del diabetico può utilizzare diete formula patologia specifiche.
- I) Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE.
- J) In caso di NE ciclica che preveda un tempo di 10-12 ore, come quella notturna, è utilizzabile insulina NPH con una piccola dose di insulina regolare in aggiunta.
- K) La somministrazione a basso flusso continuo delle miscele della NE è preferibile anche nei pazienti con iperglicemia e in questo caso può essere utilizzato un analogo lento sottocute (glargine).
- L) 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.
- M) È assolutamente sconsigliabile manomettere le sacche del commercio e miscelarle con prodotti privi di comprovata compatibilità.
- N) 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.
- O) Nel paziente in NPT stabilizzato che utilizza una pompa peristaltica per 24 h può essere utilizzato un analogo insulinico a curva piatta (glargine) sottocute.
- P) L'iperglicemia occasionale può essere corretta con analoghi ad azione rapida (lispro, aspart) sottocute.

Figura n. 2



BIBLIOGRAFIA

1. McCowen KC, Bistrrian BR: Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 235-244.
2. Clement S, Braithwaite S S, Ahmann A, Smith E P, Schafer R G, Hirsch I B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27:553-91
3. Tierney E: Data from the National Hospital Discharge Survey database 2000. center for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, Atlanta, GA, 2003. Personal Communication.
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. Associazione Medici Diabetologi: Rapporto Sociale Diabete 2003. Pacini Editore, Ottobre 2003
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, vervaest C, Bruynincks F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferditande P, Lauwers P., Buillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345: 1359-67.
7. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002; S5: 95-7
8. Isaacs JW, Millikan WJ, Stackhouse J, hersh T, Rudman D: Parenteral nutrition of adults with 900, milliosmolar solution via peripheral vein. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 552-9
9. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Peterson C, Sacks G, Seres D, Guenter P. Safe Practice for Parenteral Nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004; 28 (6): S39-S70.
10. Neha R Parekh, Ezra Steger: Percentage of Weight Loss as a Predictor of Surgical Risk: From the Time of Hiram Studley to Today. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19:471-6.
11. Studley HO: Percentage of Weight Loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936; 106: 458-460.
12. Bessey. Post traumatic skeletal muscle proteolysis: the role of the hormonal environment. *World J Surg* 1989; 13: 465-470.
13. Torun B, Cherv F. Protein-energy malnutrition. In:Shels M, ed *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia, Pa: Lea and Felugan; 1994:950.
14. Wernerman J, Brandt R, Strandell T. The effect of stress hormones on the interorgan flux of amino acids and concentration of free amino acids in skeletal muscle. *Clin Nutr* 1985; 4: 207-216.

15. Wolfe R. An integrated analysis of glucose, fat and protein metabolism in severely traumatized patients. *Ann Surg* 1989; 209 : 63-72.
16. Darcy Putz: Insulin Glargine in continuous enteric tube feeding. *Diabetes Care* 2002; 25:1889-90
17. Mesooten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, van den Berghe G: Contribution of circulating lipids to improved outcome of critical illness by glyce-mic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 219-26
18. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA: Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151-67.
19. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Timberg JP, Kurzahls L : Pharmacocinetics of 125-labeled insulin glargine (HOE 901) in healty men : comparision with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *DiabetesCare* 2000; 23: 813-9.
20. Hirsch IB: Drug therapy: Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83
21. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
22. Bihil G: Use of glargine in diabetics in the intensive care unit. *Medscape Critical care*, 471858 print.
23. VannoZZi G, Leandro G: Lineamenti di dietoterapia e nutrizione clinica. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma 1998.
24. Bhatia V, Wilding GE, Dhindsa G, Bhatia R, Garg RK, Bonner AJ, Dhindsa S: Association of poor glycemic control with prolonged hospital stay in patients with diabetes admitted with exacerbation of congestive heart failure. *Endocr Pract* 2005; 10: 467-71.
25. Dandona P, Aljada A, Bandyopadyhay A: The potential therapeutic role of insulin im acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 516-9
26. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Diziura JD, Inzucchi SE: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7.
27. Boord JB, Grabier AL, Christman JW, Powerrs AC: Practical management of diabe-tes in critically ill patients. *Am J respir Crit Care Med* 2001, 164: 1763-67
28. Guidelines for the Definition of Intensivits and the Practice of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1992; 20. 540-2.
29. Malberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin

- L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (Digami study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57-65, 1995
30. Malber K, Digami Study Group: Prospective randomised study of intensiv insulin treatment on long-termsurvival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 314:1512-1515, 1997
 31. Byrum D: Hyperglycemia Management in the Intensive Care Unit. *Critical Care Nurse* 2004; 24 (2)
 32. Del Tosto S, Mirri E, Paolini B, Vendetti AL, Palazzi M, Mattei R, Fatati G: L'insulina glargine in nutrizione artificiale: protocollo Terni- Glargine 1. *ADI Magazine* 2004; 4: 492.
 33. Scholtz HE: Equipotency of insulin glargine and regular human insulin on glucose disposal in healty subjects followwing intravenous infusions. *Acta Diabetol* 2003; 290. 2041-7.
 34. Mc Mahon M: Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19:120-8
 35. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: The treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-6.