



Terapia insulinica nella nutrizione artificiale

Giuseppe Marelli

Dichiaro sotto la mia responsabilità che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Lilly
- Novo Nordisk
- Neopharmed Gentili
- Lifescan
- Roche
- Abbott

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ugo Perini', is positioned to the right of the list of companies.

L'iperglicemia

nei pazienti ricoverati è un importante fattore prognostico sfavorevole nei diabetici, ma soprattutto nei non diabetici



Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals

Hyperglycemia e outcomes nei pazienti ospedalizzati

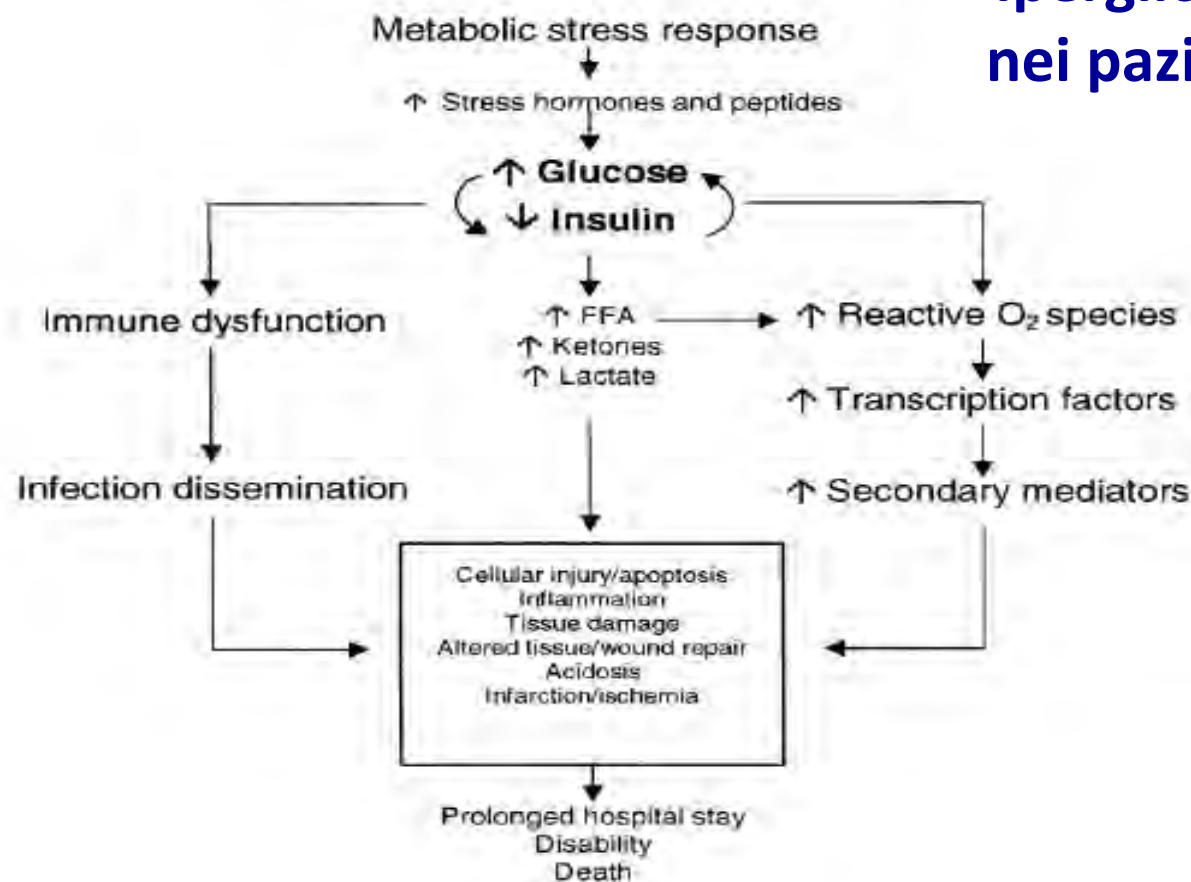


Figure 1—Link between hyperglycemia and poor hospital outcomes. Hyperglycemia and relative insulin deficiency caused by metabolic stress triggers immune dysfunction, release of fuel substrates, and other mediators such as ROS. Tissue and organ injury occur via the combined insults of infection, direct fuel-mediated injury, and oxidative stress and other downstream mediators. See text for details.

Lowering Glucose to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes in a Critical Care Setting

Antonio Ceriello, MD,* Stuart W. Zarich, MD,† Roberto Testa, MD‡
Coventry, United Kingdom; Bridgeport, Connecticut; and Ancona, Italy

cemia has been linked both to increased early and to increased late mortality. Intensive glucose control in the hospital lowers the risk of mortality in critically ill patients. Clinical trials suggest that intensive glucose control lowers CV risk and clearly lowers the risk of renal disease. Standardized protocols are necessary that effectively achieve and maintain glucose levels within a given range and with minimal risk of hypoglycemia. Clear evidence to date shows that protocols using GIK therapy do not control glucose levels and do not lower mortality.

Lowering Glucose to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes in a Critical Care Setting

Antonio Ceriello, MD,* Stuart W. Zarich, MD,† Roberto Testa, MD‡
Coventry, United Kingdom; Bridgeport, Connecticut; and Ancona, Italy

...cemia has been linked both to increased late mortality. Intensive glucose control in the hospital lowers the risk of mortality in critically ill patients. Clinical trials suggest that intensive glucose control lowers CV risk and clearly lowers the risk of renal disease. Standardized protocols are necessary that effectively achieve and maintain glucose levels within a given range and with minimal risk of hypoglycemia. Clear evidence to date shows that protocols using GIK therapy do not control glucose levels and do not lower mortality.

..minimal risk of hypoglycemia

Infatti

non solo l'iperglicemia,
ma anche l'ipoglicemia
si associa ad una prognosi
peggiore

Il trattamento dell'iperglicemia in Ospedale



L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero. La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.
**(Livello della prova VI,
Forza della Raccomandazione B)**

Il trattamento dell'iperglicemia in Ospedale



La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato. Questo schema può essere integrato da un algoritmo di correzione basato sulla glicemia al momento dell'iniezione.

Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (*sliding scale*) deve essere abbandonato.

**(Livello della prova IV,
Forza della raccomandazione B)**

Il trattamento dell'iperglicemia in Ospedale



In pazienti critici e/o che non si alimentano per os, nel periodo perioperatorio e in situazioni di grave instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere effettuata in infusione venosa continua, applicando algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici e validati nel contesto di applicazione.
**(Livello della prova VI,
Forza della raccomandazione B)**

Benefici della terapia insulinica

Tipo di studio

Metanalisi di 35 studi (RCT) - 8748 pazienti in diverse situazioni cliniche trattati con terapia insulinica

Outcome primario

Mortalità a breve termine (in ospedale o 30 giorni dopo la dimissione)

Livello di Evidenza

1

Conclusioni

La terapia insulinica iniziata in ospedale in pazienti critici ha effetti positivi sulla mortalità a breve termine anche in diversi contesti clinici (riduzione del 15%) e nei pazienti diabetici

“La nutrizione artificiale è comunemente considerata una delle principali cause di iperglicemia nei pazienti ricoverati.”

Hyperglycemia Is Associated With Adverse Outcomes in Patients Receiving Total Parenteral Nutrition

N. WAH CHEUNG, PHD¹
BRETT NAPIER, MBBS¹

CATHY ZACCARIA, RN²
JOHN P. FLETCHER, MD²

Diabetes Care 28:2367–2371, 2005

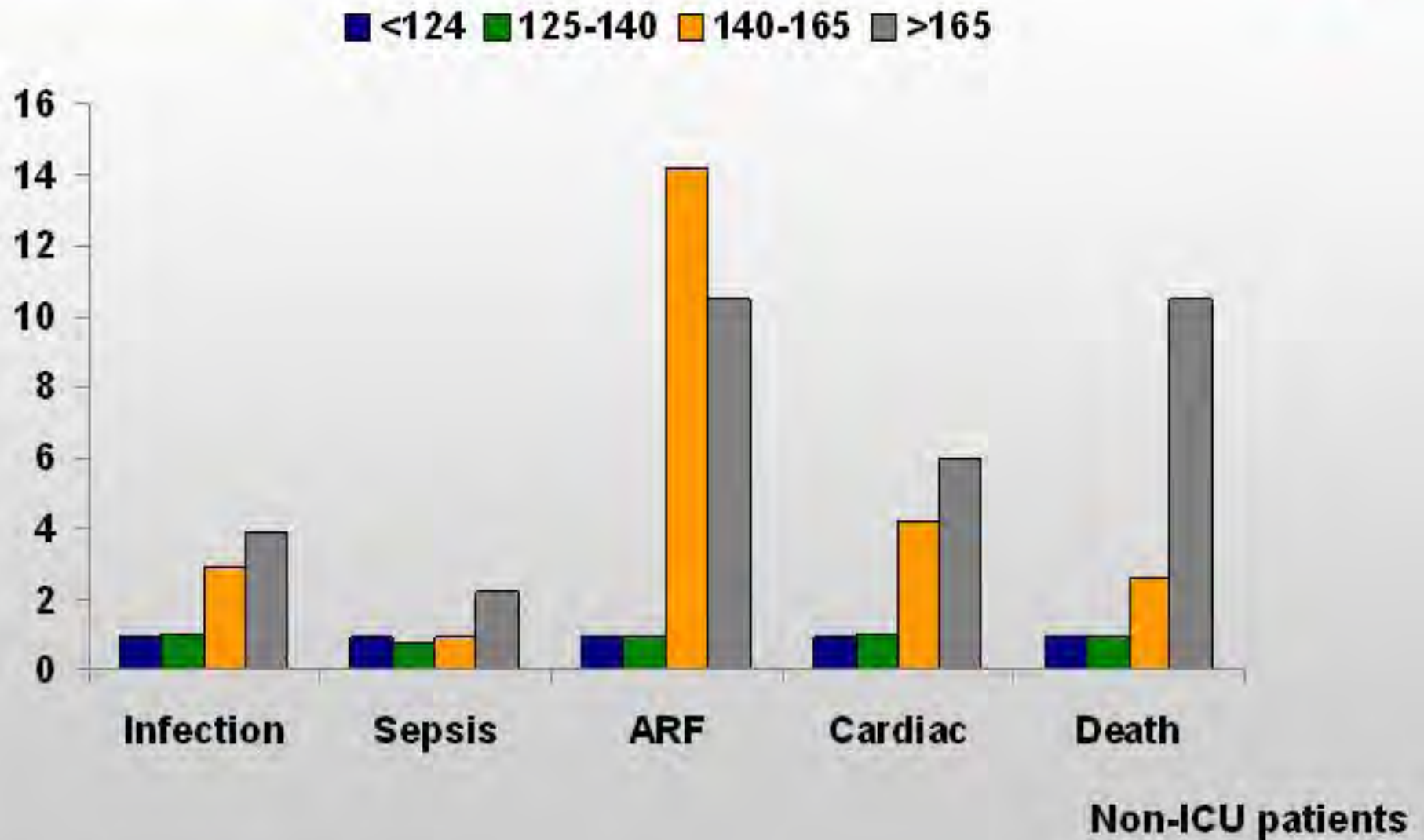
Table 2—Risk of complication by blood glucose level quartile after adjusting for age, sex, and presence of preexisting diabetes

	<6.9 mmol/l (OR)	6.9–7.8 mmol/l		7.9–9.1 mmol/l		>9.1 mmol/l	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Any infection	1	1.3 (0.4–4.2)	0.71	2.8 (0.9–8.8)	0.08	3.9 (1.2–12.0)	0.02
Septicemia	1	0.8 (0.2–3.6)	0.73	1.0 (0.2–4.5)	1.0	2.5 (0.7–9.3)	0.17
Acute renal failure	—	1	—	14.8 (1.7–129.1)	0.02	10.9 (1.2–98.1)	0.03
Cardiac complications	1	1.1 (0.1–18.7)	1.0	4.9 (0.5–47.4)	0.17	6.2 (0.7–57.8)	0.11
Death	1	1.0 (0.1–8.0)	1.0	3.4 (0.6–19.9)	0.18	10.9 (2.0–60.5)	<0.01
Any complication	1	1.2 (0.4–3.8)	0.76	4.1 (1.4–12.4)	0.01	4.3 (1.4–13.1)	<0.01

Data determined by stepwise logistic regression analysis. ORs are expressed using blood glucose ≤ 6.9 mmol/l as a reference category. Because there were no cases of acute renal failure in the lowest quartile of blood glucose, the combined blood glucose groups <6.9 and 6.9 – 7.8 mmol/l were used as the reference category.

CONCLUSIONS — Hyperglycemia is a predictor of poor outcomes in patients receiving TPN. The confirmation of a relation between blood glucose levels and adverse outcomes provides support for tight glycaemic control in these patients.

Adverse Effects of Hyperglycemia in Hospitalized Patients Receiving TPN



Hyperglycemia During Total Parenteral Nutrition

An important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients

CONCLUSIONS — Hyperglycemia is associated with increased hospital complications and mortality in patients receiving TPN.

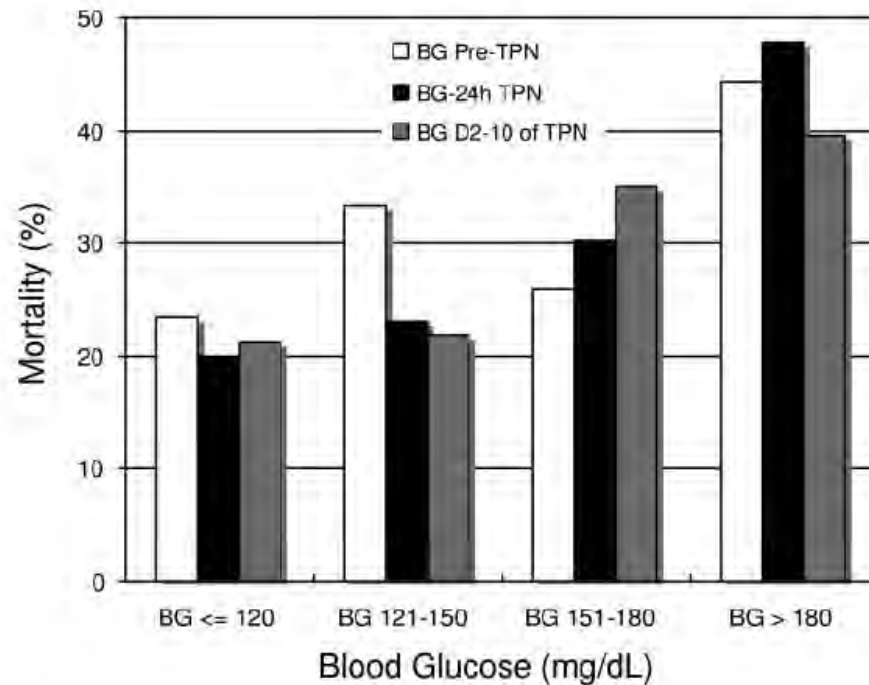


Figure 1—Mean blood glucose (BG) levels and mortality rate. □, blood glucose levels pre-TPN (BG Pre-TPN), $P = 0.167$. ■, blood glucose levels within 24 hours of TPN (BG-24h TPN), $P = 0.004$. ▒, blood glucose levels during days 2–10 of TPN (BG D2–10 of TPN), $P = 0.060$.

Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals

2004

SPECIAL SITUATIONS: ENTERAL FEEDING

There are no clinical trial data examining different strategies of insulin replacement for this population.

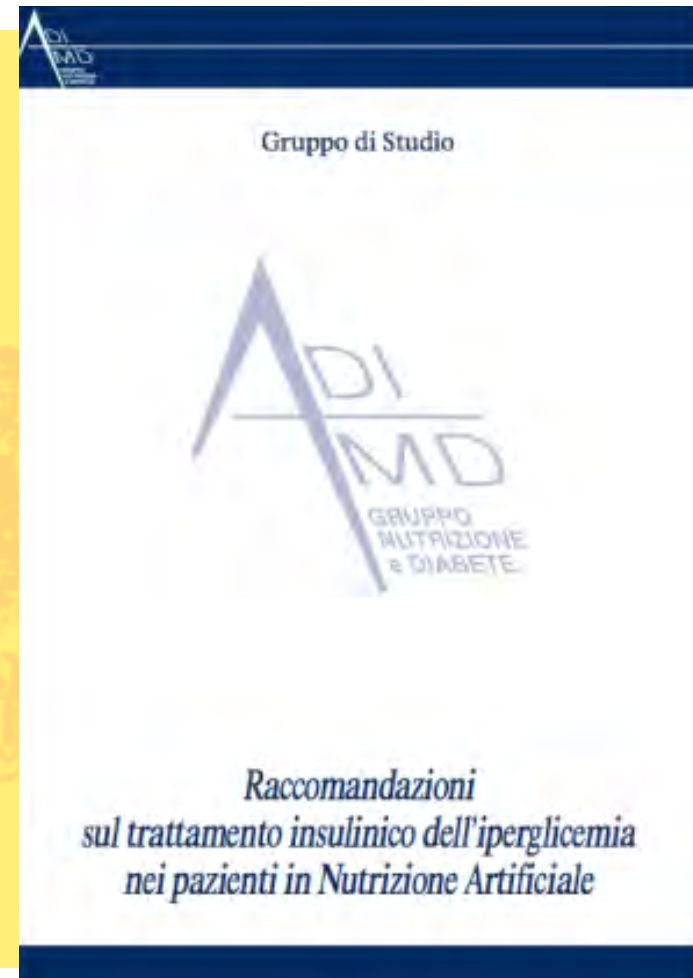
For intermittent enteral feedings such as nocturnal tube feeding, NPH insulin, usually with a small dose of regular insulin, works well.

The NPH insulin provides basal insulin coverage, while the regular insulin is administered before each tube feeding to control postprandial glucose levels.

Continuous feeding may be managed by several different strategies; again, however, there are no data that have examined these management strategies.

Nutrizione Artificiale

- Iniziare possibilmente con valori di glicemia $<200\text{mg/dl}$
- Non superare, per lo meno inizialmente, i 150-200 g/die di glucosio per evitare l'overfeeding
- Normopeso: iniziare con 0.1UI di insulina ev per grammo di glucosio (0.15UI se glicemia >150); variazioni successive di 0.05UI/g di glucosio



Basal Versus Sliding-Scale Regular Insulin in Hospitalized Patients With Hyperglycemia During Enteral Nutrition Therapy

Guillermo E. Umpierrez – Diabetes Care April 2009

Few studies have focused on the optimal management of hyperglycemia during enteral nutrition therapy.

Several clinical Reviews and small uncontrolled studies recommend a **variety of subcutaneous regimens including the administration of regular insulin (every 4–6 h), NPH insulin (every 8–12 h), or once- or twice- daily insulin glargine .**

Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy

A randomized controlled clinical trial

2009

Although several subcutaneous insulin regimens are proposed for managing patients during ENT in noncritical care units, there are no studies comparing these strategies (Clement 2004)

This is the first randomized study comparing subcutaneous insulin regimens in non-critically ill inpatients with diabetes receiving ENT :

- Sliding-scale regular insulin administered every 4-6 h with the addition of NPH for persistent hyperglycemia (SSRI) (n=25)
- Insulin glargine (n=25)

Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy

MARY T. KORYTKOWSKI *Diabetes Care*
32:594–596, 2009

A randomized controlled clinical trial

Table 1—Clinical data for glargine and SSRI groups

	Glargine	SSRI	P
n	25	25	
Glycemic data			
Entry glucose (mmol/l)	9.8 ± 2.7	9.9 ± 2.7	
Study day 1	9.6 ± 2.3	9.6 ± 2.5	0.59
Study day 2	9.7 ± 2.6	9.2 ± 2.3	0.52
Study day 3	9.6 ± 2.3	9.2 ± 2.4	0.57
Study day 4	9.4 ± 2.1	9.3 ± 2.4	0.98
Study day 5	8.8 ± 1.8	9.1 ± 1.9	0.66
Study day 6	8.6 ± 1.4	8.4 ± 1.6	0.62
Study day 7	8.8 ± 1.8	7.8 ± 1.3	0.27
Study day 8	7.8 ± 1.8	8.0 ± 1.4	0.48
Mean study glucose (mmol/l)	9.1 ± 1.6	8.9 ± 1.6	0.71
Mean peak glucose (mmol/l)	11.4 ± 2.7	11.5 ± 2.9	0.95
Mean nadir glucose (mmol/l)	6.9 ± 1.6	6.7 ± 1.2	0.51
Hypoglycemia			
Patient days	2.7	4.8	0.34
Blood glucose measures	1.3	1.1	0.35
Insulin			
Total daily dose (units)	27.2 ± 20.5	27.0 ± 28.5	0.33

Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy

A randomized controlled clinical trial

2009

Mean daily blood glucose as well as mean daily peak and nadir blood glucose values were similar in the SSRI and glargine groups.

In the SSRI group, 13 of 25 patients (52%) remained on regular insulin alone with blood glucose within the target range and 12 patients (48%) required the addition of NPH insulin twice daily because of persistent hyperglycemia during the hospital stay.

Patients who failed SSRI treatment and required the addition of NPH insulin had a higher mean baseline blood glucose level (203 vs. 150 mg/dl) and were more likely to have a previous history of diabetes (67 vs. 46%)

Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy

A randomized controlled clinical trial

2009

The study by Korytkowski et al. provides important clinical information.

First, this study indicates that similar levels of glycemic control were achieved in the SSRI and glargine groups.

Treatment with SSRI alone was effective in maintaining glycemic control in about two-thirds of nondiabetic patients with mild hyperglycemia; however, two-thirds of patients with a history of diabetes in the SSRI group required the addition of NPH insulin twice daily because of persistent hyperglycemia.

Insulin Therapy and Glycemic Control in Hospitalized Patients With Diabetes During Enteral Nutrition Therapy

A randomized controlled clinical trial

2009

Second, in patients with known diabetes, early treatment with basal insulin glargine or with NPH insulin is effective and safe and should be preferred over SSRI alone in the management of hyperglycemia during enteral nutrition therapy.

Finally, the results of this study indicate that implementing standardized nutritional support orders together with basal insulin order sets are key interventions that might reduce complications associated with severe hyperglycemia and hypoglycemia in hospitalized patients.

*Gruppo di Studio ADI-AMD: Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale.
Revisione 2009*



**Giuseppe Fatati, Fiorenzo Cortinovis, Lucia Fontana,
Sergio Leotta, Giuseppe Marelli, Eva Mirri, Mario Parillo,
Marco Tagliaferri, Franco Tomasi, Claudio Tubili**

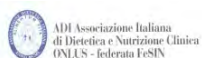
04.03.2009

Indice

1) <i>Presentazione:</i>	pag	2
2) <i>Indicazioni alla NA</i>	pag	6
3) <i>Nutrizione artificiale e iperglicemia (nutrizione parenterale vs nutrizione enterale: l'effetto incretinico)</i>	pag	8
4) <i>Gli obiettivi del controllo glicometabolico in corso di nutrizione artificiale e i rischi dell'ipoglicemia</i>	pag	10
5) <i>Quando e come iniziare la nutrizione artificiale</i>	pag	15
6) <i>Utilizzo di formule patologia specifiche in Nutrizione Enterale</i>	pag	17
7) <i>Nutrizione Enterale (NE) e Trattamento Insulinico</i>	pag	19
8) <i>Nutrizione Parenterale e Trattamento Insulinico</i>	pag	21
9) <i>Passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a sottocute nei pazienti in nutrizione artificiale</i>	pag	23

Appendice:

1) <i>problematiche farmaceutiche</i>	pag	26
2) <i>etica in NA (Documento ADI)</i>	pag	28



Raccomandazioni sul trattamento insulinico in Nutrizione Artificiale

Giuseppe Fatati - Fiorenzo Cortinovis - Lucia Fontana
Sergio Leotta - Giuseppe Marelli - Eva Mirri - Mario Parillo
Marco Tagliaferri - Franco Tomasi - Claudio Tubili



NUTRIZIONE ENTERALE E TRATTAMENTO INSULINICO

- R:** Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE. Livello di Prova V, Forza B
- R:** Se le miscele per NE vengono somministrate in continuo può essere utilizzato un analogo a lunga durata d'azione sottocute per correggere l'iperglicemia. Livello di Prova V, Forza B
- R:** 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 insulina rapida. Livello di Prova V, Forza B
- R:** Se si utilizza una metodica intermittente deve essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus. Livello di Prova V, Forza B
- K:** La somministrazione in continuo a basso flusso delle miscele per la NE è preferibile anche nelle persone con iperglicemia.

NUTRIZIONE PARENTERALE E TRATTAMENTO INSULINICO

- R:** La NP va iniziata con un quantitativo di glucosio non inferiore a 100-150 g/die utilizzando 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso. Livello di prova V, Forza B
- R:** Il fabbisogno insulinico va stabilito in base alle caratteristiche cliniche e glicometaboliche del soggetto. Livello di prova V, Forza B
- R:** Nel soggetto in NPT stabilizzato che utilizza una pompa peristaltica per 24 h può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute. Livello di prova V, Forza B
- K:** Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.
- K:** Le aggiunte alla sacca devono essere eseguite in condizione di asepsi.
- K:** Possono essere miscelati solo prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata.

Nutrizione enterale (NE) e trattamento insulinico

Raccomandazione 1

**Il trattamento insulinico deve essere scelto in relazione alle modalità di somministrazione della NE.
(Livello di Prova V, Forza della raccomandazione B)**

Il trattamento insulinico è in relazione alle modalità con cui viene effettuata la NE

Raccomandazione 2

Se le miscele per NE vengono somministrate in continuo può essere utilizzato un analogo a lunga durata d'azione sottocute per correggere l'iperglicemia.
(Livello di Prova V, Forza della raccomandazione B)

Nutrizione 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.

Raccomandazione 3

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 insulina rapida. (Livello di Prova V, Forza della raccomandazione B)

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 insulina rapida.

In alternativa possono essere utilizzati analoghi lenti.

Alcuni soggetti potrebbero trarre beneficio dalle premiscelate .

Raccomandazione 4

Se si utilizza una metodica intermittente deve essere utilizzato uno schema insulinico con boli o basal bolus. (Livello di Prova V, Forza della raccomandazione B)

Se si utilizza una metodica 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 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

Nutrizione Enterale

- NE intermittente notturna (10-12h)
 - Insulina intermedia (NPH, NPL) o bifasica con 25-30% di analogo rapido
- NE intermittente in tre “pasti”
 - Insulina pronta o analogo rapido o bifasica 70/30 in schema multiiniettivo
- NE continua a basso flusso (mediante pompa peristaltica)
 - Insulina basale con analogo a curva piatta

Nutrizione parenterale (NP) e trattamento insulinico

Raccomandazione 1

**La NP va iniziata con un quantitativo di glucosio non inferiore a 100-150 g/die utilizzando 0,1 unità di insulina per grammo di glucosio infuso.
(Livello di prova V, Forza della raccomandazione B)**

Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.

I dati della letteratura relativi alla nutrizione parenterale depongono per l'infusione iniziale di una quantità di glucosio che eviti l'overfeeding. E' consigliabile iniziare con un quantitativo non inferiore a 100-150 g/die ed in rapporto al compenso glicemico si può aumentare l'apporto di glucosio di 50 g/die.

Raccomandazione 2

Il fabbisogno insulinico va stabilito in base alle caratteristiche cliniche e glicometaboliche del soggetto. (Livello di prova V, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con anamnesi negativa di diabete ma che abbiano presentato due valori glicemici consecutivi >120 mg/dL, e in quelli diabetici, si può iniziare con 0,1 unità di insulina per g di glucosio infuso 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 quelle con diabete tipo 1 e magre il fabbisogno insulinico può ridursi fino al valore di 0,5 unità per ogni g di glucosio.

Se nelle 24 h le glicemie non sono a target, possono essere fatti aggiustamenti infondendo una quota maggiore di insulina regolare pari a 0,05 unità per ogni g di glucosio

Raccomandazione 3

**Nel soggetto in NP stabilizzato che utilizza una pompa peristaltica per 24 h può essere utilizzato un analogo insulinico a lunga durata di azione sottocute.
(Livello di prova V, Forza della raccomandazione B)**

Use of insulin glargine in patients with hyperglycemia receiving artificial nutrition.

Fatati G et AL. Acta Diabetol 2005; 42: 182-86

Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, Azienda Ospedale SM, Terni

Purpose of the study: To verify whether it is possible to use insulin glargine (Lantus) subcutaneously in patients receiving artificial nutrition (AN) and if the analogue is capable of obtaining and maintaining good glycemic control without inducing hypoglycemia.

25 patients receiving artificial nutrition, diagnosed diabetics and non-diabetics, who had previously been prescribed traditional insulin therapy. All were to be given subcutaneous insulin glargine at a dosage equal to the average of insulin/day administered in the preceding days spent receiving AN.

Conclusions

This study confirms the possibility of using insulin glargine in patients receiving artificial nutrition with hyperglycemia regardless of the type of nutrition and whether or not the patient is diabetic.

Original article : *Clin Ter* 2006; 157:511-15

Insulin glargine in patients with severe hepato gastro enterology disease and hyperglycemia receveing parenteral nutrition

G.Fatati, et al.

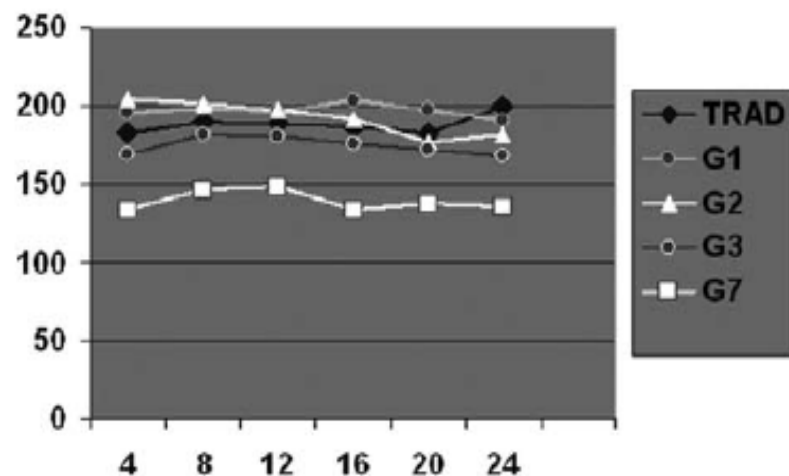


Fig. 1. Mean glycaemic values in TPN patients. Trad, mean 3 preceding days; G1, 1st day glargine; G2, 2nd day glargine; G3, 3rd day glargine; G7, 7th day glargine.

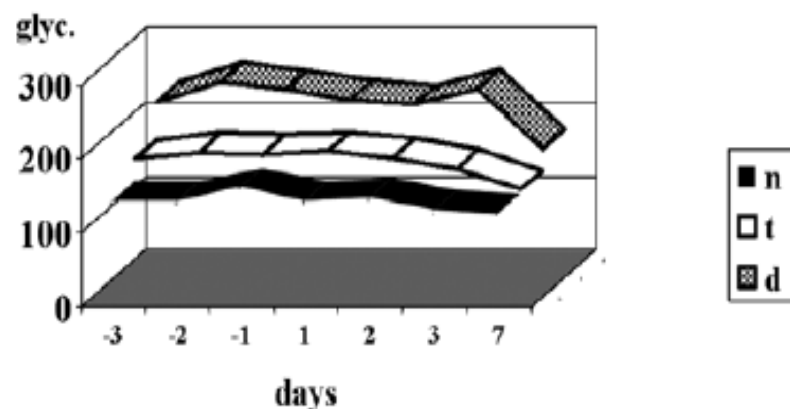


Fig. 2. Means of glycaemia values of all patients (t), non-diabetic (n) and diabetic (d).

Table 2. Statistical comparisons between mean values of blood glucose ("t" test, and Wilcoxon test in parenthesis for paired values); Trad, mean 3 preceding days; G1, 1st day glargine; G7, 7th day glargine

Comparison	All patients	Diabetic patients	Non diabetic patients
Trad, G1	No (No)	No (No)	No (No)
Trad, G7	p < 0,001 (p < 0,001)	p < 0,01 (p < 0,05)	p < 0,01 (p < 0,01)
G1, G7	p < 0,001 (p < 0,01)	p < 0,01 (p < 0,05)	p < 0,05 (p < 0,05)

Keywords

Le persone con diabete sottoposte a nutrizione parenterale possono facilmente andare incontro ad iperglicemia: è necessario adeguare il trattamento insulinico piuttosto che ridurre la nutrizione artificiale.

Le aggiunte alla sacca devono essere eseguite in condizione di asepsi.

Possono essere miscelati solo prodotti medicinali per i quali la compatibilità sia stata documentata.



*Un grande ringraziamento ai miei
genitori che mi hanno permesso di
arrivare fino a qui*

Grazie

Le linee guida SINPE 2002

- non specificano il tipo di trattamento insulinico consigliabile nella NE del diabetico.
- per la NP per il diabetico viene specificata che la dose minima da aggiungere sempre all'inizio dell'infusione nella sacca è di 1-1.5UI di insulina pronta ogni 10 gr di glucosio.
- se l'infusione nutrizionale avviene ogni 12-24 ore viene indicato l'utilizzo dell'insulina intermedia in 1 o 2 somministrazioni sc.